



VOL. XLVII ■ N° 201 ■ 3/2007

Boletín de Pediatria



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ergon

Boletín de Pediatria

VOL. XLVII ■ Nº 201 ■ 3/2007

www.boletindepediatria.org



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN
Miembro de la Asociación Española de Pediatría



Incluido en el Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

PRESIDENTE:

Félix Lorente Toledano

VICEPRESIDENTE POR ASTURIAS:

Julián Rodríguez Suárez

VICEPRESIDENTE POR CANTABRIA:

Horacio Paniagua Repetto

SECRETARIO:

Javier Pellegrini Belinchón

TESORERA:

Belén Fernández Colomer

PRESIDENTE DEL PATRONATO DE LA

FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES:

Alfredo Blanco Quirós

DIRECTOR DEL BOLETÍN:

Luis Miguel Rodríguez Fernández

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB:

David Pérez Solís

VOCALES:

SECCIÓN HOSPITALARIA:

Andrés Concha Torre

ATENCIÓN PRIMARIA:

Juan Carlos Silva Rico

CIRUGÍA PEDIÁTRICA:

Luis de Celis Villasana

ASTURIAS:

Venancio Martínez Suárez

ÁVILA:

Antonio Martín Sanz

BURGOS:

Javier Domínguez Vallejo

CANTABRIA:

Alberto Bercedo Sanz

LEÓN:

Blanca Herrero Mendoza

PALENCIA:

Susana Alberola López

SALAMANCA:

Antonio Gil Sánchez

SEGOVIA:

Santiago Calleja López

VALLADOLID:

Fernando Centeno Mafaz

ZAMORA:

Víctor Marugán Isabel

RESIDENTES:

ASTURIAS:

Francisco Álvarez Caro

CANTABRIA:

Elena Güemes Veguillas

CASTILLA-LEÓN:

Pablo Prieto Martos

COMITÉ EDITORIAL DEL BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

DIRECTOR FUNDADOR:

Ernesto Sánchez Villares[†]

DIRECTOR:

Luis Miguel Rodríguez Fernández

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Elena Burón (*Neonatología*)

Germán Castellano (*Medicina Pediátrica
y de la Adolescencia*)

Enrique García (*Investigación Básica*)

Santiago Lapeña (*Pediatria e Internet*)

Carlos Ochoa Sangrador (*Pediatria Basada
en la Evidencia*)

David Peláez Mata (*Cirugía Pediátrica*)

Marta Sánchez Jacob (*Pediatria Social*)

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Servicio de Pediatría. Hospital de León

Altos de Nava, s/n

24071 León

Tel.: 987 234 900 Ext.: 2252

e-mail: boletin@sccalp.org

EDICIÓN Y PUBLICIDAD

EDICIONES ERGON, SA.

C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

Tel. (91) 636 29 30. Fax (91) 636 29 31

e-mail: estudio@ergon.es http://www.ergon.es

Soporte Válido. Ref. SVR nº 23

ISSN: 0214-2597 Depósito legal: S-74-1960

©2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Algunos derechos reservados.

Sumario

EDITORIAL

- 209 El pediatra y las nuevas vacunas no incluidas en los calendarios "oficiales"
F. Martín-Torres

REVISIONES

- 213 Virus del papiloma humano y adolescencia
M.I. Hidalgo Vicario, G. Castellano Barca
- 219 Actualización en antibioterapia
M.E. Vázquez Fernández, M.R. Bachiller Luque, M.J. Vázquez Fernández, E. Pastor García, J.M. Eiros Bouza
- 228 Manifestaciones gastrointestinales de alergia alimentaria
C. Bousoño García, E. Ramos Polo, M. García González, E. Taborga Díaz, S. Jiménez Treviño, M. Crespo Hernández
- 237 Obesidad y respuesta inflamatoria
A. Blanco Quirós

ORIGINALES

- 250 Relación entre factores de riesgo y necesidad de reanimación en la sala de partos
M.J. Alonso Ballesteros, E. Burón Martínez, A. Pino Vázquez, P. Oyagüez Ugidos, B. Liras Muñoz, G. García Poblet
- 256 Factores de riesgo aterogénico en adolescentes de 9º Grado de una secundaria básica.
W. Llorente Rojo, Y. Rojas Ibáñez, I. Rojo Cásares, R. Lora Abreu

ARTÍCULO ESPECIAL

- 262 La enseñanza de la pediatría en la licenciatura de Medicina
Futuro de la enseñanza de la Pediatría en el pregrado
J. Ardura Fernández, J.C. Silva Rico, M.P. Aragón García

XXII CONGRESO NACIONAL DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA (OVIEDO, 1-4 NOVIEMBRE DE 2006)

CURSO PRECONGRESO: SEMIOLOGÍA NEFROLÓGICA

- 269 Hematuria
F.A. Ordóñez Álvarez
- 271 Proteinuria
M. Antón Gamero
- 274 Función renal
L.M. Rodríguez Fernández
- 278 Biopsia renal en pediatría
A. Fernández Escribano

ACCESO LIBRE A LA INFORMACIÓN CIENTÍFICA

- 284 Limitaciones de la procalcitonina como marcador único de sepsis neonatal de origen nosocomial
J.B. López Sastre, D. Pérez Solís, V. Roqués Serradilla, B. Fernández Colomer, G.D. Coto Cotallo, X. Krauel Vidal, E. Narbona López, M. García del Río, M. Sánchez Luna, C. de Alba Romero, M. Moro Serrano, A. Urbón Artero, E. Álvaro Iglesias, Á. Coto Lavín, E. Martínez Vilalta, B. Jiménez Cobos
- 292 IN MEMORIAM
- 294 CRÍTICA DE LIBROS
- 295 NOTICARIO

Summary

EDITORIAL

- 209 Pediatrics and new vaccines not included in the "official" calendars
F. Martínón-Torres

REVIEWS

- 213 Human papillomavirus and adolescence
M.I. Hidalgo Vicario, G. Castellano Barca
- 219 Up-dates in antibiotic treatment
*M.E. Vázquez Fernández, M.R. Bachiller Luque, M.J. Vázquez Fernández,
E. Pastor García, J.M. Eiros Bouza*
- 228 Gastrointestinal semiology in alimentary allergy
*C. Bousoño García, E. Ramos Polo, M. García González, E. Taborga Díaz, S. Jiménez Treviño,
M. Crespo Hernández*
- 237 Obesity and inflammatory response
A. Blanco Quirós

ORIGINALS

- 250 Relationship between risk factors and need for delivery room resuscitation
*M.J. Alonso Ballesteros, E. Burón Martínez, A. Pino Vázquez, P. Oyagüez Ugidos,
B. Liras Muñoz, G. García Poblet*
- 256 Atherogenic risk factors in adolescents in the last course of Junior High School
W. Llorente Rojo, Y. Rojas Ibáñez, I. Rojo Cásares, R. Lora Abreu

SPECIAL ARTICLE

- 262 Teaching of pediatrics in medical school studies
The future of the pediatric education at undergraduate level
J. Ardura Fernández, J.C. Silva Rico, M.P. Aragón García

XXII NATIONAL CONGRESS OF PEDIATRIC NEPHROLOGY (OVIEDO, NOVEMBER 1-4, 2006) PRE-CONGRESS COURSE: NEPHROLOGICAL SEMIOLOGY

- 269 Hematuria
F.A. Ordóñez Álvarez
- 271 Proteinuria
M. Antón Gamero
- 274 Renal function
L.M. Rodríguez Fernández
- 278 Renal biopsy in pediatrics
A. Fernández Escribano

FREE ACCESS TO SCIENTIFIC INFORMATION

- 284 Limitations of procalcitonin as single marker of nosocomial neonatal sepsis
*J.B. López Sastre, D. Pérez Solís, V. Roqués Serradilla, B. Fernández Colomer, G.D. Coto Cotallo,
X. Krauel Vidal, E. Narbona López, M. García del Río, M. Sánchez Luna, C. de Alba Romero, M. Moro
Serrano, A. Urbón Artero, E. Álvaro Iglesias, Á. Coteró Lavín, E. Martínez Vilalta, B. Jiménez Cobos*

- 292 **IN MEMORIAM**

- 294 **BOOKS**

- 295 **NEWS**

Editorial

El pediatra y las nuevas vacunas no incluidas en los calendarios “oficiales”

F. MARTINÓN-TORRES

Servicio de Críticos, Intermedios y Urgencias Pediátricas, Hospital Clínico Universitario de Santiago. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría

En cumplimiento con las demandas y deseos de prevención primaria de las enfermedades infecciosas, por fortuna cada día se incorporan nuevas vacunas a las ya existentes en el mercado. En la actualidad no puede haber ni hay vacunas malas, una vez que han superado los requisitos científicos y técnicos exigidos por los comités científicos y las autoridades sanitarias. Cuando se permite el uso y comercialización de una vacuna, esto implica que se ha demostrado previamente su seguridad, inmunogenicidad y eficacia frente a la enfermedad contra la que protege; además de que ha sido y seguirá siendo sometida a estrictos controles de evaluación y vigilancia postmercado por las agencias nacionales e internacionales de referencia. Frente a estas afirmaciones innegables, el problema estriba en que los recursos son limitados, y las prioridades de salud pública no solo dependen de factores científicos, sino de otros muchos de carácter epidemiológico, económico e incluso social, cultural y político. Como resultado, la incorporación de estas vacunas a los calendarios oficiales y financiados se ve dificultada o bloqueada, en muchos casos, con plazos indefinidos. En esta situación, el pediatra, nexo real entre la teoría y la práctica de la profilaxis primaria, e interlocutor directo entre la administración y los padres o tutores del niño, se encuentra habitualmente en una situación muy difícil y con implicaciones asistenciales, legales e incluso morales, sobre su actitud en relación con aquellas vacunas disponibles que están fuera del calendario vacunal auspiciado y financiado por su administración sanitaria.

MARCO ACTUAL

La situación lamentable es que no existe un calendario vacunal oficial unificado en todo el estado, y sí 19 calendarios vacunales de las diferentes Comunidades, cuyas variaciones no están sustentadas en evidencias científicas y epidemiológicas. Lo que es peor, cuando las enfermedades a prevenir son las mismas, difieren los preparados empleados o sus pautas de administración, como si la epidemiología de las enfermedades entendiéndose de prioridades políticas, autonomías, o límites históricos, políticos o geográficos.

Contamos con varias vacunas no incluidas en los calendarios de las comunidades, que sí son recomendadas, consideradas necesarias, e incluso comprendidas en sus calendarios oficiales por muchos países del mundo desarrollado. Estas son las vacunas frente a la varicela, neumococo, rotavirus y, próximamente, papilomavirus. Con su indicación, el pediatra puede prevenir eficazmente estas enfermedades infecciosas, pero de forma individual y sin el respaldo de la administración sanitaria.

Los pediatras nos encontramos ante una situación compleja: *si las recomendamos*, instituímos sin proponérselo un calendario vacunal de ricos y otro de pobres, con lo que convertimos a las vacunas en un bien posicional –en lugar de social–, al tiempo que, como instrumento de política sanitaria, se vulnera el derecho constitucional a la salud, y se viola el principio de equidad que debería regir la sanidad

pública; *si no las recomendamos* se nos podría tachar de negligentes e incluso pedirnos responsabilidades por falta de información. En el momento en que aconsejamos estas vacunas, si se utilizan, de cada tres euros que son invertidos en las vacunaciones de ese niño, aproximadamente un euro sale directamente del bolsillo de los padres, un gasto que, con la incorporación gradual de nuevas vacunas, se incrementará progresivamente.

EL PAPEL DEL PEDIATRA: DEBERES Y RESPONSABILIDADES

En lo que a vacunación se refiere, España es envidiada por muchos países vecinos. Resulta necesario puntualizar que no lo es por la composición de su calendario, superada por la mayoría de los vecinos europeos, sino por las excelentes coberturas logradas con las vacunas incluidas en el calendario. Y en estas coberturas no cabe duda de que un papel esencial, y no siempre adecuadamente valorado, lo desempeña el pediatra, con un grado de compromiso con el paciente sin parangón en otras disciplinas médicas, y un interés activo por las vacunas plenamente constatado. Estos factores contribuyen a explicar la enorme responsabilidad que se delega en nosotros con las vacunas fuera del calendario oficial: de este modo, la administración acaba logrando los beneficios de la aplicación masiva de una determinada vacuna, sin asumir los costes ni los riesgos potenciales de su recomendación activa e inclusión en el calendario obligatorio. Hay ejemplos recientes, como es la vacunación frente al *Haemophilus influenzae*, varicela o neumococo.

A diferencia de otros estados europeos como Francia, Grecia o Bélgica, y países no europeos como los Estados Unidos o Japón, donde la vacunación es obligatoria y constituye un requisito indispensable para el acceso a la escolarización⁽¹⁾, la legislación española deja en manos de los padres o tutores la decisión de si vacunan o no a sus hijos, tanto de las vacunas obligatorias como de las que están fuera del calendario, lo que reafirma todavía más la importante labor informativa-formativa que los pediatras realizamos en el terreno de la vacunación, y que se objetiva en unas coberturas vacunales excelentes para el calendario obligatorio, y unas elevadas coberturas con los compuestos vacunales no financiados.

El pediatra es la cara visible en la toma de decisiones individualizadas sobre la vacunación fuera de calendario. El pediatra tiene la responsabilidad y la obligación de informar de forma sistemática, rigurosa y objetiva sobre la existencia de la posibilidad de prevenir determinadas enfermedades mediante vacunación⁽²⁾. Nuestra información no debería ser selectiva en ningún caso, ya que implicaría necesariamente prejuzgar a ese niño y su entorno, y la jerarquía de prioridades que esa familia pudiese tener respecto a la salud del niño. El grado de implicación que los pediatras tenemos para con nuestros pacientes, hace que este planteamiento teórico nos coloque, no obstante, en situaciones complejas y embarazosas con relativa frecuencia, y que deben ser resueltas de forma individualizada. Una labor difícil, con implicaciones que tienen un plazo indefinido en el tiempo, y que supone, además, una importante carga asistencial e incluso emocional, no adecuadamente reconocida ni mucho menos remunerada, y que probablemente solo será valorada, al igual que ya ha acontecido en otros países, cuando desaparezca o se vea mermada con la incorporación de otros profesionales de la medicina que carecen de la formación específica y la tradición que los pediatras tenemos sobre este tema⁽³⁻⁵⁾.

De cualquier manera, como pediatras parece indudable la obligación de informar a nuestros pacientes y sus padres o tutores sobre la existencia de vacunas, aunque estas estén fuera del calendario y deban ser financiadas de forma privada. En la indicación práctica de estas vacunas debemos ser rigurosos y ceñirnos a las fichas técnicas de las mismas, ya que no podemos olvidar en ningún caso que esta ficha técnica es vinculante para el pediatra, y que la prescripción por libre puede generar responsabilidad profesional. En este sentido, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría debe actuar como guía consensuada y soporte de actuación de los pediatras, de forma particularmente necesaria ante las vacunas que no están incluidas en el calendario interterritorial oficial.

NUEVAS VACUNAS, ADMINISTRACIÓN Y FARMACOECONOMÍA

Creemos que es aceptable o discutible argumentar que una vacuna no entre en calendario, porque se opte por dedi-

car recursos a otras acciones que eventualmente se consideren más prioritarias, pero en ningún caso se debe recurrir al desprestigio o a la argumentación pseudocientífica contra la vacuna para justificarlo, porque es irresponsable y peligroso, y puede influir negativamente en la magnífica cultura vacunal de la que gozamos en nuestro país. Hemos vivido ejemplos recientes con la vacuna antineumocócica, cuyo impacto negativo real sobre la labor de los pediatras y, sobre todo, sobre la protección de nuestros niños frente a esta enfermedad no ha sido razonablemente premeditado por los responsables⁽⁶⁾.

La evaluación económica, incluso en el más riguroso de los escenarios, no debe ser el requisito único que condicione la toma de decisiones en política de salud pública, que inevitablemente se verá influenciada por otros factores no solo económicos, sino también políticos y sociales. Debemos ser cautelosos con los argumentos “farmacoeconómicos” que con tanta soltura se emplean a la hora de rechazar o justificar la no inclusión de las vacunas en el calendario vacunal. En algunos casos, prevenir una enfermedad mediante vacunación puede no resultar coste-efectivo, pero ello no significa que esa medida no sea eficiente. Las razones económicas son importantes en las tomas de decisiones de salud pública por parte de las autoridades. No obstante, estas instituciones deberían ser conscientes de la importancia de otros factores, tales como la oportunidad que esa medida puede suponer para prevenir la enfermedad, la diferencia temporal entre la inversión realizada y los beneficios obtenidos, la disponibilidad de la tecnología y los recursos humanos necesarios, el tipo de beneficios que se obtienen, el lapso temporal entre la inversión y los beneficios (quién se beneficia y quién paga) y, por supuesto, la agenda política⁽⁷⁾. Por tanto, aun siendo esencial el realizar una evaluación económica rigurosa previa a la implantación de la vacuna, no debe ser un requisito único ni suficiente para retrasar indefinidamente los beneficios sociales de esa medida.

Por otro lado, la discusión sobre las vacunas debe ser honesta. No compete a los pediatras explicar los ajustes presupuestarios necesarios para que las vacunas lleguen a todos los niños, como tampoco las autoridades sanitarias deben escudarse en argumentos paracientíficos para justificar su reticencia u oposición a la inclusión de una vacuna en el calendario. Un diálogo abierto y complementario, que incluyese sistemáticamente la visión del pediatra, facilitaría sin duda, esta labor y mejoraría los resultados objetivos

EL COMITÉ ASESOR DE VACUNAS DE LA AEP, AL SERVICIO DEL PEDIATRA

El Comité Asesor de Vacunas y sus miembros están a disposición del niño, sus colegas pediatras y la sociedad. Desde su creación, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, publica cada año el calendario considerado “idóneo” para el niño español, donde se establecen las recomendaciones particulares para cada vacuna, así como los argumentos que lo sustentan⁽⁸⁾. Lo que busca este comité es ofrecer una guía común para el ejercicio diario del pediatra, y un argumento de consistencia a la hora de vacunar a los niños y justificar las recomendaciones individuales a los padres. Este calendario se ofrece sistemáticamente a las autoridades nacionales y autonómicas, que no siempre entienden el papel prioritario y esencial que los pediatras desempeñamos en la vacunación infantil, o lo que es peor, por entenderlo, se esconden detrás del papel altruista del pediatra que priorizará la salud del niño sobre cualquier otro argumento. La historia reciente nos recuerda cómo los pediatras vencimos a la enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b a pesar de la negación inicial de la administración a implementar la vacuna⁽⁹⁾, o cómo en el momento actual todo el peso de la vacunación frente al neumococo, la varicela o el rotavirus, recae sobre nuestras espaldas y la de los familiares de los niños (con la excepción de la Comunidad de Madrid, donde el calendario oficial sí incluye las vacunas frente a varicela y neumococo). Estas vacunas, que han salvado cientos de miles de vidas infantiles en el mundo, están actualmente frenadas o incluso son rechazadas oficialmente en nuestro país^(6,10,11).

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, intenta ser el referente objetivo de los pediatras españoles en lo que a vacunación se refiere. La labor de este Comité es presentar el mejor calendario de vacunas posible para el niño en función de las evidencias científicas disponibles y de los preparados vacunales a nuestro alcance. El CAV (Comité Asesor de Vacunas) está abierto a la discusión científica y solo persigue facilitar el trabajo de los pediatras y dar un marco adecuado que sirva de referencia, dé soporte y justifique la labor esencial que el pediatra tiene en la información de las familias y la prevención primaria de la enfermedad mediante vacunación.

CONCLUSIONES

Los pediatras somos los guardianes de la salud de los niños, pero también somos, en gran medida, su voz, esencial en los momentos en los que la política sanitaria o la moda "social" no los considera. Creemos que como pediatras debemos mantener la actitud que hasta la fecha ha hecho de la cobertura vacunal española una referencia mundial, implicándonos activamente en la instauración y aplicación rigurosa de las vacunas disponibles, formándonos e informando a las familias de las nuevas vacunas que progresivamente se incorporan al mercado, y garantizando la protección y promoción del fin primero y último de nuestra especialidad: la salud del niño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mmeje O, Davis MM. Will coverage for child and adolescent immunizations be mandated for insurance plans in 2006? Lessons learned from the Newborns' and Mothers' Health Protection Act of 1996. *Pediatrics* 2006; 118 (1): 388-92.
2. Antequera Vinagre JM. Vacunas en Pediatría de Atención Primaria; marco legal, responsabilidad y prescripción. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7 (supl. 4): s125-133.
3. Gabriel ME, Aiuto L, Kohn N, Barone SR. Management of febrile children in the conjugate pneumococcal vaccine era. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43 (1): 75-82.
4. Bocquet A, Chalumeau M, Bollotte D, Escano G, Langue J, Virey B. [Comparison of prescriptions by pediatricians and general practitioners: a population-based study in Franche-Comte from the database of Regional Health Insurance Fund]. *Arch Pediatr* 2005; 12 (12): 1688-96.
5. Cohen NJ, Lauderdale DS, Shete PB, Seal JB, Daum RS. Physician knowledge of catch-up regimens and contraindications for childhood immunizations. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Pt 1): 925-32.
6. Comisión de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. Enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*. Implicación de la vacunación con la vacuna conjugada heptavalente. Abril 2006. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/neumo.pdf> (última consulta en Noviembre 2006).
7. Goldsmith LJ, Hutchison B, Hurley J. Economic evaluation across the four faces of prevention: a canadian perspectiva. Center for Health Economics and Policy Analysis. CHEPA working paper series - Paper 06-01. Disponible en: <http://www.chepa.org/portals/0/pdf/CHEPA%20WP%2006-01.pdf>
8. Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Domingo J, Garcés Sánchez M, et al. Vaccination schedule of the Spanish Association of Pediatrics: recommendations 2007. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (1): 62-9.
9. Díez-Domingo J, Pereiro I, Morantet A, et al. Impact of non-routine vaccination on the incidence of invasive *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease: Experience in the autonomous region of Valencia, Spain. *J Infect* 2001; 42: 257-60.
10. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82 (12): 93-104.
11. Kudjawu Y, Lévy-Bruhl D, Pastore Celentano L, O'Flanagan D, Salmaso S, Lopalco P, Mullins N, Bacci S. The current status of HPV and rotavirus vaccines in national immunisation schedules in the EU - preliminary results of a VENICE survey. *Euro Surveill* 2007;12(4):E070426.1. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070426.asp#1>

Revisión

Virus del papiloma humano y adolescencia

M.I. HIDALGO VICARIO¹, G. CASTELLANO BARCA²

¹Pediatra. Centro de Salud "Barrio del Pilar" Área 5 SERMAS. Madrid

²Pediatra. Centro de Salud "La Vega Z". Torrelavega. Cantabria

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA E IMPACTO EN LA ADOLESCENCIA

El virus del papiloma humano (VPH) es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad, y su adquisición está asociada a la actividad sexual. Actualmente está claramente establecido tanto desde el punto de vista biológico como epidemiológico que es causa de todos los cánceres de cuello uterino. También produce la mayoría de los cánceres de vagina y de ano, al igual que determinados cánceres de vulva, pene y orofaringe. Otros cánceres que se han relacionado con el VPH son el cáncer de piel no melanoma, y el cáncer de conjuntiva. Los tipos VPH 16 y 18 son los responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cervix, vagina y ano, y entre el 30-40% de los cánceres de vulva, pene y orofaringe. Los tipos 6 y 11 son los agentes causales de las verrugas genitales y de las papilomatosis respiratorias recurrentes⁽¹⁾.

El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en los EE.UU., estimándose que unos 20 millones están actualmente infectados, y diagnosticándose más de 5,5 millones de casos nuevos al año⁽²⁾. Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que el 75% de la población sexualmente activa llega a estar infectada en algún momento de su vida⁽³⁾.

La prevalencia del VPH en la población femenina general se sitúa entre el 10-15% a partir de los 30-35 años a nivel mundial, con importantes diferencias entre países. En España, la tasa media se sitúa alrededor del 3%⁽⁴⁾. En el conjunto de registros de cáncer internacionales, esta cifra se sitúa en la parte baja del rango⁽⁵⁾.

Las enfermedades de transmisión sexual constituyen un importante problema de salud en la población adolescente, ya que el 50% de todas ellas sucede a esta edad. Las tasas de VPH son más altas en la población adolescente con una prevalencia acumulada de hasta el 82% en grupos seleccionados⁽⁶⁾.

En estudios realizados en mujeres adolescentes que inicialmente eran negativas para el VPH, se observó que aproximadamente del 30 al 55% se positivizaron en un período de 1-3 años⁽⁷⁾, lo que indica la necesidad de realizar campañas de vacunación en niños y adolescentes antes de que inicien la actividad sexual.

Aunque en edades más jóvenes las tasas de VPH son más elevadas, la mayoría de estas infecciones desaparecerán espontáneamente sin secuelas durante el primer o segundo año⁽⁸⁾. La prevalencia de infección por VPH en jóvenes varones está peor establecida por la dificultad de obtener muestras adecuadas, estimándose que es similar a las mujeres, entre el 16-45%.

Correspondencia: Germán Castellano Barca. Centro de Salud "La Vega Z". Torrelavega. Cantabria
Correo electrónico: castellano@yconos.com

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

El cáncer de cervix es el segundo cáncer más frecuente en la mujer con más de 500.000 casos diagnosticados cada año⁽⁹⁾ y el VPH ha sido identificado en el 99,7% de todos los cánceres cervicales y con tipos de alto riesgo 16, 18, 31, 33, 45^(9,1).

En España el carcinoma invasivo de cuello uterino tiene una incidencia relativamente baja, entre 3,4 y 12,2 casos por 100.000 mujeres/año⁽¹⁰⁾ y se ha mantenido constante en los últimos 15 años (1983-97)^(11,12). La tasa de mortalidad es de 2,7 por 100.000 mujeres/año (www.isciii.es/publico/cancer).

El VPH se transmite por contacto piel-piel. En infecciones fulminantes se necesita el acceso del virus a través de microabrasiones en el epitelio mucoso o escamoso que se producen durante la relación sexual⁽¹⁾. Para la infección del cervix se cree necesaria la relación sexual, pero el VPH puede infectar otros lugares como los genitales externos. También el HPV puede transmitirse por los dedos o juguetes sexuales, y se ha detectado en mujeres que nunca han tenido coito con un hombre⁽¹³⁾; todo lo cual apoya la existencia de otras formas de transmisión. Por ello, los adolescentes, aunque no realicen el coito, si tienen otras prácticas sexuales aunque usen el preservativo, pueden adquirir la infección en la piel no cubierta por el preservativo. En casos raros se ha transmitido la infección de la madre al hijo en el momento del parto vaginal y también por cesárea produciendo la papilomatosis respiratoria recurrente.

Entre los factores de riesgo para adquirir el VPH se han observado^(9,13) el mayor número de compañeros sexuales, aunque tener solo una pareja también se ha asociado con la infección de VPH. En un estudio longitudinal realizado en mujeres adolescentes y jóvenes adultas mostró que tener una nueva pareja aumentaba diez veces el riesgo de adquirir VPH. Otros factores de riesgo incluyen historia de verrugas genitales e infección por herpes virus. La edad también parece importante, ya que la infección por HPV es mayor en las menores de 25 años, probablemente debido a conductas sexuales más arriesgadas (no uso de preservativo, más compañeros) y razones biológicas (inmadurez cervical, déficit del flujo cervical protector y ectopia cervical aumentada). La actividad sexual temprana puede acelerar el proceso de maduración cervical.

El VPH constituye la causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de cáncer de cervix. Para que una infección cervical por VPH progrese a cáncer son necesarios

otros cofactores^(9,13). Se han identificado varios cofactores, como la infección persistente por VPH de alto riesgo, la inmunosupresión, ya que en adolescentes se ha visto una mayor incidencia de infección por VPH y más tiempo para que desaparezca la infección, el consumo de tabaco, de alcohol, tener un compañero sexual sin circuncidar, el uso prolongado de anticonceptivos orales, alta paridad (más de tres embarazos) y la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Otros factores probables son la infección por *Chlamydia tracomatis*, el virus del herpes tipo 2, y determinados déficit nutricionales (dietas deficitarias en frutas y verduras). Igualmente parece que tienen importancia, aunque no han sido claramente establecidos los factores genéticos e inmunológicos del huésped, factores virales, como las variantes de tipo y la carga viral⁽¹⁾.

Aunque los preservativos no previenen todas las infecciones, parece que podrían disminuir la cantidad de virus transmitidos. Su uso parece importante para prevenir la infección persistente y aumentar la regresión de la enfermedad asociada a la infección por el VPH⁽¹³⁾.

ASPECTOS CLÍNICOS

Los adolescentes sexualmente activos estarán con muy alta probabilidad expuestos al VPH y a sus consecuencias desde la infección latente y sintomática hasta las verrugas genitales y la displasia. La mayoría de las infecciones son asintomáticas en ambos sexos. Además, para la mayor parte de ellos la infección e incluso la displasia desaparecerán por la acción del sistema inmune, pero en un pequeño porcentaje expuestos a tipos de alto riesgo la infección persistirá evolucionando a displasia y aumentando el riesgo de cáncer^(1,13).

Se conocen más de 120 tipos de VPH y unos 40 producen infección genital. Se clasifican según su potencial oncogénico en bajo o alto riesgo^(11,13).

El período de incubación para desarrollar síntomas tras la infección es muy variable: las verrugas pueden aparecer a los pocos meses tras la infección, mientras que el cáncer requiere décadas. En los sujetos sanos, más del 75% de las infecciones desaparecen a los 30 meses⁽¹⁴⁾, esto es especialmente cierto en los tipos de bajo riesgo.

Durante la infección se producen cambios patológicos en el epitelio^(1,11): *lesión escamosa intraepitelial* (SIL) que puede

ser de *bajo grado* (LSIL) o displasia leve, que equivale a neoplasia intraepitelial cervical CIN-1, y (2) de alto grado (HSIL) donde se incluye las displasia moderada CIN-2 o carcinoma *in situ* CIN-3. La mayoría regresan espontáneamente. En un estudio realizado en mujeres adolescentes se observó que las lesiones LSIL regresaron en el 92-94% de los adolescentes en un período de 3 años; solamente el 3% evolucionó a lesiones precancerosas más avanzadas⁽¹³⁾. Estos datos son muy distintos de los observados en mujeres adultas, donde se ha visto que entre el 20-30% de LSIL progresan a HSIL y solamente regresan el 60% de los LSIL⁽¹¹⁾. No hay datos del % de regresiones HSIL en adolescentes, aunque también parece que es alto. Para el desarrollo de HSIL se precisa infección VPH persistente. La infección con múltiples tipos VPH predice persistencia de la infección y tiene menos probabilidades de que las lesiones LSIL regresen a la normalidad⁽¹³⁾. Se estima que el período de incubación desde el inicio de la infección al carcinoma *in situ* puede ser de 7-12 años⁽¹³⁾.

El cribado rutinario de cáncer cervical puede detectar la mayoría de las lesiones preinvasoras antes de que progresen a cáncer. El seguimiento por citología o test ADN para el VPH, pueden provocar alteraciones psicológicas de ansiedad para la mujer e interferir en el seguimiento y en el tratamiento adecuado^(11,13). El tratamiento de la enfermedad asociada a VPH conlleva una importante carga para el profesional y también de coste para el sistema sanitario.

Los *condilomas acuminados o verrugas genitales*, constituyen un problema más inmediato en los jóvenes. Afectan a genitales internos y externos (pene, vulva, vagina, cérvix, perianal y perineo) y suele coexistir con otras infecciones de transmisión sexual, como *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. En los EE.UU. lo presentan el 1% de la población sexualmente activa⁽¹³⁾. Aunque son procesos benignos y no presenta riesgo de malignizarse, produce problemas psicológicos de ansiedad y vergüenza. El tratamiento que es doloroso, requiere varias visitas al profesional y puede recidivar^(13,14).

La *papilomatosis respiratorias recurrentes* (PPR) se cree que tiene una prevalencia baja en nuestro país, quizás por que no se registra⁽¹⁵⁾. Es una enfermedad de curso tórpido, causada por los tipos 6 y 11, el tratamiento todavía no está resuelto y el pronóstico es grave. Datos de EE.UU. estiman que un recién nacido de cada 500 partos en mujeres VPH + desarrollan la enfermedad.

PREVENCIÓN

Aunque el cribado del cáncer de cérvix ha reducido significativamente la mortalidad en los países desarrollados, la detección y el tratamiento son costosos y, muchas veces, ineficaces, ya que muchas mujeres no tienen acceso a los programas de cribado. Hemos visto el riesgo que la infección por el VPH supone para la población adolescente; y los profesionales deben conocer que la LSIL es, en los adolescentes, generalmente transitorio y que es necesario la observación y seguimiento mediante citologías repetidas o el test ADN para el VPH. Los pacientes comprometidos inmunológicamente tienen mayor riesgo y deben ser controlados más estrechamente. Por todo ello, la **prevención primaria** con la vacunación y una adecuada educación para la salud debe ser siempre preferible al cribado y al tratamiento. A las mujeres adolescentes sexualmente activas se les debe aconsejar el seguimiento ginecológico, al objeto de detectar infecciones de transmisión sexual y cáncer. Igualmente todos los adolescentes deben ser educados sobre el VPH y los riesgos asociados a su infección. Se recomendará a todos los adolescentes sexualmente activos el uso de preservativo, ya que es importante en el control de la infección y en la progresión de la enfermedad por el VPH.

Cribado cervical

La Sociedad Americana del Cáncer en 2003 recomendó que las mujeres comiencen el cribado cervical a los 3 años de iniciar las relaciones coitales o a los 21 años si empiezan antes⁽¹⁶⁾. El cribado se deberá realizar anualmente con la citología tradicional (test Papanicolaou). Tras tres negativos se puede realizar cada 2 años. A los 30 años se puede reducir a cada 2-3 años si no hay otros factores de riesgo. La prueba de detección de ADN para PVH, se utiliza en mujeres a partir de los 30 años y tiene una utilidad limitada para la población adolescente, porque a esta edad muchas tendrán un test positivo para el VPH. Se recomienda en todas las edades la detección de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) "*triage*", con detección del HPV de alto riesgo; algunos autores encuentran baja relación coste beneficio en los adolescentes a causa de la alta proporción de infección por VPH y la baja proporción de HSIL⁽¹³⁾.

La **actitud a seguir con un adolescente con LSIL** es repetir la citología a los 6 meses o el test de detección de DNA del VPH a los 12 meses.

Si la citología es normal se repite otra a los 6 meses y si es negativa se sigue el cribado rutinario. Si se aprecia ASC-US en cualquiera de las citologías se realizara una colposcopia/biopsia. Si el ADN para el VPH es positivo se realizará colposcopia/biopsia y si es negativo se realizará un test de Papanicolaou a los 12 meses.

En general, se considera que si se detecta la infección un año después, será la misma infección que la inicial con LSIL y que la infección es persistente. Sin embargo si hay múltiples compañeros sexuales es posible que la infección al año fuera por un tipo diferente. Es importante explicar a los adolescentes el significado de un test positivo para el VPH y que muchas infecciones son transitorias y no producirán cáncer. Se ha observado que la escisión electroquirúrgica con láser aumenta el riesgo de parto pretérmino posterior y se deben considerar otros tratamientos.

Vacunación

Se espera que las vacunas reduzcan la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el VPH y proporcionen un mayor beneficio en salud publica si se administran antes de que el paciente tenga contacto con el virus e inicie la actividad sexual.

Los virus del VPH son pequeños virus ADN tumorales provistos de un genoma circular de aproximadamente 8.000 pares de bases y una cápside viral icosaédrica compuesta por 2 proteínas L1 y L2. La inmunogenicidad se basa en la presentación al sistema inmune de epítopes de las cápsides virales compuestas por la proteína L1 y vacías del VPH llamadas *virus-like particles* (VLP) con capacidad de producir títulos elevados de anticuerpos.

Existen actualmente dos vacunas que se van a introducir próximamente en nuestro país^(15,17,18) para la prevención del cáncer de cuello uterino escamoso y glandular, así como para las verrugas genitales:

1. **Gardasil**[®], desarrollada y comercializada por Merck Research Laboratories y en Europa por Sanofi Pasteur MSD, que incluye VLP de los tipos 6, 11, 16 y 18. Utiliza una sal de aluminio como adyuvante. El esquema de vacunación recomendado incluye tres dosis intramusculares a los 0; 2 y 6 meses a niñas de 11-12 años. Se han presentado datos prometedores de reactividad cruzada para los tipos 45, 31, 52 y 58 del VPH filogenéticamente próximos a los cubiertos por la vacuna.

Se ha observado a los 5 años de seguimiento una eficacia del 96% para la infección persistente por el VPH y una protección del 100% frente a CIN 1 y CIN 2-3 con confirmación histológica. Los resultados de los estudios de inmunogenicidad de la vacuna tetravalente también demuestran que la respuesta inmunitaria de niños y niñas de 9 a 15 años es significativamente superior a la de las mujeres adultas jóvenes (16 a 23 años).

2. **Cervarix**[®], desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline, incluye VLP de los tipos 16 y 18. Utiliza como adyuvante AS04, una sal compuesta de aluminio y MPL, un lipopolisacárido, al que se ha atribuido un incremento de la respuesta inmunogénica. La pauta de vacunación recomendada incluye tres dosis intramusculares a los 0; 1 y 6 meses. Se ha sugerido un cierto grado de protección cruzada frente a la infección por los tipos 31 (54,5% de eficacia) y -45 (94,2% de eficacia) del VPH. Los resultados a los 4-5 años de seguimiento, refieren una eficacia del 100% frente a la infección persistente por el VPH y una protección del 100% frente a CIN.

Se ha demostrado que ambas vacunas son seguras, ya que impiden el desarrollo de la enfermedad, aunque adquieran la infección por el VPH, y que son eficaces para reducir la incidencia de verrugas genitales, cáncer cervical y que producirán inmunidad a largo plazo^(11,13,15). Son fáciles de administrar y son rentables reduciendo la mortalidad por cáncer cervical y la morbilidad asociada a los otras problemas relacionados. No se han descrito efectos secundarios, locales o generales.

El seguimiento de varias cohortes (4-5 años) ha permitido establecer que la inmunogenicidad provocada por la vacuna se sitúa muy por encima de la producida por la infección natural, con niveles estables por el momento, pero no es posible predecir hoy, con la información disponible, si será necesario administrar dosis de recuerdo⁽¹⁷⁾. Estudios de proyección, sitúan la duración de la respuesta en 15 años aproximadamente⁽¹⁵⁾.

Estas vacunas son estrictamente profilácticas: las mujeres VPH + pueden ser vacunadas, no siendo necesario cribado previo a la vacunación.

La eficacia en hombres no ha sido evaluada. Se desconoce el grado de protección que la vacuna pueda ofrecerles o su capacidad de alterar la transmisibilidad del VPH.

La necesidad de la vacunación es mucho mayor en los países en desarrollo que en los industrializados, ya que aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de cuello uterino ocurren en los primeros, por el hecho de que las mujeres tienen menos acceso al cribado y al tratamiento.

Se desconoce también la aceptabilidad inicial de la vacuna por padres y educadores, aunque es previsible que sea muy positiva si se realiza una adecuada información por parte de los profesionales sanitarios, medios de comunicación y material divulgativo^(13,15,19). Hay estudios donde se aprecia el escaso conocimiento de la población adolescente y adulta sobre el VPH, su infección y los problemas que conlleva, así como su relación con el cáncer de cérvix^(19,20).

Existe gran preocupación acerca del impacto que la vacunación del VPH pueda producir en la población adolescente referente a una mayor conducta de riesgo sexual, al sentirse los jóvenes menos vulnerables a las infecciones de transmisión sexual, o incluso una menor realización del cribado, al sentirse protegidos por la vacuna. Todavía no hay datos que apoyen esta preocupación. La vacunación no eliminará la necesidad de continuar con el cribado poblacional, ya que una fracción de cánceres de cuello de útero ($\pm 30\%$) está producida por tipos no incluidos en la vacuna. Además la vacunación no es efectiva al 100%, y la inmunidad puede disminuir a lo largo del tiempo. El cribado podrá iniciarse más tarde y ser más espaciado.

La vacunación de las adolescentes jóvenes contra una infección de transmisión sexual conlleva varios desafíos, como son: que los adolescentes no visitan al médico de forma rutinaria, y para vacunar del VPH se requieren 3 visitas en un período de 6 meses; que los adolescentes más vulnerables (pobreza, inmigración, marginación) conllevan una mayor dificultad de acceder a ellos; y que es importante la aceptación de los pacientes y de los padres. Algunos estudios refieren que aunque los padres creen aceptable la vacuna no consideran que sus hijos están en riesgo y ven como una amenaza que los jóvenes, al sentirse protegidos por la vacuna, practiquen conductas sexuales arriesgadas^(19,22).

Actualmente los estudios de seguimiento en cohortes vacunadas no son concluyentes sobre el verdadero poder preventivo de estas vacunas para lesiones neoplásicas avanzadas y el carcinoma invasivo. Debido a que el período de incubación entre infección persistente por VPH de alto riesgo y el desarrollo de un cáncer de cuello uterino invasivo

es muy largo, la prevención de este cáncer no será una realidad hasta dentro de unos 15-20 años. Se confía, si el programa de vacunación tiene una cobertura aceptable, que las tasas de citologías anormales, de verrugas genitales y las HSIL disminuyan de forma importante y, como consecuencia de ello, el número de colposcopias, biopsias y los controles citológicos.

Las recomendaciones dadas por el Grupo de Consenso de Sociedades Científicas en España en enero de 2007 son⁽¹⁵⁾:

- La vacunación debe ser prioritaria en niñas con edades comprendidas entre los 9 y 14 años con el objetivo de la cobertura universal.
- El segundo objetivo debería ser la prolongación de edad de vacunación a mujeres de hasta 26 años.
- Como tercer objetivo debería considerarse recomendar la vacunación a niños de entre 9 y 13 años, teniendo muy presente que su eficacia no está demostrada, aunque sí su inmunogenicidad, y que la vacunación a niños es coste/eficaz solo en el caso de no conseguir la cobertura descrita en niñas.
- Las políticas de cribado de cáncer de cuello uterino aplicadas a las poblaciones vacunadas deben ser, una vez reordenadas y redefinidas, mantenidas.

Educación para la salud

Aun reconociendo la carga asistencial y las dificultades para hablar sobre ciertos temas con los adolescentes creemos que los sanitarios en general, y los pediatras en particular⁽²³⁾, deben implicarse en que ese colectivo tenga conocimientos suficientes de la patología del VPH promoviendo una educación para la salud⁽²⁴⁾ mantenida en el tiempo y orientada, en este caso concreto, a la salud reproductiva y sexualidad que se puede llevar a cabo en tres frentes:

- **Consulta.** A través de información, consejos, recomendaciones y detección de prácticas sexuales de riesgo.
- **Escuela.** En colaboración con los docentes se llevarán a cabo charlas-talleres en horario escolar y con la colaboración y aprobación de las AMPA. Se informará a preadolescentes y adolescentes, con las técnicas adecuadas a cada edad, de la problemática del VPH haciendo hincapié en la prevención de las enfermedades de transmisión sexual y en la importancia del uso del preservativo, en los grupos de edad que puedan tener relaciones sexuales, como parte de una sexualidad responsable.

- **Sociedad.** Deberá trasladarse a la ciudadanía el conocimiento y diagnóstico precoz de la patología VPH, al igual que se hace con otras enfermedades⁽²⁵⁾.

En conclusión, aunque todavía quedan interrogantes por esclarecer sobre la vacuna del VPH, su disponibilidad está muy próxima, y los pediatras tienen un papel clave además de en la educación a los adolescentes y a la población en general sobre la infección del VPH y las consecuencias para el futuro, en el conocimiento, difusión, aceptación y prescripción de la vacuna para conseguir unas coberturas vacunales elevadas en la población adolescente. Con todo ello se conseguirá que el cáncer de cérvix y el resto de los problemas ocasionados por la infección por el VPH se conviertan en enfermedades del pasado.

BIBLIOGRAFÍA

- Bosch FX, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A, Franco EL, Wright TC. Vacunas VPH y cribado en la prevención del cáncer de cuello uterino. *Revista Oficial de la Sociedad Internacional de vacunología. Revista Oficial de la Sociedad Japonesa de Vacunología. Vaccine* 2006; 24: S3. Disponible en la pagina Web: www.sciencedirect.com
- Cates WJ. Estimates of the incidence of prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. *Sex Transm Dis* 1999; 26: S2-7 d.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
- San José S, Almirall R, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, et al. Cervical Human Papillomavirus Infection in the Female Population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 788-93.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J & (editores). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997.
- Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191: 182-92.
- Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection, incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218-26.
- Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet* 2003; 362: 1871-76.
- Parkin DM, Bray F, Chapter 2. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine* 2006; 24 (Suppl. 3): S11-25.
- Parkin DM, Wela SL, Ferlay J. *Cancer incidence in five continents. Vol VIII IARC Scientific Publication N° 155.* Lyon: IARC; 2002
- De San José Llongueras S, García García AM (editores). *Virus del papiloma humano y cáncer: Epidemiología y Prevención. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología.* EMISA 2006
- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, Anh PT, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366 (9490): 991-8.
- Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *Journal of Adolescent Health* 2005; 37: S3-S9.
- Moscicki AB, Shiboski S, Broering J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated by DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998; 132: 277-84.
- Documento de Consenso de las Sociedades Científicas. *Vacunas Profilácticas frente al VPH.* España. Enero 2007.
- Saslow D, Runowicz CD, Solomon D. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
- Stanley, MA.: HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006; 20: 279-93.
- Kahn JA. Vaccination as a prevention strategy for human papillomavirus-related diseases. *Journal of Adolescent Health* 2005; 37: S10-S16.
- Zimet GD. Improving adolescent health: Focus on HPV vaccine acceptance. *Journal of Adolescent Health* 2005; 37: S17-S23
- Martinón Torres F, Bernaola Iturbe E., Jiménez Sánchez F, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Domingo J el al. Vacuna frente al virus del papiloma humano: un nuevo reto para el pediatra. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65 (5): 461-69. Disponible en www.doyma.es
- Mays RM, Sturm LA, Zimmet GD. Parental perspectives on vaccinating children against sexually transmitted infections. *Soc Sci Med* 2004; 58: 1405-13.
- Olshen E, Woods ER, Austin SB. Parental acceptance of the human papillomavirus vaccine. *Journal Adolescent health* 2005; 37: 248-51.
- Bosch F.X. Bernaola Iturbe E. La vacuna frente al virus del papiloma humano y la incorporación de la pediatría a la prevención a la prevención del cáncer de cuello uterino. *An Pediatr* 2006; 65 (5): 411-3.
- Esteban F. La Educación sexual en la escuela. La Educación para la Salud del Siglo XXI. Mª Isabel Serrano González, ed. Díaz de Santos 2002. p. 453-62.
- Castro Sánchez M. Infección por papiloma virus: ¿un problema clínico y un reto a la prevención? XVIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia. Alcalá de Henares. *Pediatría Integral* 2006; Supl 1: 4-9.

Revisión

Actualización en antibioterapia

M.E. VÁZQUEZ FERNÁNDEZ¹, M.R. BACHILLER LUQUE², M.J. VÁZQUEZ FERNÁNDEZ³,
E. PASTOR GARCÍA⁴, J.M. EIROS BOUZA⁵

¹Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Benavente Sur. Zamora. ²Pediatra de Atención Primaria. Centro de Salud Pilarica. Valladolid Este. ³Medicina de Familia. Centro de Salud La Puebla. Palencia. ⁴Medicina de Familia. Centro de Salud Rondilla 2. Valladolid Este. ⁵Profesor titular. Área de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid

RESUMEN

Objetivo: Se trata de un artículo de revisión que pretende una puesta al día en el problema de las resistencias bacterianas a los antibióticos, que todos los que desarrollan su actividad en el ámbito pediátrico deben conocer.

Desarrollo: La resistencia a antibióticos es un problema de salud pública, que ha experimentado un elevado incremento en los últimos años, y España es uno de los países europeos más afectados. El consumo de antibióticos, especialmente elevado en población pediátrica, es la principal causa de este incremento. Los factores que determinan su consumo son variados: estilo de práctica médica, medicina defensiva, presión asistencial, automedicación, presión farmacéutica, políticas sanitarias, entre otros. Es necesario establecer estrategias que nos permitan reducir el impacto sanitario de las resistencias bacterianas.

Conclusiones: El conocimiento de las tendencias evolutivas en el consumo y la situación de la resistencia a antibióticos debe ser el primer paso que nos permita evaluar el consumo realizado y examinar los factores que en él han intervenido, con el fin de concretar áreas de mejora en el uso de los antibióticos y valorar el efecto de determinadas intervenciones modificadoras y de contención.

Palabras clave: Atención Primaria; Consumo de antibióticos; Estudios de utilización de antibióticos; Resistencia a antibióticos.

ABSTRACT

Objective: It is a question of an article of review that he claims a putting a day in the problem of the bacterial resistance to antibiotics, that all those who work with children must know.

Development: Antibiotic resistance is a public health problem that has become increasingly acute in last years and Spain is one of the most affected European countries. Antibiotic consumption specially elevated in paediatric population, is the main cause of this emerging resistance. The determinants of antibiotic use are varied: style of medical practice, defensive medicine, welfare pressure, self-medication, pharmaceutical pressure, sanitary policies, among others. It is necessary to establish strategies that allow reducing the sanitary impact of the bacterial resistances.

Conclusions: The knowledge of the tendencies in the consumption and the situation of the antibiotics resistances must be the first step that allows to evaluate the consump-

Correspondencia: Marta Esther Vázquez Fernández. C/ Palomares 31- 1º. Valladolid 47005
Correo electrónico: marvazfer@hotmail.com

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

tion and to examine the factors that have intervention, with the purpose of making specific areas of improvement in the antibiotic use and to value the effect of some modifiers and containment interventions.

Keys words: Primary care; Antibiotics consumption. Antibiotic use studies; Antibiotic resistance.

INTRODUCCIÓN

Entre los acontecimientos más importantes de la historia de la medicina se encuentra el descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1928, aunque no fue hasta 1940 cuando Howard Florey y Ernst empezaron a utilizarla en seres humanos⁽¹⁾. Desde entonces se han descubierto, comercializado y empleado una gran cantidad de principios activos dentro del grupo terapéutico de los antimicrobianos, y estos se consideran uno de los avances más relevantes que la investigación farmacológica ha aportado para mejorar la salud de la población. Pero en la actualidad la aparición y diseminación de bacterias capaces de desarrollar resistencias a antibióticos ha cambiado de forma radical el panorama de las enfermedades infecciosas⁽²⁾.

Con la finalidad de contribuir a un mejor conocimiento del problema, en el presente trabajo se realiza un análisis de las tendencias evolutivas de consumo, se examinan algunos de los factores determinantes y se revisan las estrategias que demuestran reducir el impacto de las resistencias a antibióticos⁽³⁾.

SIGNIFICADO DE LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

Las resistencias a antimicrobianos se han convertido en un grave problema de salud pública relacionado con su consumo⁽⁴⁾. En la comunidad científica se recoge un amplio seguimiento de la resistencia a los principales patógenos⁽⁵⁻¹⁰⁾: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus*, e incluso *Helicobacter pylori*, pero abundan especialmente las publicaciones sobre *Streptococcus pneumoniae*. Este microorganismo es el más frecuentemente aislado en muestras clínicas de infecciones del tracto respiratorio. Así, se recoge que la resisten-

cia del *Streptococcus pneumoniae* a macrólidos apareció por primera vez en España en 1979, con una incidencia menor del 1%. En 1988 se elevó al 5%, diez años después al 20%⁽¹¹⁾ y en el último estudio multicéntrico de vigilancia de sensibilidad a patógenos respiratorios realizado en España (proyecto SAUCE, publicado en el año 2005) al 36,9%⁽¹²⁾.

Aunque la relación entre el consumo de antibióticos en humanos y la aparición de resistencias es compleja, no siempre directa y, en ocasiones, difícil de establecer⁽¹³⁾, parece claro que ante la presión selectiva de un antibiótico en una población bacteriana sensible a este antibiótico aparece una bacteria mutante resistente o una bacteria adquiere plásmidos procedentes de otras bacterias, y da origen a la población dominante⁽¹⁴⁾ que se va a extender en la sociedad, favorecido por el movimiento, tanto de las personas como de los alimentos. Además, con frecuencia la resistencia afecta a múltiples familias de antibióticos (microorganismos multi-resistentes), lo cual disminuye las opciones terapéuticas alternativas^(15,16).

Aunque las consecuencias derivadas de las resistencias a antibióticos son múltiples (elevación del coste del tratamiento, recurrencias inesperadas, mayor riesgo de infectividad, complicaciones, ingresos hospitalarios e incluso muerte) el significado e importancia clínica de éstas en relación con la terapia de las enfermedades infecciosas siguen siendo poco evidentes para muchos médicos, debido en parte, al uso de antibióticos en procesos leves, autolimitados⁽¹⁷⁾, y a la escasa utilización del antibiograma como herramienta de trabajo, especialmente a nivel de Atención Primaria⁽¹⁸⁾ que, por otra parte, es de donde procede la mayoría de la prescripción de antibióticos. El problema de las resistencias adquiere especialmente relevancia en la población pediátrica, debido a que los primeros cinco años de la vida se produce la mayoría de las infecciones respiratorias y, por tanto, de exposición a antibióticos. Así, las resistencias para macrólidos del *Streptococcus pyogenes* son del 36% en la población pediátrica, frente al 33,2% de la población adulta y del *Streptococcus pneumoniae* del 36,9% en población adulta y del 53,3% en niños⁽¹²⁾.

La rapidez de aparición de las resistencias varía de unos microorganismos a otros y de unos antibióticos a otros, pero es indudable que una vez establecida la resistencia es difícil eliminarla. De todos modos varios estudios demuestran que al disminuir el consumo de antibióticos, disminuyen

las cepas resistentes. Así, Oteo y cols.⁽¹⁹⁾ constatan una disminución significativa de resistencias a penicilina en cepas pediátricas de *Streptococcus pneumoniae*, relacionándolo con la disminución de consumo de antibióticos y con la administración de la vacuna conjugada heptavalente antineumocócica desde junio de 2001.

En la actualidad son bastantes los programas que están abordando el tema de la resistencia a antibióticos. A nivel europeo destaca el EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*), que recoge información de algo más de 800 laboratorios de 31 países, entre los que se encuentra España y cuyos resultados pueden ser consultados a través de EARSS-España/www.earns.rivm.nl.

ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

El abordaje del uso racional de medicamentos se basa en los estudios de utilización de medicamentos (EUM) que pretenden evaluar el consumo realizado, examinar los factores que en él han intervenido y concretar áreas de mejora en el uso de antibióticos, aún cuando no existen criterios definitivos para concluir si el consumo de antibióticos de una comunidad es o no el adecuado (Tabla I). Aunque presentan el problema de contrastar la metodología (fuentes de información, indicadores, población asignada) de ellos se pueden deducir importantes diferencias en el consumo y patrón de prescripción de antibióticos a lo largo del tiempo^(19,21,25-27,29,31,32) en el ámbito de la Atención Primaria, que no se corresponden con un patrón geográfico determinado en los diferentes países europeos⁽¹⁹⁻²⁵⁾, Comunidades Autónomas^(26,27), provincias de nuestro país^(27,28) e, incluso dentro de la misma provincia^(27,29-32). España es uno de los países más consumidores de antibióticos. En el año 1997 en el estudio de Cars y cols. era el segundo país consumidor de antibióticos de la Unión Europea, cercano a Portugal y Francia y bastante alejado de los países del norte (Holanda, Dinamarca y Suecia)⁽²⁰⁾, observando, además, marcadas diferencias cualitativas, ya que los países más consumidores, como Francia y España utilizaban los antibióticos de espectro más amplio y los países menos consumidores, como Holanda y Dinamarca, los de espectro más reducido. En los últimos años España muestra una tendencia descendente en el consumo de antibióticos, así en el período de 1997 a 2002 en el

trabajo de Goosens y cols. se colocó en el puesto 12 de los 26 países de la Unión Europea⁽²¹⁾ y Lázaro y cols. registran el mínimo consumo por prescripción de antibióticos en el año 2001⁽²⁵⁾. El resto de autores ponen de manifiesto la gran variabilidad existente en el consumo en la de población general, tanto cuantitativa como cualitativa en las diferentes regiones estudiadas.

Respecto a la población pediátrica, solo recogemos tres estudios que valoren de forma específica la evolución del consumo de antibióticos de dicha población. De dos de estos se deduce que los niños italianos consumen cuatro veces más antibióticos que los daneses^(23,24). El más reciente realizado por nuestro grupo durante el período 2001 a 2005⁽²⁷⁾, refleja un mayor consumo en la población pediátrica de Castilla y León (cifras ligeramente por encima de 21 DHD), respecto a otro estudio reciente realizado en la población general de nuestro país (cifras en torno a 19 DHD) en el mismo período⁽²⁵⁾. Desde el punto de vista cualitativo también se constata un cambio en los hábitos de prescripción de antibióticos hacia las penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas.

ELEMENTOS DETERMINANTES DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Los elementos que forman parte de la cadena de consumo de antibióticos y que por tanto influyen en su utilización son: los médicos, los pacientes, los farmacéuticos la industria farmacéutica y la administración sanitaria⁽³³⁾.

La prescripción forma parte de la actividad diaria de los médicos de Atención Primaria, y de aquí proviene la mayor parte del consumo de antibióticos. Se estima que en torno a un 90-92% del consumo de antibióticos en humanos tiene lugar en el medio extrahospitalario y entre el 8-10% en el medio hospitalario^(34,35). Su utilización principalmente en infecciones respiratorias condiciona las peculiaridades de su uso, principalmente en la población pediátrica⁽³⁶⁾ donde el pediatra debe distinguir y catalogar los distintos cuadros infecciosos, sobre todo su posible etiología, por lo que se realiza habitualmente tratamiento empírico, que suele ser excesivo, a pesar de que se estima que la etiología vírica es el 88% de las infecciones respiratorias agudas de los niños, frente al 12% de origen bacteriano⁽³⁷⁾. En la decisión empírica de prescribir antibióticos tiene gran

importancia la interpretación de datos clínicos, la propia experiencia personal, conocer factores epidemiológicos, así como el patrón de resistencias que muestran los antibióticos habitualmente seleccionados para el tratamiento. Además, existe un patrón individual de prescripción de antibióticos, difícil de cambiar y sobre el que influyen factores de distinta índole: edad, sexo, tiempo trabajado, situación laboral que configuran estilos de práctica médica. Distintos estudios realizados en población infantil analizan de manera crítica el perfil de prescripción, en relación con patrones de uso más o menos aceptados y reconocen los errores⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Así en el trabajo realizado por Ochoa y cols.⁽³⁹⁾ encontraron que el 54,8% de las prescripciones realizada a población pediátrica no eran apropiadas.

Pero no es el pediatra de Atención Primaria el responsable de todo el consumo a este nivel, ya que un volumen considerable procede de la prescripción demandada por el paciente, que puede llegar a ser el 31% de la prescripción⁽⁴³⁾. En un contexto de medicina defensiva, el médico suele ser generoso en la prescripción de antibióticos cuando el paciente tiende a pedirlos. Junto a ello, en distintas publicaciones hay datos relativos al abuso de antibióticos, España se encuentra entre los países de Europa con mayor grado de automedicación con antibióticos⁽⁴⁴⁾. A esta actitud confiada y despreocupada de los españoles hay que añadir el incumplimiento de los tratamientos prescritos por los médicos, un 25% de los niños según un estudio pediátrico⁽⁴⁵⁾, que contribuyen a la formación del botiquín casero que es a su vez fuente de medicación⁽⁴⁶⁾.

Respecto al papel del farmacéutico cabe destacar su proximidad cotidiana a los consumidores, lo que le ubica en un lugar excepcional en el control de la automedicación no responsable y derivada del acceso a medicamentos que requieren recetas sin cumplir este requisito. La proporción de antibióticos consumidos por indicación del farmacéutico se sitúa en el 10,3 % del global⁽⁴⁷⁾.

La industria farmacéutica ha sido y es el elemento esencial para el desarrollo de los antimicrobianos ya disponibles y los que se desarrollen en el futuro. Pero en los últimos años se plantea un grave problema. Aunque, la resistencia bacteriana podría ser un estímulo suficiente para la investigación de nuevos productos; sin embargo, se establece una situación contradictoria, ya que la misma resistencia bacteriana se cierne como una amenaza que puede acortar la vida

de todo nuevo producto en el mercado. La industria farmacéutica muchas veces dirige sus esfuerzos en investigación a otras sustancias, con distintos fines terapéuticos, asumiendo como prioridad aquellos que tienden a resolver procesos crónicos y de esta forma aseguran una mayor estabilidad y seguridad en el mercado⁽⁴⁸⁾. El número total de antibióticos disponibles en España en el año 1985 era de 104, distribuidos en 2.478 presentaciones de especialidades farmacéuticas. En el año 2000, el número de principios activos y presentaciones pasó a ser de 85 y 1.097, respectivamente. En esos 16 años se introdujeron 23 nuevos principios activos y desaparecieron 42⁽²⁵⁾. Ante esta "sequía" de nuevos antibióticos la industria farmacéutica diseña nuevas fórmulas mejoradas farmacocinéticamente que, generalmente, no aportan relevancia clínica. Por otro lado, la industria farmacéutica es un importante factor responsable de la variabilidad en la prescripción, mencionado por Llor y cols.⁽²²⁾, a través de la presión ejercida sobre el profesional sanitario, de la disponibilidad de presentaciones farmacéuticas y del suministro en las farmacias.

En este contexto, con el objeto de mejorar la calidad de prescripción, las administraciones sanitarias establecen planes de política farmacéutica que afectan a todos los elementos determinantes del consumo de medicamentos, y ofrecen información representativa y útil sobre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencias. La difusión de campañas publicitarias y la aplicación de nuevas metodologías de trabajo con herramientas de gestión más eficientes (índices sintéticos y pactos de objetivos)⁽⁴⁹⁾ pretenden adecuar el arsenal farmacológico a pautas terapéuticas racionales.

ESTRATEGIAS DE USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS

El uso irracional del medicamento supone un grave problema de salud multifactorial que precisa la participación de todos los actores, y especialmente el apoyo institucional. Las actividades de la denominada política de antibióticos actual no solo tienen en cuenta el problema de las resistencias, sino también minimizar el fracaso terapéutico, la toxicidad y el gasto en antibióticos. Este proceso continuado de establecimiento de criterios para la selección adecuada

TABLA I. ESTUDIOS DESCRIPTIVOS SOBRE EL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Autor	Ámbito temporal	Ámbito geográfico	Fuente de datos	Indicador de consumo	Aportación
Cars y cols. ⁽²⁰⁾	1997	15 países de la UE	IMS ¹	DHD ⁷	Diferencias cualitativas y cuantitativas de consumo
Goosens y cols. ⁽²¹⁾	1997-2002 (6 años)	26 países de la UE	ESAC ² EARSS3 (resistencias a <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	DHD ⁷	Analiza diferencias en el uso de antibióticos y describe picos estacionales
Llor y cols. ⁽²²⁾	Noviembre 2001	Dinamarca y España	Registro de visitas por infecciones respiratorias a nivel extrahospitalario	Porcentaje	Variabilidad en la prescripción de antibióticos por infecciones respiratorias en dos países europeos
Thrane y cols. ⁽²³⁾	1997	North Jutland (Dinamarca)	<i>Danish Health Service</i>	Prescripciones por 1.000 habitantes y día	Análisis cuantitativo y cualitativo en población pediátrica
Resi y cols. ⁽²⁴⁾	2000	Ravenna (Italia)	<i>Italian Nacional Health Service</i>	Prescripciones por 1.000 habitantes y día	Estudio cuantitativo y análisis del perfil de prescripción en la población pediátrica
Oteo y cols. ⁽¹⁹⁾	1998-2002 (5 años)	España	Ministerio de Sanidad y Consumo EARSS ³ (resistencias a <i>S. pneumoniae</i>)	DHD ⁷	Diferencias cualitativas y cuantitativas a lo largo del tiempo y su relación con resistencias
Lázaro y cols. ⁽²⁵⁾	1996-2005	España	Recetas facturadas	DHD ⁷	Evolución del consumo a lo largo del tiempo
Lázaro y cols. ⁽²⁶⁾	1985-2000 (16 años)	Comunidades Autónomas españolas	Base de datos ECOM ⁶ (recetas)	DHD ⁷	Diferencias cuantitativas y cualitativas a lo largo del tiempo
Vázquez y cols. ⁽²⁷⁾	2001-2005	Castilla y León	CONCYLIA (recetas)	DHD ⁷	Población pediátrica. Diferencias estacionales, rurales y urbanas
García Rey y cols. ⁽²⁸⁾	2002	15 provincias de España	IMS ¹ INE ⁴ INM ⁵ Resistencias	Unidades de antibióticos	Relaciona antibióticos, nivel educativo, estructura poblacional, clima, recursos económicos con el consumo y resistencias
Pedreira y cols. ⁽²⁹⁾	2000-2002 (3 años)	Comunidad Valenciana (20 Áreas de Salud)	Gestor de prestación farmacéutica GAIA (recetas facturadas)	DHD ⁷	Variabilidad en la prescripción de antibióticos en las distintas áreas de una comunidad
Siles y cols. ⁽³⁰⁾	1996	La Rioja. (17 Zonas Básicas de Salud)	Recetas facturadas de la SS	DHD ⁷	Consumo y perfil de prescripción

.../...

TABLA I. CONTINUACIÓN

Autor	Ámbito temporal	Ámbito geográfico	Fuente de datos	Indicador de consumo	Aportación
Pastor y cols. ⁽³¹⁾	1995-2000 (5 años)	Valladolid	IMS ¹	DHD ⁷	Diferencias cuantitativas y cualitativas
Sole y cols. ⁽³²⁾	1993-1996 2000-2002	Costa de Ponent (Area de Salud de Barcelona)	Registro de recetas del Servicio Catalan de Salud Resistencias	DHD ⁷	Comparan consumos por prescripción y resistencias en dos periodos

¹IMS: *International Marketing Services. Empresa privada internacional, que dispone de una base de datos de consumo de medicamentos recogidos mediante registro de las farmacias, de todos los productos que salen del mayorista a farmacias. Incluye, por tanto, consumos derivados de prescripción pública, privada y de automedicación.*

²ESAC: *European Surveillance of Antimicrobial Consumption.*

³EARSS: *European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Base de datos de consumo de medicamentos procedente de distintos países, con datos de dispensación en farmacia.*

⁴INE: *Instituto Nacional de Estadística (datos de estructura poblacional, recursos económicos y nivel educativo).*

⁵INM: *Instituto Nacional de Meteorología (datos climatológicos).*

⁶ECOM es una base de datos de consumo de medicamentos dispensados en farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud.

⁷DHD dosis medias cada mil habitantes y día.

de antibióticos no puede ser el mismo en Atención Primaria y Especializada⁽⁵⁰⁾:

- En el entorno hospitalario⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾, las Comisiones de Infecciones, Antibióticos y Farmacoterapéuticas establecen criterios de selección y utilización de antibióticos, las difunden y realizan un seguimiento para conseguir el máximo cumplimiento. Algunas de las estrategias que proponen para optimizar el uso de antibióticos son:
 - Cambios en los esquemas empíricos en respuesta a patógenos resistentes.
 - El ciclado de antibióticos durante un período de tiempo determinado⁽⁵²⁾.
 - Desintensificación del tratamiento antimicrobiano, tras el resultado microbiológico.
 - Medidas restrictivas que obliguen al uso de antibióticos solo por especialistas, con criterios estándar, logrando un descenso del consumo de antibióticos del 44,8%⁽⁵³⁾.

La revisión reciente de 16 trabajos⁽⁵⁴⁾ que evalúan el impacto de algunas de estas intervenciones, pone de manifiesto que con ellas se reducen las resistencias de bacterias gramnegativas y la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (infección adquirida asociada al uso de antibióticos).

- En Atención Primaria la situación es más compleja y no solucionable a corto plazo, debido a la diversidad de factores que influyen negativamente sobre el uso de los antibióticos. Así, en muchos estudios se preconizan la puesta en marcha de medidas y estrategias para racionalizar el uso de los antibióticos, obteniendo resultados favorables:
 - Mejorar las condiciones en la atención médica para proporcionar al médico el tiempo y las herramientas necesarias para hacer buen uso de los antibióticos⁽⁵⁵⁾.
 - Reuniones formativas para los profesionales sanitarios, junto con la remisión de guías de práctica clínica, basadas en información científica⁽⁵⁶⁾.
 - Educación sanitaria a la población, para corregir creencias erróneas y así evitar las presiones sobre el facultativo, la automedicación y el incumplimiento terapéutico⁽⁵⁷⁾.
 - Adecuación de los tamaños de los formatos comercializados a la duración del tratamiento, con el fin de reducir costes y evitar el almacenamiento de antibióticos en los hogares, reduciendo, de esta manera, las posibilidades de automedicación⁽⁵⁸⁾.
 - Creación de comisiones de antibióticos que desarrollen política de antibióticos extrahospitalaria⁽⁵⁹⁾.

- Implantación de un sistema de incentivos para profesionales, basado en indicadores de uso racional del medicamento⁽⁶⁰⁾.
- Restricción del uso de antibióticos en los productos animales y agricultura⁽⁶¹⁾.
- Acciones a favor de un servicio de mayor calidad por parte del colectivo farmacéutico, con el fin de erradicar la automedicación no responsable⁽⁶²⁾.
- La OMS recomienda acortar tratamientos en diversas enfermedades infecciosas, entre ellas otitis y neumonías, para contener resistencias⁽³⁾.
- Protocolos para retrasar el tratamiento antibiótico en la otitis media aguda no complicadas 48 horas, en combinación con tratamiento para aliviar el dolor⁽⁶³⁾.
- Identificación del patógeno. El grupo URANO evalúa con cautela la introducción de nuevas pruebas o métodos diagnósticos en Atención Primaria, como la detección rápida de antígeno estreptocócico, ya que en la faringitis no discrimina entre enfermos y portadores, y en algunos casos modifica poco la decisión terapéutica⁽⁶⁴⁾.
- Fomentar la utilización de vacunas⁽⁶⁵⁾.
- Disminución del precio medio por receta mediante la prescripción de la marca registrada más barata existente en el mercado, sin detrimento de la calidad terapéutica⁽⁶⁶⁾.
- Estrategias múltiples combinando distintas intervenciones⁽⁶⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Honorato J, Azanza JR. Penicilinas. En Drobnic L, ed. Tratamiento antimicrobiano. Barcelona: Doyma; 1993. p. 113-20.
2. Peiré García MA, Cruz Hernández M. Sinopsis farmacológica. En: Corretger Rauet JM, Cruz Hernández M, González Hachero J, Moraga Llop FA. Infectología pediátrica: bases diagnósticas y tratamiento. Barcelona: EXPAXS, S.A.; 2006. p. 425-6.
3. World Health Organisation. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO, 2001.
4. Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. The essentials of control are already well known. Br Med J 1998; 317: 613-614.
5. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Saéz JA, Baquero F y miembros del grupo European Antimicrobial Surveillance System. Resistencia a antibióticos en *Streptococcus pneumoniae*, aislados de LCR y sangre en 33 hospitales de la Red Europea de vigilancia de resistencia a antibióticos (2000). Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 129.
6. Colomina J, Villar J, Burgos A, Guerrero A. Resistencia antibiótica a *Streptococcus pyogenes* ¿Qué está pasando? Rev Clin Esp 2004; 204: 661.
7. Oteo J, Cruchaga S, Campos J, Saéz JA, Baquero F y miembros del grupo European Antimicrobial Surveillance System. Resistencia a antibióticos en *Staphylococcus aureus*, aislados de LCR y sangre en 31 hospitales españoles de la Red Europea de vigilancia de resistencia a antibióticos (2000). Med Clin 2002; 119: 361-5.
8. Alonso Sanz M, Abad Bécquer MI. Fenotipos de resistencia en aislamientos urinarios de *Scherichia Coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. Med Clin (Barc) 2003; 120: 361-4.
9. Gomollon F, Santolaria S, Sicilia B, Ferrero M, Revillo JM, Ducons J et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina: análisis descriptivo entre 1997 y 2000. Med Clin (Barc) 2004; 123: 481-5.
10. Campos Franco J, González Quintela A. Enterococo y resistencias. Rev Clin Esp 2004; 204: 241-3.
11. García Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 465-71.
12. Pérez Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-72.
13. Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. J Antimicrob Chemother 1996; 38: 117-32.
14. Torrades S. Uso y abuso de los antibióticos. Offarm 2001; 20: 82-93.
15. García Rey C, Aguilar L, Baquero F, Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Influences of different factor on prevalence of ciprofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3481-2.
16. Llorente Marín JA, Placer Santos J, Salvadó costa C, Segura Álvarez C, Gelabert-Mas. Evolución de la resistencia antibiótica en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. Rev Clin Esp 2005; 24: 32-6.
17. Álvarez Carrera A, Martínez Cantarero C, Vidal Oliveras A, Saavedra Vilchez MD, Igesias Niubo A y Forga Visa X. Grupo de las infecciones del Bages Bergueda. Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio. Aten Primaria 2002; 30: 490-5.
18. Alós JJ, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencias bacterianas: algo que te concierne. Med Clin (Barc) 1997; 109: 264-70.
19. Oteo J, Lázaro E, de Abajo F, Baquero F, Campos J and Spanish Members of the European antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish Hospital (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. J Clin Microbiol 2004; 42: 5571-7.

20. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357: 1851-3.
21. Goosens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotics use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.
22. Llor C, Cots JM, Boada A, Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck A et al. Variabilidad en la prescripción de antibióticos en las infecciones respiratorias de dos países de Europa. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 598-604.
23. Thrane N, Steffensen FH, Mortensen JT, Schonheyder HC, Sorensen HT. A population based study of antibiotic prescriptions for Danish children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 333-7.
24. Resi D, Milandri M, Moro ML and the Emilia Romagna Study Group on the Use of Antibiotics in children. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 282-6.
25. Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006; 30: 10-9.
26. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias J. Evolución del consumo de antibióticos en España 1985-2000. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 561-8.
27. Vázquez ME, Pastor E, Bachiller M R, Vázquez MJ, Eiros JM. Variabilidad geográfica de la prescripción de antibióticos en la población pediátrica de Castilla y León durante los años 2001 a 2005. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 342-8.
28. García Rey C, Fenoll A, Aguilar L, Casal J. Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 465-71.
29. Pedrera V, Schwartz H, de la Torre MP, Gil-Guillén V, Orozco D, Caselles JM. Análisis del consumo de antibióticos en la Comunidad Valenciana durante los años 2000-2002. *Enfem Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 385-9.
30. Siles M, Ortega J, Goldaracena M, Hernández JC, Obaldía C. Utilización de antiinfecciosos en Atención Primaria en la Rioja. *At Primaria* 1998; 22: 574-9.
31. Pastor García E. Estudio farmacoeconómico del consumo de antibióticos de uso sistémico en la provincia de Valladolid. Período 1996-2000. Tesis doctoral. Facultad de Medicina de Valladolid 2001.
32. Solé López J, Rodríguez Palomar G, Grahit Vidosa, Juncadella García E. Consumo de antibióticos y su posible relación con la resistencia bacteriana en la región Costa de Ponent: análisis evolutivo durante los periodos inicial y final de la última década. *Atenc Primaria* 2004; 34: 128-33.
33. Palop Larrea V, Melchor Penella A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2003; 32: 42-7.
34. Baquero F. Informe sobre resistencias microbianas ¿qué hacer? Panel de expertos. Dirección General de Aseguramiento y Planificación sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Med Clin (Barc)* 1995; 106: 267-79.
35. Pérez Gorricho B, Baquero F. Antibiotic consumption in Spain. The last 10 years. Aliance for the prudent use of antibiotics. Newsletter 1988. p. 6-7.
36. Ripoll MA, Orero A, González J. Prescripción de antibióticos en Atención Primaria en España. Motivos y características. *Medicina General* 2002; 78: 785-90.
37. Álvarez Carrera A, Martínez Cantarero C, Vidal Oliveras A, Saavedra Vílchez MD, Igesias Niubo A y Forga Visa X. Grupo de las infecciones del Bages Bergueda. Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio. *Aten Primaria* 2002; 30: 490-5.
38. Casaní C, Calvo F, Peris A, Álvarez de Lavida T, Díez J, Graullera M et al. Encuesta sobre el uso racional de antibióticos en Atención Primaria. *An Peditr (Barc)* 2003; 58: 10-6.
39. Ochoa C, Vilela M, Cueto M, Eiros JM, Inglada L y el grupo español de estudio de los tratamientos antibióticos. Adecuación del tratamiento de la faringoamigdalitis aguda a la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 31-40.
40. Albañil MR, Calvo C, Sanz T. Variación de la prescripción de antibióticos en Atención Primaria. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 420-6.
41. Calvo C, Albañil R, Sánchez MY, Ohres A. Patrones de prescripción de antibióticos en Atención Primaria ¿usamos racionalmente los antibióticos en pediatría? *An Esp Pediatría* 2000; 52: 157-63.
42. Ciruela P, Torner N, Domínguez A. Epidemiología de las infecciones respiratorias virales en niños. Cataluña, 1995-2000. *Vacunas* 2002; 3: 48-53.
43. Herranz Jordán B, Pérez Martín C. Encuesta sobre la prescripción de antibióticos en infecciones respiratorias pediátricas. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2005; 7: 557-78.
44. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp F, Burgerhof JGM, Mechtler R, Deschepper R Tambic-Andrasevic A et al. Self medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 452-9.
45. Ras Vidal E, Noguera Vila I. Estudio sobre la adhesión al tratamiento antibiótico en las enfermedades agudas en la población infantil de Atención Primaria. *Aten Primaria* 2005; 35: 166.
46. Hernández Novoa B, Eiros Bouza JM. Automedicación con antibióticos: una realidad vigente. *Centro de Salud* 2001 Junio: 357-64.
47. Sociedad Española de Quimioterapia. Estudio sobre el uso de los antibióticos en España. Madrid: Gabinete Pfizer de Recursos Humanos; 1994.
48. U.S. Congreso. Office of Technology Assesment. Antibiotic development. Impacts of antibiotic resistant bacteria. OTA-H-629. Washington DC 1995; 5: 101-25.
49. Gómez Castro MJ, Arcos P, Rubiera G, Rigueira AI. Comparación de dos modelos de indicadores de la calidad de la prescripción farmacéutica en Atención Primaria. *Gac Sanitaria* 2003; 17: 375-83.
50. Llor Vila C, Naberan Torio K. La política de antibióticos en el ámbito de la Atención Primaria no debe ser la misma que impera en el hospital. *Aten Primaria* 2002; 29: 198-9.
51. Cobo J. Impacto de las políticas de antibióticos en el Hospital. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 183-5.

52. Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, Salvador A, Walsh M, Zetts L, et al. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatric* 2002; 110: 707-11.
53. Ozkurt Z, Erol S, Kadalani A, Erket M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 338-43.
54. Davey P, Brown E, Fenelson L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 211-6.
55. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Resistencias microbianas ¿qué hacer? Informe del panel de expertos. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 445-61.
56. Torrecillas Rojas MA, Lama Herrera L, González Suárez M, Ruiz Fernández J. Estrategias de intervención para el uso racional de antimicrobianos. *Aten Primaria* 2003; 3: 372-6.
57. Buñuel Álvarez JC, Fortea Gimeno E, Cortés Marina RB, Vila Pablos C, Blanch Risc F, Estany Delgado M. Utilización adecuada de antibióticos en Atención Primaria ¿sabemos qué piensan los padres? *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 298-304.
58. Sanmartín P, Pérez Encinas M, González González E, Lara C, González Tánago S. Modelo farmacoeconómico basado en el análisis de minimización de costes para la selección de antibióticos en el medio ambulatorio. *Rev Calidad Asistencial* 2003; 18: 277-85.
59. Rodríguez C, Campoamor F, Zaforteza M, Verdejo A, Muro V, Martín MV. Comisión de antibióticos en Atención Primaria: la experiencia en un área sanitaria. *Aten Primaria* 1998; 21: 315-20.
60. Pombo J, Portela M, Chavarri P, Vizoso JR. Evaluación de un programa de incentivación de la calidad de la prescripción en Atención Primaria. *As Nosas Melloras* 2005; 4: 46-51.
61. Carné X, Cruceta A. Reflexiones acerca del abuso de antibióticos en España: el individuo frente a la colectividad. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 583-4.
62. Andrés JC, Andrés NF, Fornos JA. Evaluación de la intervención farmacéutica sobre cumplimiento en terapia antibiótica. *Seguim Farmacoter* 2004; 2: 97-102.
63. Perkidis L. La prescripción de antibióticos mediante una red de seguridad de prescripción (Safety Net o SNAP), en combinación con tratamiento para aliviar el dolor, se asocia con una disminución de la utilización de antibióticos en el tratamiento de la otitis media aguda no complicada. *Evid Pediatr* 2006; 2: 38.
64. Grupo para el estudio del uso racional de los antibióticos orales (URANO). Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos. Documento de consenso. Madrid: Ed Doyma; 1999.
65. Ruiz Contreras J. Estrategias para neutralizar el impacto de las resistencias bacterianas. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Suppl. 1): 59-64.
66. Amado Guirado E, Madridejos Mora R, Pérez Rodríguez M, Puig X. Relation between quality and cost of the drug prescription in primary care. *Aten Primaria* 2000; 25: 464-8.

Revisión

Manifestaciones gastrointestinales de alergia alimentaria

C. BOUSOÑO GARCÍA, E. RAMOS POLO, M. GARCÍA GONZÁLEZ, E. TABORGA DÍAZ,
S. JIMÉNEZ TREVIÑO, M. CRESPO HERNÁNDEZ

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias

RESUMEN

Se revisan las manifestaciones clínicas digestivas más habituales de la alergia alimentaria en pediatría existiendo tres tipos: aguda mediada por IgE (Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata y el síndrome alérgico oral), de comienzo tardío y mecanismo mixto IgE/celular (gastroenteropatía eosinofílica) y crónica mediada por células (enterocolitis, proctitis y enteropatía por proteínas de la dieta y enfermedad celíaca). Debe pensarse en alergia alimentaria ante reacciones alimentarias inmediatas (prurito oral, vómitos, diarrea), rectorragia mucosa en lactantes, enteropatía pierde proteínas y/o malabsorción intestinal, reacciones subagudas o crónicas (vómitos, diarrea, disfagia), dificultad para medrar, síntomas gastrointestinales en paciente atópico (por ej., dermatitis atópica), cólico refractario del lactante, constipación y finalmente reflujo gastroesofágico rebelde. El diagnóstico se hará, fundamentalmente, por la prueba de provocación controlada en el hospital, aunque otros estudios pueden apoyarlo como niveles de IgE específica, *prick test*, estudios *in vitro* para predecir la tolerancia oral y empleo de alérgenos recombinantes en las alergias IgE mediadas o bien *patch test*, test de proliferación linfoblástica *in vitro*, liberación de citocinas bajo estimulación de alimentos, determinación de citocinas proinflamatorias en suero/heces (IL-4 IL-5 y TNF α) y marcadores de activa-

ción eosinofílica en heces (proteína catiónica eosinofílica), en las alergias no-IgE mediadas.

Palabras clave: Alergia alimentaria; Manifestaciones gastrointestinales de alergia; Alergia a proteínas vacunas; Gastroenteropatía eosinofílica.

ABSTRACT

Clinical signs and symptoms of digestive nature in alimentary allergy are reviewed. There are three types of process: Acute mediated by IgE (Immediate Gastrointestinal Hypersensitivity and Oral allergy Syndrome), delayed and mixed IgE/cellular mechanism (Eosinophilic gastroenteropathy), and chronic mediated by cells (Enterocolitis, Proctitis and enteropathy by dietary proteins and coeliac disease). We must think "allergy " when immediate reactions to diet foods (pruritus, vomits and diarrhea), mucoid hemochezia, protein-losing enteropathy, intestinal malabsorption, acute or chronic reactions (vomits, diarrhoea, dysphagia), failure to thrive, or gastrointestinal symptoms in atopic patients (atopic dermatitis), refractory colic in infants, constipation and finally persistent gastroesophageal reflux. Diagnosis is made basically by provocation test controlled in Hospital, although other studies can help to support it, like specific IgE, Prick test, *in vitro* studies to predict oral tole-

Correspondencia: Carlos Bousoño García. Urbanización Las Alondras 20. 33013 Oviedo
Correo electrónico: carlos.bousono@sespa.princast.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

rance and recombinant allergens in IgE-allergies, or "Patch test", lymphoblastic proliferation test *in vitro*, cytokine liberation under food stimuly, proinflammatory cytokines in sera/feces (IL-4, IL-5 and TNF α) and markers of eosinophilic activation in feces (cationic eosinophilic protein) in non-IgE mediated allergy.

Key words: Food allergy; Gastrointestinal aspects of food allergy; Cow's milk protein allergy; Eosinophilic gastroenteropathy.

INTRODUCCIÓN

Actualmente entendemos que existe *alergia alimentaria* cuando aparece una reacción inmunológica mediada o no por IgE, como respuesta a la ingesta de un determinado alimento. La reacción alérgica es una reacción inmunológica frente a un antígeno de la dieta, no una reacción tóxica, por lo que excluimos de este estudio los trastornos enzimáticos, metabólicos o farmacológicos que deben recibir el término de *intolerancia alimenticia*. No debe confundirse

más este último término al hablar de las alergias no mediadas por IgE⁽¹⁾.

Las alergias IgE mediadas pueden expresarse mediante una reacción de hipersensibilidad gastrointestinal inmediata, que engloba tanto a la anafilaxia como a la enteropatía inmediata y por otro lado al llamado *síndrome alérgico oral*. Las alergias no IgE mediadas son más complejas, y estarían inducidas por células con una respuesta retardada o incluso crónica, lo que a nivel digestivo abarca diferentes trastornos: enfermedad celíaca, enteropatía, enterocolitis y poctocolitis alérgica⁽³⁾.

Las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas a alimentos no mediadas por IgE y especialmente la alergia a proteínas de leche de vaca suele presentarse con frecuencia durante el primer año de vida y en muchos casos se resuelve antes de los 3 años. Su prevalencia no está bien establecida, pero parece mayor que el de la alergia mediada por IgE y, en todo caso, decrece a medida que aumenta la edad (4,4% en el 1º año, 1,2% en el 2º y 0,4% en > 4 años).

A medio camino entre ambas estarían las denominadas gastroenteropatías eosinofílicas, que comparten posible-

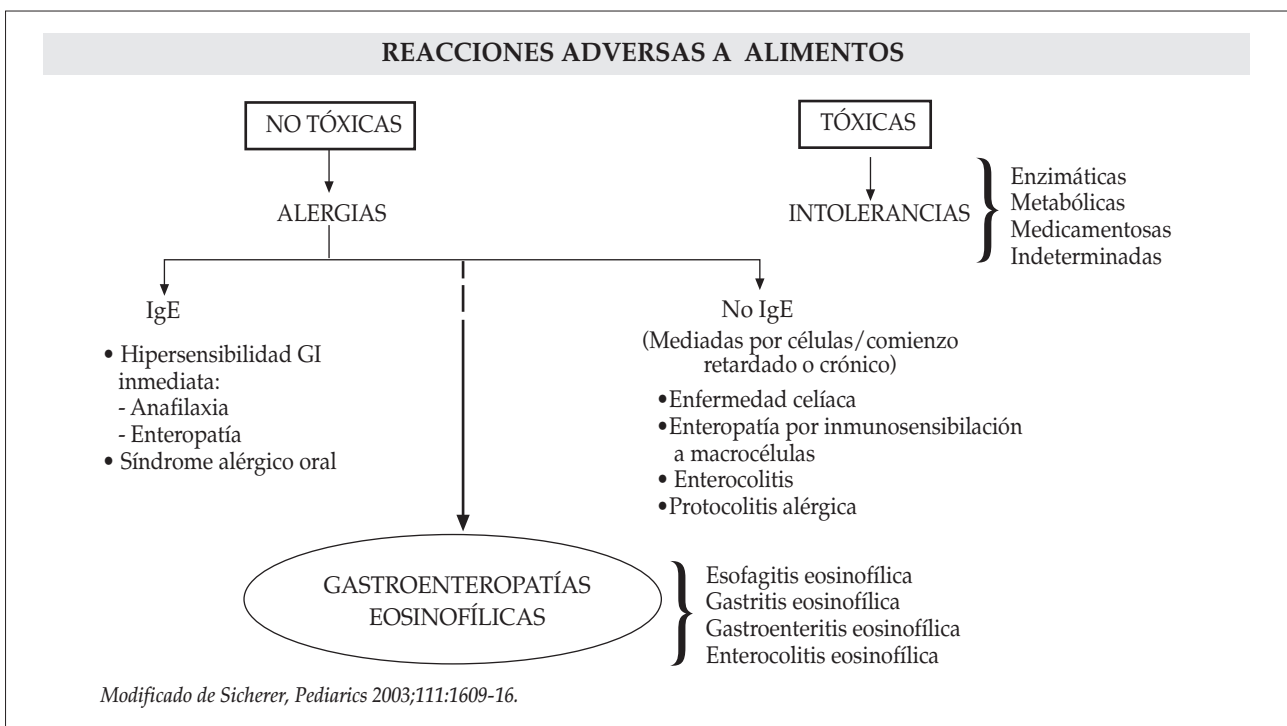


Figura 1.

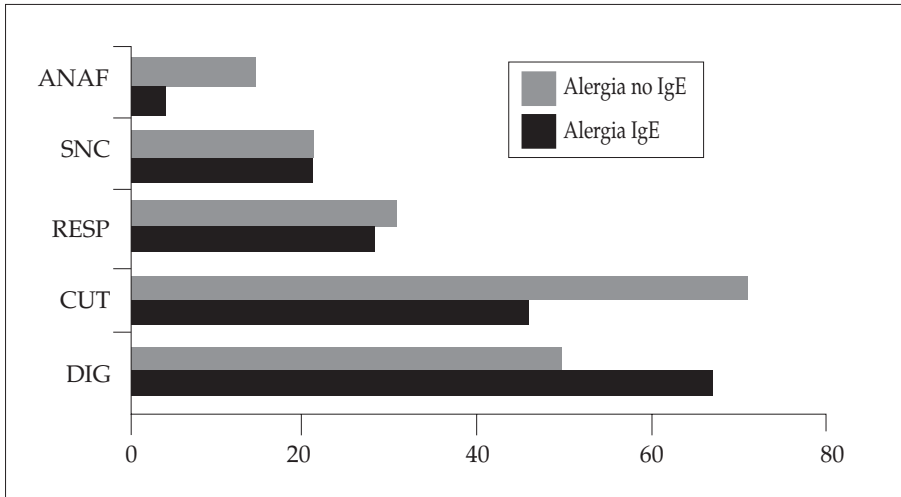


Figura 2. Clínica.

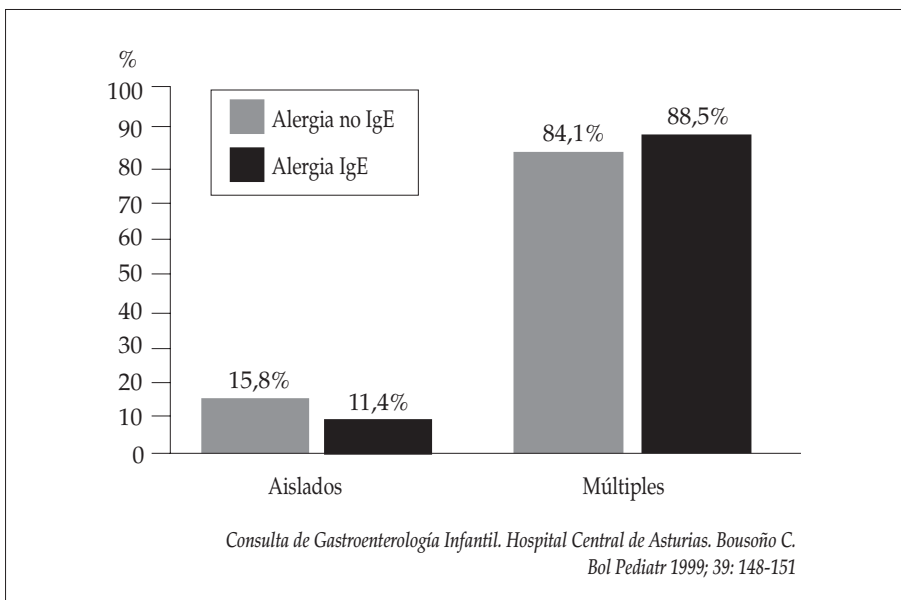


Figura 3. Manifestaciones clínicas.

mente ambos mecanismos (IgE/No IgE) y tienen una base autoinmune asociada al eosinófilo (esofagitis, gastritis, enteropatía y colitis eosinofílica) (Fig. 1).

Característicamente las alergias no-IgE mediadas son muy variables, no solo de un niño a otro, sino también en su extensión y gravedad, desde cuadros que simulan una reacción sistémica hasta manifestaciones aisladas o múltiples de naturaleza digestiva, dermatológica, respiratoria y neurológica por orden de frecuencia^(4,5) (Fig 2).

Las manifestaciones clínicas suelen ser múltiples, al igual que ocurre con las alergias mediadas por IgE (Fig. 3):

En contraste a la variedad de reacciones adversas alimentarias causadas por toxinas, agentes farmacológicos (caféina) e intolerancia, los trastornos incluidos bajo el término alergia alimentaria son aquellos secundarios a las respuestas adversas de tipo inmunológico contra las proteínas de la dieta, y que producen numerosos trastornos gastrointestinales en la infancia (Tabla I).

TABLA I. TRASTORNOS DE ALERGIA GASTROINTESTINAL ALIMENTARIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

I. Mediados por anticuerpos IgE, comienzo agudo

Hipersensibilidad gastrointestinal inmediata: comienzo agudo con náuseas, vómitos y dolor abdominal; puede seguirse con diarrea; alimentos: leche, huevo, trigo, soja, maní, nueces, mariscos

Síndrome alérgico oral: prurito, edema leve limitado a la cavidad oral causado por anticuerpos IgE inducidos originalmente por sensibilidad al polen que reaccionan con proteínas homólogas de ciertas frutas y vegetales no cocidos

II. Asociados a anticuerpos IgE en algunos casos/mediados por células, de comienzo tardío/crónico

Gastroenteropatía eosinofílica: los síntomas varían de acuerdo al sitio y al grado de inflamación eosinofílica; esófago: disfagia, dolor; distribución generalizada: ascitis, pérdida de peso, enteropatía pierde proteínas, edema, obstrucción; múltiples alimentos.

III. Mediada por células, comienzo tardío/crónico

Enterocolitis por proteínas de la dieta: exposición crónica: vómitos, diarrea, retraso de crecimiento, letargia; reexposición después de la restricción: vómitos, diarrea, hipotensión (15%) 2 horas después de la ingestión; alimentos: leche, soja, cereales

Proctitis por proteínas de la dieta: deposiciones mucosas, sanguinolientas; causas, leche materna con ingestión materna de leche de vaca, bebé alimentado con leche de vaca

Enteropatía por proteínas de la dieta: malabsorción, edema, vómitos, retraso de crecimiento, usualmente causado por leche de vaca

Enfermedad celíaca: malabsorción, diarrea, respuesta al gluten asociada a HLA-DQ2

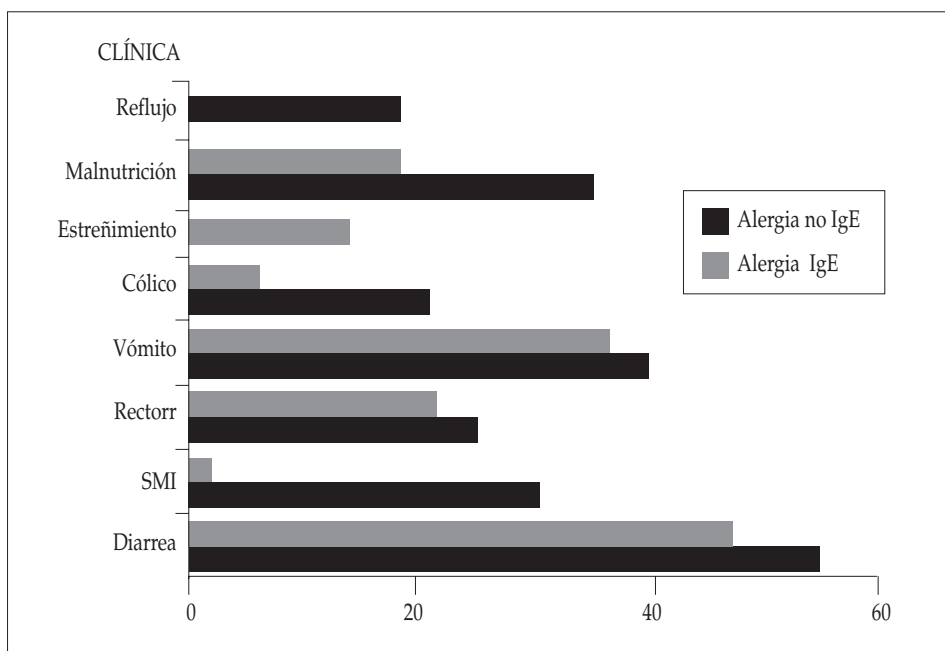


Figura 3. Clínica.

El diagnóstico de alergia se hace actualmente en base a la historia clínica, apoyado mediante pruebas inmunológicas (Prick y Rast), y confirmandose mediante pruebas de exclusión y provocación (Tabla II, Fig. 4).

Además existen unos escenarios clínicos sugerentes de alergia como: reacciones alimentarias inmediatas (prurito oral, vómitos, diarrea), rectorragia mucosa en lactantes, enteropatía pierde proteínas y/o malabsorción intestinal, reac-

ciones subagudas o crónicas (vómitos, diarrea, disfagia), dificultad para medrar, síntomas gastrointestinales en paciente atópico (por ej., dermatitis atópica), cólico refractario del lactante, constipación y finalmente reflujo gastroesofágico rebelde⁽³⁾.

En todo caso, se hace necesario el con curso de nuevas armas diagnósticas para el estudio de las manifestaciones alérgicas, especialmente, las no IgE-mediadas. En la tabla III

TABLA II. HISTORIA CLÍNICA EN APLV

- Antecedentes familiares de atopia
- Antecedentes personales de atopia
- Alimentación:
 - Materna
 - Mixta
 - Artificial
- Biberón esporádico
- Edad de comienzo de los síntomas
- Intervalo entre el inicio de la lactancia y los síntomas
- Intervalo entre la ingesta y la aparición de síntomas:
 - Inmediato: inferior a 1 hora
 - Intermedio: entre 1 y 24 horas
 - Tardío: superior a 24 horas
- Síntomas:
 - Cutaneomucosos
 - Gastrointestinales
 - Respiratorios
 - Choque anafiláctico

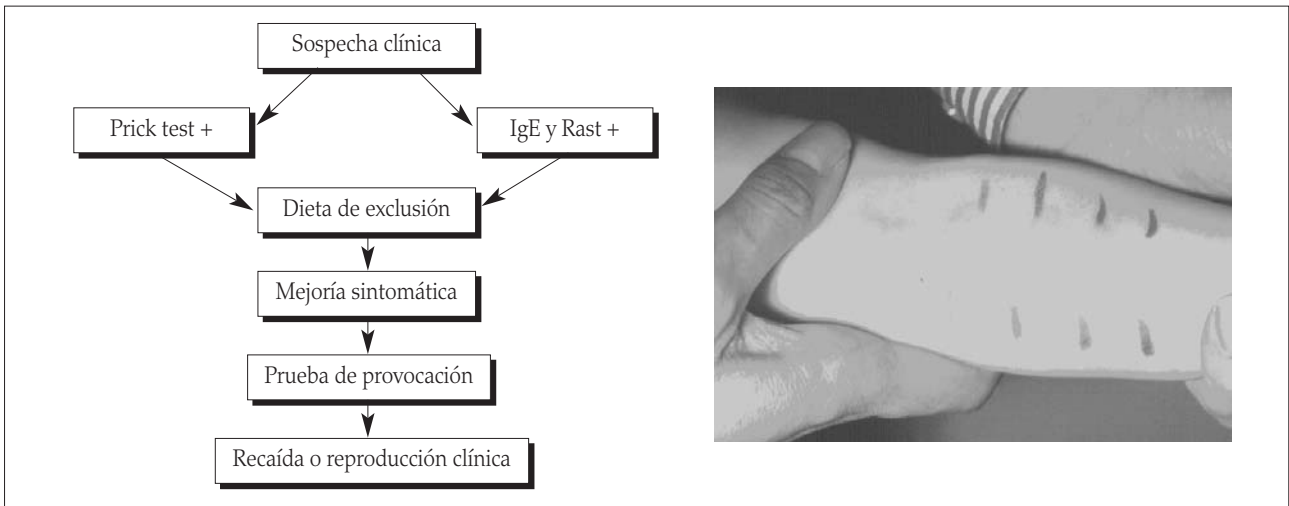


Figura 4. Diagnóstico de alergia alimentaria.

TABLA III. NUEVOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN ALERGIA ALIMENTARIA

IgE mediadas

- Niveles de IgE específica
- Prick test
- Test *in vitro* para predecir la tolerancia oral
- Empleo de alérgenos recombinantes

No IgE mediadas

- Patch test
- Test de proliferación linfoblástica *in vitro*
- Liberación de citocinas bajo estimulación de alimentos
- Determinación de citocinas proinflamatorias en suero/heces (IL-4 IL-5 y TNF α)
- Marcadores de activación eosinofílica en heces (proteína catiónica eosinofílica)

Modificado de: Anna Nowak-Wegrzyn. *Future Approaches to Food Allergy. Pediatrics* 2003; 111;1672-1680.

se hace alusión a las perspectivas futuras de estudio de estos problemas⁽⁶⁾.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastroesofágico (RGE) se asocia en el 50% de las ocasiones a alergia a proteínas vacunas (APLV). La leche de vaca contiene una cantidad muy elevada de determinantes antigénicos, siendo el primer producto en entrar en contacto con el sistema inmune gastrointestinal del lactante. Así pues, no es raro que se admita que más del 30% de RGE del niño (16-42%), especialmente en caso de enfermedad (ERGE), sea debido a APLV^(7,8). Cavataio y cols.⁽⁹⁾ refieren en lactantes con RGE inducido por ALV, que la pH-

metría demuestra un patrón "fásico" con una caída gradual y prolongada del pH después de la ingestión de leche. Este patrón contrasta con el patrón del RGE típico, en el cual los descensos en el pH son múltiples, aleatorios y agudos⁽¹⁰⁾. Sin embargo, otros investigadores no han demostrado este patrón fásico y encuentran, en cambio, reflujo de naturaleza alcalina⁽¹¹⁾.

Kelly y cols.⁽¹²⁾ en 1995 publican una serie pediátrica de 10 niños con ERGE rebelde al tratamiento (6 habían sido incluso intervenidos mediante funduplicatura), de larga evolución (6-38 meses), a quienes demuestran histopatológicamente una inflamación eosinofílica significativa (> 40 eosinófilos (Eo) por campo de gran ampoliación) y en quienes demuestran una resolución del proceso (8 casos) o, al menos, una remisión provisional (2 casos) tras una dieta elemental y exclusión de lácteos.

Teniendo en cuenta estos estudios, parece evidente que la ALV contribuye al RGE en algunos lactantes, pero también deben ser consideradas otras causas (obstrucción, trastornos metabólicos y enfermedades inflamatorias). Particularmente, cuando existen síntomas adicionales de ALV y/o una pobre respuesta a otras medidas terapéuticas, está indicada una prueba terapéutica de eliminación.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA (EE), PRIMARIA O ALÉRGICA

Es una inflamación crónica del esófago, caracterizada por una infiltración grave de eosinófilos (más de 20 por campo) con sintomatología muy similar a la del RGE, pero que no mejora con tratamientos habituales (procinéticos, antiácidos, antiseoretos), en pacientes con estudios de pH-metría sin anomalías significativas y que presentan una buena respuesta al tratamiento con dietas de exclusión y/o corticoides^(13,14).

Es una enfermedad emergente de diagnóstico generalmente tardío (preadolescencia), si bien es muy posible que se inicie en torno a los primeros años de vida en esos pacientes con RGE rebelde al tratamiento habitual, con una base inmunoalérgica, ya que comparte con las alergias alimentarias la mayor parte de los supuestos: asociación con alergias a otros niveles, eosinofilia (50%), hiper-IgE (60-80%), variabilidad estacional y fracasos terapéuticos con terapias

convencionales, además de mejoría clínica tras retirada de la proteína responsable, respuesta terapéutica frente a corticoides, similitudes con síndromes clínicos alérgicos conocidos y confirmación por pruebas de provocación.

De hecho la mayoría de los pacientes tienen evidencia tanto de hipersensibilidad a alimentos, como a neumoaérgenos, y solo una minoría tienen historia de anafilaxis. Además se ha demostrado experimentalmente que guarda relación con la inflamación pulmonar mediante administración de alérgenos inhalados o ingeridos o la IL-13 TH2 específica que induce EE en ratones. Más aún, los pacientes con EE muestran variaciones estacionales en sus síntomas. Junto a los eosinófilos, también se observan linfocitos T y mastocitos en el infiltrado inflamatorio intraepitelial, lo que sugiere también una inflamación crónica TH2. Consistente con esta hipótesis, la sobreexpresión de IL-5 induce EE, y la neutralización de la misma bloquea absolutamente la EE inducida por alérgenos o IL-13 en el ratón⁽¹⁵⁾. El poder inflamatorio de los eosinófilos ha sido bien demostrado por su habilidad para sintetizar gránulos secretorios citotóxicos y una gran variedad de mediadores lipídicos y citocinas.

Las manifestaciones clínicas dependerán de la edad del paciente y, así, en niños preescolares son comunes los vómitos, náuseas y rechazo de tomas, el fallo de medro, y/o dolor abdominal, mientras que en mayores de 7 años predomina la disfagia a sólidos, la impactación alimentaria y en menor medida, la historia de dispepsia⁽¹⁶⁾.

El diagnóstico obliga a un estudio endoscópico extenso junto a la toma de múltiples biopsias a distintos niveles. Los hallazgos endoscópicos más característicos son el aspecto corrugado, en anillos concéntricos sucesivos o *traquealización esofágica*, junto a la existencia de pápulas blanquecinas diseminadas y erosiones longitudinales e incluso aspecto en empedrado, pero a veces el estudio es "normal". La histopatología muestra diferentes grados de inflamación de la mucosa, tanto en esófago proximal como distal, con intensa infiltración eosinofílica (siempre mayor de 20 Eo por campo), localizada en el epitelio superficial y lámina propia, dando lugar a pseudomembranas y abscesos eosinofílicos que protruyen a la luz. Para el diagnóstico diferencial es crucial tener presente todos los procesos susceptibles de inducir infiltración eosinofílica intraesofágica como gastroenteropatía eosinofílica (se asocia a EE en un 30% de los casos), esofagitis péptica, infecciosa

TABLA IV. SEMIOLOGÍA SUGERENTE DE ALERGIA ALIMENTARIA

1. Relación temporal entre síntomas característicos e ingesta del alimento
2. Exclusión otras causas (anatómicas, metabólicas, infecciosas, etc.)
3. Eosinofilia
4. Evidencia de Ac. IgE frente a algún alimento
5. Asociación con otras enfermedades atópicas
6. Fracasos terapéuticos con terapias convencionales frente a otras causas
7. Mejoría clínica tras la retirada de la proteína responsable
8. Respuesta terapéutica frente a corticoides
9. Similitudes con síndromes clínicos alérgicos conocidos
10. Confirmación por pruebas de provocación

Adaptado de Sampson y Anderson (AAA)

(*Candida*, CMV, herpes), Enfermedad de Crohn. y otras (enf. colágeno, vasculitis, tóxicos, bulimia, etc.)⁽¹⁷⁾

Como tratamiento se han ensayado dietas de eliminación dirigidas mediante estudios inmunoalérgicos (*Prick*, RAST y PATCH test), hasta fórmulas elementales administradas por sonda nasogástrica durante 6-8 semanas. Esta política dietética resulta especialmente exitosa en niños donde el empleo de corticoterapia sistémica es extraordinariamente problemática, aunque en adultos se halla demostrado temporalmente resolutoria, y este indicado en caso de exacerbaciones. Los resultados con dietas elementales alcanzan tasas de remisión definitiva en torno al 75-80% de los casos y remisión parcial en el resto⁽¹⁸⁾.

Asociado a ello o de forma individualizada se preconiza el empleo de propionato de fluticasona deglutida tras inhalación, habiéndose demostrado su eficacia en 20 pacientes pediátricos seguidos durante 6 meses, con una mejoría global endoscópica, histológica e inmunológica⁽¹⁹⁾. Sin embargo los pacientes alérgicos a determinados alérgenos que no seguían de forma conjunta una dieta de exclusión no mejoraron o lo hicieron solo de forma parcial. Alternativas esperanzadoras son el empleo de cromoglicato disódico o ketotifeno y más recientemente el montelukast en los casos refractarios a la dieta. Como estrategias de futuro se han planteado ensayos experimentales con anti IL-5 (Mepolizumab®), el inhibidor de la tirosín cinasa "*Imatinib mesylate*", antagonistas de efectores eosinofílicos, como CCR3 e inhibidores de IL-4 e IL-13.

CÓLICO DEL LACTANTE

Se trata de un trastorno típico de lactantes jóvenes que experimentan llanto más o menos intenso durante más de 3 horas, al menos 3 días por semana y no menos de 3 semanas –Criterios de Wessel–. Se supone, aunque no ha sido establecido aún, que la causa del cólico es gastrointestinal, especialmente porque el lactante suele encoger las piernas, o presentar síntomas asociados, como distensión, aerocolia y regurgitación. Su prevalencia es muy variable de unos estudios a otros (5-20%). El cólico, en todo caso, es una entidad clínica frecuente, aunque posiblemente esté sobrediagnosticado. Entre un 15 y un 20% de estos niños mejorarían tras la exclusión de la leche de vaca, y recaerían clínicamente tras provocación con la misma, lo que ha dado como resultado que a menudo se empleen dietas semielementales de prueba durante una semana, al menos, en estos niños. Los lactantes que presentan síntomas de alergia a la leche de vaca ALV tienen una elevada incidencia de cólicos (44%) y las fórmulas hipoalérgicas son más eficaces que los antiácidos o las fórmulas con bajo contenido de lactosa. Sin embargo, el rol de la alergia como causa de cólicos en pacientes sin otros síntomas de alergia alimentaria sigue siendo causa de controversia y necesita estudios adicionales. La gran mayoría se relaciona con alteraciones psicoafectivas, familias inestables y otras alteraciones del comportamiento, por lo que la selección de niños a los que se someta a prueba dietética de exclusión debe ser muy rigurosa, constatando antes la no mejoría tras la modificación conductual en los padres antes, así como otras causas habituales^(4,5).

CONSTIPACIÓN

Ha sido incluido como expresión aislada de un síndrome de hipersensibilidad alimentaria no mediado por IgE, tras una revisión de Iacono y cols.⁽²⁰⁾, de 65 niños de 11-72 meses con constipación crónica, a quienes aplicaron un ensayo doble ciego cruzado con placebo demostrando que el 68% de ellos mejoraban tras la eliminación de leche de vaca y su reemplazo por fórmula de soja. Muchos presentaban fisuras anales e inflamación rectal, lo que daba origen a una defecación dolorosa, retención fecal y estreñimiento. De ellos

TABLE. NUMBER OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH A GASTROENTEROLOGICAL CLINICAL PRESENTATION (N= 510), DIVIDED ACCORDING TO THE FINAL DIAGNOSIS INTO CMPI AND-NON CMPI PATIENTS

CMPI	CMPI Patients (n = 198)	Non-CMPI patients (n = 312)	Symptom due to CMPI	Symptom not due to
Umbilical and periumbilical erythema	16/198 (8)	0/312 (0)	16/16 (100)	0/16 (0)
Chronic constipation	32/198 (16)	57/312 (18)	32/89 (36)	57/89 (64)
Gastroesophageal reflux	49/198 (25)	74/312 (24)	49/123 (40)	74/123 (60)
Chronic diarrhea with malabsorption	23/198 (12)	59/312 (19)	23/82 (28)	59/82 (72)
Bloody diarrhea	42/198 (21)	39/312 (13)	42/81 (52)	39/81 (48)
Failure to thrive	28/198 (14)	22/312 (8)	28/55 (51)	27/55 (49)
Infantile colic	24/198 (12)	56/312 (18)	24/80 (30)	56/80 (70)

The percentage of cases due or not due to CMPI is given for each symptom (in parentheses).

Several patient showed more than 1 symptom, but they were classified only according to the main symptom (the one leading to the clinical consultation)



Iacono G, Di Prima L, D'Amico D et al. The Red Umbilicus: A diagnostic sign of cow's milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 535-534

Figura 5.

solo un 25% tenía otras manifestación atópicas. Actualmente se admite un tratamiento de prueba mediante un hidrolizado de proteínas vacunas o de soja de una semana de duración en lactantes estreñidos que sufren debido a ello y no responden con las medidas habituales.

OMBLIGO ROJO

Recientemente Iacono y cols.⁽²¹⁾ ha observado una serie de 384 niños alérgicos a proteínas vacunas (18 meses de media): 120 con semiología fundamentalmente respiratoria 75 dermatológica y 198 gastrointestinal. De ellos, 36 pacientes (10 meses de media) presentaban eritema umbilical 16 (8%) del grupo gastrointestinal, 9 (7,5%) del de asma recurrente y 11 (15%) del de dermatitis atópica. Ninguno de los del grupo control sintomático tenía dicho signo. Tras la exclusión de las proteínas vacunas, el eritema desaparecía por término medio hacia la segunda semana, reapareciendo a las 24 horas de la provocación. Concluyen diciendo que este signo es muy útil como marcador de alergia a proteínas vacunas en el lactante (Fig. 5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-20.
2. Sicherer SH. Clinical Aspects of Gastrointestinal Food Allergy in Childhood. *Pediatrics* 2003; 111: 1609-16.
3. Bischoff S & Crowe S. Gastrointestinal Food Allergy: New Insights Into Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Gastroenterology* 2005; 128: 1089-113.
4. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S87-S94.
5. Bousño C. Manifestaciones gastrointestinales alérgicas. *Bol Pediatr* 1999; 39: 148-51.
6. Nowak-Wegrzyn A. Future Approaches to Food Allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1672-80.
7. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: Is There a Link? *Pediatrics* 2002 ;110 (5): 972-84.
8. Iacono CF, Carroccio A, Cavataio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 822-7.
9. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (Suppl): S36-44.

10. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe Gastroesophageal Reflux Disease and Cow Milk Hypersensitivity in Infants and Children: Disease Association and Evaluation of a New Challenge Procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 383-91.
11. Sant'Anna A, Rolland S, Fournet JC, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Symptoms, Histology and pH Probe Results *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 39: 373-7.
12. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109 (5):1503-12.
13. Martín de Carpi J, Gómez M, Castejón ML, et al. Aumento del diagnóstico de esofagitis eosinofílica en nuestro medio. *An Esp Ped* 2005; 62: 333-9.
14. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28.
15. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology* 2003; 125: 1419-27.
16. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (12): 1198-206.
17. Barret Dahms B. Reflux Esophagitis. Sequelae and Differential Diagnosis in Infants and Children Including Eosinophilic Esophagitis.; *Pediatric and Developmental Pathology* 2004; 7: 5-16.
18. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 777-82.
19. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (7): 568-75.
20. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 1998; 339 (16): 1100-4.
21. Iacono G, Di Prima L, D'Amico D, et al. The Red Umbilicus: A Diagnostic Sign of Cow's Milk Protein Intolerance, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 531-4.

Revisión

Obesidad y respuesta inflamatoria

A. BLANCO QUIRÓS

Área de Pediatría. Universidad de Valladolid

RESUMEN

La obesidad es la alteración de la nutrición más común en los países desarrollados, donde ha sustituido a la malnutrición calórico-proteica. Los efectos de la malnutrición calórica sobre la inmunidad fueron muy estudiados y se sabe que contribuye a diferentes tipos de inmunodeficiencia, facilitando infecciones y parasitosis. La obesidad también altera la inmunidad, aunque sus efectos son peor conocidos. Algunas moléculas (adipocinas) sintetizadas en el tejido adiposo intervienen en la inflamación y sus niveles se modifican en la obesidad. Por consiguiente, la obesidad podría favorecer o alterar la evolución de procesos inflamatorios, incluyendo el embarazo, parto y el desarrollo fetal. La mayoría de la información disponible procede de la investigación animal, pero ya hay datos clínicos en humanos que sugieren una peor evolución de inflamaciones crónicas, como el asma, cuando se asocian a obesidad.

Palabras clave: Obesidad; Inflamación; Adipocinas; Leptina; Grelina; Asma; Embarazo.

ABSTRACT

The obesity is the nutrition disturbance more common in developed countries, where it substituted the calorie malnutrition. The effects of calorie malnutrition on immunity were widely studied for many years and it is well known that contributes to different types of immunodeficiency, enhancing infections and parasitosis. The obesity also impairs the immunity although its effects are less known. Some molecules (adipokines) synthesized in fat tissue participate in inflammation and their plasma levels are modified in obese subjects. Moreover, obesity could increase or disturb the evolution of inflammatory process, including pregnancy, fetal growth or labor. Most available information has been obtained from animal research; nevertheless there are already important data from human clinics suggesting a worse follow-up of chronic inflammation, such as asthma, when it is associated to obesity.

Key words: Obesity; Inflammation; Adipokines; Leptin; Ghrelin; Asthma; Pregnancy.

Correspondencia: Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina. Pediatría. C/ Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid
Correo electrónico: ablanco@ped.uva.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

Históricamente se consideraron como alteraciones de la nutrición a los estados carenciales, y esto sigue siendo válido en la mayoría de los lugares del mundo. Sorprendentemente, desde hace unos años en los países desarrollados se ha impuesto una nueva forma de malnutrición, la obesidad por exceso de ingesta calórica. Las alteraciones nutritivas ocasionan fallos de la respuesta inmunitaria. La deficiencia calórica afecta a la respuesta inmunitaria y sus consecuencias son conocidas, aunque por coincidir muchos factores acompañantes sea difícil ponderar el papel de la propia malnutrición^(1,2). En general, las deficiencias calóricas originan fallos por defecto, inmunodeficiencias, y hay excelentes puestas al día de este tema⁽³⁾.

Los efectos de la obesidad sobre la inmunidad se conocen peor, y también es difícil saber cuáles se deben a la propia obesidad y cuáles a los factores acompañantes, entre ellos los metabólicos. El descubrimiento y creciente interés acerca de las adipocinas, moléculas sintetizadas principalmente en las células adiposas, impulsó el conocimiento del tema, y cada vez apoya más firmemente que la obesidad causa directamente alteraciones de la inmunidad, pero es probable que lo haga de forma diferente a lo descrito en la malnutrición calórica.

Se revisan las posibles acciones de la adipocinas en la inmunidad, y las enfermedades que pudieran evolucionar inadecuadamente si ocurren en obesos, observando que las alteraciones tienen que ver principalmente con la inflamación crónica.

ADIPOCINAS Y MOLÉCULAS REGULADORAS DE LA OBESIDAD

Leptina

Se produce principalmente en el tejido adiposo, pero también en la placenta, músculo, hígado, estómago, etc. Actúa a nivel central, en el hipotálamo y a nivel periférico, aumentando el gasto energético. Frena el apetito, en parte por inhibición del neuropéptido Y (NPY) y también de las orexinas A y B^(4,5). Sus funciones son difíciles de identificar con exactitud por su elevado pleiotropismo⁽⁶⁾, pero se considera que la leptina es una pieza clave de la interacción

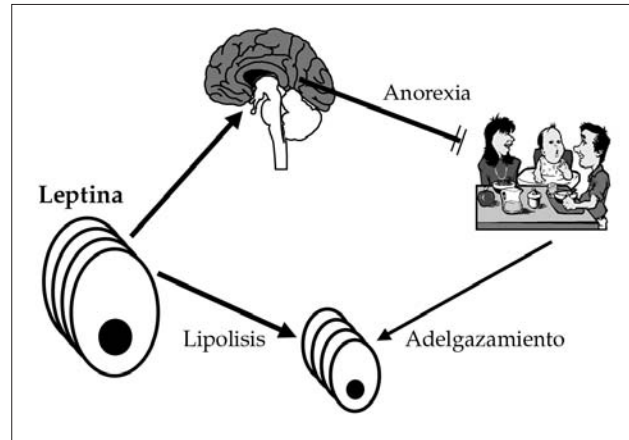


Figura 1. La leptina es sintetizada en diferentes células, principalmente en las adiposas. Aumenta en la obesidad y modula el metabolismo energético a nivel del hipotálamo, inhibiendo el neuropéptido Y y las orexinas, provocando anorexia. A nivel periférico aumenta la utilización grasa facilitando el adelgazamiento. Además la leptina interviene en la reproducción, hematopoyesis, angiogénesis, metabolismos óseo, inmunitario, etc. (de Blanco Quirós et al.⁽⁸⁾)

entre los centros hipotalámicos, la homeostasis energética y el sistema reproductor⁽⁴⁾ (Fig.1). Además de intervenir en el sistema endocrino y en la respuesta inmunitaria, lo hace en la hematopoyesis, angiogénesis, metabolismo óseo, secreción de insulina etc.^(5,7).

Los niveles séricos de leptina están elevados en los obesos, pero su interpretación es delicada porque varía con el sexo, edad, ritmo circadiano y con las comidas⁽⁸⁾, pero especialmente depende de la masa grasa, por lo que sus determinaciones en condiciones patológicas deben referirse al índice de masa corporal que tenga el enfermo⁽⁴⁾. En el plasma también circula un receptor soluble de leptina y la relación de leptina conjugada a su receptor/leptina libre no es constante. Este cociente desciende en obesos con resistencia a la insulina y, por supuesto, en la resistencia a la leptina, una condición que empieza a considerarse en la clínica. Al contrario, en los delgados la mayoría de la leptina circula conjugada al receptor⁽⁴⁾.

Acciones inmunitarias. La leptina es una molécula proinflamatoria que favorece la liberación de citocinas como TNF α , o IL-6, y en general la activación y proliferación linfocitaria; particularmente promueve la respuesta tipo Th1 (Tablas I y II). En ratones actúa como reactante de fase aguda aumentando en las infecciones, pero no siempre ocurre así

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LAS MOLÉCULAS MÁS ESPECÍFICAMENTE RELACIONADAS CON LA OBESIDAD

Molécula	PM (kDa)	Síntesis principal	Principales funciones metabólicas	Respuesta a la obesidad
Leptina	16	Tejido adiposo	Suprime el apetito Informa al hipotálamo de los depósitos grasos Aumenta el gasto energético	Aumenta
Adiponectina	30	Tejido adiposo	Disminuye la resistencia a la insulina Disminuye la glucemia	Disminuye
Grelina	3,3	Estómago	Aumenta el apetito y los depósitos grasos Aumenta la utilización de glucosa y disminuye la de grasas Aumenta la motilidad y la secreción ácida gástrica	Disminuye
Resistina	12,5	Tejido adiposo	Aumenta la resistencia tisular a la insulina (ratones) En humanos aún no están bien establecidas	Aumenta

Modificada de Meier et al⁽⁴⁾

TABLA II. DETALLE DE LAS ACCIONES INMUNITARIAS DE LA LEPTINA

Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
<i>Activación de los neutrófilos</i> Aumento del quimiotactismo	<i>Homeostasis tímica</i> Aumento del número de timocitos Aumento de cél. CD4+CD8+ Aumento de cél. CD4+CD8- Disminución de la apoptosis
<i>Citocinas en monocitos/macrófagos</i> Aumento de la respuesta de fase aguda Aumento de la anorexia inflamatoria Aumento de fiebre	<i>Proliferación linfocitaria (IL-2)</i>
<i>Activación de CPA</i> Aumento de moléculas MHC Aumento de moléculas de adhesión Aumento de fagocitosis	<i>Estimulación Th1</i> Aumento de la respuesta celular retardada Aumento de <i>switch</i> IgG2a Aumento de ayuda cel. T CD8+ Activación de macrófagos
<i>Citotoxicidad</i> Aumento de perforina	<i>Inhibición Th2</i> Disminución de <i>switch</i> IgG1
	<i>Efecto antiapoptótico</i> Aumento de BCL-2 Aumento de BCL-XL

en humanos⁽⁵⁾. Además de su importancia inflamatoria, desempeña algún papel en la autoinmunidad⁽⁹⁾, lo que podría suceder a través la inhibición de los Treg identificados por tener marcadores Foxp3+CD4+CD25+. Es interesante que una de las fuentes de LPT precisamente sean lin-

focitos Treg que simultáneamente expresan receptores de LPT⁽¹⁰⁾. Los ratones genéticamente carentes de LPT tienen altos valores de Treg circulantes y, asimismo, inyectando anticuerpos anti-LPT a ratones normales ocurre una rápida expansión de esta población⁽⁶⁾.

Resistina

Se le dio este nombre por ser causante de resistencia a la insulina, aunque esta función, por ahora, está probada en ratones y es discutida en humanos^(5,7). Es un péptido monomérico que se puede ensamblar en forma de oligómeros. Está elevada en los obesos. El lugar de su síntesis está aún en estudio, aunque parece localizarse en los macrófagos del tejido adiposo, más que en los adipocitos^(7,11,12).

Acciones inmunitarias. La resistina tiene una potente acción proinflamatoria y se sabe que la provoca activando la vía NFκB, por consiguiente en el mismo punto en el que la adiponectina la suprime^(5,12). Sin embargo, las acciones inmunológicas directamente causadas por la resistina son mal conocidas, en especial las relacionadas con la inmunidad adaptativa. Lo comprobado es que la resistina activa los macrófagos, liberando citocinas proinflamatorias (TNFα, IL-12, etc.), y lo realmente llamativo es que lo hace con una potencia igual o superior a las endotoxinas (LPS)^(11,12).

Adiponectina

Fue la segunda adipocina descubierta, después de la leptina, y es con gran diferencia la que presenta tasas plasmáticas más altas (5-10 mg/ml)^(7,11,13). Se sintetiza exclusivamente en los adipocitos⁽⁷⁾. La forma monomérica solo tiene 247 aminoácidos, pero forma trímeros y polímeros de alto peso molecular. Se conocen dos receptores, el AdipoR1 preferentemente localizado en el músculo, y el AdipoR2, en el hígado⁽¹²⁾. Es interesante remarcar que la adiponectina está descendida en la obesidad, a pesar de formarse en los adipocitos, indicando la presencia de una fuerte modulación⁽⁵⁾.

Citocinas proinflamatorias, como IL-6 y en especial TNFα frenan poderosamente la síntesis de adiponectina, y al menos con respecto al TNFα la acción es recíproca, los ratones carentes (*knockout*) para adiponectina tienen niveles muy altos de TNFα⁽⁵⁾. Ejerce una serie de acciones protectoras, contrarias a las de la leptina. Aumenta la sensibilidad a la insulina y es vasculoprotectora⁽¹³⁾. Según parece algunas funciones son específicas del grado de polimerización y del receptor activado⁽¹¹⁾.

Acciones inmunitarias. Desde el punto de vista inmunitario el conjunto de acciones es principalmente anti-inflamatorio, aunque alguna forma molecular parece tener también funciones pro-inflamatorias⁽¹²⁾. Induce la producción

de mediadores anti-inflamatorios como la IL-10 o IL-1RA, suprime la activación citotóxica NK mediada por IL-2 y disminuye su liberación de IFNγ y otras funciones. También inhibe la activación de los receptores TLR que utilizan la vía NFκB. *In vitro*, los macrófagos incubados con adiponectina tienen menor capacidad fagocítica⁽¹²⁾.

En cuanto a la inmunidad adaptativa los conocimientos están peor comprobados. Parece que sobre los linfocitos T la adiponectina ejerce acciones contrarias a las de la leptina, inhibiendo su activación y proliferación, y quizás también ocurra en algún precursor B.

Grelina

Es un péptido de 21 aminoácidos sintetizado principalmente en las células oxínticas de la mucosa gástrica, pero también en una gran variedad de tejidos, como hipotálamo, intestino, hígado, grasa, pulmones, placenta, etc. incluyendo los islotes pancreáticos durante la vida fetal^(14,15). Entre las células inmunitarias, se citan el bazo, nódulos linfáticos, timo, monocitos o células dendríticas⁽¹⁶⁾. Los niveles plasmáticos están descendidos en los obesos, por debajo del 50%⁽¹⁷⁾ y curiosamente los más altos coinciden en el período neonatal inmediato, cuando la GH empieza a funcionar⁽¹⁸⁾. Es llamativo que tras una gastrectomía las tasas de grelina bajen intensamente, volviendo a la normalidad a los 8 meses^(19,20), como también las muy altas tasas que liberan los linfocitos T activados *in vitro* (300-800 pg/ml)⁽¹⁶⁾.

La grelina es un potente estimulador de GH, y ésta fue precisamente la primera función que se le descubrió y a la que debe su nombre⁽²¹⁾. Aumenta la sensación de hambre y disminuye la de saciedad, ocasionando un balance energético positivo y tendencia a la obesidad. Estimula la síntesis de prolactina, ADH, ACTH y cortisol y frena el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y modula la función exocrina y endocrina del páncreas^(14,15). Es llamativa la semejanza estructural que mantiene en distintas especies animales y la escasa modificación ocurrida durante la evolución, lo que apoya su importancia funcional. El receptor de la grelina (GHSR tipo 1a) se expresa en muchas células, incluso tumorales, y es compartido por otras moléculas, algunas sintéticas y sin acción insulínica.

Acciones inmunitarias. Entre sus acciones inmunitarias predominan las de orientación antiinflamatoria, dis-

TABLA III. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES FUNCIONES INMUNITARIAS

Molécula	Inflamación	Efectos sobre el sistema inmune
Leptina	Proinflamatoria	Aumenta la activación y proliferación de linf. T Promueve la respuesta Th1 Activa la citotoxicidad NK Activa a los macrófagos con liberación de TNF α , IL-6 etc. Activa el quimiotactismo y fagocitosis de neutrófilos
Adiponectina	Antiinflamatoria	Disminuye la activación y proliferación de linf. T Inhibe la liberación de citocinas vía NFkB (TNF α , IL-6 etc.) Aumenta la IL-10 Inhibe la fagocitosis de los neutrófilos (?)
Resistina	Proinflamatoria	Activa la liberación de citocinas vía NFkB (TNF α , IL-6; etc.) Activa moléculas de adhesión
Grelina	Antiinflamatoria	Inhibe la liberación de citocinas vía NFkB (TNF α , IL-6 etc.) Estimula la fagocitosis y producción de superóxido (?)

minuyendo intensamente la producción de IL-1b, IL-6 y TNF α y aumentando la de IL-10⁽¹⁶⁾. Inhibe la proliferación linfocitaria, Th1 y Th2, en ratones, aunque no se probó todavía en humanos⁽¹⁹⁾. Estimula la fagocitosis y producción de superóxido de los polinucleares de peces y quizás en humanos⁽²²⁾. Está comprobado que algunas funciones inmunitarias las realiza directamente a través de su receptor GHSR tipo 1a, pero otras las ejerce inhibiendo las funciones proinflamatorias de la leptina^(19,22) (Tabla III).

Otras adipocinas y moléculas relacionadas con la obesidad

En los últimos años continuaron descubriéndose múltiples adipocinas, algunas aún en fase de investigación.

- **Visfatina (o PBEF: *pre-B cell colony-enhancing factor*)**. Se produce en el tejido adiposo visceral y tiene una acción hipoglucemiante similar a la insulina, uniéndose a su mismo receptor, aunque por un lugar diferente. Esta aumentada en el plasma de obesos viscerales con diabetes tipo II^(7,11,23). De momento se halló visfatina en células inflamatorias y se sabe que los niveles plasmáticos están altos en algunas inflamaciones crónicas⁽²¹⁾.
- **Apelina**. Se produce en las células adiposas frente a estímulos, como insulina. Está elevada en la obesidad acompañada de resistencia a la insulina. Sus posibles acciones inmunitarias son desconocidas⁽¹²⁾.

- **Vaspina**. Es un término que procede del *visceral adipose-tissue-derived serine protease inhibitor*. Parece realizar funciones similares a la adiponectina, mejorando la sensibilidad a la insulina y actuando como antiinflamatorio por inhibición de la leptina, resistina y TNF α ⁽²⁴⁾.
- **Adipsina**. Se llama así al factor D de la vía alternativa del complemento que se ha demostrado que, además de producirse en macrófagos, también ocurre en adipocitos⁽⁵⁾. Aumenta en ratones obesos, pero sus acciones no son bien conocidas en el hombre, a excepción de las del sistema del complemento.
- **Receptor 4 de retinol (RBP4: *serum retinol-binding protein 4*)**. Se conocía su acción sobre el retinol y ahora se ha identificado, además, como una adipocina. Esta aumentada en la diabetes tipo 2. Su eliminación farmacológica mejora la diabetes en ratones, por lo que se especula usarla como diana terapéutica en humanos⁽²⁵⁾.
- **IL-18**. Es una citocina proinflamatoria con múltiples acciones, como la activación de la inmunidad innata^(26,27). Se ha comprobado que los niveles elevados de IL-18 se asocian a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio con 955 obesos la IL-18 aumentaba la resistencia a la insulina y estaba implicada en el síndrome metabólico, con independencia de otras variantes, como peso, lípidos, tensión arterial, etc.⁽²⁶⁾. Recien-

temente se descubrió que un lugar importante de síntesis de IL-18, aparte de las células inmunitarias, es el tejido adiposo⁽²⁷⁾.

- **TNF y su receptor (TNFR).** El TNF α es una de las moléculas proinflamatorias más potentes, interviniendo de forma precoz y universal en todo tipo de reacciones. Es sintetizada principalmente en los macrófagos, pero el descubrimiento de que, tanto el TNF α , como el TNFR también son producidas en el tejido adiposo ha relacionado estas moléculas con la obesidad, la diabetes y el gasto energético^(28,29).
- **IL-6.** Es otro de los factores inflamatorios más potentes. Se calcula que hasta un tercio de la IL-6 circulante se produce en el tejido graso, principalmente visceral, lo que la convierte en la molécula de origen adiposo más relevante en la inflamación. Es el principal estímulo para la síntesis de reactantes de fase aguda, como la PCR, en personas obesas sanas⁽⁵⁾.

OBESIDAD Y REPRODUCCIÓN

Embarazo

Durante todo el embarazo hay un aumento de leptina⁽³⁰⁾ y de resistina⁽³¹⁾, mientras que la grelina está alta en el segundo trimestre y baja en el tercero⁽³¹⁾. Se supone que son modificaciones encaminadas a lograr un adecuado aporte energético para la embarazada y su feto⁽³²⁾. La síntesis de leptina en la placenta se conoce desde hace tiempo, y está aumentada en los partos vaginales espontáneos^(33,34) (Fig. 2).

La obesidad influye negativamente en el embarazo y parto, pero sus consecuencias vasculares y metabólicas, como la resistencia a la insulina, son mejor conocidas que las inmunitarias. El embarazo, especialmente en su último trimestre, es considerado como un estadio de inflamación de baja intensidad, y en el parto vaginal, no en la cesárea programada, hay cambios uterinos que coinciden parcialmente con los de una respuesta inflamatoria⁽³⁴⁾. Una parte importante de las citocinas proinflamatorias circulantes en la parturienta son de origen placentario⁽³⁵⁾. En la placenta además de TNF α , IL-1 o IL-6, se sintetizan diferentes citoquinas en general de tipo proinflamatorio, pero también IL-10 y quimosinas⁽³⁵⁾. Es muy llamativo que el patrón de citocinas y adipocinas producidas en la placenta sea tan parecido al de los adipo-

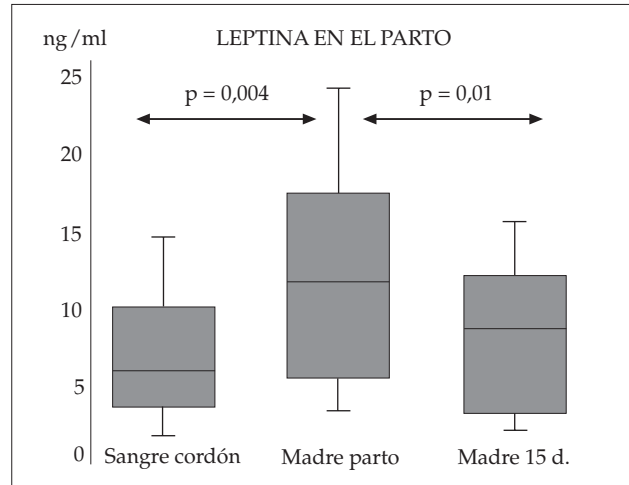


Figura 2. La leptina plasmática aumenta progresivamente durante el embarazo y disminuye después del parto, siendo también más elevada en la madre que en la sangre de cordón de sus hijos (Blanco Quirós A. Datos no publicados).

цитos, quizás por compartir funciones orgánicas similares⁽³⁵⁾. Se supone que en los embarazos con obesidad las complicaciones metabólicas y vasculares ocurridas se deben parcialmente a la mayor liberación de las citoquinas proinflamatorias⁽³⁵⁾.

En el feto la grelina plasmática está directamente relacionada con la edad de gestación⁽³⁶⁾ y se eleva en los fetos de bajo peso^(37,38). La administración persistente de grelina a ratas embarazadas aumenta del peso de sus crías⁽³⁹⁾. Sin embargo, en mujeres, hay autores que no encontraron asociación entre los niveles de grelina y el peso de sus hijos⁽⁴⁰⁾ por lo que todavía es necesario precisar mejor el papel de la grelina en embarazos humanos normales y patológicos

Endometriosis

La endometriosis es la implantación de células endometriales fuera del útero, generalmente en la cavidad peritoneal, supuestamente por llegada retrógrada durante la menstruación. Constituye un modelo muy especial de inflamación crónica y las células de la endometriosis muestran peculiaridades muy interesantes. Siendo benignas, participan de propiedades de las células neoplásicas, (aumento de la angiogénesis, expresión anormal del oncogén bcl-2) además, liberan o promueven citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6), moléculas de adhesión y metaloproteinasas⁽⁴⁰⁾.

Las funciones de las células endometriales son sinérgicas con las que ejerce la leptina⁽⁴¹⁾. Por otra parte, se observó un aumento de leptina sérica y peritoneal en mujeres con endometriosis⁽⁴²⁾ y de la expresión de receptor de leptina en las células de la endometriosis⁽⁴³⁾.

Aunque todavía no se puede relacionar obesidad y endometriosis, los datos recogidos sobre la leptina en esta entidad hacen muy sugerente que pueda tratarse de otro modelo de inflamación crónica en el que la obesidad a través de las adipocinas juegue un papel deletéreo.

OBESIDAD Y ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Obesidad y asma

La obesidad y el asma son dos procesos cuya frecuencia aumentó de forma llamativa promoviendo alarma social⁽⁴⁴⁾. La mutua relación de sus incrementos es objeto de estudio, valorándose aspectos, tales como la potencia, consistencia, especificidad, probabilidad, temporalidad o la coherencia de su asociación^(45,46). En una amplia revisión se dijo que un 15-38% de los casos de asma en adultos en los EE.UU. podrían ser secundarios a la obesidad y, por ello, ser evitables⁽⁴⁷⁾; sin embargo, las cuestiones abiertas siguen siendo múltiples a día de hoy⁽⁴⁸⁾.

Aunque hay discusión⁽⁴⁹⁾, en general, los hallazgos en el asma infantil son parecidos a los referidos a adultos, pero sin la diferencia sexual a favor de las mujeres obesas que solo se comprueba tras la adolescencia⁽⁴⁸⁾. En alguna ocasión se aprovechó el estudio ISAAC para buscar esta asociación⁽⁵⁰⁾, hallándose un efecto beneficioso sobre ambos procesos con la ingesta de dieta mediterránea⁽⁵¹⁾.

Reiteradamente se afirmó que la influencia del peso está ya presente al nacimiento^(52,53). En un seguimiento durante 10 años de una cohorte de 83.595 recién nacidos en Alberta (Canadá). Se concluyó que un peso al nacimiento superior a 4.500 g supone un 20% de riesgo suplementario de padecer asma, y que por cada 100 g que se superen esos 4.500 g dicho riesgo se incrementa un 10% adicional⁽⁵⁴⁾.

La relación entre obesidad y asma se puede establecer a diferentes niveles⁽⁴⁸⁾, si bien la presente revisión se limita a la cuestión inflamatoria (Tabla IV). Es claro que la obesidad se acompaña de hábitos, como sedentarismo, permanencia domiciliaria, dieta inadecuada, etc., que elevan por ellos

TABLA IV. POSIBLES NIVELES DE RELACIÓN ENTRE LA OBESIDAD Y EL ASMA

Nivel	Argumentos
1. Genético	Ambas entidades comparten genes candidatos (B2AR; TNF α ; IGF-1)
2. Patogénico	La respuesta inflamatoria está alterada en la obesidad
3. Fisiopatológico	La obesidad implica dificultad respiratoria mecánica Mayores necesidades de oxígeno Mayor percepción psicológica a la dificultad respiratoria en el obeso (?)

mismos el riesgo de asma⁽⁵⁵⁾ y, además, la obesidad interviene por mecanismos patogénicos independientes de la inflamación bronquial, como son la restricción torácica, aumento del esfuerzo respiratorio, compresión mecánica etc.⁽⁵⁶⁾. Una cuestión de extraordinario interés para los alergólogos es si la obesidad solo facilita el asma, y si interviene también en la atopía. Es un tema que no solo no se aclaró, sino que se complicó al publicarse que en los obesos existe un aumento de pruebas cutáneas positivas, pero no de anticuerpos de clase IgE⁽⁵⁷⁾.

El mejor conocimiento del carácter proinflamatorio de algunas adipocinas, y de las peculiaridades de la inflamación bronquial asmática, hace cada vez más aceptable una relación causal de los dos procesos. La síntesis adiposa de citocinas proinflamatorias explica que cualquier proceso inflamatorio sea más intenso en los pacientes obesos que en los delgados y que mejore con la pérdida de peso⁽⁵⁸⁾.

El asma es un proceso inflamatorio, pero con peculiaridades, como una gran infiltración eosinófila y el predominio, al menos al inicio, de citocinas tipo Th2. Por ello no es correcto inferir relaciones causales a partir de datos obtenidos de inflamaciones crónicas en otros órganos. Recientemente se aportaron datos específicos para el asma de los obesos. Vasudevan y cols.⁽⁵⁹⁾ comprobaron la síntesis de eotaxina y la expresión de ARNm en grasa de ratones cultivada *ex vivo* y cuando el animal era obeso la producción llegaba a ser el triple. Además, encontraron niveles elevados de eotaxina plasmática en humanos obesos que bajaba al perder peso. La eotaxina es una quimocina CC clave en la atracción de eosinófilos y facilitadora de la respuesta

Th2⁽⁵⁹⁾. Está aumentada en los asmáticos, y muy especialmente en aquellos pacientes corticodependientes graves⁽⁶⁰⁾.

Se publicó que la administración de adiponectina a ratones previene la sensibilización con ovoalbúmina y disminuye la inflamación de las vías respiratorias⁽⁵⁶⁾. Son datos que apoyan la relación causal de la obesidad en el asma y más importante, abren nuevas perspectivas terapéuticas. Será fundamental una inmediata investigación de estos aspectos en humanos.

Infección y shock séptico

Algunos datos sugieren una infectibilidad más frecuente y grave en personas obesas. En un trabajo realizado en 71 niños ingresados en la UCI pediátrica con sepsis meningocócica, encontramos mayor mortalidad en los que tenían percentiles elevados de peso (Fig. 3). Sus niveles de leptina y de procalcitonina fueron superiores, pero las puntuaciones de escalas de gravedad (Glasgow o *Pediatric Risk Mortality*) no eran peores que las de los supervivientes. Por consiguiente parece que presentaban al ingreso una similar gravedad, pero con respuesta inflamatoria más potente y peor evolución^(61,62).

En el trabajo no se pudo aclarar si la leptina actuaba por separado de la obesidad o era una simple consecuencia de ella. Sus tasas fueron más altas al ingreso que a las 48 horas de evolución y también más en los fallecidos que en los supervivientes (Fig. 4). Los niveles de leptina se relacionaron positivamente con el peso corporal e inversamente con el número de neutrófilos y con los niveles de IL-13, pero no con otras citocinas (IL-1b, IL-12, IL-10) con el receptor soluble de TNF, con la PCR o con procalcitonina⁽⁶¹⁾.

Nuestros resultados no coincidieron con otros obtenidos en adultos con sepsis postquirúrgicas, para los que la leptina fue un factor protector^(63,64). Seguramente el mecanismo lesivo no es comparable en ambos tipos de sepsis. En las infantiles, muy agudas, el meningococo se comporta como un superantígeno y las alteraciones cardiovasculares se deben a la liberación masiva de citocinas proinflamatorias, cuya síntesis está favorecida en la obesidad. Por el contrario, en cirugía abdominal la instauración de la sepsis es más lenta y es probable que la agresión sea causada directamente por los agentes gramnegativos, para los que la leptina puede ser un elemento defensor. También se comunicó que la grelina protege a los ratones del shock endotóxico desencadenado por LPS^(19,65,66).

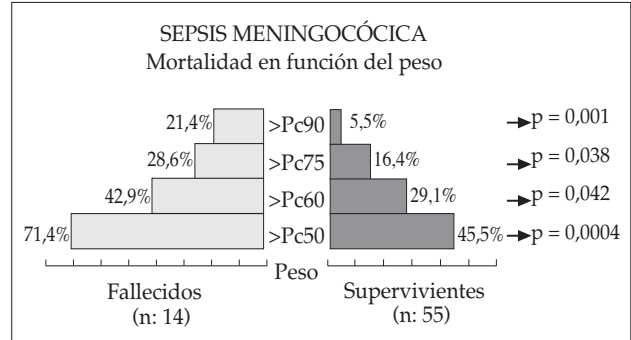


Figura 3. Un estudio realizado en 71 niños con sepsis meningocócica demostró percentiles de peso elevados más frecuentemente entre los pacientes que posteriormente fallecieron que en los supervivientes (Blanco Quirós A. et al)⁽⁶²⁾.

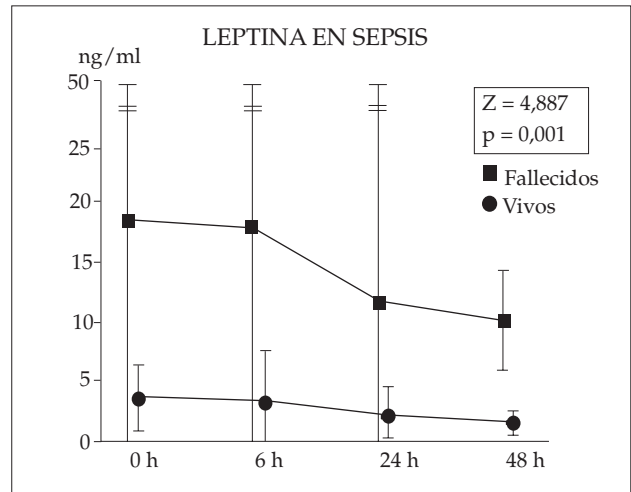


Figura 4. En niños con sepsis meningocócica se observó que la leptina plasmática disminuía en los días siguientes al ingreso, quizás por el ayuno o por el tratamiento vasopresor. Aunque la tendencia al descenso fue similar en ambos grupos, los niveles en los fallecidos fueron significativamente más altos (modificado de Blanco Quirós A et al)⁽⁶¹⁾.

Enfermedades autoinmunes y reumatológicas

Diferentes hallazgos sugieren que la obesidad, o más concretamente la leptina que le acompaña, influye de forma significativa en la aparición de procesos autoinmunes. Son datos procedentes de investigación animal, pero también de la clínica humana.

Los ratones genéticamente deprivados de leptina (*"knockout"*) son refractarios a desarrollar una larga lista de procesos autoinmunes que habitualmente son inducibles en

animales normales, como artritis, encefalomiелitis, colitis experimental, hepatitis, nefritis nefrotóxica, etc. Además, tampoco sufren otras alteraciones espontáneas autoinmunes, como la diabetes del ratón no obeso o la enfermedad inflamatoria intestinal⁽⁶⁷⁾. En varias de estas situaciones se comprobó la recuperación de padecer la autoinmunidad tras la administración exógena de leptina⁽⁶⁷⁾.

En humanos es común encontrar aumento de leptina en diferentes enfermedades inflamatorias o autoinmunes, como endometriosis, hepatitis no alcohólica, inflamación pulmonar crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, nefritis, enfermedad de Behçet, enfermedad de Graves, diabetes tipo 1 y quizás, sin comprobación definitiva, en la artritis reumatoide⁽⁶⁷⁾. En algunos casos, y enfermedades, se detectó la elevación de la leptina de forma previa a las recaídas⁽⁶⁸⁾, incluso se constató la mejoría evolutiva de artritis crónica asociada a dietas adelgazantes, y a una potenciación de la respuesta tipo Th2^(69,70).

- **Artritis reumatoide.** La infusión de grelina y de agonistas activadores de su receptor (GHSR) inhiben la artritis experimental de ratones, disminuyendo la liberación de IL-6 y de ON⁽⁷¹⁾. Por otra parte, los ratones deficientes de leptina son resistentes a la producción experimental de artritis^(19,72).
- **Osteoporosis.** En animales, los niveles elevados y mantenido de citocinas proinflamatorias son motivo de pérdida ósea, acompañada de inflamación articular⁽¹⁹⁾. Los niveles de leptina siempre son superiores en la mujer que en el varón, y su mayor sensibilidad a procesos autoinmunes, se ha esgrimido como otra sugerencia de su papel favorecedor de la autoinmunidad⁽⁷³⁾.

Inflamación digestiva

- **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII).** Los ratones genéticamente deficientes en leptina son refractarios a la mayoría de los modelos experimentales de inflamación intestinal crónica, lo que sugiere su importancia para producir cantidades altas de citocinas proinflamatorias y mantener la cronicidad⁽⁷⁴⁾. A este dato se suma la expresión elevada de ARNm de leptina en la grasa peritoneal de enfermos con EII⁽⁷⁵⁾. En la colitis ulcerosa se hallaron niveles séricos elevados de leptina, pero no en la enfermedad de Crohn, sugiriendo un efecto preferentemente local en este proceso⁽⁵⁾.

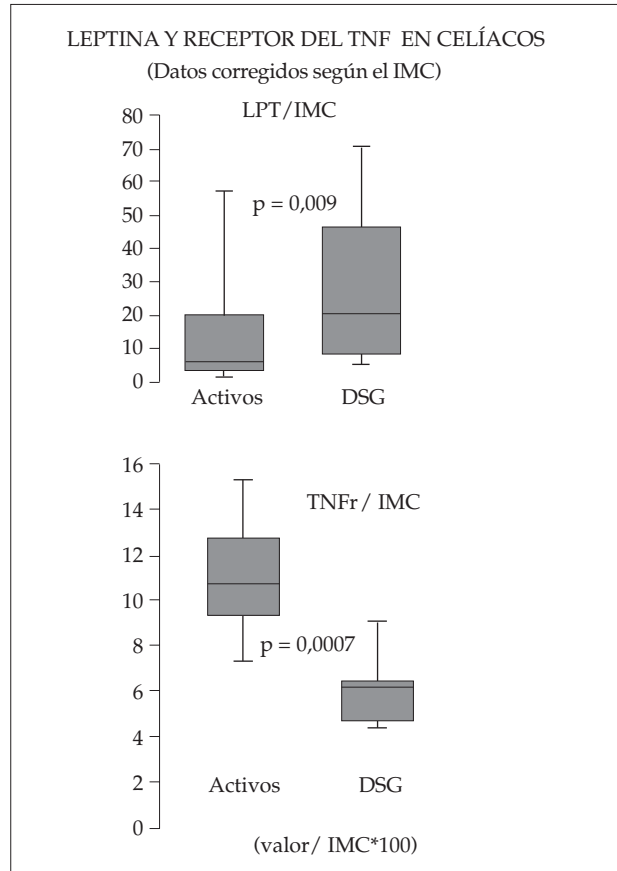


Figura 5. En enfermos celíacos en actividad los valores de leptina eran más bajos que en los pacientes sin gluten, exactamente lo contrario que el receptor del TNF. Al contrario que en la enfermedad inflamatoria intestinal, parece improbable que la leptina influya en el proceso inflamatorio. Tampoco parece intervenir en la típica anorexia de la enfermedad (Blanco Quirós A, et al)⁽⁷⁷⁾.

- **Enfermedad celíaca.** Recientemente se comunicaron niveles elevados de grelina plasmática en celíacos, con normalización tras dieta exenta en gluten⁽⁷⁶⁾. Nosotros encontramos valores bajos de leptina en los enfermos en actividad comparados a celíacos sin gluten⁽⁷⁷⁾ (Fig. 5). Son resultados que deben interpretarse en función de la masa corporal, ya que es muy diferente el diagnóstico en celíacos desnutridos que en asintomáticos, como frecuentemente ocurre ahora. No parece probable que la obesidad sea un factor lesivo en la celiaquía, como pudiera serlo en la EII.
- **Gastritis crónica por *H. Pylori*.** En 62 adultos obesos con gastritis crónica por *Helicobacter pylori* se encontró

menor densidad de células gástricas productoras de grelina que en 94 obesos no infectados⁽⁷⁸⁾. Se cree que la grelina, además de su efecto orexigénico, es un mecanismo protector del estómago frente a diferentes agresiones, entre ellas la infección por *H. pylori*. Cómo puede afectarse esta función en las personas obesas, es una interesante pregunta que precisa una adecuada investigación para el futuro.

Obesidad y accidentes cardiovasculares

Los primeros estudios relacionando inflamación y obesidad fueron los dirigidos a valorar el riesgo de enfermedad coronaria y aterosclerosis. Es un tema con múltiples aportaciones y buenas revisiones⁽⁷⁹⁾. En un principio, se asoció el riesgo cardiovascular a los niveles de PCR, para luego considerarla como un marcador de un proceso mucho más complejo⁽⁸⁰⁾. Aunque es una problemática típica de adultos, ya se comprobó un patrón similar de marcadores de inflamación en niños obesos⁽⁸¹⁾, lo que supone un inicio más precoz de lo esperado del problema y la necesidad de instaurar una profilaxis antes de la adolescencia.

Trasplantes

Se ha afirmado que los trasplantes renales tienen peor pronóstico en los pacientes obesos, aunque persiste cierta discusión. En un seguimiento de 150 casos durante 15 años realizado en Hong Kong se hallaron más rechazos en los que tenían sobrepeso⁽⁸²⁾. En otro en Nueva Orleans no hubo diferencias con respecto a la evolución a largo plazo, pero se detectó una morbilidad acompañante más frecuente⁽⁸³⁾. En una revisión del tema se admite la posibilidad, no totalmente probada, de un peor pronóstico en los trasplantados obesos y que pudiera no deberse exclusivamente a las complicaciones cardiovasculares, porque éstas no justifican el rechazo del injerto y la mayor frecuencia de infiltración celular y de glomerulopatía⁽⁸⁴⁾.

CONCLUSIONES

En el tejido graso, adipocitos y macrófagos, se sintetizan un alto número de moléculas que actúan prioritariamente en el control energético, pero que también desempeñan otras funciones, entre ellas en la inflamación. En la obe-

sidad aumenta la producción de estas moléculas y con ello su repercusión en procesos inflamatorios intercurrentes. Todavía se están descubriendo nuevas adipocinas y nuevas funciones, y gran parte de los conocimientos proceden de experimentación animal; sin embargo, cada vez hay más datos clínicos sugiriendo una influencia negativa de la obesidad sobre la evolución de diferentes enfermedades inflamatorias en humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chandra RK. Nutritional regulation of immunity and infection: from epidemiology and phenomenology to clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 844-52.
2. Blanco A. Nutrición e Inmunidad. En: Tojo R, ed. *Tratado de Nutrición en Pediatría*. Doyma 2001. p. 849-58.
3. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1119-28.
4. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-25.
5. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9.
6. Hasenkrug KJ. The leptin connection: regulatory T cells and autoimmunity. *Immunity* 2007; 26: 143-5.
7. Argente J, Martos-Moreno GA, Hernández M. El tejido adiposo como glándula endocrina. *Bol Pediatr* 2006; 46: 269-74.
8. Blanco Quirós A, Garrote JA, Arranz E. Acciones de la leptina de interés pediátrico. *Bol Pediatr* 2000; 40: 138-46.
9. Otero M, Nogueiras R, Lago F, Diéguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Chronic inflammation modulates ghrelin levels in humans and rats. *Rheumatology* 2004; 43: 306-10.
10. De Rosa V, Procaccini C, Gali G, Pirozzi G, Fontana S, Zappacosta S, La Cava A, Matarese G. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity* 2007; 26: 241-55.
11. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
12. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-28.
13. Palomer X, Pérez A, Blanco Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin* 2005; 124: 388-95.

14. Lago F, González-Juanatey JR, Casanueva FF, Gómez-Reino J, Diéguez C, Gualillo O. Ghrelin, the same peptide for different functions: player or bystander? *Vitam Horm* 2005; 71: 405-32.
15. Lechuga Sancho AM, Chowen JA, Argente J. Función de la proteína ghrelina en la regulación de la proliferación celular. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 403-13.
16. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114: 57-66.
17. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004; 144: 36-42.
18. Soriano-Guillén L, Barrios V, Chowen JA, Sánchez I, Vila S, Quero J, Argente J. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr* 2004; 144: 30-5.
19. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005; 40: 900-10.
20. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergences of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64-70.
21. Kogima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
22. Yada T, Kaiya H, Mutoh K, Azuma T, Hyodo S, Kangawa K. Ghrelin stimulates phagocytosis and superoxide production in fish leukocytes. *J Endocrinol* 2006; 189: 57-65.
23. Fukuhara AM, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by a visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
24. Hilda K, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005; 102: 10610-15.
25. Yang G et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; 436: 356-62.
26. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1268-73.
27. Skurk T, Kolb H, Muller-Scholze S, Rohrig K, Hauner H, Herder C. The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 863-8.
28. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JMP, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277: E971-E975.
29. Bullo Bonet M, García Lorda P, Argiles JM, Salas Salvado J. Papel del factor de necrosis tumoral en el control de las reservas grasas y la obesidad. *Medicina Clínica* 2000; 114(16): 624-30.
30. Lage M, García Mayor RV, Tomé MA, Cordido F, Valle Inclán F, Considine RV, et al. Serum leptin levels in women through pregnancy and the postpartum period and in women suffering spontaneous abortion. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 211-6.
31. Palik E, Baranyi E, Melezer Z, Audikovszky M, Szocs A, Winkler G, Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associated with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 27 (on line).
32. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cervero A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril* 2006; 85: 1563-81.
33. Yoshimitsu N, Douchi T, Kamio M, Nagata Y. Differences in umbilical venous and arterial leptin levels by mode of delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 342-5.
34. Nuamah MA, Yura S, Sagawa N, Itoh H, Mise H, Korita D, et al. Significant increase in maternal plasma leptin concentration in induced delivery: a possible contribution of pro-inflammatory cytokines to placental leptin secretion. *Endocr J* 2004; 51: 177-87.
35. Hauguel de Mouzon S, Guerre Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006; 27: 794-8.
36. Bellone S, Rapa A, Vivenza D, Vercellotti A, Petri A, Bellone J, et al. Circulating ghrelin levels in the newborn are positively associated with gestational age. *Clin Endocrinol* 2004; 60: 613-7.
37. Farkuhar J, Herman M, Wong AC, Wach R, Cheessex P, Chanoine JP. Elevated umbilical cord ghrelin concentrations in small for gestational age. *J Clin Endocrinol* 2003; 88: 4324-27.
38. Cortelazzi D, Cappiello V, Morpurgo PS, Ronzoni S, Nobile De Santis MS, et al. Circulating levels of ghrelin in human fetos. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 111-6.
39. Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato Y, Toshinai K, Date Y, et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology* 2006; 147: 1333-42.
40. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82: 4-11.
41. Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Ex Mol Med* 2001; 33: 95-102.
42. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Caravetta C, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2483-87.
43. González RR, Caballero-Campo P, Jasper M, Mercader A, Devoto L, Pellicer A, Simón C. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4883-88.

44. Brisbon N, Pluma J, Brawer R, Paxman D. The asthma and obesity epidemics: the role placed by the built environment -a Public Health perspectiva. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1024-28.
45. Luder E, Meinik TA, DiMaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr* 132: 699-703.
46. Sood A. Does obesity weigh heavily on the health of the human airway? *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 921-4.
47. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 897-909.
48. Matricardi PM, Gruber C, Wahn U, Lau S. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 476-84.
49. To T, Vyddykhan TN, Dell S, Tassoudjil M, Harris JK. Is obesity associated with asthma in young children? *J Pediatr* 2004; 144: 162-8.
50. Mai XM, Nilsson L, Axelson O, Braback L, Sandin A, Kjellman NI, Bjorksten B. High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): phase II. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1144-48.
51. García Marcos L, Miner I, Batlles J, López Silvarrey A, García Hernández G, Guillén F, González Díaz C, Carvajal I, Arnedo A, Busquets R, Morales M, Blanco Quirós A. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. *Thorax* 2007 (en prensa) doi: 10.1136/thx.2006.060020
52. Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54: 396-402.
53. Xu B, Pekkanen J, Laitinen J, Jarvelin MR. Body build from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health* 2002; 12: 166-70.
54. Sin DD, Spier S, Svenson LW, Schopflocher DP, Senthilselvan A, Cowie RL, Man SFP. The relationship between birth weight and childhood asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 60-4.
55. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001; 56: II64-74.
56. Shore SA, Schwartzmann IN, Mellena MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 103-9.
57. Calvert J, Burney P. Effect of body mass on exercise-induced bronchospasm and atopy in African children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 773-9.
58. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahrei M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma randomised controlled group. *BMJ* 2000; 320: 827-32.
59. Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, Jones PH, Smith EO, Sweeney JF, Corry DB, Ballantyne CM. Eotaxin and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 256-61.
60. Tateno H, Nakamura H, Minematsu N, Nakajima T, Takahashi S, Nakamura M, et al. Plasma eotaxin level and severity of asthma treated with corticosteroids. *Resp Med* 2004; 98: 782-90.
61. Blanco Quirós A, Casado Flores J, Arranz E, Garrote JA, Asensio J, Pérez A. Influence o leptin levels and body weight in survival of children with sepsis. *Acta Paediatr* 2002; 91: 626-31.
62. Blanco Quirós A, Casado Flórez J, Nieto Moro M, Garrote Adrados JA, Arranz Sanz E, Asensio Antón J. Sepsis meningocócica en pediatría. Parámetros asociados a mala evolución. *Anal Pediatr* 2004; 61: 305-13.
63. Arnalich F, López J, Codoceo R, Jiménez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; 180: 908-11.
64. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, Gold P, Chrousos GP, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 280-283
65. Chang L, Zhao J, Yang J, Zhang Z, Du J, Tang C. Therapeutic effects of ghrelin on endotoxic shock in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 473: 171-6.
66. Chang L, Du JB, Gao LR, Pang YZ, Tang CS. Effect of ghrelin on septic shock in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 45-9.
67. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 371-9.
68. Batocchi AP, et al. Leptin as a marker of multiple sclerosis activity in patients treated with interferon-β. *J Neuroimmunol* 2003; 139: 150-4.
69. Fraser DA, Thoen J, Reseland JE, Forre O, Kjeldsen-Kragh J. Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 394-401.
70. Kjeldsen-Kragh J, et al. Controlled trial of fasting and one year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991; 338: 899-902.
71. Granado M, Priego T, Martín AI, Villanueva MA, López-Calderón A. Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E486-92.
72. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, Morard C, Martínez-Soria E, Talabot-Ayer D, Gabay C. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol* 2002; 168: 875-82.
73. Matarese G, Sanna V, Di Giacomo et al. Leptin potentiates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL female mice and confers susceptibility to males. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1324-32.
74. Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. Leptin a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 2011-25.

75. Barbier M, Vidal H, Desremaux P, Dubuquoy L, Bourrelle A, Colombel JF, et al. Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 987-91.
76. Lanzini A, Magni P, Petroni ML, Motta M, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Circulating ghrelin level is increased in coeliac disease as in functional dyspepsia and reverts to normal during gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 907-13.
77. Blanco Quirós A, Arranz Sanz E, Garrote Adrados JA, Oyáguéz Ugidos P, Calvo Romero C, Alonso Franch M. Sistema factor de necrosis tumoral y leptina en la enfermedad celiaca. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 198-204.
78. Liew PL, Lee WJ, Lee YC, Chen WY. Gastric ghrelin expression associated with *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in obese patients. *Obes Surg* 2006; 16: 612-9.
79. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
80. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day JNM, Palmer LJ, et al. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *Lancet* 2005; 366: 1954-59.
81. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 2001; 138: 486-92.
82. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Lui SF, Tong YF, Li PK. Body mass index as a predictive factor for long-term renal transplant outcomes in Asians. *Clin Transplant* 2006; 20: 582-9.
83. Massarweh NN, Clayton JL, Mangum CA, Florman SS, Slakey DP. High body mass index and short- and long-term renal allograft survival in adults. *Transplantation* 2005; 80:1430-34.
84. Armstrong KA, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM. Impact of obesity on renal transplant outcomes. *Nephrology* 2005; 10: 405-13.

Original

Relación entre factores de riesgo y necesidad de reanimación en la sala de partos

M.J. ALONSO BALLESTEROS, E. BURÓN MARTÍNEZ, A. PINO VÁZQUEZ,
P. OYAGÜEZ UGIDOS, B. LIRAS MUÑOZ G. GARCÍA POBLET

Unidad de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina. Valladolid

RESUMEN

Objetivo: Estudio retrospectivo del modo de reanimación realizada en sala de partos y su relación con diferentes factores de riesgo, de todos los recién nacidos (RN) que precisaron reanimación, nacidos de enero a diciembre de 2004 en el Hospital Clínico Universitario (HCU) de Valladolid.

Resultados: De los 1.364 RN en el período de estudio, 96 (7,03%) precisaron ventilación con presión positiva. De estos en el 6,89% mediante bolsa y mascarilla, y en el 0,73% mediante intubación traqueal.

El líquido amniótico meconial y la prematuridad extrema fueron los factores con riesgo más alto de necesitar intubación traqueal en paritorio. Los niños nacidos mediante cesárea urgente o los procedentes de un parto vaginal mediante ventosa precisaron reanimación en el 14,12 y el 12% respectivamente. La ventosa fue el parto vaginal instrumental con mayor riesgo. En un 20% de los RN que precisaron reanimación no se encontró ningún factor de riesgo, si bien todos respondieron a la ventilación con bolsa y mascarilla.

En 6 niños el test de Apgar al minuto fue ≤ 3 , en 76 fue ≥ 4 ó ≤ 7 . En la valoración a los 5 minutos todos tenían una puntuación ≥ 7 .

Conclusión: Los recién nacidos con riesgo bajo o moderado que precisaron ventilación con presión positiva al nacimiento respondieron adecuadamente a la ventilación con bolsa y mascarilla. La prematuridad extrema y el líquido amniótico meconial fueron los factores de riesgo en los que con mayor frecuencia fue necesaria la intubación endotraqueal. Conocer el impacto sobre el feto de los diferentes factores de riesgo ayuda a optimizar la asistencia al recién nacido en sala de partos.

Palabras clave: Reanimación neonatal; Factores de riesgo fetal.

ABSTRACT

Objective: Retrospective study of the resuscitation practice at birth and the relationship with level of risk of different risk factors, of babies who required resuscitation at birth, born between January and December 2004 at HCU of Valladolid.

Results: 1,364 infants were born in our hospital in 2004, of these 96 needed positive pressure ventilation. The proportion of babies receiving bag and mask ventilation was 6,89%, and intubation was undertaken in 0.73%.

Correspondencia: Elena Burón Martínez. Unidad de Neonatología del Hospital Clínico Universitario. Departamento de Pediatría. Avenida Ramón y Cajal 3. Valladolid 47005
Correo electrónico: buronelena@terra.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Infants with meconium-stained fluid and very preterm infants had a high risk of tracheal intubation. Infants born by emergency C-section and vacuum delivery need resuscitation in 14,12% and 12% respectively. Vacuum delivery was the instrumental delivery with high risk than others. In 6 infants the Apgar test was ≤ 3 ; in 76 was ≥ 4 ó ≤ 7 . At 5 minutes all infants had an Apgar test ≥ 7 .

Conclusion: The bag and mask ventilation was an useful method in resuscitation of infants with low or moderate levels of risk factors. In very preterm infants or in cases of meconium-stained fluid there were a high incidence of tracheal intubation Assignment of level of risk in a delivery, provides a safe means to take care of the newborn in the delivery room in the best conditions.

Key words: Neonatal resuscitation; Fetal risk factors.

INTRODUCCIÓN

El objetivo prioritario en la reanimación del recién nacido (RN) es conseguir la adecuada ventilación y oxigenación. Además, en algunos casos, se requiere soporte circulatorio. Las maniobras de reanimación pueden ser sencillas (aspiración de secreciones orofaríngeas o estimulación) o requerir mayor destreza (intubación traqueal, canalización de la vena umbilical y/o administración de drogas) en cualquier caso, siempre es necesario que el profesional encargado del RN esté adecuadamente entrenado en estas maniobras, con un nivel exigible en relación con su grado de responsabilidad asistencial. Estudios recientes⁽¹⁻³⁾ llevados a cabo en diferentes hospitales, demuestran que la puesta en marcha de programas docentes en RCP neonatal mejora los resultados, evitando maniobras innecesarias o mejorando la habilidad para realizar aquellas que son más dificultosas.

Según las recomendaciones internacionales y del grupo de RCP Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología (SEN)⁽⁴⁻⁶⁾ en los partos en los que no hay ningún factor de riesgo, la persona encargada de atender al RN debe estar entrenada en maniobras de reanimación inicial y localizable la persona capacitada para realizar una reanimación completa. En caso de que haya factores de riesgo la persona entrenada en RCP neonatal completa debe estar en el paritorio antes de que nazca el niño. En casos graves se reco-

mienda que haya dos personas expertas, una dedicada a la vía aérea y otra al soporte circulatorio.

Un problema que se plantea de cara a organizar la asistencia del RN en el paritorio es que, aunque conocemos los factores de riesgo que pueden condicionar la necesidad de reanimación, el grado de riesgo y por tanto el impacto sobre el feto de cada uno de ellos no está bien definido. Aziz K y cols.⁽²⁾, en un estudio reciente establecen diferentes niveles de riesgo: bajo, moderado y alto, comprobando que cada nivel se correlaciona bien con las maniobras necesarias durante la reanimación. Aunque no siempre es posible prever la necesidad de reanimación, la correcta valoración de los factores de riesgo es de gran ayuda, tanto en la organización de la asistencia al recién nacido en el paritorio, como en la toma de decisión de enviar a la embarazada a un centro de mayor nivel asistencial si fuera necesario.

Efectuar controles de nuestro modo de actuar en la reanimación neonatal, mediante las diferentes formas de valoración de los resultados^(1,7), puede ser de gran utilidad, ya que permite corregir errores fomentando la práctica de las maniobras más adecuadas. En nuestro estudio la efectividad de las maniobras de reanimación se valoró mediante el test de Apgar, considerando la puntuación al minuto y a los 5 minutos de vida.

El objetivo de nuestro estudio ha sido conocer en nuestro medio qué factores de riesgo han sido más frecuentes en el grupo de recién nacidos que precisaron reanimación. Establecer la relación entre los factores de riesgo y la intensidad de la reanimación requerida y, por último, analizar la calidad de la reanimación mediante el test de Apgar valorando los cambios producidos de 1 minuto a los 5 minutos de vida.

POBLACION Y MÉTODOS

Población de estudio: el total de niños nacidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el año 2004. De esta población fueron incluidos en el estudio, los niños que precisaron reanimación y que nacieron en el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2004. Se han incluido todos los RN que precisaron, al menos, ventilación con bolsa y mascarilla. No han sido incluidos aquellos niños que evolucionaron favorablemen-

te tras las maniobras iniciales de reanimación, maniobras de estabilización (colocar bajo fuente de calor, posición en decúbito supino con cabeza en posición neutra, aspiración de secreciones y/o estimulación), así como los que precisaron oxígeno en forma de flujo libre, ya que al ser un trabajo retrospectivo estos datos no estaban recogidos adecuadamente, al ser consideradas estas maniobras, en algunos casos, como cuidados de rutina.

El estudio es retrospectivo y los datos fueron recogidos de la historia clínica, la cual se realiza habitualmente por el residente de pediatría que acude al parto, y ocasionalmente en el menor del 1% de los casos por la matrona o la enfermera de paritorio. En todos los niños que precisaron RCP neonatal se recogió: modo de ventilación requerido para conseguir la reanimación: bolsa y mascarilla o intubación endotraqueal, o estabilización con presión positiva continua nasal (CPAPn) en prematuros. Necesidad de masaje cardiaco. Uso de drogas o expansores de volumen, así como la respuesta a la reanimación mediante la valoración del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida. Además, se recogieron datos sobre la edad de gestación, peso al nacimiento, incidencias del embarazo, número de fetos, tipo de parto, características del líquido amniótico, datos de pH de cordón y/o alteraciones del registro de FCF cuando los había, e incidencias no habituales (malformaciones, hidrops, etc.). Al ser un estudio retrospectivo comprobamos que en los casos de líquido amniótico meconial, en los que había sido necesario realizar aspiración de tráquea, el método de succión, aspiración con sonda bajo visualización de cuerdas con laringoscopio o mediante intubación traqueal y dispositivo de succión, no siempre estaba adecuadamente reseñado, por lo que todos los niños fueron incluidos en un grupo único de niños que necesitaron aspiración traqueal.

En todos los casos se siguió el algoritmo de reanimación neonatal consensuado por los grupos de expertos⁽⁴⁻⁶⁾. La ventilación con presión positiva se realizó mediante bolsa autoinflable conectada a una mascarilla o a un tubo endotraqueal (ET). Los dos niños prematuros que se estabilizaron con CAP nasal se realizó mediante gafas nasales conectadas a un respirador. En nuestro medio otros dispositivos, como el tubo en T (tipo Neopuff®) no había sido introducido durante el período en el que se realizó el estudio. En el caso en que se administró adrenalina se hizo a través del tubo ET. Solo

TABLA I. NIVELES DE RIESGO (MODIFICADO DE AZIZ K Y COLS.)

Factores de riesgo alto

Gestaciones múltiples < 35 semanas
Malformaciones fetales mayores. Hydrops
pH cuero cabelludo < 7,1
Parto prematuro < 34 semanas
Cesárea electiva o urgente en prematuros
Cesárea por compromiso fetal, prolapso de cordón, placenta previa o desprendimiento
Fórceps o ventosa por indicación fetal

Factores de riesgo moderado

Cesárea electiva, término (feto normal)
Cesárea por falta de progresión
Fórceps o ventosa por indicación materna
Líquido amniótico teñido de meconio
Uso de anestesia general
Presentación de nalgas
No recuperación del patrón de frecuencia cardiaca fetal
Parto normal a las 34-35 semanas
pH de cuero cabelludo 7,1-7,2

Factores de bajo riesgo

Abortos previos
Parto eutócico a EG > 36 semanas
Administración de opiáceos en parto eutócico
Rotura de membranas > 18 horas

en un caso de hidrops fetal se canalizó la vena umbilical para administrar concentrado de hemáties en los minutos siguientes al nacimiento.

Tomando como referencia la propuesta de Aziz y cols.⁽²⁾ (Tabla I), cada uno de los niños incluidos en el estudio fue asignado a un grupo de riesgo determinado, según diferentes circunstancias antenatales y del parto. Se establecieron tres niveles de riesgo: bajo, medio o alto. Se consideró, bajo riesgo si el embarazo había sido controlado y normal, el parto vaginal, no instrumental, de una gestación a término y el líquido amniótico claro. El riesgo medio se estableció para aquellas circunstancias anómalas, en gestaciones a término o próximo al término, sin signos de riesgo de pérdida de bienestar fetal. En los casos de compromiso fetal grave, detectado por, alteración del registro cardiotocográfico (RCGT) (Dips II, escasa variabilidad, bradicardia fetal etc.) y/o pH fetal menor de 7 y/o, por alteración del flujo umbilical detectado mediante Doppler el recién nacido se consideró de alto

riesgo. Los niños en los que existía una alta probabilidad de requerir cuidados intensivos en una UCI neonatal tras el nacimiento, también fueron considerados de alto riesgo. En los casos en los que había más de un factor de riesgo el niño se incluyó en el grupo de mayor nivel de riesgo.

Los datos se expresan en forma de frecuencias absolutas y porcentajes.

RESULTADOS

El total de recién nacidos vivos en este período de tiempo fue de 1.364 de los cuales 96 (7,03%) precisaron reanimación. En 84 (87,5 %) la reanimación consistió en ventilación con presión positiva mediante bolsa y mascarilla. Otros 10 (1,04 %) precisaron intubación y dos niños prematuros se estabilizaron con CPAP nasal. En dos casos fue necesario dar masaje cardiaco además de realizar ventilación con presión positiva (VVP) y en un caso se administró adrenalina.

Analizando los factores de riesgo (Tabla II) encontramos que en 23 (20%) de los niños que necesitaron reanimación no había ningún factor de riesgo. Según el nivel de riesgo hubo 36 (37,5%) niños en el grupo de riesgo moderado y 37 (38,5%) en el grupo de alto riesgo. Los niños de bajo o moderado riesgo respondieron bien a la ventilación con bolsa y mascarilla, aunque en algunos casos fue necesario realizar aspiración traqueal por LA meconial. Todos los niños que precisaron intubación, masaje y/o drogas formaban parte del grupo de alto riesgo.

De todos los RN 167/1.364 (12,2%) tenían líquido amniótico meconial (Fig. 1) y de ellos 34 (20%) precisaron aspiración de tráquea. Tras la aspiración, en 26 se continuó la reanimación mediante ventilación con presión positiva (23 con bolsa y mascarilla y 3 con intubación). El 13,7%, fueron trasladados a la UCIN por distrés respiratorio. Ninguno de ellos requirió ventilación mecánica por síndrome de aspiración de meconio (SAM).

El parto fue mediante cesárea en 354 gestaciones (25,9%). De los niños nacidos mediante cesárea 50 (14,12%) precisaron reanimación, En 9 la cesárea fue programada y en 41 de los casos la indicación de cesárea fue urgente (prematitud, alteración del registro de frecuencia cardiaca fetal, hidrops fetal, sangrado vaginal por desprendimiento de placenta) La necesidad de intubación fue del 12,1% en las

TABLA II. MANIOBRAS DE REANIMACIÓN Y GRUPOS DE RIESGO

Riesgo	Bajo	Moderado	Alto
Nº niños	n = 23	n = 36	n = 37
Maniobras de reanimación	n (%)	n (%)	n (%)
- Ventilación bolsa y mascarilla	23 (100)	36 (100)	25 (72,9)
- Intubación	0	0	10 (27)
- CPAPn	0	0	2
- Masaje cardiaco	0	0	2
- Adrenalina	0	0	1
Ingreso en UCIN	6 (26)	8 (22)	37 (100)

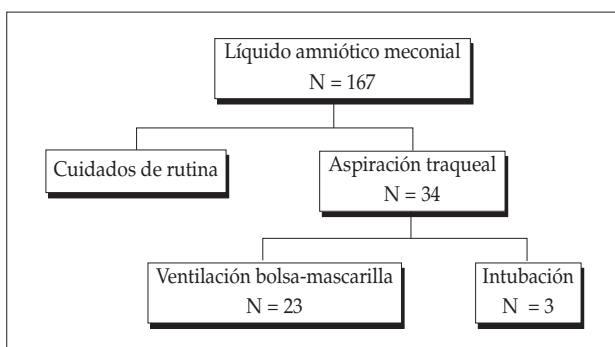


Figura 1. Manejo del LA meconial.

cesáreas urgentes frente al 0% en las programadas. El resto de los partos fueron vaginales y de estos, 279 (20,45%) fueron instrumentales. De los niños que nacieron mediante un parto vaginal, instrumental, 13 (0,95%) precisaron reanimación. En los partos con ventosa fue donde hubo más niños que precisaron reanimación, 12% frente al 2,6% en los fórceps y el 3,4% en los partos con espátulas.

De los niños prematuros que precisaron reanimación, 20 tenían un peso al nacimiento menor del 1.500 g (650-1.490 g). En este grupo (Fig. 2), 7 (35%) precisaron intubación, 4 (20%) ventilación con bolsa y mascarilla (incorporada válvula de PEEP) y 2 (10%) fueron estabilizados con presión positiva continua nasal (CPAPn). El 35% restante solo precisaron maniobras de estabilización.

No se produjo ningún óbito en el partorio

El test de Apgar al minuto de vida fue ≤ 3 en 6 niños (0,44%), en 78 (81,2%) entre ≥ 4 ó ≤ 7 . A los cinco minutos de vida en todos la puntuación fue ≥ 7 .

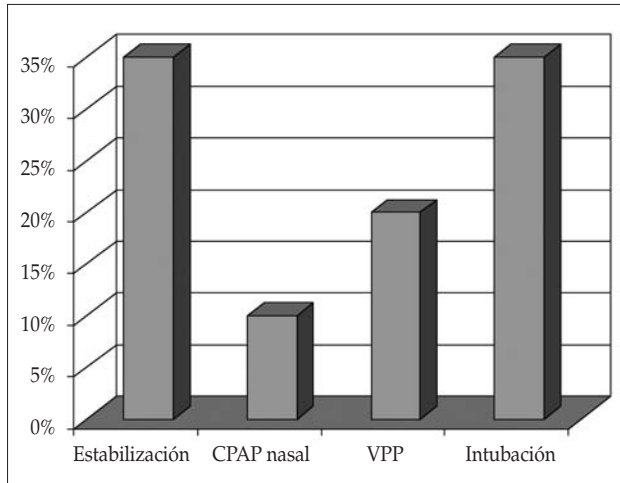


Figura 2. Reanimación del RN prematuro < 1.500 g.

La reanimación fue realizada en el 48% de los casos por un residente generalmente de 2º, 3º o 4º año. En los casos de riesgo alto el residente estuvo siempre acompañado por un pediatra con capacitación para realizar una reanimación completa o un neonatólogo. Solo en algunos casos, por problemas de comunicación, la matrona asistió al recién nacido. En ningún caso fueron necesarias maniobras de reanimación.

DISCUSIÓN

En nuestro medio el 7,03% de los recién nacidos precisaron reanimación. Datos que concuerdan con los encontrados por otros autores⁽⁸⁾. Este porcentaje se elevaría moderadamente si se incluyeran los niños que precisan maniobras de estabilización (posición adecuada, aspiración de secreciones, estimulación). En nuestro estudio estos niños no fueron incluidos, ya que estas maniobras, en algunos casos, se consideraron como cuidados de rutina y no fueron reflejadas en la historia clínica.

La mayor parte de los recién nacidos que precisan reanimación, responden bien a la ventilación con bolsa y mascarilla (87,5%). La necesidad de intubación, por el contrario, es mucho menos frecuente, en nuestro estudio fue del 1,04%. Esta incidencia es inferior a la aportada en otras series, probablemente en relación con la tendencia actual al des-

censo de la intubación en paritorio^(2,3,7), así como por el menor número de niños de nuestra serie en relación con otros estudios. Singh y cols.⁽³⁾ demuestran que la tasa de intubación había descendido del 2% en 1994 al 1,3% en el 2000. Estos autores atribuyen el cambio a una mejor preparación del personal que atiende al recién nacido, tras introducir en el hospital un programa docente de RCP neonatal. En nuestra opinión, otra razón podrían ser la mejor monitorización del feto, ya que al identificar precozmente las situaciones de riesgo de pérdida de bienestar fetal, el parto finaliza antes, favoreciendo el que los niños nazcan con menor compromiso vital y, por tanto, con mejor respuesta a maniobras de reanimación menos complejas. Por último, el tratamiento más conservador de los niños extremadamente prematuros⁽¹²⁾, optando por la intubación solo si fracasan los métodos de ventilación no invasivos frente a la postura de intubación electiva, ha hecho disminuir claramente el porcentaje de estos niños que son intubados y, por tanto, la tasa global de intubación en paritorio.

En nuestra serie los niños que precisaron reanimación completa, mediante maniobras, como intubación traqueal, masaje cardíaco y/o administración de adrenalina, estaban incluidos todos en el grupo con algún factor de alto riesgo. Todos los casos en los que la maniobra requerida fue ventilación con bolsa y mascarilla pertenecían a los grupos de bajo riesgo o riesgo moderado. Datos que concuerdan con los encontrados por otros autores⁽²⁾.

El tratamiento postnatal de los niños con LA meconial es muy variable en las series consultadas, oscilando la necesidad de aspiración traqueal del 11 al 20%^(2,9). En nuestra experiencia, si el líquido amniótico meconial es el único factor de riesgo el RN, tiene un riesgo moderado de precisar reanimación. Si bien es necesario saber que en algunos casos, 20% en nuestra serie, es necesario realizar una aspiración de tráquea, maniobra que requiere cierta destreza. Esta maniobra que se debe realizar solo si el niño no inicia el llanto o está deprimido tras el nacimiento, evita que el meconio pase a vía aérea inferior, dando lugar a un síndrome de aspiración de meconio (SAM). En nuestra serie de los niños ingresados por distrés respiratorio tras concluir la reanimación, ninguno precisó ventilación mecánica por SAM, lo cual induce a pensar que la aspiración traqueal se hizo adecuadamente en todos los que lo necesitaban.

Se sabe que el parto por cesárea es en sí mismo un factor de riesgo^(10,11). En nuestro estudio necesitaron reanimación el 14,1% de los niños nacidos mediante cesárea. Coincidimos con otros autores^(4,5) en que la indicación de la cesárea es lo que verdaderamente define el nivel de riesgo. La cesárea tanto electiva como urgente en prematuros con menos de 34 semanas de gestación, o la cesárea urgente en casos de compromiso fetal, prolapso de cordón placenta previa o desprendimiento de placenta se considera alto riesgo. En los niños nacidos a término mediante cesárea electiva o en casos de cesárea urgente por falta de progresión, el riesgo es moderado.

En general, la necesidad de masaje cardiaco (2,08%) o la administración de adrenalina (1,04%) es muy baja^(2,8). Coincidimos con Singh y cols.⁽³⁾ en señalar que en algunos casos el masaje cardiaco y la administración de adrenalina no estarían indicados si se hubiera realizado una adecuada ventilación.

Nuestros datos confirman los hallazgos de otros autores⁽²⁾ estableciendo una relación entre el nivel de riesgo y la maniobras de reanimación requeridas, lo que debe ser tenido en cuenta no solo en la asistencia cotidiana, sino también en relación con la formación de los profesionales responsables de la asistencia neonatal en paritorio.

El análisis de nuestros propios resultados, bien selectivamente de los casos con mala respuesta o mediante métodos menos convencionales⁽¹⁾ permite corregir errores y mejorar la calidad asistencial. En nuestro caso, creemos que los resultados globales indican un buen manejo del RN en el paritorio, aunque los datos aportados en la historia clínica deben ser más precisos de cara a posteriores evaluaciones.

CONCLUSIONES

Los recién nacidos con riesgo bajo o moderado que precisaron ventilación con presión positiva al nacimiento respondieron adecuadamente a la ventilación con bolsa y mascarilla. La prematuridad extrema y el líquido amniótico meconial fueron los factores de riesgo en los que con mayor frecuencia fue necesaria la intubación endotraqueal. Conocer el impacto sobre el feto de los diferentes factores de riesgo ayuda a organizar adecuadamente la asistencia al recién nacido en sala de partos.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. A. Blanco Quirós por sus valiosas sugerencias y corrección de este estudio realizado como trabajo del doctorado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singhal N, Mc Millan DD, Yee WH, Akierman AR, Yee YJ. Evaluation of the effectiveness of the standardized neonatal resuscitation program. *J Perinatol* 2001; 21(6): 388-92.
2. Aziz K, Chadwick M, Downton G, Baker M, Andrews W. The development and implementation of a multidisciplinary neonatal resuscitation team in a Canadian perinatal centre. *Resuscitation* 2005; 66: 45-51.
3. Singh J, Santosh S, WyllieJP, Mellon A. Effects of a course in neonatal resuscitation-evaluation of an educational intervention on the Standard of neonatal resuscitation. *Resuscitation* 2006; 68: 385-9.
4. International Liaison Committee on Resuscitation. Neonatal resuscitation. *Resuscitation*. 2005; 67: 293-303.
5. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 6. Pediatric life support. Resuscitation of babies at birth. *Resuscitation* 2005; S115-23.
6. Iriundo M, Burón E. Anticipación y preparación. Límites de la reanimación- Manual de Reanimación neonatal. Ed. Grupo de Reanimación neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Madrid, 2006.
7. Alwood ACL, Madar RJ, Baumer JH, Readdy L, Wright D. Changes in resuscitation practice at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2003; 88: F375-F379.
8. Perlman JM, Risser R. Cardiopulmonary resuscitation in the delivery room. Associates clinical events. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149: 20-5.
9. Wiswell TE, Fulopia M. Management of meconium-stained amniotic fluid. *Clin Perinatol* 1999; 26: 659-68.
10. Annibale DJ, Hulsey TC, Wagner CL, Southgate WM. Comparative neonatal morbidity of abdominal and vaginal deliveries after uncomplicated pregnancies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 862-7.
11. Morrison J, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: Influence of timing of elective cesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 101-6.
12. Thió Lluch M, Iriundo Sanz M. El recién nacido de muy bajo peso. En: Grupo de Reanimación Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Manual de Reanimación Neonatal. 1ª.ed. Madrid: Ergón; 2006. p. 107-16.

Original

Factores de riesgo aterogénico en adolescentes de 9º Grado de una secundaria básica

W. LLORENTE ROJO, Y. ROJAS IBÁÑEZ, I. ROJO CÁSARES, R. LORA ABREU

Policlínico Docente Gregorio Valdés Cruz. Escuela Secundaria Básica Urbana "Antonio José de Sucre"

RESUMEN

Objetivo: Identificar factores de riesgo aterogénicos en adolescentes de 9º grado de una secundaria básica.

Material y método: Investigación descriptiva y transversal en adolescentes de 9º grado de la secundaria básica "Antonio José de Sucre", que incluyó a 174 estudiantes. Los factores de riesgo estudiados fueron: antecedente de bajo peso al nacer, dieta aterogénica, antecedente de ser fumadores activos o pasivos, obesidad, sobrepeso, prehipertensión e hipertensión arterial. Se realizó el análisis descriptivo de las variables. Para la comparación por sexos se calculó chi-cuadrado con confiabilidad del 95% y significación estadística para $p < 0,05$ y como medida de asociación se utilizó la correlación de Pearson con nivel de significación para r con valor de $p < 0,05$.

Resultados: los factores de riesgo de aterosclerosis encontrados fueron dieta aterogénica (39,6%), fumador activo (8,6%), fumador pasivo (24,1%), sobrepeso (14,9%), obesidad (7,5%), hipertensión arterial (2,9%) y prehipertensión (10,9%). Se registró asociación significativa entre algunos factores de riesgo aterogénicos siendo la dieta aterogénica, la hipertensión arterial y la prehipertensión las que más asociación presentaron con otras señales ateroscleróticas en los adolescentes estudiados.

Palabras clave: Aterosclerosis; Adolescentes; Factores de riesgo.

ABSTRACT

Objective: Identify risks factors in adolescents in the last course of Junior High School.

Material and methods: Descriptive cross-sectional research in adolescents in the last course of Junior High School in "Antonio José de Sucre," that included 174 students. The risk factors studied were: Low birth weight background, atherogenic diet, background of being an active or passive smoker, obesity, overweightness, prehypertension and arterial hypertension. Descriptive analysis was made of the variables. The chi squared test with 95% confidence index and statistical significance for $p < 0.05$ was used for comparison by gender and the Pearson Correlation with significance level for r with a value of $p < 0.05$ was used for measurement of association.

Results: The risk factors of arteriosclerosis were atherogenic diet (39.6%), active smoker (8.6%), passive smoker (24.1%), overweightness (14.9%), obesity (7.5%), arterial hypertension (2.9%) and prehypertension (10.9%). A significant association was found between some atherogenic genetic risk factors, the atherogenic diet, arterial hypertension and prehypertension being those which had the most association with other atherosclerotic signals in the adolescents studied.

Key words: Atherosclerosis; Adolescents; Risk factors.

Correspondencia: Dr. Wilfredo Llorente Rojo. Calle J # 3C08 e/ 26 y 27. Cojimar. Habana del Este. Ciudad Habana. Cuba 19140
Correo electrónico: free26cu@yahoo.com – wilfredo.llorente@infomed.sld.cu

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad progresiva de las arterias considerada como la principal causa de morbilidad y mortalidad internacionalmente. La enfermedad aterosclerótica suscita además el mayor número de ingresos hospitalarios, de invalidez e incapacidad en los países en los cuales las infecciones no ocupan este lugar preponderante^(1,2).

Tradicionalmente se ha asociado la aterosclerosis a la ancianidad y durante algún tiempo se pensó que solo las personas de la tercera edad eran víctimas de este proceso; sin embargo, en 1990 la OMS en "informes de mortalidad" reportó que entre las muertes ocurridas en edades entre 30 y 60 años la aterosclerosis y sus enfermedades consecuentes ocuparon la primera causa^(3,4).

También durante algún tiempo se limitó esta enfermedad a una alteración por depósitos de grasa en la pared arterial. Hoy día se conoce que la aterosclerosis es una enfermedad del metabolismo general cuyo órgano diana es la pared arterial, en la cual están implicados múltiples factores y que si bien es cierto que es una enfermedad inherente al envejecimiento, es reconocido que sus inicios van más atrás del propio nacimiento del individuo comenzado a producirse desde los períodos embrionario y fetal^(5,6).

Existen determinadas condiciones de riesgo y dentro de los factores predisponentes más importantes que hoy se reconocen como establecidos para la aterosclerosis están: el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la obesidad y el sedentarismo, las dietas aterogénicas, la diabetes mellitus, la resistencia insulínica y las dislipidemias y se reconocen otros factores de riesgo que no están bien establecidos, se ha demostrado cada vez más su relación con la etiopatogénesis de esta enfermedad entre los cuales tenemos: las infecciones, la homocisteinuria, la hipercoagulabilidad y trastornos del fibrinógeno y el bajo peso al nacer, entre otros^(5,7-9).

El objetivo de esta investigación fue identificar factores de riesgo aterogénicos en adolescentes de 9º grado de una secundaria básica perteneciente a la comunidad atendida por nuestra institución.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una investigación aplicada, descriptiva y transversal en el año 2006, estudiándose la totalidad de adoles-

centes del 9º grado (191 adolescentes), del curso escolar 2005-2006 de la secundaria elegida para la investigación, incluyéndose ambos sexos, con edades entre 13 y 16 años, que, previo consentimiento informado de padres o tutores se recibió la aprobación para su participación. La muestra de estudio quedó constituida por un total de 174 adolescentes.

La recolección de los datos se realizó auxiliándonos en el Modelo de Recolección del Dato Primario del Centro de Investigación de Referencia de Aterosclerosis de la Habana (CIRAH), obteniéndose datos de interés, tales como: edad, sexo, peso al nacer, antecedentes personales del adolescente de hipertensión arterial (HTA), hábitos dietéticos y exposición al tabaco de forma activa o pasiva.

La entrevista y el examen físico, realizada por los investigadores, se efectuaron en el local destinado a consultorio médico de la escuela, ventilado, silencioso e iluminado natural y artificialmente; siempre en el horario de la tarde (entre 1:00 y 3:00 PM). La edad se registró en años cumplidos. El peso corporal se recogió en kilogramos (kg) y la talla en centímetros (cm), cuidándose la precisión de la medición.

La tensión arterial sistólica y diastólica fueron medidas teniendo en cuenta los procedimientos recomendados por el "Grupo de Trabajo del Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión en Niños y Adolescentes de los EE.UU." (NHPBEP), en su cuarto informe⁽¹⁰⁾. Se llevó a cabo a través del método auscultatorio, mediante un esfigmomanómetro anerode, previamente calibrado para la pesquiza, con un manguito acorde a la edad del paciente, debiendo cubrir las 2/3 partes de la longitud del brazo y de su circunferencia completa, además, desnudo. Se insufló hasta 20 ó 30 mm de mercurio por encima de la desaparición del pulso de la arteria humeral, desinflándose lentamente, a 2 mm de mercurio por segundo y auscultando con estetoscopio al mismo tiempo el latido de la arteria en la fosa antecubital. El primer ruido (Korotkoff 1) se consideró presión arterial sistólica y la desaparición de este (Korotkoff 5) como la presión arterial diastólica. Se recogió en el brazo derecho y apoyado a nivel del corazón, sentado el paciente, con un período de reposo previo de más de 15 minutos. En la primera entrevista se recogió una mensuración inicial y luego se repitieron otras dos tomas de tensión arterial a cada adolescente separadas una de la otra por un período no menor de 7 días y no mayor de 30 días entre una y otra.

Como factores de riesgo de aterosclerosis se reconocieron: antecedente de bajo peso al nacer, dieta aterogénica, fumador activo o pasivo, antecedente de diabetes mellitus, obesidad y sobrepeso, prehipertensión e hipertensión arterial.

El antecedente de bajo peso al nacer fue considerado en todos aquellos adolescentes que tuvieron un peso al nacer menor de 2.500 gramos o de 5,5 libras. Como dieta aterogénica se reconoció a aquellos que a través de un registro de frecuencia de consumo de alimentos, reportaron dietas con abundantes grasas, salsas, azúcares y sal en su alimentación.

Como fumadores activos se incluyeron aquellos que fumaban, al menos, un cigarrillo u otra variedad de tabaco al día y como fumadores pasivos se incluyeron aquellos que están expuestos en su ambiente intradomiciliario al humo del tabaco, porque, al menos, uno de sus convivientes fuma.

Para el diagnóstico de obesidad y sobrepeso se tomaron en cuenta los puntos de corte para valoración nutricional en los niños según el indicador de peso para la talla según las Tablas Cubanas de Peso y Talla para la población de 0-19 años y se evaluó como sigue: sobrepeso para valores entre el percentil 90 al percentil 97 (sin incluir el valor para este percentil) y obesidad para valores iguales o mayores al percentil 97.

Se definió HTA como los valores promedio de presión arterial (PA) sistólica (PAS) y/o diastólica (PAD) igual o mayor del percentil 95 para la edad, sexo y talla medidos en las tres oportunidades. Se consideró como prehipertensión los niveles promedio de PAS o PAD \geq del percentil 90 pero menor del percentil 95. Los adolescentes con valores de PA \geq 120/80 mm Hg. pero menor al percentil 90 deben considerarse prehipertensos, aun en los casos en que estos valores estén por debajo del percentil 90. Se utilizaron las tablas propuestas por el NHPBEP de percentiles de tensión arterial para la edad, el sexo y la talla⁽¹⁰⁾.

Se procedió posteriormente al vaciamiento de los datos para lo cual se creó una base de datos computarizadas usando el programa de Microsoft Office Access 2003, y se utilizó posteriormente el paquete estadístico Epidat v 3.1. Se realizó el análisis descriptivo de las frecuencias (absolutas y relativas). Para la comparación por sexos se calculó chi-cuadrado con confiabilidad del 95% y significación estadística para $p < 0,05$. Para establecer la asociación de variables se utilizó el método paramétrico de Correlación de Pearson (r), con niveles de significación estadística con confiabilidad del 95% para valores de r donde $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

En la muestra de análisis apreciamos un ligero predominio del sexo femenino (53,4%) sobre adolescentes masculinos (46,6%); sin embargo, del total de adolescentes estudiados, el 56,8% (99 adolescentes) presentaron, al menos, un factor de riesgo de aterosclerosis y de ellos el 52,5% fueron del sexo masculino. En este sexo, el 64,1% de los adolescentes presentó, al menos, un factor de riesgo.

La distribución de las frecuencias de los diferentes factores de riesgo estudiados fue desigual para ambos sexos, mostrándose en la tabla I mayor porcentaje de afectación para el sexo masculino en casi todos los factores (con excepción de la dieta aterogénica). Sin embargo, estas diferencias resultaron significativas para los sexos solamente en el caso de la exposición activa al tabaco (13,5% en masculinos) y para la pre-hipertensión (16% de los varones).

Los factores de riesgo de aterosclerosis mayormente identificados fueron: la dieta aterogénica (39,6%), la exposición pasiva al tabaco (24,1%) y los trastornos nutricionales por exceso (obesidad y sobrepeso) que, juntos afectaban al 22,4% de los adolescentes estudiados.

En la asociación entre las variables la prehipertensión arterial fue la variable que más se asoció al resto de los factores analizados, encontrándose que se asocian significativa con: dieta aterogénica, tabaquismo activo y pasivo, obesidad y sobrepeso. La hipertensión arterial también mostró asociación significativa con la dieta aterogénica, el tabaquismo activo y los trastornos nutricionales por exceso (Tabla II).

La dieta aterogénica resultó ser otro de los factores con mayor asociación positiva significativa al resto de las variables incluidas en el análisis, como son la obesidad, el sobrepeso y, como ya fue mencionado, con la hipertensión arterial y la prehipertensión.

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo de enfermedad aterosclerótica se presentan desde edades tempranas de la vida, y van incidiendo de manera que la lesión aterosclerótica va progresando.

El bajo peso al nacer es uno de los factores que se invocan en la etiopatogenia de la lesión aterosclerótica y se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades consecuen-

TABLA I. FACTORES DE RIESGO ATEROGÉNICOS EN ADOLESCENTES DE 9º GRADO DE LA ESBU "ANTONIO J. DE SUCRE" DE LA VILLA PANAMERICANA, HABANA DEL ESTE. CURSO 2005-2006

Factores de riesgo	MASC (N=81)		FEM (N=93)		TOTAL (N=174)		SIGNIFIC. ESTADIST.
	N	%	N	%	N	%	
Bajo peso al nacer	2	2,4	1	1,8	3	1,7	NS
Dieta aterogénica	32	39,5	37	39,8	69	39,6	NS
Fumador pasivo	23	28,3	19	20,4	42	24,1	NS
Fumador activo	11	13,5	4	4,3	15	8,6	p < 0,05
Sobrepeso	17	21,0	9	9,7	26	14,9	NS
Obesidad	8	9,9	5	5,4	13	7,5	NS
Prehipertensión	13	16,0	6	6,4	19	10,9	p < 0,05
Hipertensión arterial	3	3,7	2	2,2	5	2,9	NS

Fuente: Modelo de recolección del dato primario.

TABLA II. CORRELACIÓN DE PEARSON (CP) ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS (DOBLE COLA)

		BPN	DA	FA	FP	SP	O	HTA	P-HTA
BPN	CP	1	0,026	0,104	0,065	0,518	0,384	0,373	0,098
	p		0,157	0,212	0,128	0,026	0,080	0,082	0,152
DA	CP	0,026	1	0,035	0,246	0,699	0,815	0,591	0,540
	p	0,157		0,118	0,692	0,018	0,003	0,014	0,028
FA	CP	0,104	0,035	1	NC	0,054	0,057	0,621	0,651
	p	0,212	0,118		-	0,155	0,142	0,008	0,009
FP	CP	0,065	0,246	NC	1	0,350	0,162	0,378	0,473
	p	0,128	0,692	-		0,069	0,104	0,036	0,037
SP	CP	0,518	0,699	0,054	0,350	1	NC	0,705	0,590
	P	0,026	0,018	0,155	0,069		-	0,006	0,020
O	CP	0,384	0,815	0,057	0,104	NC	1	0,838	0,516
	P	0,080	0,003	0,142	NC	-		0,003	0,028
HTA	CP	0,373	0,591	0,621	0,378	0,705	0,838	1	NC
	P	0,082	0,014	0,008	0,036	0,006	0,003		-
P-HTA	CP	0,098	0,540	0,009	0,473	0,590	0,516	NC	1
	p	0,152	0,028	0,430	0,037	0,020	0,028	-	

Significación estadística para valores de r donde $p \leq 0,01$.

NC: no calculado; BPN: bajo peso al nacer; DA: dieta aterogénica; FA: fumador activo; FP: fumador pasivo; SP: sobrepeso; O: obesidad; HTA: hipertensión arterial; P-HTA: prehipertensión arterial.

Fuente: Modelo de recolección del dato primario.

tes de la aterosclerosis. Recientemente se ha asociado a disfunción endotelial en niños y en adultos jóvenes. La disfunción endotelial y la pérdida de la elasticidad arterial son marcadores tempranos de HTA y aterosclerosis⁽¹¹⁾.

Los hábitos dietéticos inadecuados con consumo de dietas aterogénicas resultaron ser en nuestro estudio uno de los problemas más significativos encontrados. Los malos hábitos dietéticos se extienden a la población cuba-

na y latinoamericana en todas las edades, y constituyen un serio problema de salud creciente, sobre todo en la población infantil. La *American Heart Association*, en numerosos estudios realizados sobre el riesgo cardiovascular, ha reafirmado que la exposición desde edades tempranas a dietas no adecuadas, constituye un importante factor predisponente al desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y también a la progresión de un grupo importante de enfermedades muy relacionadas con la aterosclerosis. De igual forma, la práctica de malos hábitos dietéticos se ha asociado con la hipertensión arterial, las dislipoproteinemias y la diabetes mellitus⁽¹²⁾. La modificación del estilo de alimentación es sin duda uno de los elementos más importantes para lograr el control de estas entidades antes mencionadas, todas favorecedoras del proceso aterogénico.

Otro de los factores aterogénicos encontrados en la población adolescente estudiada fueron la obesidad y el sobrepeso. La obesidad es la enfermedad nutricional más frecuente en niños y adolescentes en los países desarrollados. Estudios recientes demuestran que entre el 5-10% de los niños en edad escolar son obesos, y en los adolescentes la proporción aumenta hasta situarse en cifras del 10-20%. Además, la frecuencia tiende a aumentar en los países desarrollados, constituyendo la obesidad un problema sanitario de primer orden, al ser un factor común para diversas patologías (diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial). Este aumento de prevalencia es mayor en los últimos años, y se ha calculado un incremento anual del índice de masa corporal (IMC) de 0,1 al 0,5 kg/m, que afecta a ambos sexos⁽¹³⁻¹⁵⁾. En los EE.UU., en Pittsburg, se reportó una prevalencia de la obesidad de un 9,7%, muy similar al obtenido en nuestra investigación asociándose la obesidad a malos regímenes alimentarios en el 63% de los casos estudiados⁽¹⁶⁾. En un estudio multinacional que incluyó a 4 países de Latinoamérica (Cuba, Chile, Brasil y Panamá), la obesidad apareció en el 6,9% de los adolescentes estudiados y el sobrepeso en el 13,4%, y se asoció este factor de riesgo con otras señales ateroscleróticas tempranas⁽¹⁷⁾.

Con cada vez más fuerza, el hábito de fumar se extiende sobre la población mundial, y a este incremento no escapan las edades tempranas especialmente los adolescentes e incluso algunos niños en edades escolares. Recientemente,

en estudios realizados se ha puesto en evidencia además que no solo la exposición activa al humo del tabaco es perjudicial, si no que la exposición pasiva también lo es⁽¹⁸⁾. En Estados Unidos es tal la magnitud del problema que se plantea que 1 de cada 5 muertes se relacionan con el tabaquismo y han implementado estrategias, tales como el *Healthy People 2010*, que entre sus metas está la reducción del tabaquismo en adolescentes, así como la exposición pasiva al tabaco⁽¹⁹⁾. En España, estudios realizados demuestran que la prevalencia de tabaquismo en adolescentes es del 24,2% en varones y del 33,1% en mujeres, presentándose cifras mucho más elevadas que las obtenidas en esta investigación⁽²⁰⁾. La Unión Europea también reporta estadísticas similares⁽²¹⁾.

La hipertensión arterial (HTA) en niños cada vez es más frecuente y se plantean en la actualidad cifras de prevalencia que varían desde un 5 a un 10%, muy relacionado esto a una prevalencia también en ascenso de la obesidad y el sobrepeso. La HTA se asocia muy frecuentemente a otros factores de riesgo importantes para el desarrollo de la aterosclerosis (diabetes, obesidad, tabaquismo, dislipidemia, desnutrición, sedentarismo, alcoholismo), y representa por sí misma una enfermedad y también un factor de riesgo importante para otras, como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal, retinopatía⁽²²⁾. En el estudio PBDAY se encontraron cifras del 9,7% de adolescentes prehipertensos y 4,7% de hipertensos, con predominio del sexo masculino⁽¹⁷⁾.

La presencia de uno o varios de estos factores de riesgo, constituyen actualmente hallazgos frecuentes en la práctica médica. Es necesaria la actuación correcta y oportuna sobre los mismos para, de esta manera, evitar la progresión de la lesión aterosclerótica que ya desde las más tempranas edades comienza a emitir sus primeras señales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
- 2 Fernández-Britto JE. La lesión aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo XXI. *Rev Cubana Invest Biomed* 1998; 17 (2): 112-27.
- 3 WHO. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in five towns. *Bull World Health Organ* 1976; 53 (5-6): 485-645.

4. Ruswell P, et al. Growth Charts: United States. Advance data from vital and health statistics. No 406. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2003.
5. Marian AJ, Nambi V. Atherosclerosis disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2004; 4: 805-20.
6. Fernández-Britto Rodríguez JE, Wong Navarro R, Contreras Barriónuevo D, et al. Aterosclerosis en la juventud: Patomorfología y Morfometría según edad y sexo, utilizando el sistema aterométrico. *Rev. Cubana Investi. Biomed* agosto 1998; 17(2): 128-42.
7. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-16.
8. Gerald S, Berenson M. Atherosclerosis and cardiovascular risk factors in young persons (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1993; 70.
9. Piñón P, Kasky Juan C. Inflamación, aterosclerosis y Riesgo Cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59 (3): 247-58.
10. Grupo de Trabajo del Programa Nacional de Educación sobre Hipertensión en Niños y Adolescentes de los EE.UU. (National High Blood Pressure Education Program, NHPBEP) The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (2): 555-76.
11. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of Low Birth Weight and Cardiovascular Risk Factors on Endothelial Function in Early Adult Life. *Circulation* 2000; 103 (9): 1264-8.
12. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003; 107: 1562-6.
13. Chinn S, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children, 1974-94. *BMJ* 2001; 322: 24-6.
14. Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *CMAJ* 2000; 163: 1429-33.
15. Freedman DS, Kettel L, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001; 108: 712-8.
16. Harvey O'Brien S. Identification, Evaluation, and Management of Obesity in an Academic Primary Care Center. *Pediatrics* 2004; 114: 154-9.
17. Fernández-Britto Rodríguez JE, et al. La señal aterogénica temprana: estudio multinacional de 4.934 niños y jóvenes y 1.278 autopsias. *Rev Cubana Invest Biomed* 2005; 24 (3).
18. Flores Martín S. Tabaquismo pasivo: ¿Qué podemos hacer? *Prev Tab* 2001; 3 (4): 205-6.
19. JW Kulig. Committee on Substance abuse. AAP: Tobacco, Alcohol and others drugs: the Role of the Pediatrician in Prevention, Identification And Management of substance Abuse. *Pediatrics* 2005; 115 (3): 816-22.
20. Ministerio del interior. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de Lucha contra la Droga. Encuesta sobre drogas a población escolar, 2002 *Pediatría de Atención Primaria* 2004; 6 (21): 149-67.
21. Global tobacco collaborative Group Global tobacco surveillance system (GTTS). *The Journal of school health* 2005; 75 (1): 15-25.
22. Freedman DS, Kettel L, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001; 108: 712-8.

Artículo especial

La enseñanza de la pediatría en la licenciatura de Medicina

J. ARDURA FERNÁNDEZ, J.C. SILVA RICO, M.P. ARAGÓN GARCÍA

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid

Los Rectores de las Universidades, los Decanos de las Facultades de Medicina y hasta la prensa diaria se esta haciendo eco de la problemática de la enseñanza universitaria, en el contexto del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES). Algunos informes sitúan a España en el puesto 40 entre 47 países, en lo que respecta a las tareas y planificación para alcanzar la Convergencia Europea en el marco del denominado *Espíritu de Bolonia*.

Las sociedades científicas, en nuestro ámbito, la Asociación Española de Pediatría (AEP), lleva años mostrando su preocupación por la falta o inadecuada distribución de profesionales de la pediatría, lo que da lugar a situaciones de déficit efectivo que ponen en riesgo la calidad de la atención al niño en España. El ejemplo más reciente, ha sido la llamada de atención de la Pediatría de Atención Primaria de la Comunidad de Cataluña.

Tenemos delante de nosotros dos problemas de gran calado: 1) formación universitaria de médicos y 2) formación y necesidades de especialistas en pediatría. Ante esta situación, se pueden plantear algunos interrogantes: ¿cómo es posible que se haya llegado a esta situación?, ¿se han tomado previsiones al respecto?, ¿quiénes son los responsables?

Nos consta que los implicados directamente en ambos problemas, docentes de los centros universitarios y res-

ponsables de sociedades profesionales (AEP), han sido sensibles a la situación y han hecho llegar a responsables de diversos ámbitos de la administración la preocupación sobre lo que podría llegar a ocurrir.

En el año 1992, a propósito de la Feria Internacional, se celebró conjuntamente en Sevilla el XXVIII Congreso Nacional de la AEP y el I Congreso Extraordinario de la Asociación Latino-Americana de Pediatría (ALAPE). Una de las actividades del Programa Científico fue la Mesa Redonda sobre Futuro de la Enseñanza de la Pediatría, muestra del interés por los aspectos previamente comentados. Nuestro grupo participó como panelista con el tema: "Futuro de la Enseñanza de la Pediatría en el Pregrado". El trabajo fue publicado en el Boletín de Pediatría de nuestra Sociedad: *Bol Pediatr* 1992; 33: 193-203.

A la vista del discurrir de los acontecimientos, hemos releído nuestra aportación; y a la vista de su contenido, hemos remitido separatas a la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla-León, al Decano de la Facultad de Medicina, al Presidente de la AEP y al Presidente de la Comisión Nacional de Pediatría. Alguna de estas instancias, ni siquiera nos comunicó acuse de recibo, pero desde otras, han mostrado su sorpresa por la actualidad y vigencia de lo escrito en el año 1992 y nos han propuesto que activemos su difusión a través de una nueva publicación. En esta línea, hemos

Correspondencia: J. Ardura Fernández. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. C/Ramón y Cajal, 7. Valladolid 47005
Correo electrónico: ardura@ono.com

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

solicitado del Director del Boletín de Pediatría la posibilidad de llevar a cabo esa propuesta, lo que fue aceptado, con la conveniencia de emitir una nota previa en el sentido de las líneas que preceden.

Aquí podríamos glosar la importancia y el valor de las ideas; así como la cuestión del *timing* y la oportunidad de su presentación para su aprovechamiento; o el papel de la prospección y del pensamiento y la planificación hacia futuro por parte de los responsables de las diversas políticas, pero preferimos dejar las interpretaciones al criterio de los lectores.

Para concluir, hacemos alusión al I Congreso Nacional de Estudiantes de Pediatría, Santander, 8-10, Marzo, 2007, en el que aportamos la ponencia "Implicación de los alumnos en su formación", en la línea de nuestro trabajo de 1992. Al hilo de esta problemática, entresacamos algunas ideas de interés:

"... En los últimos 38 años (1969-2007), se han producido pocos cambios en la docencia de los estudios de medicina; a pesar de los planes de estudios habidos. Abocados a la Convergencia Europea, se plantea la necesidad de llevar a cabo adaptaciones en los estudios de Medicina. Dadas las diferencias que se pueden establecer entre las diversas Facultades, de no seguir tales recomendaciones, es muy posible que se pierda una oportunidad de oro y que todos estos problemas persistan en el futuro. Estamos convencidos de que si no se establece un programa oficial que obligue al cumplimiento de un sistema más implicador de la práctica clínica; y que sea el Estado quien asuma la responsabilidad de que los programas sean uniformes en toda España, habremos perdido otra oportunidad más".

Futuro de la enseñanza de la Pediatría en el pregrado

Artículo publicado en Bol Pediatr 1992; 33: 193-203

RESUMEN

Los autores comentan la cronología y aspectos generales sobre la reforma de las enseñanzas para la obtención del título de Licenciado en Medicina. Analizan los factores que pueden determinar cambios de calidad, glosando lo concerniente a la espiral educativa; los apoyos de las nuevas tecnologías con base en la informática; la estrategia de solución de problemas; y el equipamiento bioético. Finalmente, valoran una planificación comparada con países de diferentes entornos socioeconómicos; y comentan la necesidad de planificar las necesidades de profesionales, para evitar las desviaciones pasadas y las que se preven para el futuro.

Palabras clave: Educación; Enseñanza; Pediatría; Pregrado; Profesionales; informática.

factors, as educative spiral; informatic new technologies; problems solving training and bioethics knowledge. Finally, they analyze different plannings and future professional needs.

Key words: Teaching; Education; Health; Pediatrics; Informatics.

INTRODUCCIÓN

En el año 1988, la Secretaría General del Consejo de Universidades, hace públicas las observaciones, sugerencias y propuestas alternativas al Informe Técnico elaborado por la comisión del Grupo de Trabajo número 9, sobre el Título de Licenciado en Medicina y Cirugía ⁽¹⁾.

El marco de referencia es la Reforma de las Enseñanzas Universitarias. Hablar de futuro de la educación pediátrica, obliga a la adopción del mismo marco, pero no de forma exclusiva. Ya que las opiniones que aquí se vierten no tienen condicionantes apriorísticos de ningún tipo.

Quienes tengan interés por documentarse detalladamente, tienen como referencia al propio documento, así como

ABSTRACT

The Authors comment legal changes of spanish undergraduate health education project. They analyze cualitative

las sugerencias aportadas, entre las cuales se encuentra el Informe de la Sección de Educación Pediátrica de la AEP, elaborado bajo la dirección de J. Brines⁽²⁾. Con posterioridad, se llevó a cabo el trabajo de la Ponencia de Reforma de las Enseñanzas Universitarias. Y se hizo público un conjunto normativo, con asignaciones de créditos y plazos para la configuración de los planes de estudio por parte de las Universidades. De forma que tales planes pudieran entrar en vigor a partir del curso 1992-93.

En esta fase del proyecto, coincide la elaboración de esta ponencia a la Mesa Redonda sobre el Futuro de la Educación Pediátrica, con la matización de Enseñanza de Pregrado. No es nuestra intención glosar las posibilidades que permite la normativa legal, pero no podemos, ni debemos eludir sus límites y condicionantes.

Lo que vaya a resultar al final de los trabajos de cada Universidad no puede ser muy diferente (créditos, horarios, porcentajes, materias optativas y obligatorias, etc.), aunque nosotros no podemos preverlo. Tampoco nos parece muy importante porque sustancialmente no va a diferir demasiado de lo que se ha venido haciendo en los últimos años. Entre otras cosas, porque los ejecutores serán los mismos. Y en materia de pedagogía, ya señalaba Guilbert, el maestro de todos los que han querido entenderle y seguirle, que nada hay tan resistente al cambio y la innovación, como esos ejecutores; es decir, todos nosotros.

Por el contrario, sí que nos parece importante una vertiente de menor empaque e importancia legal y administrativa pero de gran trascendencia práctica y real. Nos referimos a la forma de ejecutar los programas, de hacer educación pediátrica, de crear enseñanza con respecto al futuro.

FACTORES PONDERABLES EN EL FUTURO

Bajo este epígrafe resumimos lo que entendemos como apoyos fundamentales para el desarrollo de la educación pediátrica de pregrado en los próximos años.

Método de la espiral educativa

La sistematización del trabajo, la aplicación del método a la labor docente, que ha tenido mayor acogida en el último decenio, ha sido la espiral educativa (objetivos, programa, evaluación, objetivos), reflejada en la Guía Peda-

gógica para el Personal de Salud⁽³⁾. La estructura que en ella se afirma, ha trascendido y adquirido patente social en los últimos años. Asociaciones, empresas, sindicatos, grupos políticos, explican su forma de hacer definiendo objetivos, programas, balances y evaluaciones. Nosotros creemos en la validez de este método como extensión al futuro.

A quien conozca y aplique el método, le parecerá elemental su consideración. Otros, por razones peculiares, muestran interés en restarle crédito. Pero la cuestión estriba en preguntar ahora: ¿cuántos grupos siguen en situación empírica? ¿cuántos grupos usan el método? Entre quienes le conocen: ¿cuántos le ponen en práctica?, ¿es un sistema aceptable y rentable para el estudiante?

Hace ocho años, con ocasión de un diseño piloto, llevamos a cabo la siguiente experiencia. Previo sorteo entre tres grupos del curso, en uno de ellos se desarrolló la enseñanza de un capítulo del programa de forma dirigida.

Previamente se hizo una evaluación formativa de conocimientos con clave anónima de exclusivo conocimiento de cada alumno, que se repitió al concluir la experiencia. Su objeto fue verificar, tanto por el profesor como por los alumnos, la cuantía de los cambios producidos en los conocimientos, hábitos y rutinas de los alumnos. Otro de los grupos sorteados, recibió la enseñanza de forma tradicional, como control de la experiencia.

Partiendo de una relación de objetivos a conseguir por el alumno, se llevó a cabo un programa basado en el trabajo personal previo a la clase sobre bibliografía seleccionada; debatiendo las dudas y dificultades surgidas, en el tiempo previsto para la clásica exposición magistral. Los alumnos planteaban los problemas, aportaban sus propuestas y contrastaban sus conocimientos. El profesor actuaba *in extremis*, bien como moderador, bien aportando o sugiriendo las claves del problema fundamental, si este no afloraba espontáneamente.

Una vez impartido el programa, se repitió la evaluación previa en el grupo experimental, y se recogió en ambos grupos una encuesta anónima sin clave de identificación, cuyos datos se reflejan en la tabla I. Los resultados son claramente favorables en el grupo que constituye la población de estudio frente a la población control.

Desde entonces, y cada año, hemos repetido la experiencia en los tres grupos, para aquella materia con la que

TABLA I. RESULTADOS DE LA ENCUESTA ANÓNIMA ENTRE DOS SISTEMAS DE METODOLOGÍA DOCENTE

Parámetro	Tradicional	Dirigida
Conocimiento de los problemas	45%	76%
Domina el tema al concluir clase	21%	62%
Afrontaría una consulta real	51%	81%
Afrontaría un examen con seguridad	66%	95%
Percibe cambio en conocimientos	66%	52%
Percibe cambio en su actitud	70%	81%
Se encuentra motivado	68%	95%
Le satisface el sistema	66%	95%
La experiencia es positiva	61%	100%
Los objetivos son ajustados	66%	71%
El programa es ajustado	61%	85%
El profesor es claro	53%	76%
El profesor estimula a razonar	61%	95%
El profesor enseña método	53%	62%
El alumno participa activamente	6%	52%
Desea seguir con el sistema	57%	76%
Horas dedicadas fuera del aula	1,6 ± 1,4	1,6 ± 0,7
Sedimento de conocimientos (0-10)	3,8 ± 1,9	6,8 ± 1,5

Fuente: Modelo de recolección del dato primario.

tenemos plena responsabilidad docente. La actitud de los alumnos, la adquisición de método, el uso de estructuras de aproximación al diagnóstico, la retención de conocimientos y los resultados de las evaluaciones, confirman la validez del sistema. Por tanto, podemos establecer, que constituye un factor de peso para el futuro de la educación pediátrica, como alternativa a la tradicional lección magistral.

En apoyo de esta tesis, aportamos toda la doctrina contenida, tanto en el Perfil de las Enseñanzas del Informe Técnico del Grupo de Trabajo número 9, como en el capítulo de Justificación y Aclaraciones del mismo. Un glosario de los términos allí detallados es clarificador por si mismo: predominio de nociones conceptuales sobre acumulación de datos, estimulación del autoaprendizaje, adquisición de hábitos de estudio, trabajo personal, discriminación entre lo normal y lo patológico, análisis de síntomas y signos, conocimiento de los mecanismos generales de la enfermedad, orientación de procesos diagnósticos y sindrómicos, discriminar terapéuticas urgentes y crónicas, valoración de traslados de pacientes, desarrollar capacidad de colaboración en equipos asistenciales.

En consecuencia, el aludido marco de normativas a ser implantadas, apoya el criterio de establecer sistemas docen-

tes para el futuro, resultantes del contraste entre experiencias tradicionales y nuevas.

Nuevas tecnologías

No podemos seguir hablando de futuro, sino de presente. Tenemos tecnologías en la documentación, análisis diagnóstico y terapéutica, que constituyen una herramienta de gran potencialidad. Deben bajar del nivel de postgrado e incorporarse a la educación en pregrado sin más demora. No hay que esperar a que el hecho ocurra, tenemos la obligación de impulsarlo.

La documentación

La proliferación de publicaciones con nueva información, permite su uso y aplicación con carácter inmediato. Los trabajos básicos deben ser complementados por las nuevas técnicas en alguna forma. La revisión y actualización de los programas, se hacen permanentemente gracias a los perfiles de búsqueda bibliográfica sobre temas específicos y concretos, al alcance de la gran mayoría de las bibliotecas de hospitales y centros docentes. Si el futuro médico va a usar estos sistemas, no existe razón para que no adquiera el entrenamiento y aprendizaje en la etapa de pregrado,

como vía para el incremento de la autoinformación y autoformación.

Si estimular el autoaprendizaje, el trabajo personal formativo y la adquisición de hábitos de estudio, son objetivos para el alumno de pregrado; el entrenamiento en el uso de las nuevas tecnologías de la documentación, es un corolario tan claro que no requiere una sola letra más para su justificación.

Tecnologías diagnóstico-terapéuticas

La disponibilidad de bases de datos para indagar el diagnóstico de entidades sindrómicas y clínicas es una realidad. Ahorran tiempo, son eficaces y previenen errores. No consideramos necesario repetir los argumentos del párrafo precedente, deben seguir el mismo proceso de aplicación.

En terapéutica existen equivalentes. Como ejemplo, aportamos las ventajas de las bases de datos sobre farmacovigilancia, para información sobre reacciones adversas de los fármacos. Los equipos instrumentales de diagnóstico por la imagen, bioquímica, registros poligráficos, etc, están dirigidos por procesadores electrónicos. El manejo de la historia clínica y el análisis de sus datos, es factible mediante ordenadores^(4,5). Las aplicaciones de paquetes estadísticos para el análisis de datos de investigación están a la orden del día. El desarrollo de sistemas expertos como ayuda al diagnóstico y tratamiento, se anuncia como fundamental, e imprescindible para el manejo cotidiano del médico en los próximos años.

El futuro inmediato trae consigo la formación del alumno en el conocimiento y uso de esta tecnología; que debe ser capaz de aplicar como exigencia para su titulación. El problema limitante podría derivar, de la experiencia y entrenamiento de los docentes sobre las mismas tecnologías. La reflexión es necesaria para que se produzcan las convenientes actualizaciones en todos los niveles.

Como corolario, debe contemplarse la formación del estudiante en el uso de programas de "utilidades" informáticas. Y diríamos, en su capacitación para manejar con soltura un teclado; así como el conocimiento del idioma inglés, al menos en un nivel de comprensión y lectura.

La nueva organización de los planes de estudio, con la disponibilidad para establecer créditos obligatorios y optativos, ha de ser capaz de ordenar con sentido estas prioridades.

Experiencia clínica. Solución de problemas.

Toma de decisiones

La reforma de las enseñanzas en medicina es sensible a la realidad; y expresamente pone énfasis en la necesidad de adquirir una formación clínica con base en la vivencia práctica de la realidad asistencial en hospitales y centros de Atención Primaria. Hasta el punto de regular las proporciones teórico-prácticas, con el fin de modificar la realidad actual, de libre disposición de los grupos docentes y excesivamente teorizante⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Ya es hora, de que los responsables de los Departamentos Ministeriales de la Salud y la Educación, establezcan la coordinación que venimos propugnando desde hace años en todos los foros de la educación médica.

Los centros docentes deben conocer detalladamente el programa sanitario, la planificación de los sistemas de atención para la salud y la enfermedad. Entonces, los centros docentes, habrán de elaborar programas de formación y planes de estudio, que permitan alcanzar los objetivos de capacitación de profesionales. Profesionales que serán los encargados de llevar a cabo su labor preventiva, asistencial y de investigación ajustados a la planificación sanitaria. Y serán entonces capaces de dar soluciones óptimas al programa que la sanidad nacional haya previsto y diseñado para los ciudadanos.

El futuro tiene en esta problemática un nudo que consideramos gordiano, en función de lo vivido hasta el presente. Pero la cuestión se nos antoja tan elemental, que resulta difícil entender que aún no se haya afrontado. No puede ser cuestión de capacidades. Aunque no debemos olvidar, que si algo es realmente caro, eso son las ideas.

Formación moral, social y legal

Los cambios en las relaciones sociales, basados en principios de libertades y derechos individuales, conllevan la aparición de nuevos problemas y conflictos. La actividad médica no es ajena, más bien es un banco de pruebas frecuente y con crecimiento exponencial.

La salvaguarda de los derechos de los pacientes en la praxis y la investigación. Las relaciones entre profesionales e instituciones de base legal y económica. Y el propio carácter social de la actividad médica, en particular de la pediátrica, plantean la necesidad de estructurar de una forma seria, real y eficaz, la formación del alumno de pregrado, a fin de

que pueda desempeñar sus funciones con plena capacitación y en todos los terrenos.

Algunos programas de los nuevos planes de estudio, consideran obligatorios un número de créditos que oscila entre 20 y 70 para la formación bioética y legal.

Planificación comparada

Si consideramos el análisis del futuro de la educación pediátrica, no podemos omitir una planificación comparada con los programas de países asociados recíprocamente en proyectos de futuro. La revisión de diferentes sistemas educativos de una amplia muestra geográfica de países, con el fin de generar innovaciones y recomendar tendencias de futuro, fue motivo de una reunión de trabajo en 1988 bajo el epígrafe: Cambio de Necesidades en Educación Pediátrica. En ella se trataron problemas relacionados con médicos generales y especialistas, en países desarrollados, subdesarrollados e industrializados, las relaciones sociales y la cooperación internacional. Las aportaciones fueron publicadas por Raven Press en 1990⁽¹¹⁻¹⁷⁾.

En el mismo contexto debíamos tomar en consideración las directrices de la Asamblea Mundial de la Salud⁽¹⁸⁾, cuando refleja el principal objetivo de la OMS para todos en el año 2000. Si bien estos aspectos escapan a los puramente educativos ya que requieren la consideración de lo social, económico, la justicia y la paz.

Como síntesis, destaca la coincidencia en la necesidad de partir de la realidad sanitaria y de los proyectos de los servicios de salud, el conocimiento de las enfermedades prevalentes y de las necesidades de salud, como paso previo para el establecimiento de los programas de educación.

Se recomienda la renovación de los *curriculum*, a tenor con la evolución de la patología, modificada con el desarrollo y el tipo de vida; así como con el advenimiento de nuevas técnicas. Se pone énfasis en la urgencia de cambiar los sistemas de enseñanza tradicional; destacando el desarrollo de habilidades, de capacidad para afrontar soluciones de problemas y de establecer relación médico-social; y en definitiva la adquisición de destreza en una vía de aprender haciendo. Estas aportaciones, también apoyan las reflexiones previamente expuestas en esta comunicación.

No obstante, persiste la discusión sobre la idoneidad de formación en hospitales docentes o áreas comunitarias⁽⁷⁻⁹⁾.

Pero se comunican distribuciones de tiempos, programas y duración de los períodos de formación, sustancialmente equiparables a los programas españoles; con variaciones en la forma de estructuración y en los epígrafes de nominación que no tienen trascendencia.

Nuestra incorporación a la Comunidad Europea, conlleva la adopción de las normativas emanadas de obligado cumplimiento para los Estados Miembros. Entre otras recordemos ahora las Directivas Médicas 75/362,363 y 364, relativas a niveles mínimos de formación y equiparación, a fin de ajustar el reconocimiento de títulos, para la nueva situación iniciada el 1 de enero de este mismo año, con la libre circulación de profesionales. También la Directiva de 15/9/86 (Diario Oficial de las CC.EE, de 19/9/86, num. L267/26), condiciona la formación futura de médicos, estableciendo un período de dos años para la práctica y formación específica de médicos generales.

Planificación de necesidades de profesionales

Para concluir, queremos aprovechar esta oportunidad de planificación y futuro, para manifestar algunas preocupaciones. Nacen de la inquietud personal por la calidad (bien hacer y al primer intento), y de la experiencia vivida en las inevitables relaciones administrativas, en general poco estimulantes.

Pero la creatividad se espolea más con la frustración que con la bonanza. Y en este sentido, tanto la administración sanitaria como la educativa, nos proporcionan múltiples estímulos creativos. Planificar educación, no contraviene, sino que debe contemplar la previsión de número, de elementos activos, de profesionales. Para ello disponemos de datos oficiales publicados recientemente, aunque en parte corresponden a censos de 1987⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En el año 1971, las Facultades de Medicina, a través de sus representantes, pusieron de manifiesto la necesidad de limitar el acceso de alumnos a los estudios de Medicina. La reacción de la Administración tardó siete años en producirse⁽²²⁾. Las consecuencias se concretan en el número de médicos que se encuentran en paro. Desconocemos una estimación exacta, pero se puede deducir con aproximación. Del número anual de aspirantes al programa MIR, se restan los que superan la prueba y se suman los que han elegido otro camino profesional como medio de vida, que no la medicina, y el número no será inferior a 30.000.

TABLA II. SÍNTESIS DE ALGUNOS INDICADORES, DATOS ESTADÍSTICOS Y ESTIMACIONES

Variable	Número	%	Jubilación 20 años	
			%	Estimación
Total de médicos	135.406			
Médicos en internados	50.189	37	90	45.170
Especialistas extrahospitalarios	67.000	50	25	16.750
Médicos asistencia 1 ^a	18.000	13	25	4.500
MIR en 10 años	19.739	(1.973/año)		
MIR en 20 años	39.460			
Médicos curso 1981-82	10.540			
Médicos curso 1991-92	4.600			

Fue una lamentable falta de previsión de necesidades de profesionales. Una falta de visión de futuro y una falta de confianza en el criterio de los profesionales de la medicina y sobre todo de la docencia médica, que merecía una exigencia de responsabilidades.

El Decreto de limitación de acceso a las Facultades de Medicina produjo sus efectos⁽²²⁾. A ellos se ha sumado la tendencia espontánea de la población estudiantil, con su desinterés por una profesión que exige cursar la más larga de las carreras universitarias. Con una prueba de selectividad a su comienzo y otra al final, si se elige una especialización, y que acumula un promedio de cuatro años más. Al final de los diez años, otra prueba para el acceso a un puesto de trabajo. Trabajo sometido a intensa presión política, exigencia social creciente y estresante y mal remunerada. Los efectos acumulados han sido demoledores, reducción del número de alumnos en las Facultades de Medicina de 10.540 a 4.600 en 10 años (43%).

Si ahora encaramos los problemas de previsión para el futuro, tenemos los siguientes elementos (Tabla II). La edad media de las plantillas de los 50.189 médicos hospitalarios se estima en torno a los 48 años. Jubilación en los próximos 20 años del 90% de esas plantillas (45.170). Considerando que los especialistas extrahospitalarios son más jóvenes, de forma similar a los médicos de Atención Primaria, se jubilaría en idéntico período al menos un 25% (16.750). Total de bajas de especialistas en 20 años 61.920.

Tiempo para producir un médico especialista 10 años. Considerando la media de MIR de los últimos 10 años en 1.973/año, el número de nuevos especialistas en 20 años sería de 39.460. Insuficientes para la necesaria renovación; con un déficit al cabo de ese período de 22.460 especialistas. Advertencia: es necesario efectuar un análisis riguroso de recursos humanos, considerar la curva actuarial de bajas por jubilación y mortalidad y planificar seriamente las necesidades. De otra forma, en el futuro se produciría la situación inversa de los años 70. ¿A quién corresponde la previsión de necesidades de profesionales?.

Hemos leído el artículo de McManus ¿cómo evolucionará la educación médica?⁽²³⁾ una vez concluida la estructuración de esta comunicación. Su agrio y escéptico comentario de la situación, es suscribible en gran medida. Con la reproducción de algunos de sus comentarios finales, concluimos también nosotros. "La educación médica vigente en 1991, difiere poco de la de 1961, 1931 y 1901. Por tanto, no cabe esperar cambios durante los próximos 30 años". Atribuyendo la tendencia al área conservadora de la educación médica. Al tiempo, pronostica, que o bien la Medicina se amolda desde dentro, o los cambios le vendrán impuestos desde fuera. Nuestra aportación apuesta por la primera de esas posibilidades, y todas las reflexiones enumeradas pretenden ser optimistas en la confianza de que colectivamente hagamos un esfuerzo.

XXII CONGRESO NACIONAL DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Curso precongreso: semiología nefrológica

Oviedo, 1-4 de noviembre de 2006

Hematuria

F.A. ORDÓÑEZ ÁLVAREZ

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

La detección de sangre en la orina supone una de las manifestaciones más frecuentes de enfermedad intrínseca renal (glomérulo, intersticio o vasos sanguíneos renales), así como de cualquier patología localizada a otro nivel de las vías urinarias. La clasificación etiológica de la hematuria, sin embargo, presenta dificultades dependientes de varios factores, entre los que se encuentran la heterogeneidad de la definición y método diagnóstico empleados, la consideración o no de patologías transitorias y/o infecciosas, la falta de consenso entre los nefrólogos en los criterios de indicación de biopsia renal, etc.

Aunque se propone con relativa frecuencia una actuación práctica global para la hematuria, basada en su origen glomerular o no glomerular y su evaluación posterior en función de esta subdivisión⁽¹⁾, resulta más adecuado subdividir a aquella en entidades distinguibles en cuanto a su forma de presentación clínica. La hematuria puede presentarse bajo tres patrones definidos, con características específicas desde los puntos de vista etiológico, diagnóstico, pronóstico y terapéutico: 1. Hematuria macroscópica; 2. Hematuria microscópica aislada, detectada en muchas ocasiones de forma casual; 3. Hematuria microscópica asociada, ya sea a sintomatología urinaria o sistémica y/o a presencia de proteinuria.

HEMATURIA MACROSCÓPICA

La evaluación de la hematuria macroscópica confirmada difiere significativamente de la microscópica. Muchos de los

pacientes son valorados de forma inicial en servicios hospitalarios de urgencias, donde con una anamnesis y exploración física adecuadas y exploraciones complementarias de fácil acceso se puede obtener un diagnóstico etiológico aproximativo en cerca de la mitad de los casos. Se incluyen en esta posibilidad las infecciones urinarias (*E. Coli*, adenovirus, etc.), los traumatismos abdominales y las urolitiasis sintomáticas. La ausencia de un diagnóstico definitivo tras esta valoración inicial debe conducirnos al despistaje clínico y analítico de causas potencialmente graves de origen glomerular (glomerulonefritis aguda, púrpura de Schönlein-Henoch, síndrome hemolítico urémico, glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía IgA y glomeruloesclerosis segmentaria y focal), que pueden debutar como un síndrome nefrítico agudo. Paralelamente, debe solicitarse una ecografía renal y vesical que descarte, entre otras, la presencia de patologías tumorales^(2,3).

Si no es posible encontrar una causa aparente de la hematuria después de la evaluación ya referida, y especialmente si es recurrente, va a ser casi siempre necesaria la valoración por parte del nefrólogo infantil. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye hipercalciuria idiopática, hiperuricosuria, defectos de la membrana basal glomerular, urolitiasis asintomática, drepanocitosis, malformaciones vasculares y otras patologías vesicales^(4,5). Esta situación exige, por tanto, la planificación de un estudio meticuloso, que incluya la eliminación urinaria de calcio y ácido úrico, un estudio familiar de hematuria y electroforesis de hemoglobina y la consideración de otras pruebas diagnósticas seleccionadas, como pueden ser técnicas específicas de imagen, biopsia renal o cistoscopia^(6,7).

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

HEMATURIA MICROSCÓPICA AISLADA

A diferencia de la macroscópica, la hematuria microscópica aislada suele ser un hallazgo de detección casual. En muchas ocasiones traduce un fenómeno transitorio, lo que ha llevado a muchos autores a la recomendación de retrasar toda evaluación clínica de carácter etiológico durante un período tan prolongado como incluso dos años, en los que no debe llevarse a cabo otras medidas que la exploración física regular y las encaminadas a descartar la aparición de nuevos datos patológicos en la orina, especialmente proteinuria o hipertensión arterial⁽⁶⁾.

Si la hematuria permanece constante durante ese período inicial de observación puede ser necesaria una evaluación más extensa. Aunque existe una amplia lista de causas de hematuria microscópica aislada, la gran mayoría de los casos son diagnosticados de idiopáticos⁽⁴⁾. El rendimiento diagnóstico de exámenes complementarios, como la creatinina o complemento séricos, cistografía y cistoscopia es muy bajo para recomendar sistemáticamente su realización⁽⁷⁾. Más dudas puede plantear la posibilidad de solicitar una ecografía abdominal en el estudio de la hematuria microscópica aislada, aunque Feld y cols.⁽⁹⁾ no encontraron más allá de un 6% de anomalías nefrourológicas asociadas (en muchas ocasiones, con dudosa relación con la hematuria), el "efecto tranquilizador" para los padres y, sobre todo, la capacidad actual de los modernos equipos ecográficos en identificar microlitiasis en cálices renales, puede justificar su indicación^(6,10). La realización de una biopsia renal en ausencia de hematuria familiar, afectación de la función renal, proteinuria o hipertensión, en muy raras ocasiones añadirá información clínica de interés en relación al diagnóstico y/o pronóstico^(11,12).

HEMATURIA MICROSCÓPICA CON OTROS HALLAZGOS PATOLÓGICOS

Se incluyen en este subgrupo aquellos pacientes que muestran hematuria microscópica asociada a manifestaciones de tipo general o sistémico (fiebre, hipertensión arterial, anemia, etc.), específicas, pero no relacionadas con el sistema nefrourológico (exantemas, artritis, dolor abdominal, etc.) o sí relacionadas con el sistema nefrourológico (disu-

ria, masa renal, proteinuria, etc.). La lista de patologías que pueden asociar hematuria microscópica es extensa, por lo que el primer paso es una evaluación clínica basada en los signos, síntomas o datos exploratorios anómalos y extenderla, o no, en función de la experiencia del pediatra general y de los criterios establecidos de derivación especializada. Especial interés diagnóstico y pronóstico tiene la asociación de hematuria y proteinuria. Salvo en el caso en que la proteinuria sea de escasa magnitud y el paciente se encuentre clínicamente bien (sin edemas, hipertensión arterial ni otros hallazgos significativos), situación que permite que el paciente sea reevaluado a corto plazo, tal asociación exige un estudio exhaustivo e inmediato encaminado a descartar una glomerulonefritis^(5,7,8,11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fitzwater DS, Wyatt RJ. Hematuria. *Pediatr Rev* 1994; 15: 102-8.
2. Pan CG. Evaluation of gross hematuria. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 401-12.
3. Youn T, Trachtman H, Gauthier B. Clinical spectrum of gross hematuria in pediatric patients. *Clin Pediatr* 2006; 45: 135-41.
4. Bergstein J, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 353-5.
5. Meyers KEC. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 559-73.
6. La Manna A, Polito C, Cioce F, De Maria G, Capacchione A, Rocco CE, Papale MR, Romei L. Calyceal microlithiasis in children: report on 196 cases. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 214-7.
7. Patel HP, Bissler JJ. Hematuria in children. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1519-37.
8. Diven SC, Travis LB. A practical primary care approach to hematuria in children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 65-72.
9. Feld LG, Meyers KEC, Kaplan BS, Stapleton FB. Limited evaluation of microscopic hematuria in pediatrics. *Pediatrics* 1998; 102 (4): E42.
10. Belani JS, Farooki A, Prasad S, Yan Y, Heiken JP, Kibel AS. Parenchymal imaging adds diagnostic utility in evaluating haematuria. *BJU Int* 2005; 95: 64-7.
11. Hall CL, Bradley R, Kerr A, Attoti R, Peat D. Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol* 2004; 62: 267-72.
12. Piqueras AI, White RHR, Raafat F, Moghal N, Milford DV. Renal biopsy diagnosis in children presenting with haematuria. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 386-91.

XXII CONGRESO NACIONAL DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Curso precongreso: semiología nefrológica

Oviedo, 1-4 de noviembre de 2006

Proteinuria

M. ANTÓN GAMERO

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

INTRODUCCIÓN

La proteinuria, considerada clásicamente un marcador de lesión renal, es a la vez causa de daño renal progresivo. La prevalencia de la proteinuria en niños en una determinación aislada alcanza el 5-15%. Sin embargo, solo en el 0,1% persistirá en, al menos, cuatro determinaciones.

La cuantificación de la proteinuria facilita el diagnóstico de la enfermedad renal, permite establecer un pronóstico según el grado y persistencia de la misma e iniciar precozmente y controlar el tratamiento renoprotector con el objetivo de entretener la progresión de la enfermedad renal⁽¹⁾.

DEFINICIÓN

Se considera proteinuria fisiológica en niños a aquella inferior a 100 mg/m²/día o 4 mg/m²/hora en orina de 24 horas e inferior a un cociente proteínas/creatinina de 0,2 mg/mg en mayores de 2 años y de 0,5 mg/mg en menores de 2 años⁽²⁾.

Según su persistencia en el tiempo se puede distinguir la proteinuria transitoria, aquella que se presenta con el ejercicio intenso o la fiebre; proteinuria intermitente u ortostática, condición benigna en la que solo aparece proteinuria en ortostatismo; y proteinuria persistente, generalmente reflejo de un daño renal.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos de la proteinuria incluyen la alteración de la barrera capilar glomerular, alteraciones del epitelio tubular, alteraciones hemodinámicas del flujo glomerular, sobrecarga filtrada y aumento de la secreción de proteínas de las células epiteliales del asa de Henle⁽³⁾.

MÉTODOS DE DETECCIÓN

En la práctica clínica disponemos de varios métodos para la determinación de proteínas en la orina⁽⁴⁾.

El método más extendido, sencillo y asequible es la *tira reactiva de orina*. Permite una valoración semicuantitativa de la proteinuria mediante la utilización de un reactivo colorimétrico que vira del verde claro al verde oscuro al unirse a las proteínas, reflejando, así, concentraciones crecientes de las mismas. Detecta fundamentalmente albúmina. Tiene elevada especificidad, pero es menos sensible que los métodos cuantitativos. Sus principales limitaciones son los falsos negativos en orinas muy diluidas y falsos positivos en orinas muy concentradas, con pH alcalino o tras el uso de desinfectantes. Es útil como método de *screening* de enfermedad renal aunque la proteinuria debe confirmarse mediante métodos cuantitativos.

Otro método semicuantitativo, más en desuso, es el *turbidométrico* basado en el principio de insolubilidad de las

proteínas a pH ácido. Detecta también otras proteínas séricas y sus falsos positivos son principalmente secundarios a orinas con contrastes radiológicos y fármacos.

Tras la detección de proteinuria mediante métodos de *screening* y para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal, son necesarios métodos cuantitativos de medición de la proteinuria. La cuantificación de las proteínas urinarias se realiza en el laboratorio mediante métodos colorimétricos y de radioinmunoensayo, mientras que la inmunoelectroforesis y la medición directa se realizan solamente para la determinación de algunos tipos de proteínas.

El *gold standard* para la cuantificación de la proteinuria es su *determinación en orina de 24 horas* ya que la excreción urinaria de proteínas tiene una gran variabilidad intraindividual influenciada por la diuresis, grado de actividad física, ingesta y otros factores no bien conocidos. Sin embargo, resulta un método engorroso y que conlleva con frecuencia errores en la recogida que lo hacen poco fiable. Además, en niños sin control de esfínteres resulta prácticamente imposible de llevar a cabo sin realizar cateterización vesical.

La determinación en orina de micción aislada del *cociente proteínas/creatinina* expresada en mg/mg es un método cuantitativo válido para el diagnóstico y seguimiento de la proteinuria en niños⁽⁵⁾. Es preferible que la orina analizada sea la de primera micción de la mañana, pero es válida cualquier otra. Este método basado en la utilización de un cociente evita las variaciones debidas a la concentración urinaria, siempre que se asuma que la excreción de creatinina se mantiene constante para cada edad. Sus limitaciones son aquellos casos de malnutrición con menor excreción urinaria de creatinina y en la insuficiencia renal crónica en que aumenta la secreción tubular de creatinina.

La determinación de la *microalbuminuria en orina de 24 horas* o del *cociente albúmina/creatinina* expresado en mg/g creatinina es un marcador más sensible en aquellos niños con factores de riesgo de daño renal⁽⁶⁾.

Cualquiera de estos métodos ha de ser interpretado en función de la situación clínica del paciente.

PROTEINURIA DE BAJO PESO MOLECULAR

El tipo de proteinuria depende de la alteración de la permeabilidad selectiva de la membrana capilar glomerular,

apareciendo, así, proteínas de alto o bajo peso molecular que determinan la selectividad de la proteinuria. Las proteínas de bajo peso molecular (inferior a 40.000 Da) son filtradas por el glomérulo y reabsorbidas en el túbulo proximal por endocitosis, donde son degradadas en el interior de los lisosomas. En las enfermedades túbulointersticiales puede aparecer proteinuria tubular o de bajo peso molecular. Para su diagnóstico estas proteínas (β_2 microglobulina, α_1 microglobulina, N-acetil glucosaminidasa) tienen que ser cuantificadas específicamente.

¿CUÁNDO DETERMINAR LA PROTEINURIA?

La proteinuria debe ser determinada en niños con hematuria, hipertensión, insuficiencia renal, alteraciones ecográficas renales o con factores de riesgo de desarrollo de lesión renal (diabetes mellitus)⁽⁶⁾.

En algunos países se aconseja realizar *screening* de proteinuria en niños sanos anualmente (Japón) o antes de iniciar la escolarización y en la adolescencia (Estados Unidos). En nuestro país el *screening* de proteinuria no se incluye habitualmente en los controles del niño sano.

¿QUÉ EXÁMENES COMPLEMENTARIOS REALIZAR ANTE UNA PROTEINURIA?

Una vez confirmada la proteinuria persistente y tras una anamnesis y exploración física detallada que orienten a una enfermedad renal han de realizarse exámenes complementarios⁽⁷⁾. El estudio básico inicial incluye el de la función renal glomerular y tubular, inmunológico y ecografía renal. La biopsia renal se realizará, en general, en aquellos casos de proteinuria sintomática, deterioro de la función renal, hipocomplementemia o sospecha de enfermedad sistémica.

TRATAMIENTO

Además del tratamiento específico de la enfermedad causante de la proteinuria, en la última década se ha demostrado un efecto beneficioso del tratamiento con inhibidores

de la enzima convertora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina en nefropatías crónicas proteinúricas. El tratamiento combinado de ambos fármacos ofrece resultados prometedores⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Redon J. New insights into urinary proteins as markers of cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertension* 2006; 24: 447-9.
2. Miltenyi M. Urinary protein excretion in healthy children. *Clin Nephrol* 1979; 12: 216-21.
3. Kallen RJ, Arnold WC. Proteinuria. *E medicine*. May 25, 2006 on line en: <http://www.emedicine.com/ped/topic3048.htm>
4. Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 697-700.
5. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 1577-86.
6. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification.
7. Aguirre Meñica M, Oliveros Pérez R. Protocolo de estudio de la proteinuria En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B eds. *Nefrología pediátrica* 2ª edición. Madrid: Grupo Aula Medica; 2006. p. 425-33.
8. Songa JH, Chab SH, Hongc SB, Kimd DH. Dual blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chronic kidney disease. *J Hypertension* 2006; 24 (S1): S101-S106.

XXII CONGRESO NACIONAL DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Curso precongreso: semiología nefrológica

Oviedo, 1-4 de noviembre de 2006

Función renal

L.M. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ

Unidad de Nefrología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital de León

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A PÉRDIDA DE FUNCIÓN RENAL^(1,2)

La pérdida de función renal, especialmente cuando se produce de forma crónica, puede no tener ningún tipo de traducción clínica. Por otro lado, los síntomas de la insuficiencia renal aguda y crónica pueden parecerse a los de otros trastornos o problemas médicos y, además, cada niño puede experimentarlos de una manera diferente.

En cualquier caso, aunque las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal aguda dependen en gran medida de su causa principal, las siguientes situaciones valoradas correctamente en su contexto pueden hacernos sospechar la existencia de un deterioro brusco de la función renal:

- Hemorragia.
- Fiebre.
- Exantema.
- Diarrea con sangre.
- Vómitos severos.
- Dolor abdominal.
- Palidez de la piel.
- Tumefacción de los tejidos.
- Inflamación de los ojos.
- Masa abdominal detectable.
- Diuresis escasa o aumentada.
- Antecedentes de infección reciente.
- Antecedentes de ingestión de ciertos medicamentos.

- Antecedentes de traumatismo.
 - Exposición a metales pesados o a solventes tóxicos.
- La pérdida crónica de función renal también podrá ser sospechada ante la presencia de:

- Poco apetito.
- Vómitos.
- Dolores óseos.
- Cefalea.
- Retraso en el crecimiento.
- Malestar general.
- Diuresis escasa o aumentada.
- Infecciones recurrentes del tracto urinario.
- Incontinencia urinaria.
- Palidez de la piel.
- Olor peculiar del aliento.
- Deficiencia auditiva.
- Masa abdominal detectable.
- Tumefacción de los tejidos.
- Irritabilidad.
- Escaso tono muscular.
- Alteraciones del nivel de conciencia.

FILTRADO GLOMERULAR^(3,4)

El filtrado glomerular (FG) es el mejor índice de función renal en sujetos sanos y enfermos, pero no puede ser medi-

do directamente y su estimación está basada en la determinación del aclaramiento renal de un marcador de filtración (*cantidad de plasma que queda libre de ese marcador al pasar por el riñón en una unidad de tiempo*). El aclaramiento (C) de una sustancia (S) se calcula mediante la fórmula:

$$CS = ([US] / [PS]) \times Vm$$

[US]: Concentración de S en orina.

[PS]: Concentración de S en plasma.

Vm: Volumen de orina emitido en un minuto (ml/min).

La tasa de FG presenta grandes variaciones entre individuos sanos, y son causas conocidas de variabilidad la edad, el sexo y el tamaño corporal; por eso en los niños el aclaramiento se expresa corregido para la superficie corporal teórica del adulto (1,73 m²). Aún así, el aclaramiento de inulina varía desde 40 ± 20 ml/min/1,73 m² en el período neonatal hasta 120 ± 20 ml/min/1,73 m² a los 2 años de edad.

El marcador ideal para que su aclaramiento equivalga a la tasa de FG debe filtrarse libremente por el capilar glomerular y excretarse solamente por el glomérulo sin reabsorberse ni secretarse por los túbulos renales, debe tener niveles circulantes estables y no unirse a las proteínas plasmáticas y, si se administra exógenamente, no debe ser tóxico ni alterar la función renal.

Se han descrito diversos marcadores de filtración, tanto exógenos como endógenos, de los que la determinación de su aclaramiento ofrece una estimación fiable de la tasa de FG, entre los que destacamos:

MARCADORES EXÓGENOS

- **Inulina:** polímero de fructosa de 5.200 Da de peso molecular. El cálculo de su aclaramiento se considera el "patrón oro" en la determinación del FG. Aunque con el tiempo se ha simplificado la técnica de realización, obviando recogidas de orina, lo engorroso de la determinación ha restringido su uso a la experimentación con muy contadas indicaciones en la práctica clínica.
- **Isótopos radiactivos (⁵¹Cr-EDTA, ^{99m}Tc-DTPA, ¹²⁵I-Iotalamato):** cumplen varios criterios de marcador ideal y

tienen alta correlación con el aclaramiento de inulina, pero son marcadores caros que requieren exposición a sustancias radiactivas con los problemas de descarte de materiales que provocan. Su utilización clínica es, por todo ello, restringida.

- **Agentes de contraste para rayos X (iohexol, iotalamato frío):** el aclaramiento de estas sustancias presenta una excelente correlación con el de inulina (r > 0,95) y se han propuesto perfiles cinéticos abreviados que disminuyen el número de extracciones necesarias. Sin embargo, como todas las técnicas que utilizan marcadores exógenos, son poco usados en la práctica diaria.

MARCADORES ENDÓGENOS

- **Nitrógeno ureico:** la urea es el producto final del catabolismo proteico y es sintetizada primariamente por el hígado. Tiene un peso molecular de 60 Da y filtra libremente por el glomérulo, pero un 40-50% de la urea filtrada es parcialmente reabsorbida en los túbulos. La determinación de su aclaramiento infravalora, por tanto, la tasa de FG. Además, la producción de urea no es constante y aumenta con la ingesta proteica, en las hemorragias digestivas, en algunos traumatismos y en tratamientos con corticoides.
- **Creatinina:** la tasa de FG se determina en la práctica clínica rutinaria calculando el aclaramiento de creatinina, un compuesto de 113 Da de peso molecular que deriva del metabolismo de la creatina del músculo esquelético y de la ingesta de carne cocida de la dieta. Es liberado a la circulación con una tasa relativamente constante, manteniendo una concentración plasmática estable y, aunque se filtra por el glomérulo, aproximadamente el 15% se secreta por el túbulo proximal, incrementándose notablemente este porcentaje en situación de fallo renal, siendo entonces el aclaramiento de creatinina superior a la tasa de FG. La concentración sérica de creatinina es menor en los niños más pequeños, en el sexo femenino y en sujetos que realizan dieta vegetariana; sin embargo, es más elevada en sujetos musculosos o de raza negra y aumenta con la ingesta de carnes cocidas.

CÁLCULO DEL ACLARAMIENTO DE CREATININA⁽³⁻⁵⁾

Habitualmente el aclaramiento de creatinina se calcula a partir de la concentración de creatinina en una muestra de orina de 24 horas, que se relaciona con la concentración plasmática en una muestra de sangre obtenida al comienzo, al final o a mitad del período de recogida de la orina. Como se ha comentado más atrás, los resultados se homogenizan refiriéndolos a la superficie corporal del adulto, siendo por ello necesario conocer también la superficie corporal (SC) del niño. Así, la fórmula final para el cálculo del aclaramiento de creatinina (CCr) será:

$$CCr = ([UCr]/[PCr]) \times V_{24 \text{ h}}/1.440 \text{ min} \times 1,73 \text{ m}^2/\text{SC niño}$$

Resulta evidente que, tratándose de niños, con frecuencia los errores en la determinación del aclaramiento de creatinina tienen su origen en una recogida incompleta de la orina de 24 horas. Si el volumen de la orina analizada es menor al real, también lo será el aclaramiento de creatinina calculado y, por tanto, la tasa de FG será subestimada. Se puede suponer que la recogida de orina ha sido correcta si, en ella, la creatinuria se encuentra entre 15 y 25 mg/kg/día (12 a 14 mg/kg/día en lactantes menores del año) o confirmarlo utilizando las siguientes fórmulas aplicables en adolescentes y adultos jóvenes:

$$UCr (\text{mg/kg/día}) = 28 - [\text{edad (años)}/6], \text{ para los varones}$$

$$UCr (\text{mg/kg/día}) = 22 - [\text{edad (años)}/9], \text{ para las mujeres}$$

Valores claramente inferiores a los señalados, solo serán aceptables en sujetos con desnutrición grave.

ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR MEDIANTE ECUACIONES^(5,6)

Para evitar el inconveniente de la recogida prolongada de muestras de orina, se han desarrollado diversas ecuaciones matemáticas que permiten estimar la tasa de FG basándose en los niveles de creatinina en el suero e incluyendo variables (edad, sexo, raza, tamaño corporal,...), que corrigen algunas limitaciones del uso exclusivo de la creatinina sérica.

En adultos son muy utilizadas las ecuaciones de Cockcroft Galt (1973) que tiene en cuenta la edad, el peso y el sexo de los sujetos y la del estudio de Modificación de la Dieta en Enfermedad Renal (MDRD) (reexpresada en 2005) que valora la edad, raza y sexo de los pacientes, junto con su creatinina sérica.

Schwartz y cols. desarrollaron en el año 1976 una ecuación, aplicable a niños, que permite estimar la tasa de FG basándose en la concentración sérica de creatinina y en la talla del paciente:

$$CCr (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2) = K \times \text{Talla (cm)}/[\text{PCr}] (\text{mg/dl})$$

El valor de la constante K varía con la edad del niño:

K = 0,33 para RN y lactantes prematuros.

0,45 para RN a término y lactantes durante el primer año de vida.

0,55 para niños mayores de un año de edad (preescolares y escolares).

0,70 ó 0,57 para adolescentes varones o mujeres.

La estimación del FG con esta ecuación tiene una muy buena correlación con su determinación mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina, especialmente en niños mayores de un año de edad y que todavía no han alcanzado la adolescencia, y es perfectamente correcto su uso en la práctica clínica e, incluso, en la investigación.

ESTIMACIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR CON CISTATINA C⁽⁷⁻⁹⁾

La cistatina C (cys C) es una proteína básica no glicosilada, miembro de la superfamilia de los inhibidores de las cisteín-proteasas, que es producida por todas las células nucleadas. Su bajo peso molecular (13.359 Da) y su carga positiva a pH fisiológico permiten que pase con facilidad a través del filtrado glomerular, pero después se reabsorbe casi totalmente en los túbulos proximales donde es catabolizada, lo que explica sus bajos niveles urinarios.

En 1985, Simonsen y cols. propusieron su medición como indicador de FG, porque su concentración en el suero se ha mostrado independiente de la edad, el género, el peso, la

talla, las reacciones de fase aguda y la dieta. En la práctica pediátrica se han realizado hasta la fecha un limitado número de estudios con Cys C, y sus conclusiones son motivo de controversia. En cualquier caso, la determinación de Cys C en suero se ha mostrado, al menos, equivalente a la medición de la creatinina sérica para estimar la tasa de FG en niños. Con excepción del primer año de la vida en el que pueden encontrarse fisiológicamente cifras más elevadas, valores séricos de Cys C superiores a 1,4 mg/l sugieren una filtración glomerular disminuida.

Aunque el FG no puede cuantificarse con métodos de aclaramiento de la Cys C, Filler y Lepage, en el año 2003, propusieron un nuevo modelo de ecuación:

$$\log(\text{FG}) = 1.962 + [1.123 \cdot \log(1/\text{cysC})] \text{ con el FG expresado en ml/min/1,73 m}^2,$$

que permite estimar la tasa de FG a partir de los niveles séricos de esta sustancia y que en algunos estudios se ha mostrado más ajustada al FG calculado por aclaramiento que la fórmula de Schwartz. Muy recientemente, Bouvet y cols han desarrollado una nueva ecuación:

$$\text{FG (ml/min)} = 63,2 (\pm 3,4) \cdot [(\text{SCr } (\mu\text{M})/96) - 0,35 (\pm 0,20)] \cdot [(\text{cysC (mg/l)/1.2}) - 0,56 (\pm 0,19)] \cdot [(\text{peso (kg)/45}) 0,30 (\pm 0,17)] \cdot [\text{edad (años)/14}) 0,40 (\pm 0,16)]$$

que estima el FG no sólo a partir de los niveles séricos de Cys C, sino que tiene también en cuenta la edad y el peso del niño, y los niveles séricos de creatinina. La ecuación de Bouvet tiene una excelente correlación con el FG determinado mediante el cálculo del aclaramiento de $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

OTRAS SUSTANCIAS UTILIZADAS PARA DETECTAR LA DISMINUCIÓN DE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR EN NIÑOS⁽⁹⁾

- **β_2 microglobulina:** esta proteína de bajo peso molecular ha sido invocada como un mejor predictor de la dis-

minución de FG que la creatinina sérica, pero sus niveles aumentan en el suero como un reactante de fase aguda, lo que impide su utilización en cuadros inflamatorios que afectan a la función renal, como es el caso de la nefropatía lúpica.

- **Proteína β -Trace (BTP):** se ha comunicado que esta glicoproteína de bajo peso molecular (23.000 - 29.000 Da) se incrementa en pacientes con enfermedades renales y, aunque en niños se ha mostrado superior a los niveles séricos de creatinina para detectar descensos moderados del filtrado glomerular, no es mejor que la estimación del FG mediante la fórmula de Schwartz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espino M, Granados A. Fallo renal agudo. Diagnóstico. En: Nefrología Pediátrica. Eds: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B. 2ª Edición. Madrid: Editorial Aula Médica Ediciones; 2006 .p. 633-43.
2. Chan JCM, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23: 47-60.
3. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: Nefrología Pediátrica. Eds: García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B. 2ª Edición. Madrid: Editorial Aula Médica Ediciones; 2006. p. 39-49.
4. Málaga S, Santos F, Rodríguez LM, Rey C, Orejas G. Exploración básica en Nefrología Pediátrica. *Bol Pediatr* 1989, 30: 315-323
5. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function. Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006, 354: 2473-83.
6. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984, 104: 849-54.
7. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Séronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, Chatelut E. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol* 2006, 21: 1299-306.
8. Arias IM, Pobes A, Baños M. Cistatina C. Nuevo marcador de función renal. *Nefrología* 2005, 25: 217-20.
9. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Matzinger M, Akbari A, Althaus H, Jung K. β -Trace Protein, Cystatin C, β_2 -Microglobulin, and Creatinine compared for detecting impaired Glomerular Filtration Rates in children. *Clinical Chemistry* 2002, 48: 729-36.

XXII CONGRESO NACIONAL DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Curso precongreso: semiología nefrológica

Oviedo, 1-4 de noviembre de 2006

Biopsia renal en pediatría

A. FERNÁNDEZ ESCRIBANO

Médico adjunto de Nefrología Infantil. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La biopsia renal es una técnica imprescindible en nefrología que nos ayudará a diagnosticar muchas enfermedades, a seguir su evolución y a valorar el resultado o efectos secundarios de algunos tratamientos, tanto en riñones nativos como trasplantados. Es una técnica segura en manos experimentadas, pero tiene alto riesgo de sangrado por ser el riñón un órgano muy vascularizado.

TÉCNICAS

El desarrollo de dispositivos para realizar biopsias percutáneas ha facilitado su generalización en pediatría. También la introducción de la laparoscopia en niños ha minimizado el abordaje de las biopsias quirúrgicas. La utilización de una u otra técnica depende de la disponibilidad y experiencia de cada centro.

El equipo para la realización de biopsia percutánea se compone de una enfermera experimentada, radiólogo pediátrico, nefrólogo pediátrico y anestésista. En algunos centros se recurre a la anestesia general para los niños menores de 7 años y a la sedación en mayores⁽¹⁾, con midazolam⁽²⁾

o propofol con oxígeno en mascarilla y monitorización⁽³⁾. Es recomendable la aplicación de EMLA (2,5% lidocaína más 2,5% prilocaína) en la zona prevista antes de la incisión e infiltración profunda de anestésico⁽⁴⁾. Se localiza ecográficamente el polo inferior del riñón izquierdo y se realiza una incisión en la piel avanzando la pistola hasta que en la pantalla se vea su punta empujando el riñón procediendo en ese momento a disparar 1 ó 2 veces⁽⁵⁾. En la mayoría de centros se ingresa al niño 24 horas en reposo absoluto en cama si bien en algunos lugares se hace de forma ambulatoria, dejando al paciente en observación tumbado 1 hora, sentado 3-4 horas y dando de alta si no aparece hematuria macroscópica o inestabilidad^(6,7). Se debe realizar control de hematocrito a las 8 horas, sedimento de orina y ecografía renal a las 24 horas^(3,8).

El tipo de pistola y calibre de la aguja a utilizar varía en los diferentes centros: algunos utilizan calibres de 18 Gauge para menores de 1 año y de 16 para mayores de 1 año⁽¹⁾. En otros centros se usa el mismo calibre para todos los niños, de 14 Gauge⁽²⁾ o 18 Gauge⁽⁸⁾. En la mayoría el dispositivo más utilizado es el Biopty.

Se considera que la técnica es adecuada si obtiene al menos, 5 glomérulos, siendo diagnóstica en un 95%⁽³⁾. En las series pediátricas que comparan las biopsias percutáneas a lo largo de los años, como la de Heidelberg con 1.100

TABLA I. MOTIVO DE REALIZACIÓN DE LA BIOPSIA RENAL

	nº pacientes	(%) H	P/P-H	SN	IR
Bohlin (1995)	119	19	29/6	26	5
Málaga (1995)	90	20	15	58	3
Schärer (1998)	962	36		47	9
Levart (2001)	88	11	26/21	28	5
Registro Italiano (1998)	432	19	31	34	15
Screening en escolares					
Park (2005)	113	46	9/46		
Lee (2006)	460	63	2/35		

H: hematuria; P: proteinuria; SN: síndrome nefrótico; IR: insuficiencia renal.

biopsias, desde la utilización de pistola con guía ecográfica se ha disminuido el porcentaje de niños que requieren anestesia general, y se ha mejorado el número de glomérulos obtenidos con menos pases^(2,9).

Las complicaciones se describen con una frecuencia variable dependiendo, sobre todo, de la realización de ecografía de control tras la biopsia y así el hematoma subcapsular aparece según las series en un 6%⁽³⁾, 26%⁽²⁾ ó 63%⁽⁸⁾, aunque la mayoría son de pequeño tamaño. La hematuria leve de resolución en 12 horas aparece en el 16%, la hematuria franca que no precisa transfusión en 17%. El dolor fue leve durante 2-3 días y en pocos precisó paracetamol. Las complicaciones mayores dependieron más de la enfermedad de base⁽³⁾.

La biopsia percutánea está contraindicada en el riñón único, diátesis hemorrágica e hipertensión arterial no controlada, existiendo contraindicación relativa ante la falta de colaboración, obesidad y niños en insuficiencia renal terminal con riñones pequeños⁽¹⁰⁾.

La biopsia laparoscópica se reserva en los adultos para cuando existe contraindicación relativa para la biopsia percutánea, como obesidad mórbida, riñón único, diátesis hemorrágica, tratamiento con anticoagulantes, presencia de quistes bilaterales o riñones pobremente visualizados en las técnicas de imagen o altos en retroperitoneo^(11,12). En niños es una cirugía poco invasiva que permite la obtención del tejido renal mediante visualización directa y sin complicaciones. El tiempo operatorio es de 40 minutos y la estancia media de un día y medio con mínima pérdida de sangre y sin dolor postoperatorio. La obtención de muestra adecuada es del 100%⁽¹³⁻¹⁵⁾.

INDICACIONES

La biopsia es un procedimiento que debe utilizarse si existen razones que justifiquen éticamente su realización tanto para establecer un diagnóstico, pronóstico o tratamiento. Las indicaciones no son unánimes y han ido disminuyendo a lo largo de los años⁽⁸⁾. En el registro italiano de biopsias la incidencia de biopsias renales realizadas en niños es de 16,6 por millón de población pediátrica y año mientras que en adultos es de 42 por millón de población^(16,17). Curiosamente el número de biopsias es igual en Corea (16,1 por millón) derivadas del *screening* de sedimento de orina en escolares⁽¹⁸⁾. Habitualmente menos del 20% de las biopsias motivan el cambio de tratamiento⁽¹⁹⁾.

Las indicaciones clásicas más frecuentes son el síndrome nefrótico de mala evolución y el síndrome nefrítico que no parezca una glomerulonefritis aguda. Entre los síndromes nefróticos la edad menor de 1 año, la corticorresistencia y la corticodependencia antes de dar citostáticos, o la presencia de signos nefríticos o disminución del C3. Entre los síndromes nefríticos la edad menor de 2-3 años, la ausencia de foco infeccioso previo, la presencia de manifestaciones extrarrenales, el complemento bajo más de 8 semanas, la hematuria macroscópica persistente más de 6 semanas, la hipertensión arterial más de 2 meses o la insuficiencia renal⁽²⁰⁾. En algunas ocasiones se realiza la biopsia para diagnóstico etiológico de insuficiencia renal si esta no es muy avanzada.

El **motivo de realización** varía en las distintas series de biopsias renales en niños según se trate de pacientes estudiados en la práctica clínica o sean referidos tras estudios de despistaje de anomalías en el sedimento urinario (Tabla I).

El Registro italiano pediátrico recoge 432 biopsias en tres años motivadas por microhematuria aislada en el 19%, proteinuria no nefrótica con o sin hematuria en el 31%, proteinuria nefrótica en el 34% y en un 15% por insuficiencia renal aguda o crónica^(16,17). En nuestro medio, S. Málaga y cols. publicaron su experiencia en 90 biopsias renales percutáneas cuya principal indicación fue el síndrome nefrótico de mala evolución (58%) seguido de la hematuria recurrente (20%), nefropatía en Schönlein-Henoch (12%), proteinuria (3%) y fracaso renal agudo (3%)^(10,20). Otras publicaciones coinciden en su práctica siendo la hematuria aislada (11-20%) como asociada a proteinuria (26-29%) la indicación principal seguida del síndrome nefrótico (26%) e insuficiencia renal (5%)^(1,8). Las diferencias son mayores respecto al síndrome nefrótico y quizá reflejen el cambio de indicación a lo largo de los años.

En Asia son frecuentes los programas de despistaje de sedimento urinario y desde 1998 en Corea todos los escolares son analizados de forma obligatoria describiendo los hallazgos en dos publicaciones recientes. En la primera, de 7 millones de escolares analizados se encuentran anomalías en 1.044 realizando biopsia en 113. El motivo de la biopsia fue hematuria en 46%, hematuria y proteinuria en 46% y proteinuria aislada en 9%, siempre que persistiesen más de 1 año o se asociasen a síndrome nefrótico, hipertensión o insuficiencia renal⁽¹⁸⁾. En la otra publicación de 461 biopsias, el motivo de realizarlas fue microhematuria en 63%, proteinuria en 2% y ambas en 35%⁽²¹⁾.

HALLAZGOS

Las entidades más frecuentemente diagnosticadas aparecen reflejadas en la tabla II. Las biopsias derivadas del *screening* en niños asintomáticos muestran a partes iguales un tercio sin patología, un tercio con membranas basales finas y un tercio con nefropatía IgA. Las IgA detectadas por *screening* tenían menos afectación histológica que las detectadas con sintomatología clínica y aquellas con peor clasificación histológica presentaban proteinuria elevada. El porcentaje de alteraciones histológicas dependía de las anomalías del sedimento urinario que motivaron la biopsia. En los niños que solo presentaban microhematuria el 34% fueron membranas basales finas y el 16% Ig A, con más hallaz-

gos patológicos a mayor microhematuria. En los que además de hematuria tenían proteinuria un porcentaje mayor tenía anomalías: el 46% tenía IgA y el 18% membrana basal fina. En aquellos con solo proteinuria el 78% tenían mínimos cambios, no habiéndose realizado biopsia en la mayoría de las proteinurias aisladas por considerarse ortostáticas^(18,21).

El registro italiano de biopsias recoge la práctica del 96% de los centros italianos por lo que la frecuencia de las enfermedades encontradas refleja prácticamente su incidencia. El 1,4% de las biopsias son normales, incluso para el microscopio electrónico, las IgA suponen un 19% (incidencia anual de 3,1 casos por millón de población infantil y año), la nefropatía de Schönlein un 12% (1,9 casos /pmpp/año), mínimos cambios 12% (2,3 /pmpp/año), glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) 9% (1,4 /pmpp/año), glomerulonefritis membranoproliferativa 6%, membrana basal fina 5%, lupus 5% y síndrome de Alport 4%. Si el motivo de la biopsia fue microhematuria, el 35% fueron nefropatía IgA y el 25% membrana basal fina siendo menos frecuentes el síndrome de Alport (9%) y Schönlein Hencoch (2,4%); si se indicaron por proteinuria no nefrótica el 30% tenían IgA y 23% Schönlein Henoch seguidos de mínimos cambios y síndrome de Alport; si la indicación fue proteinuria nefrótica el 35% tenían mínimos cambios, 17% GESF y 12% membranoproliferativa. Si el motivo fue la insuficiencia renal crónica, el 63% tenían enfermedad renal crónica intersticial (nefropatía por reflujo)^(16,17). Las diferencias con lo publicado en nuestro medio hace unos años quizá se deban al mayor número de biopsias en los síndromes nefróticos en años anteriores y a la generalización posterior del estudio con microscopio electrónico. Así se describen un 38% de nefropatías por cambios mínimos, 4% GESF, 14% nefropatías IgA, 13% glomerulonefritis proliferativa mesangial con depósitos de IgM, 8% proliferativa endo-extracapilar, 5% mesangiocapilar, 14% nefropatía Schönlein-Henoch^(10,20).

Comparando con los hallazgos en adultos, el porcentaje de biopsias que presentan nefropatía IgA, GESF y lupus es similar en niños y en adultos, aunque la incidencia por población es mucho menor al biopsiarse menos niños. Solo la nefropatía por mínimos cambios es 1,4 veces más frecuente en niños⁽¹⁹⁾.

TABLA II. HALLAZGOS EN LA BIOPSIA RENAL EN PORCENTAJE

	NoP	MC	GESF	GNMP	IgA	SH	MBF	Otros
Málaga		38	4	14	14	14		8
Registro Italiano	1,4	12	9	6	19	12	5	5
Screening en escolares								
Park					40		33	
Lee	38				26		28	

NoP: no patología; MC: mínimos cambios; GESF: clomerulosclerosis segmentaria y focal; GNP: glomerulonefritis membranoproliferativa; SH: Schönlein-Henoch, MBF: membrana basal fina.

VALOR DE LA BIOPSIA EN LAS DISTINTAS ENTIDADES

Síndrome nefrótico

La realización de biopsia en el síndrome nefrótico se reserva para los casos de mala evolución, en los que aparece más patología diferente a los mínimos cambios, aunque no condicione la pauta terapéutica a seguir, pero sí puede indicarnos un peor pronóstico. La práctica habitual de los nefrólogos pediátricos en España en este grupo de niños está reflejada en la encuesta realizada por Camacho en el año 2000. El 85% indicaba biopsia en los corticoresistentes (CR) y un 58% en corticodependientes (CD) y recaedores frecuentes (RF) antes de dar inmunosupresores. El 50% de los encuestados también consideraba la edad inferior al año indicación de biopsia. El 60% indicaría la biopsia durante el tratamiento con ciclosporina, siempre que apareciesen alteraciones no reversibles de la función renal⁽²²⁾.

En dos revisiones recientes de poblaciones similares, de 540 niños con síndrome nefrótico, la indicación de biopsia fue en el 65% por CR, 18% CD, 9% RF. Los hallazgos varían encontrando mínimos cambios del 32 al 52%, GESF de un 38% a un 26% del total (33% de los CR), proliferación mesangial difusa en 21% del total (23% de los CR) y nefropatía membranosa (0,4%)^(3,23).

A lo largo de los años se ha constatado un aumento de las GESF en las biopsias de los síndromes nefróticos, apareciendo hasta en un 31%, a pesar de que se mantiene la misma proporción de CR. Este aumento no se explica ni por el cambio de distribución étnica ni por las diferencias de edad. El seguimiento de una población de 275.000 niños confirma el aumento en la incidencia de GESF en el síndrome nefrótico, de 0,37 a 0,94 por 100.000 población infantil y del 11 al 25% de los síndromes nefróticos, sin haber encontra-

do explicación ni haberse derivado de ello un cambio en las indicaciones de tratamiento inicial o de biopsia. Mediante curvas de Kaplan-Meier de remisión del síndrome nefrótico, se demuestra que la falta de respuesta al tratamiento a los 28 días marca la diferencia en cuanto a la posibilidad de encontrar lesiones histológicas diferentes al mínimos cambios, práctica que se viene recomendando desde los estudios de la ISKDC de 1978.

Durante el tratamiento con ciclosporina en el síndrome nefrótico se describen lesiones de nefrotoxicidad de leve a severa en un porcentaje variable, independiente de dosis o niveles. Los hallazgos tras más de 2 años de tratamiento son fibrosis intersticial leve y atrofia tubular en el 4% de los CD que inicialmente eran mínimos cambios y cuyas dosis y niveles no diferían de los demás. En el 3% de los tratados la función renal había empeorado, habiendo aumentado más de un 50% el porcentaje de glomérulos esclerosados, la atrofia tubular y la fibrosis intersticial.

La nefropatía por membrana basal fina que a menudo se designa como hematuria familiar benigna es una condición heterogénea, no siempre benigna y con frecuencia esporádica. Se han comunicado prevalencias de un 1-9% en la población dependiendo de los criterios diagnósticos. La revisión con microscopio electrónico de las biopsias renales realizadas muestra una incidencia del 1,9% de las biopsias, dos terceras partes de los pacientes estudiados por hematuria y la otra tercera parte descubierta de forma accidental, similar a lo descrito en las biopsias realizadas en donantes de riñón. El problema del diagnóstico en niños menores de 9 años es la falta de referencia de medidas del espesor de las membranas basales que va aumentando con la edad⁽²⁷⁾. Dado que en los niños la hematuria no suele ser indicación de biopsia renal, muchos de los niños con microhema-

turia familiar, la mayoría autosómica dominante y sospecha de membrana basal fina pueden ser en realidad síndromes de Alport, subestimando en esta edad la enfermedad.

La nefropatía IgA es la forma más común de glomerulonefritis en el mundo y de un 15 a un 40% de los pacientes pueden evolucionar a insuficiencia renal. Existen clasificaciones que intentan establecer un pronóstico basado en las lesiones histológicas. En ellas el factor fundamental es el porcentaje de semilunas y de glomérulos esclerosados, ya que el grado de proliferación de células mesangiales utilizado antes en la clasificación es reversible y no se correlaciona con la evolución. El daño tubulointersticial se correlaciona directamente con el pronóstico, como en la mayoría de enfermedades glomerulares, especialmente las lesiones tubulares con la evolución a insuficiencia renal. De los pacientes biopsiados con nefropatía IgA solo una pequeña minoría tienen insuficiencia renal en la presentación y aquellos con mayor afectación histológica presentan mayor porcentaje de proteinuria, hipertensión y afectación renal al final del estudio. Los pacientes más jóvenes presentan grados menores de afectación glomerular^(28,29).

La púrpura de Schonlein-Henoch es la vasculitis más frecuente en la infancia (14-20/100.000 niños/año) presentando en un 50% nefropatía, cuya evolución parece depender de la expresión inicial. Lo más frecuente es la aparición de hematuria aislada o asociada a proteinuria leve con hallazgos en la biopsia de proliferación mesangial con depósitos de IgA. En las series publicadas de niños con nefropatía de Schönlein Henoch se biopsian la mitad, excluyendo aquellos con hematuria aislada. Los hallazgos demuestran un grado III o mayor en la escala del ISKDC en un 60-70%. El mayor porcentaje (47%) tiene un grado III que corresponde con proliferación mesangial con semilunas en menos del 50% de los glomérulos. Existe correlación entre el porcentaje de glomérulos esclerosados, la proteinuria, el filtrado glomerular y la hipertensión arterial. Está descrita la mejoría de la hematuria, proteinuria y el filtrado glomerular en los niños con grados IV y V tratados con corticoides y azatioprina, por lo que se recomienda realizar biopsia renal temprana ante la presencia de proteinuria incluso leve o síndrome nefrítico para iniciar tratamiento que mejore o limite la progresión de la nefropatía^(30,31).

En el **Lupus Eritematoso Sistémico** la biopsia renal precoz determina un mejor pronóstico al establecer el grado de afectación de la nefropatía permitiendo iniciar un tratamiento agresivo temprano si es necesario. La biopsia ayuda a seleccionar los agentes inmunosupresores para disminuir las complicaciones del tratamiento que conllevan alta mortalidad (7,5%). La correlación entre los hallazgos clínicos e histológicos no es lineal, aunque hay más posibilidad de lesiones avanzadas cuanto mayor afectación clínica hay. El grado de afectación más frecuente (54%) es el grado IV de la OMS, grupo en el que se producen todos los fallecimientos y la insuficiencia renal terminal. La nueva clasificación anatomopatológica de la nefropatía lúpica no parece haber mejorado la predicción de la evolución clínica. Algunos estudios refieren que el tratamiento inmunosupresor se inició o intensificó en el mes siguiente a realizar la biopsia y que el retraso en realizarla constituyó un importante factor de riesgo para la insuficiencia renal terminal. La biopsia renal es el elemento clave sobre el que se optimiza el tratamiento y se hace un manejo racional de la nefritis lúpica⁽³²⁻³⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bohlin AB, Edstrom S, Almgren B, Jaremko G, Jorulf H. Renal biopsy in children: indications, technique and efficacy in 119 consecutive cases. *Pediatr Nephrol* 1995; 9 (2): 201-3.
2. Feneberg R, Schaefer F, Zieger B, Waldherr R, Mehls O, Schäfer K. Percutaneous renal biopsy in children: a 27 year experience. *Nephron* 1998; 79: 438-46.
3. Nammalwar BR, Vijayakumar M, Prahlad N. Experience of renal biopsy in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2006; 21 (2): 286-8.
4. Ogborn MR. The use of a uetectic mixture of local anesthetic in pediatric renal biopsy. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 276-7.
5. Poster RB, Jones DB, Spirt BA. Percutaneous pediatric renal biopsy: use of the biopsy gun. *Radiology* 1990; 176: 725-7.
6. Ogborn MR, Grimm PC. Pediatric renal biopsy in the ambulatory care environment. *Pediatr Nephrol* 1992 (6) : 311-2.
7. Chesney DS, Brouhard BH, Cunningham RJ. Safety and cost effectiveness of pediatric percutaneous renal biopsy. *Pediatr Nephrol* 1996 (10): 493-5.
8. Kersnik Levart T, Kenig A, Buturovic Ponikvar J, Ferluga D, Avgustin Cavic M, Kenda RB. Real-time ultrasound-guided renal biopsy with a biopsy gun in children: safety and efficacy. *Acta Paediatr*. 2001; 90 (12): 1394-7.

9. Webb NJA, Pereira JK, Chait PG, Geary DF. Renal biopsy in children: comparison of two techniques. *Pediatr Nephrol* 1994; (8): 486-8.
10. Málaga Guerrero S, Martínez Suárez V, Santos Rodríguez F, Oregas Rodríguez-Arango G, Cobo Ruisánchez A. Biopsia Renal percutánea en niños. *An Esp Pediatr* 1995;43:344-346
11. Shetye KR, Kavoussi LR, Ramakumar S, Fugita OE, Jarrett TW. Laparoscopic renal biopsy: a 9-year experience. *BJU Int.* 2003; 91(9): 817-20.
12. Giménez LF, Micali S, Chen RN, Moore RG, Kavoussi LR, Scheel PJ Jr. Laparoscopic renal biopsy. *Kidney Int* 1998; 54 (2): 525-9.
13. Caione P, Micali S, Rinaldi S, Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Maturo G, Micali F. Retroperitoneal laparoscopy for renal biopsy in children. *J Urol* 2000; 164: 1080-3.
14. Biopsia renal por abordaje retroperitoneoscópico: Nuestra experiencia en 53 pacientes pediátricos. Luque Mialdea R, Martín-Crespo Izquierdo R, Diaz L, Fernández A, Morales D, Cebrián J. *Arch Esp Urol* 2006; 59: 799-803.
15. Luque Mialdea R, Martín-Crespo R. Laparoscopia en urología pediátrica. *Arch Esp Urol* 2002; 55 (6): 737-47.
16. Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S. Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (2): 293-7.
17. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (3): 418-26.
18. Park YH, Choi JY, Chung HS, Koo JW, Kim SY, Namgoong MK, Park YS, Yoo KH, Lee KY, Lee DY, Lee SJ, Lee JE, Chung WY, Hah TS, Cheong HI, Choi Y, Lee KS. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol* 2005; (20): 1126-30.
19. Iseki K, Miyasato F, Uehara H, Tokuyama K, Toma S, Nishime K, Yoshi S, Shiohira Y, Oura T, Tozawa M, Fukiyama K. Outcome study of renal biopsy patients in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 914-9.
20. Málaga Guerrero S, Santos Rodríguez F. Valor de la biopsia renal en Pediatría. *An Esp Pediatr* 1995; 43: 309-12.
21. Lee Y, Baek SY, Kim JH, Kim DS, Lee JS, Kim PK. Analysis of renal biopsies performed in children with abnormal findings in urinary mass screening. *Acta Paediatr* 2006; 95 (7): 849-53.
22. Camacho Díaz JA. Indicaciones de la biopsia renal en el síndrome nefrótico idiopático infantil. Resultados de una encuesta nacional. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (5): 413-7.
23. Kumar J, Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta RK. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 657-60.
24. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (6): 1107-13.
25. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, Taha N, Hassan N, Sayed-Ahmad N, Sobh M. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephritic syndrome: a single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (11): 2433-8.
26. Haas M. Thin glomerular basement membrane nephropathy: incidence in 3471 consecutive renal biopsies examined by electron microscopy. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 (5): 699-706.
27. Rana K, Wang YY, Powell H, Jones C, McCredie D, Buzzza M, Udawela M, Savige J. Persistent familial hematuria in children and the locus for thin basement membrane nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2005 (20):1729-37.
28. Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, Park SY, Han JS, Kim S, Lee JS. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H S Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 342-8.
29. Dämico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 6: 227-37
30. Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schonlein purpura nephritis: an update. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 689-95.
31. Halling SF, Soderberg MP, Berg UB. Henoch Schonlein nephritis: clinical findings related to renal function and morphology. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (1): 46-51.
32. Wong SN, Tse KC, Lee TL, Lee KW, Chim S, Lee KP, Wai-Po Chu R, et al. Lupus nephritis in Chinese children –a territory-wide cohort study in Hong Kong. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(8):1104-12.
33. Hagelberg S, Lee Y, Bargman J, Mah G, Schneider R, Laskin c; Eddy A, Gladman D, Urowitz M, Hebert D, Silverman E. Long-term followup of childhood lupus nephritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2635-42.
34. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005; 14 (1): 1-8.

Acceso libre a la información científica

Limitaciones de la procalcitonina como marcador único de sepsis neonatal de origen nosocomial

J.B. LÓPEZ SASTRE¹, D. PÉREZ SOLÍS¹, V. ROQUÉS SERRADILLA², B. FERNÁNDEZ COLOMER¹, G.D. COTO COTALLO¹, X. KRAUEL VIDAL³, E. NARBONA LÓPEZ⁴, M. GARCÍA DEL RÍO⁵, M. SÁNCHEZ LUNA⁶, C. DE ALBA ROMERO⁷, M. MORO SERRANO⁸, A. URBÓN ARTERO⁹, E. ÁLVARO IGLESIAS¹⁰, A. COTERO LAVÍN¹¹, E. MARTÍNEZ VILALTA¹², B. JIMÉNEZ COBOS¹³ DEL "GRUPO DE HOSPITALES CASTRILLO

¹Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo). ²Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Fe (Valencia). ³Servicio de Neonatología. Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona). ⁴Servicio de Neonatología. Hospital Universitario San Cecilio (Granada). ⁵Servicio de Neonatología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga). ⁶Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid). ⁷Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid). ⁸Servicio de Neonatología. Hospital Clínico San Carlos (Madrid). ⁹Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de la Seguridad Social (Segovia). ¹⁰Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de León (León). ¹¹Servicio de Neonatología, Hospital de Cruces (Barakaldo). ¹²Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia). ¹³Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario de Alicante (Alicante)

RESUMEN

Introducción: Recientemente se ha sugerido que la procalcitonina (PCT) tiene capacidad discriminativa en el diagnóstico de sepsis neonatal. El objetivo de este estudio prospectivo multicéntrico es evaluar la utilidad de la PCT como marcador de sepsis neonatal de origen nosocomial.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 100 neonatos con sospecha de sepsis nosocomial de entre 4 y 28 días de vida ingresados en los servicios de neonatología de 13 hospitales de tercer nivel de España durante un período de 1 año. Se midió la concentración de PCT mediante análisis inmunoluminométrico. Se calculó la eficacia diagnóstica de la PCT en el momento de la sospecha de infección, a las 12-24 h y a las 36-48 h.

Resultados: Se diagnosticaron 61 casos de sepsis nosocomial. Las concentraciones de PCT fueron superiores en los

casos de sepsis nosocomial frente a los neonatos con sospecha de sepsis no confirmada. Los neonatos con sepsis por estafilococos coagulasa-negativos mostraron niveles de PCT más bajos que aquellos con sepsis nosocomial por otros agentes. Los puntos de corte óptimo para la PCT de acuerdo con las curvas ROC fueron 0,59 ng/mL en el momento de la sospecha de infección (sensibilidad 81,4%, especificidad 80,6%), 1,34 ng/mL a las 12-24 h (sensibilidad 73,7%, especificidad 80,6%) y 0,69 ng/mL a las 36-48 h (sensibilidad 86,5%, especificidad 72,7%) para el diagnóstico de sepsis de origen nosocomial.

Conclusiones: La PCT mostró una moderada capacidad diagnóstica para la sepsis neonatal de origen nosocomial desde el momento de la sospecha de infección. Aunque por sí sola no sería suficientemente fiable, podría ser útil como parte de un chequeo de sepsis más completo.

Palabras clave: Recién nacido; Sepsis/diagnóstico; Infecciones nosocomiales; Procalcitonina.

Este artículo es una traducción al español del original titulado: *Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin*, publicado previamente en BMC Pediatrics 2006; 6: 16.

Correspondencia: José B. López Sastre. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Central de Asturias. C/Celestino Villamil s/n, 33006 Oviedo
Correo electrónico: doctoring@gmail.com

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

ABSTRACT

Background: It has recently been suggested that serum procalcitonin (PCT) is of value in the diagnosis of neonatal sepsis, with varying results. The aim of this prospective multicenter study was to assess the usefulness of PCT as a marker of neonatal sepsis of nosocomial origin.

Methods: One hundred infants aged between 4 and 28 days of life admitted to the Neonatology Services of 13 acute-care teaching hospitals in Spain over 1-year with clinical suspicion of neonatal sepsis of nosocomial origin were included in the study. Serum PCT concentrations were determined by a specific immunoluminometric assay. The reliability of PCT for the diagnosis of nosocomial neonatal sepsis at the time of suspicion of infection and at 12-24 h and 36-48 h after the onset of symptoms was calculated.

Results: The diagnosis of nosocomial sepsis was confirmed in 61 neonates. Serum PCT concentrations were significantly higher at initial suspicion and at 12-24 h and 36-48 h after the onset of symptoms in neonates with confirmed sepsis than in neonates with clinically suspected but not confirmed sepsis. Optimal PCT thresholds according to ROC curves were 0,59 ng/mL at the time of suspicion of sepsis (sensitivity 81,4%, specificity 80,6%); 1,34 ng/mL within 12-24 h of birth (sensitivity 73,7%, specificity 80,6%), and 0,69 ng/mL within 36-48 h of birth (sensitivity 86,5%, specificity 72,7%).

Conclusions: Serum PCT concentrations showed a moderate diagnostic reliability for the detection of nosocomial neonatal sepsis from the time of suspicion of infection. PCT is not sufficiently reliable to be the sole marker of sepsis, but would be useful as part of a full sepsis evaluation.

Key words: Newborn infant; Sepsis/diagnosis; Nosocomial infections; Procalcitonin.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión nosocomial constituyen en la actualidad una de las mayores preocupaciones en las unidades de neonatología. Su frecuencia ha ido aumentando en las últimas décadas en relación con la mayor supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso. Estas infec-

ciones aumentan la mortalidad y prolongan la estancia hospitalaria de los supervivientes, incrementando, así, los costes asociados a los cuidados neonatales⁽¹⁾. En España la incidencia de sepsis nosocomial, de acuerdo con un estudio previo del Grupo de Hospitales Castrillo sobre 30.993 ingresos en 27 hospitales, se sitúa en 2,1 infectados por cada 100 ingresos en unidades neonatales, pero oscila entre el 1,3% de los neonatos con peso al nacimiento igual o mayor de 1.500 g y el 17,3% en los de menos de 1.500 g⁽²⁾.

La prevención y el control de estas infecciones suponen grandes desafíos para las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Los signos clínicos de sepsis neonatal nosocomial son muy inespecíficos, lo cual, unido a su elevada incidencia dificulta el diagnóstico precoz y obliga a tratar empíricamente a muchos neonatos con antibióticos intravenosos. Además, la presencia de flora hospitalaria multirresistente complica la elección del tipo de antibiótico. Por todo ello, son precisas pruebas complementarias suficientemente rápidas, sensibles y específicas para ayudar al clínico en la toma de decisiones. En las últimas décadas se han estudiado diversos marcadores de infección neonatal, fundamentalmente índices leucocitarios y reactantes de fase aguda, algunos de los cuales se utilizan habitualmente en la práctica clínica. Sin embargo, para la sepsis nosocomial existe comparativamente menos información sobre estos marcadores que para la sepsis de transmisión vertical, y ninguna prueba de laboratorio ha demostrado ser capaz de proporcionar un diagnóstico suficientemente fiable y precoz, por lo que se siguen buscando nuevos marcadores de infección^(3,4).

La procalcitonina (PCT) es la prohormona de la calcitonina. En condiciones normales solo se sintetiza en pequeña cantidad en la glándula tiroides y en las células neuroendocrinas del pulmón, pero en la sepsis se produce en gran cantidad por casi todos los tejidos, aumentando significativamente sus niveles en sangre⁽⁵⁾. Su inducción es rápida, detectándose a las 3 horas tras un estímulo infeccioso, con pico a las 6 horas y vida media de 24 horas⁽⁶⁾. Por todo ello, la PCT ha sido evaluada como marcador de infección grave, tanto en adultos como en niños, con resultados muy prometedores. Varios estudios recientes sugieren su utilidad para el diagnóstico precoz de sepsis neonatal precoz⁽⁷⁻¹⁹⁾ y tardía⁽¹⁹⁻²³⁾.

El objetivo de este estudio multicéntrico es evaluar la posible utilidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial.

PACIENTES Y MÉTODO

Desde 1995 los servicios de neonatología de 28 hospitales distribuidos entre diez Comunidades Autónomas de España ("Grupo de Hospitales Castrillo") se han unido para estudiar de manera prospectiva la incidencia y las características de las infecciones nosocomiales en el período neonatal^(2,24). En el presente estudio han participado los servicios de Neonatología de 13 de estos hospitales. Entre enero de 2000 y enero de 2001 se incluyeron en el estudio todos los neonatos entre 4 y 28 días de vida con sospecha de sepsis de origen nosocomial, en los que se pudo realizar recogida de muestras de sangre al inicio de los síntomas, a las 12-24 horas y a las 36-48 del inicio de los síntomas, y en los que se recogieron de forma completa los datos clínicos y microbiológicos para su clasificación. Se solicitó el consentimiento informado a los padres de los niños participantes.

Se definió la sospecha de sepsis de origen nosocomial como la presencia de, al menos, tres signos clínicos y un factor de riesgo de infección nosocomial (Tabla I), junto a hallazgos de laboratorio sugestivos de sepsis (marcadores hematológicos o proteína C reactiva > 1,2 mg/dL). Para el diagnóstico definitivo de sepsis nosocomial se exigió un hemocultivo positivo de un germen patógeno. Si el germen aislado en el hemocultivo era típico de transmisión vertical (*Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*) y también estaba presente en el cultivo vaginal materno, el episodio se consideraba como de transmisión vertical, siendo excluido del estudio.

En el caso de infección por estafilococos coagulasa-negativos (SCN) se emplearon los criterios del Grupo Castrillo⁽²⁾, requiriendo dos hemocultivos positivos al mismo espécimen, o bien un único hemocultivo en el caso de que creciera en ambas botellas de cultivo cepas iguales con idéntico patrón de antibiograma. En pacientes con vía central los criterios para infección por SCN incluyeron el hallazgo de cepas iguales con idéntico patrón de antibiograma en hemocultivo de sangre periférica y cultivo de punta de catéter realizado con la técnica semicuantitativa de Maki y cols.⁽²⁵⁾

Determinación de PCT

Las muestras de sangre fueron centrifugadas antes de 30 minutos tras su recogida. El suero resultante se almacenó a -20 °C hasta su análisis. La PCT se midió mediante análisis inmunoluminométrico (*Lumitest® PCT*, *Brahms Diag-*

nostica GmbH, Berlín, Alemania) que precisa 20 µl de suero y cuyo límite de detección se sitúa en 0,08 ng/ml. La luminiscencia se midió con un analizador Lumat LB 9507 (*Berthold Technologies GmbH & Co. KG*, Bad Wildbad, Germany). Todas las determinaciones de PCT se realizaron en dos laboratorios de bioquímica centralizados en dos de los hospitales participantes.

Estadística

Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) y Epidat 3.0 (*Epidemiological Analysis of Tabulated Data developed by Servicio de Información sobre Saúde Pública de la Consejería de Sanidade e Servicios Sociais de la Xunta de Galicia, Spain, and the Health Situation Analysis Program of the Pan American Health Organization, Washington D.C., USA*). Ni la PCT ni su transformación logarítmica se ajustaron a la distribución normal, por lo que se emplearon pruebas no paramétricas. Los valores de la PCT se expresan como mediana y rango intercuartil. La comparación entre grupos se realizó con la prueba U de Mann-Whitney. La fiabilidad de la PCT para el diagnóstico de sepsis nosocomial se calculó mediante sus curvas ROC, considerando pacientes "enfermos" aquellos con sepsis nosocomial confirmada y pacientes "sanos" a los que no cumplieron los criterios microbiológicos exigidos. Se empleó el índice J de Youden (sensibilidad + especificidad -1) para determinar los puntos de corte óptimos. Se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, y cocientes de probabilidades con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. El nivel de significación estadística se estableció en $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 100 neonatos (57 varones y 43 mujeres) con una edad postnatal [mediana (rango intercuartil)] de 13,6 (10,0-24,8) días, peso al nacimiento de 1.270 (950-1.990) g y edad gestacional de 29,5 (27-34) semanas. Se confirmaron 61 casos de sepsis nosocomial causadas por SCN (n = 22), *Klebsiella pneumoniae* (n = 14), *Escherichia coli* (n = 7), *Enterobacter cloacae* (n = 6), *Enterococcus* (n = 5), *Candida* (n = 2), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2), *Klebsiella oxytoca* (n = 1), *Staphylococcus aureus* (n = 1) e infección mixta por

TABLA I. SIGNOS CLÍNICOS Y FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO

Signos clínicos	Datos
Respiratorios	Taquipnea (> 70 respiraciones/min en pretérmino; > respiraciones/min en nacidos a término)
Hemodinámicos	Cianosis Palidez Hipotension (tension arterial < 2 DS de la media para edad y peso) Taquiardia (> 180 latidos/min) Bradycardia (< 100 latidos/min en prematuros, < 80 latidos/min en neonatos a término)
Digestivos	Rechazo del alimento Vómitos Distensión abdominal Hepatomegalia Mala perfusion periférica
Hematológicos	Anemia (hemoglobina < 10 g/dL en prematuros, < 11 g/dL en neonatos a término) Ictericia Petequias Equimosis
Factores de riesgo de infección	Intubación endotraqueal Catéter venoso central Nutrición parenteral Sonda nasogástrica Sonda vesical Uso de metilxantinas Uso postnatal de corticoides Válvula de derivación ventriculoperitoneal Lactancia artificial Cirugía previa Intubación endotraqueal Catéter venoso central

K. pneumoniae y *Enterococcus* (n = 1). Entre los 39 pacientes con sepsis no confirmada se incluyeron 7 con un único hemocultivo positivo para SCN que no cumplieron el resto de criterios de sepsis nosocomial confirmada.

Como se muestra en la tabla II, las concentraciones de PCT fueron significativamente superiores en los casos de sepsis nosocomial confirmada, tanto en el momento de la sospecha como a las 12-24 y a las 36-48 horas del inicio de los síntomas. Al estudiar el comportamiento de los casos de sepsis nosocomial confirmada en función del agente causante se encontraron concentraciones de PCT significativamente más bajas en los pacientes con infección por SCN respecto al resto (Tabla II, Fig. 1).

Las curvas ROC de los valores de PCT para el diagnóstico de sepsis neonatal de origen nosocomial en los tres momentos estudiados se representan en la figura 2. Las áreas bajo la curva (IC 95%) fueron 0,783 (0,675-0,892) en el momento de la sospecha, 0,805 (0,707-0,903) a las 12-24 horas y 0,802 (0,699-0,905) a las 36-48 horas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Los puntos de corte óptimos calculados según su máxima eficacia diagnóstica fueron $\geq 0,59$ ng/ml en el momento de la sospecha, $\geq 1,34$ ng/ml a las 12-24 h y $\geq 0,69$ ng/ml a las 36-48 h. Las sensibilidades, especificidades, valores predictivos y cocientes de probabilidades para tales puntos de corte se recogen en la tabla III.

TABLA II. DIFERENCIAS EN LA CONCENTRACIÓN DE PCT SEGÚN EL DIAGNÓSTICO FINAL (SEPSIS CONFIRMADA FRENTE A NO CONFIRMADA) Y LA ETIOLOGÍA (ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS FRENTE A OTROS PATÓGENOS)

Grupo del estudio	PCT sérica, ng/mL mediana (rango intercuartil)		
	Inicio de síntomas	12-24 h	36-48 h
Sepsis no confirmada, n = 39	0,34 (0,24-0,58)	0,44 (0,25-1,20)	0,47 (0,33-0,92)
Sepsis confirmada, n = 61	2,46 (0,68-23,20)	12,65 (1,01-49,00)	5,15 (0,99-16,23)
<i>P</i> *	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Sepsis por SCN, n = 22	0,76 (0,42-7,70)	1,48 (0,56-16,44)	0,88 (0,51-2,27)
Sepsis por otros patógenos, n = 39	7,60 (1,01-27,01)	20,85 (6,5-63,50)	8,62 (4,32-32,0)
<i>P</i> *	< 0,049	< 0,003	< 0,0003

*Comparación mediante la prueba U de Mann-Whitney.

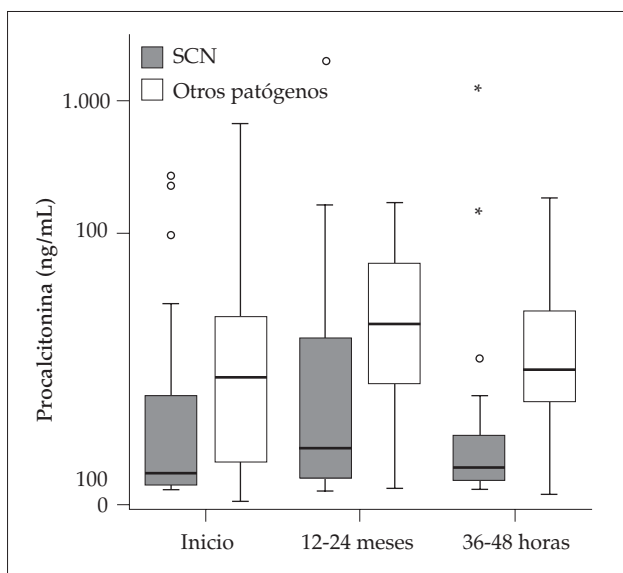


Figura 1. Concentraciones de PCT en los casos de sepsis nosocomial confirmada por estafilococos coagulasa-negativos y en el resto de sepsis confirmadas.

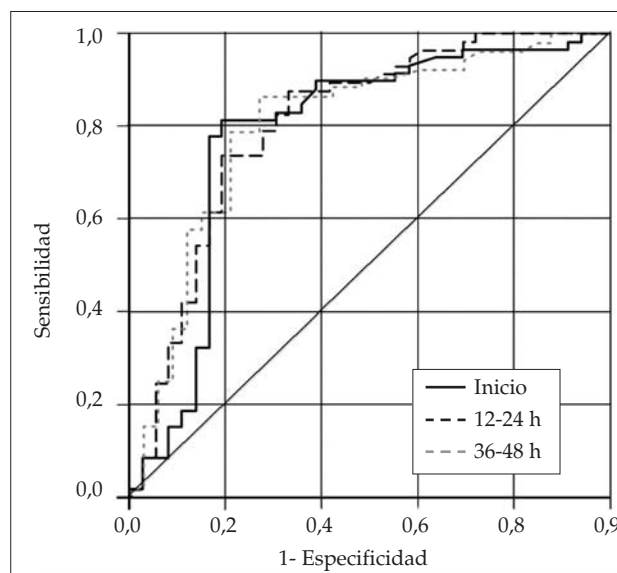


Figura 2. Curvas ROC de la procalcitonina en el momento inicial, a las 12-24 h y a las 36-48 h de la sospecha para el diagnóstico de sepsis nosocomial.

DISCUSIÓN

Así como la sepsis de transmisión vertical ha sido una preocupación constante en la neonatología, la importancia de la sepsis nosocomial ha ido aumentando a medida que los avances científicos han permitido una mayor supervivencia de recién nacidos grandes prematuros o aquejados de enfermedades graves. En la actualidad aún sigue exis-

tiendo un sesgo en la investigación sobre pruebas diagnósticas para las sepsis neonatales, de manera que son más numerosos los trabajos sobre sepsis de transmisión vertical o sepsis de inicio precoz que sobre sepsis nosocomiales⁽⁴⁾. Existen pocas referencias en la literatura sobre la utilidad de la PCT en las sepsis neonatales nosocomiales. Monneret y cols.⁽¹⁹⁾ recogieron dentro de un estudio más amplio 14 casos de infección neonatal y 17 controles no infectados entre

TABLA III. PARÁMETROS DE EFICACIA DIAGNÓSTICA DE LA PROCALCITONINA EN EL MOMENTO INICIAL, A LAS 12-24 H Y A LAS 36-48 H DE LA SOSPECHA DE SEPSIS NOSOCOMIAL. ENTRE PARÉNTESIS SE EXPRESAN LOS INTERVALOS DE CONFIANZA PARA EL 95%

Momento	Inicio	12-24 h	36-48 h
Corte (ng/ml)	0,59	1,34	0,69
Sensibilidad	81,4% (69,6 – 89,3)	73,7% (61,0 – 83,4%)	86,5% (74,7 – 93,3%)
Especificidad	80,6% (65,0 – 90,2%)	80,6% (65,0 – 90,2%)	72,7% (55,8 – 84,9%)
VPP	87,3% (76,0 – 93,7%)	85,7% (73,3 – 92,9%)	83,3% (71,3 – 91,0%)
VPN	72,5% (57,2 – 83,9%)	65,9% (51,1 – 78,1%)	77,4% (60,2 – 88,6%)
Índice J	0,62	0,54	0,59
CPP	4,18 (2,13 – 8,23)	3,79 (1,91 – 7,50)	3,17 (1,80 – 5,60)
CPN	0,23 (0,13 – 0,40)	0,33 (0,21 – 0,52)	0,19 (0,09 – 0,38)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; CPP: cociente de probabilidades del positivo; CPN: cociente de probabilidades del negativo.

los 4 y 28 días de vida, pero, aunque los datos parecen indicar una notable eficacia diagnóstica y una elevación más rápida de la PCT respecto a la PCR, no proporcionan elementos suficientes para calcular sensibilidad, especificidad, etc. Poco después Chiesa y cols.^(9,21) publicaron los resultados de un estudio que incluía 23 casos de infección nosocomial y 92 controles asintomáticos entre 3 y 30 días de vida en el cual la PCT discriminó todos los casos de sepsis con sensibilidad y especificidad del 100%. Todos los casos de sepsis tenían concentraciones de PCT ≥ 2 ng/ml y todos los controles ≤ 1 ng/ml. Enguix y cols.⁽²⁰⁾ evaluaron la PCT para el diagnóstico de sepsis en recién nacidos de 3-30 días de vida ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (20 casos y 26 controles ingresados por problemas no infecciosos), con sensibilidad del 98,6% y especificidad del 88,9% para concentraciones de PCT $\geq 8,05$ ng/ml, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la proteína C-reactiva (PCR) y el amiloide sérico A. Más recientemente, Kawczynski y cols.⁽²²⁾ estudiaron la PCT y la PCR en 48 neonatos con sepsis nosocomial, obteniendo una sensibilidad del 89,6% para la PCT y 66,7% para la PCR al inicio de los síntomas, que mejoraron hasta el 100% y

89,6%, respectivamente 24 horas después; por desgracia, sólo incluyeron neonatos sépticos, lo cual impidió calcular la especificidad. Vazzalwar y cols.⁽²³⁾ evaluaron la PCT para el diagnóstico de sepsis tardía en 67 recién nacidos de muy bajo peso; usando un punto de corte para la PCT de 1,0 ng/mL la sensibilidad fue del 97% y la especificidad del 80%, mientras que para la PCR la sensibilidad fue del 72% y la especificidad del 93%.

El rendimiento diagnóstico de la PCT en nuestro estudio fue bastante más discreto, con sensibilidad y especificidad ligeramente superiores al 80% en el momento de la sospecha de infección nosocomial (Tabla III). Hay que señalar que en los estudios de Enguix y cols.⁽²⁰⁾ y Chiesa y cols.⁽²¹⁾ se utilizó un grupo control formado por pacientes asintomáticos sin pruebas de infección o con diagnósticos al ingreso claramente diferenciables de la sepsis nosocomial, lo cual puede sobrevalorar el rendimiento de la prueba diagnóstica⁽²⁶⁾. En nuestro estudio se partió de un grupo homogéneo de neonatos con sospecha de sepsis nosocomial a los que se aplicaron unos criterios diagnósticos preestablecidos para diferenciar las sepsis verdaderas, un enfoque que reproduce de manera más fiel el escenario clínico, para el cual se

pretende evaluar la prueba diagnóstica. Por otro lado, al haber utilizado criterios microbiológicos muy rigurosos para el diagnóstico final de sepsis, cabe la posibilidad de que algunas sepsis verdaderas no hayan podido ser confirmadas debido a hemocultivos falsamente negativos, siendo incluidas erróneamente dentro del grupo de neonatos "sanos".

Así como para las sepsis de transmisión vertical la utilización de la PCT está muy influenciada por la elevación fisiológica que se produce durante las primeras 48 horas de vida^(9,27), la aparición más tardía de las sepsis nosocomiales permite obviar este fenómeno. El único condicionante significativo encontrado hasta ahora ha sido la distinta respuesta en los pacientes infectados por SCN, que tienden a producir menores elevaciones de la concentración de PCT respecto a otros agentes infecciosos⁽²¹⁾. Nuestro estudio corrobora este hallazgo, que resulta de gran importancia por la elevada frecuencia de infecciones por SCN en las UCIN (22 de 63 casos de sepsis nosocomial en nuestra serie).

Una limitación de nuestro trabajo es que no se pudo comparar la fiabilidad de la PCT con las de la PCR u otros marcadores de infección, como el recuento leucocitario, dado que estas determinaciones no se estandarizaron y se realizaron según los métodos de cada hospital participante. Debe tenerse en cuenta que el estudio se diseñó para la valoración única de la PCT, y un estudio comparativo con otros marcadores hubiera precisado una muestra mayor para detectar posibles diferencias entre ellos.

Los estudios sobre pruebas diagnósticas deben realizarse sobre una población similar a aquella sobre la cual se pretenden a aplicar, y deben compararse con un "patrón oro" suficientemente fiable⁽²⁶⁾. Por desgracia no se dispone de un "patrón oro" ideal para definir sepsis neonatal y, por ello, se utilizan definiciones muy variadas atendiendo a criterios clínicos, bacteriológicos y de laboratorio. La sepsis se ha definido como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociado a una infección. Una reciente conferencia internacional de consenso sobre sepsis pediátrica⁽²⁸⁾ ha adaptado las definiciones empleadas en los adultos a los distintos grupos de edad pediátricos, incluidos neonatos, pero sin tener en cuenta a los prematuros, principales protagonistas de las infecciones nosocomiales en las UCIN. Por ello, es necesario revisar desde la perspectiva de las UCIN, tanto los valores de referencia de frecuencia cardiaca, frecuencia respira-

toria, recuento leucocitario y tensión arterial incluidos en la definición de SRIS, como las evidencias –microbiológicas, clínicas, radiológicas o de laboratorio– necesarias para considerar que un SRIS es de causa infecciosa. Tampoco existe consenso sobre la diferenciación entre sepsis de transmisión vertical y sepsis nosocomial, que habitualmente se limita a criterios cronológicos equiparándolas respectivamente a sepsis precoces y tardías. Esto supone ignorar la existencia de sepsis nosocomiales precoces y sepsis verticales tardías, que por su diferente perfil etiológico precisan de un enfoque terapéutico distinto. Lograr un consenso internacional sobre estas cuestiones facilitará la comparabilidad entre estudios y la aplicación clínica de los resultados obtenidos.

Concluimos que, la concentración sérica de PCT mostró una moderada capacidad diagnóstica para la sepsis neonatal de origen nosocomial desde el momento de la sospecha clínica. Son necesarios estudios comparativos con otros marcadores de infección y una adecuada definición de consenso de sepsis neonatal nosocomial para establecer con precisión la verdadera utilidad de la PCT en las unidades de neonatología.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agraceden a ATOM S.A./BRAHMS Diagnostica GmbH su colaboración con el suministro de kits diagnósticos y apoyo logístico, y a la Dra. Marta Pulido su ayuda en el proceso editorial y la preparación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peter G, Cashore WJ. Infections acquired in the nursery: epidemiology and control. En: Remington JS and Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1264-1283.
2. López Sastre JB, Coto Cotallo D, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of nosocomial origin: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2002; 30: 149-57.
3. Weinberg GA, Powell KR. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. En: Remington, J. S. and Klein, J. O. (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1327-44.

4. Polin RA. The "ins and outs" of neonatal sepsis. *J Pediatr* 2003; 143: 3-4.
5. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 396-404.
6. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679-87.
7. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 666-71.
8. Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, Marchand M, Mariani-Kurdjian P, Marie F et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 130-5.
9. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 664-72.
10. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 128: 570-3.
11. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr* 2003; 92: 243-5.
12. Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351: 1211-2.
13. Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection. *Clin Chem* 2003; 49: 60-8.
14. Maire F, Héraud MC, Lorient Y, Normand B, Bègue RJ, Labbé A. Intérêt de la procalcitonine dans les infections néonatales. *Arch Pediatr* 1999; 6: 503-9.
15. Koskenvuo MM, Irjala K, Kinnala A, Ruuskanen O, Kero P. Value of monitoring serum procalcitonin in neonates at risk of infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 377-8.
16. Blommendahl J, Janas M, Laine S, Miettinen A, Ashorn P. Comparison of procalcitonin with CRP and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 620-622.
17. Distefano G, Curreri R, Betta P, Romeo MG, Amato M. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 216-219.
18. Ballot DE, Perovic O, Galpin J, Cooper PA. Serum procalcitonin as an early marker of neonatal sepsis. *S Afr Med J* 2004; 94: 851-854.
19. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86: 209-212.
20. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2001; 27: 211-215.
21. Chiesa C, Pacifico L, Rossi N, Panero A, Matrunola M, Mancuso G. Procalcitonin as a marker of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000; 26: S175-S177.
22. Kawczynski P, Piotrowski A. Prokalcytonina oraz białko C-reaktywne w rozpoznawaniu posocznicy u noworodków. *Ginekolog Pol* 2004; 75: 439-444.
23. Vazzalwar R, Pina-Rodrigues E, Puppala BL, Angst DB, Schweig L. Procalcitonin as a screening test for late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *J Perinatol* 2005; 25: 397-402.
24. López Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernández Colomer B, Grupo de Hospitales Castrillo. Neonatal sepsis of vertical transmission: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *J Perinat Med* 2000; 28: 309-315.
25. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977; 296: 1305-9.
26. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 389-91.
27. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infants without infection. *Clin Chem* 1998; 44: 1343-4.
28. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.



In Memoriam

Dr. Luis Gonzalo

J. M. FERNÁNDEZ MENÉNDEZ

EMOCIONADO Y BREVE HASTA LUEGO A LUIS GONZALO

Hoy se ha muerto Luis Gonzalo. Ayer, Benito Otero. Apenas anteayer, Balbino Díez. Algo antes, Pedro Víctor. Mañana, nosotros. Va pasando el tiempo y la verdad desagradable asoma: envejecer, morir, es el único argumento de la obra.

“La meta es el olvido, yo llegué primero”. Dicen que así rezaba en el epitafio de algún poeta menor. Sin duda, el olvido es la meta, pero qué lejana para el pediatra mayor que desde muy joven fue siempre Luis Gonzalo. Los padres de los miles de niños que atendió a lo largo de su prolongado ejercicio profesional se encargarán de desplazarla. Y luego sus hijos. Y con ellos todos nosotros, sus amigos, sus compañeros, sus huérfanos.

Manuel Luis Gonzalo García había nacido el 21 de febrero de 1941 en Guarrate (Zamora). Sus padres, ambos maestros, le faltaron pronto. Cursó el Bachillerato en Zamora y Medicina en Salamanca. En su juventud destacó en la amistad, en los estudios y en los deportes. Fue varias veces campeón nacional universitario de balonmano. Al terminar la carrera ejerció unos años de médico de pueblo, allá por su tierra, en la zona de Alcañices, y simultaneó su trabajo con los estudios de postgrado, espe-

cializándose en Pediatría. Ya pediatra, durante un tiempo fue Profesor en la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. En febrero de 1975, obtuvo plaza de adjunto del Servicio de Pediatría de la Residencia Sanitaria “José Gómez Sabugo” de Gijón (actual Hospital de Cabueñes), cuyo Jefe era D. Pedro Víctor Álvarez. Cubre la vacante que acababa de dejar, por trasladarse a Oviedo, el actual Catedrático de Pediatría Serafín Málaga. En ese momento, año 1975, el Servicio de Pediatría tiene por toda plantilla a D. Pedro, a Balbino Díez (ambos ya fallecidos) y a José Luis Coto, ya jubilado. Con la muerte de Luis Gonzalo se desvanece algo del mejor pasado de todos nosotros.

Aquí, en Gijón, Luis Gonzalo se volvió un *playu* más, gozó y sufrió con el Sporting, multiplicó sus amigos, nacieron sus hijos, trabajó sin descanso. Han sido más de 30 años ininterrumpidos de desbordada generosidad, de incesante actividad pediátrica.

La Medicina es una profesión compleja, mezcla de técnica, de ciencia, de arte. Decía Claude Bernard que la ciencia de un médico ha de ser la de todos los médicos y que, en cambio, el arte médico, le es propio a cada uno. Luis Gonzalo poseía la ciencia de todos; el arte era patrimonio exclusivo suyo. Nuestros residentes más jóvenes son

Reproducimos la carta redactada por José Manuel Fernández Menéndez, compañero del fallecido Luis Gonzalo y publicada en los diarios asturianos La Nueva España y El Comercio

los más conscientes de esto, por eso son los que más le lloran.

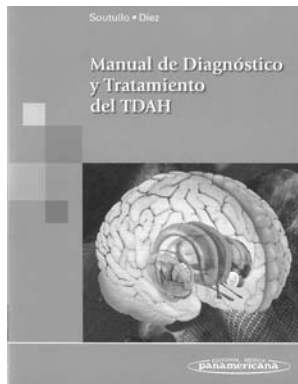
“Curar raramente, aliviar a veces, consolar siempre”. Esta es la antigua divisa de nuestro oficio, por fortuna algo desfasada ya (ahora, curar, está dejando de ser tan raro). Nadie como Luis Gonzalo dominaba el delicado arte –auténtico núcleo duro de la actividad del verdadero médico- del consuelo. Miles de padres han encontrado en Luis Gonzalo el tiempo suficiente para hablar, para callar, para preguntar. Han encontrado la sonrisa exacta, el gesto confiado,

la mirada a los ojos, el silencio oportuno, la palabra imposible. Han encontrado la curación, a menudo; el alivio y el consuelo, siempre.

Hipócrates gustaba de repetir aquello de: la vida breve, el arte largo, la ocasión fugaz, la experiencia engañosa, el juicio...

Luis Gonzalo se murió de golpe, aún voluntariamente en activo, tras una larga vida profesional, breve para los que le quisimos. La vida breve, pero que largo su arte. Ojalá, en tantos años compartidos, algo se nos haya pegado.

Crítica de libros



MANUAL DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL TDAH

Dr. Cesar Soutullo Esperón y Dra. Azucena Díez Suárez
Unidad de Psiquiatría Infantil y del Adolescente
(Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica de la
Clínica Universitaria). Facultad de Medicina de Navarra
Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 2007

El "Manual de Diagnóstico y Tratamiento del TDAH" de los Dres. Soutullo y Díez aparece en un momento de plena actualidad de esta enfermedad, considerado actualmente como el trastorno psiquiátrico más frecuente en la infancia.

El libro es de fácil lectura ya que, de forma clara y directa, aborda todos los aspectos relevantes sobre la historia, epidemiología, diagnóstico y tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

El contenido viene estructurado en dos grandes bloques: El primero de ellos, dedicado a las características básicas y al diagnóstico del TDAH, se compone de 8 capítulos, en los que, tras una breve introducción histórica, se abordan los aspectos fundamentales de la epidemiología, las principales hipótesis etiológicas, los datos clave para la detección clínica y las herramientas diagnósticas utilizadas actualmente. La parte final de este bloque se centra en un aspecto impor-

tantísimo del TDAH, como es el de los trastornos neuropsiquiátricos asociados (comorbilidad) y finaliza con un capítulo dedicado al TDAH en la adolescencia y el adulto.

La segunda parte está dedicada íntegramente al tratamiento del TDAH. En ella, a lo largo de 4 capítulos, se aborda, de forma práctica y completa, tanto el tratamiento farmacológico del cuadro (incluyendo el manejo de fármacos de muy reciente aprobación en nuestro país como es la atomoxetina), como unas nociones del tratamiento psicológico, tal vez un área en la que muchos de nosotros, como pediatras, carecemos a menudo de la formación idónea. Se dedica un capítulo en su integridad al manejo de los trastornos comórbidos y se finaliza con otro, que considero básico, en el que se comentan los tratamientos no recomendados y sin base científica alguna. Desgraciadamente, muchos de los niños con TDAH terminan en manos de profesionales poco rigurosos y con escaso (por no decir nulo) conocimiento sobre el tema.

El libro se completa con tres anexos dirigidos sobre todo a los padres y cuidadores, pero que pueden también ser utilizados por el pediatra en su relación con las familias. Se trata de consejos sencillos y pautas de conducta, tanto para el entorno familiar como para el escolar. Igualmente se facilita una pequeña pero completa guía sobre las principales asociaciones para padres de niños con TDAH (incluyendo algunas direcciones en internet).

En mi opinión, el libro es ameno, fácil de leer y constituye una herramienta muy útil y actualizada para el pediatra que afronta el manejo de pacientes con TDAH de forma habitual. Sin duda alguna lo recomiendo como un manual para tener a mano en la consulta.

Dr. Ignacio Málaga Diéguez
Unidad de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo
e-mail: nmalaga@hca.es

Noticario



Fundación Ernesto Sánchez Villares
Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

PATRONOS DE LA FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES

Composición del nuevo patronato de la FESV que ha sido aprobado por la Junta Directiva de la Sociedad de Pediatría de Asturias Cantabria Castilla y León en reunión celebrada el día 22 de septiembre de 2007 en Palencia.

Presidente: A. Blanco Quirós (Valladolid)
Vicepresidente: J. Rodríguez Suárez (Asturias)
Secretaria: I. Casares Alonso (Palencia)
Tesorera: I. Riaño Galán (Asturias)

Patronos nominales:

J.M. Andrés del Llano (Palencia)
G. Castellano Barca (Cantabria)
D. González-Lamuño Leguina (Cantabria)
M. Crespo Hernández (Asturias)
J.M. Fernández Menéndez (Asturias)
F. Malmierca Sánchez (Salamanca)
V. Martínez Suárez (Asturias)
J.M. Marugán Miguelsanz (Valladolid)
C. Ochoa Sangrador (Zamora)
M. Sánchez Jacob (Valladolid)

Representantes de la Junta Directiva de la SCCALP

F. Lorente Toledano (Presidente)
J. Rodríguez Suárez (Vicepresidente por Asturias)
H. Paniagua Repetto (Vicepresidente por Cantabria)

FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES INFORME DE ACTIVIDADES

X CONVOCATORIA DE AYUDAS A LA INVESTIGACION CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA EN PEDIATRÍA

Ayudas concedidas

Se presentaron 5 proyectos y la comisión evaluadora decidió conceder las 3 ayudas siguientes

Proyecto 2007/01

“Estudio sobre las características clínicas etiopatogénicas y fármaco-epidemiológicas del asma bronquial y rinitis alérgica en Cantabria”

Investigador principal: *Alberto Bercedo Sanz.*

Investigadores colaboradores: *Luis Ángel Lastra Martínez, Carlos Redondo Figuero, Manuel Gómez Serrano, Pilar Gortazar Arias, M Auxiliadora de Andrés Fraile, Marcos López Hoyos, Flora Pérez Hernández.*

CS Buelna (Cantabria).

Concedidos 3.000 €.

Proyecto 2007/02

“Conocimientos y actitudes del pediatra frente a la obesidad”.

Investigador principal: *Juan José Díaz Martín.*

Investigadores colaboradores: *Alfredo Cano Garci-Nuño, David Pérez Solís, Carlos Redondo Figuero.*

Hospital San Agustín. Avilés.

Concedidos 2.700 €.

Proyecto 2007/05

“Estudio de la prevalencia del trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) en Castilla y León”.

Investigador principal: *Luis Rodríguez Molinero.*

Investigadores colaboradores: M^a Mercedes Garrido Redondo, Antonio López Villalobos, M^a Teresa Martínez Rivera, Ana Sacristán Martín.

Centro de Salud Huerta del Rey. Valladolid.

Concedidos 3.000 €.

Publicacion de resultados

En los últimos meses se han publicado los siguientes resultados obtenidos con proyectos patrocinados por la FESV:

“Bronchiolitis due to respiratory syncytial virus in hospitalized children: A study of seasonal rhythm”

Alonso A, Andrés JM, Garmendia JR, Díez I, Gil JM, Ardura J. *Acta Paediatr* 2007 (aceptado).

En 11 años se se recogieron 1.324 pacientes hospitalizados por bronquiolitis. Se observó un ritmo circanual muy claro con un pico máximo en el mes de enero. Cuando la epidemia empezó más pronto, también se acabó antes. La comorbilidad, con otitis y gastroenteritis fue muy común.

“Decline and loss of birth seasonality in Spain: analysis of 33.421.731 births over 60 years”

Cancho Candela R, Andrés de Llano JM, Ardura Fernández J. *J Epidemiol Community Health* 2007 (aceptado)

En los primeros años se observó un ciclo estacional de los nacimientos de morfología bimodal con un pico en abril y otro menor en septiembre, que corresponden a concepciones en julio y diciembre. A partir de 1960 fue disminuyendo el ritmo hasta desaparecer en los años 1990s.

X CURSO DE EXCELENCIA EN PEDIATRIA

Burgos, 9 y 10 de marzo de 2007

Comité organizador

Javier Domínguez, Gregorio de la Mata y Jesús Rodrigo

Programa

Viernes 9 de marzo

- 16.00 Recogida de documentación
- 16.15 Innaguración



Los Dres. Blanco Quirós, Cruz Hernández, Domínguez Vallejo y Martínez Suárez en el X Curso de Excelencia en Pediatría.

- 16.20 **Diagnóstico prenatal de las malformaciones cardíacas**
Dr. Fco. Javier Martínez-Guisasola Campa
- 17.00 **Evaluación y tratamiento del recién nacido con sospecha de cardiopatía congénita**
Dr. Fernando Centeno Malfaz
- 17.40 **Transporte del niño crítico**
Dra. Elisabeth Esteban Torné
- 18.20 Descanso. Café.
- 18.45 **Plagiocefalia. Diagnóstico y plan de tratamiento**
Dr. Javier Esparza Rodríguez
- 19.25 **Estreñimiento en el niño. Esquema diagnóstico y terapéutico**
Dra. Carmen Calvo Romero
- Sábado 10 de marzo**
- 9.30 **Trastornos de la conducta alimentaria en la infancia**
Dr. Andrés Gómez del Barrio
- 10.10 **El adolescente diabético**
Dr. Jesús Rodrigo Palacios
- 10.50 **Evaluación y tratamiento del adolescente obeso**
Dra María José Martínez Sopena
- 11.30 Descanso. Café

12.00 Entrega de la 1ª Beca de Investigación de MSD en Patología Respiratoria Infantil.

12:15 Conferencia de clausura:
Bioética en pediatría
Don Manuel Cruz Hernández

13:15 Clausura



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

XX MEMORIAL GUILLERMO ARCE
Y ERNESTO SÁNCHEZ-VILLARES

Oviedo, 2 y 3 de noviembre de 2007



X CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

Jueves 14 de junio de 2007

Hotel Palacio de la Llorea. Gijón

12.30 **Las sorderas sindrómicas: una exclusión por la genética**
Joaquín Fernández Toral. Servicio de Genética HUCA (Oviedo)

13.15 **Instrumentos de cribado de los trastornos del desarrollo psicomotor**
Rafael Pardo de la Vegad. Hospital San Agustín (Avilés)
David Pérez Solís. Hospital de Cabueñes (Gijón)

14.00 Comida de trabajo

15.30 **Detección precoz de los trastornos del desarrollo psicomotor**
Pilar Poo Argüelles. Neuropediatra. H. San Juan de Dios (Barcelona)

16.30 **Funcionamiento de un centro de Atención Temprana**
Belén Braga Blanco. Psicóloga. UAIT de Gijón

17.30 Café y entrega de justificante de asistencia

Viernes, 2 de noviembre

12.00 **Reunión del Grupo de Coordinación Atención Primaria-Especializada (Sala 1)**
Moderador: *Dr. Fernando Malmierca*

Reunión del Grupo de Investigación de la SCCALP (Sala 2)
Moderador: *Dr. Serafín Málaga*

15.00 Entrega de documentación

15.30 Comunicaciones (simultáneas)

16.15 Presentación Posters

17.00 Descanso-Café

17.30 **Inauguración oficial: semblanza de los profesores Arce y Sánchez Villares**
Dr. Jesús Sánchez Martín (Ex-presidente de la SCCALP)

18.15 **Mesa redonda: Pediatría Social.**
Moderadora: *Dra. Marta Sánchez Jacob (Valladolid)*
Ponentes:
- **Problemática familiar.** *Dra. M^a Pilar Mosteiro Díaz (Universidad de Oviedo)*
- **Maltrato infantil.** *Dr. José Antonio Díaz Huertas (Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid)*
- **Atención al niño de otras culturas.** *Dr. Xavier Allué (Hospital Universitario de Tarragona Juan XXIII)*
- **Aportación de la cirugía pediátrica a países en vías de desarrollo.** *Dr. Manuel Garrido (Hospital de Orense)*

20.00 Actuación musical. *"Camerata Médica"*

21.30 Cena de confraternidad
Hotel Reconquista. Oviedo

Sábado, 3 de noviembre

- 09.00 Comunicaciones (simultáneas)
- 10.00 **Conferencia Magistral: El pediatra ante el cambio climático: nuevos retos y oportunidades**
 Presentación: *Prof. Serafín Málaga Guerrero* (Dpto. de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo)
 Conferenciante: *Dr. J.A. Ortega García* (Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia)
- 10.45 **Entrega de la medalla del xx memorial al Prof. Dr. Manuel Crespo Hernández**
 Presentación: *Prof. Dr. José López Sastre* (Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo)
- 11.15 Presentación del Trabajo Premiado de Nutrición Nestlé 2007
- 11.30 Descanso
- 12.00 **Mesa redonda: La evolución de la Pediatría: visión de antiguos residentes del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias**
 Moderador: *Dr. J.L. Matesanz* (Hospital de Cabueñes, Gijón)
 Ponentes:
 - Evolución de la Pediatría de Atención Primaria. *Dra. Ana del Molino* (Centro de Salud Alamedilla, Salamanca)
 - Evolución de la gastroenterología y nutrición pediátricas. *Dra. Ana Morais* (Hospital Universitario La Paz, Madrid)
 - Evolución de la nefrología pediátrica. *Dr. Luis Miguel Rodríguez* (Complejo Hospitalario de León)
- 13.30 Entrega de premios y clausura del Memorial

HOMENAJE DE DESPEDIDA AL
 PROF. DR. MANUEL CRESPO

Con motivo de su jubilación, el Prof. Dr. D. Manuel Crespo Hernández, jefe del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Central de Asturias y Catedrático de Pediatría de la Universidad de Oviedo, recibirá un homenaje el próximo sábado 29 de septiembre en el Salón de Actos "Dr. Luis Estrada" del Centro General del HUCA. Ya hay disponible un programa preliminar, y próximamente habrá más información sobre cómo inscribirse.

En noviembre también recibirá la Medalla del XX Memorial Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares.

Programa preliminar

- 11:00 **Presentación**
Dr. J. López Sastre
 Presidente del Comité Organizador.
- 11:05 **Glosa**
Dr. F. Santos Rodríguez
- 11:20 **Glosa**
Dr. J. Valdés Hevia
- 11:40 **Conferencia: El Profesor Crespo y la Pediatría en España**
Prof. M. Cruz Hernández
 Universidad de Barcelona
- 12:00 **El Profesor Crespo y el HUCA**
Autoridades hospitalarias
- 13:30 Misa.
 Monasterio de San Pelayo. Oviedo
- 14:30 Almuerzo.
 Gran Hotel España. Oviedo

Normas de publicación

El **Boletín de Pediatría** tiene como finalidad la publicación y divulgación de trabajos relacionados con la patología médica y quirúrgica del niño y del adolescente, así como de cualquier aspecto relacionado con su salud y con su calidad de vida. El *Boletín de Pediatría* es el órgano de expresión de las actividades científicas, profesionales y sociales de la **Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León**.

CONTENIDO

El *Boletín de Pediatría* consta de las siguientes secciones:

- **Originales:** Trabajos de investigación clínica o básica, efectuados con un diseño analítico de encuestas transversales, estudio de casos y controles, estudios de cohorte y ensayos controlados. El número de citas no debe ser superior a 40 y el de figuras y/o tablas no debe exceder conjuntamente de 8. Se recomienda que el número de firmantes no sea superior a 6.
- **Casos Clínicos:** Descripción de uno o, preferentemente, de varios casos clínicos de especial interés, cuya observación suponga una aportación al conocimiento de la enfermedad. El número de palabras no debe ser superior a 1.500, el de citas bibliográficas a 20 y el de figuras y/o tablas no debe exceder conjuntamente de 4. Se recomienda que el número de firmantes no sea superior a 5.
- **Cartas al Director:** Discusión en relación con trabajos publicados recientemente en el *Boletín de Pediatría* con opiniones, observaciones o experiencias que, por sus características, puedan resumirse en un texto que no supere 750 palabras, 10 citas bibliográficas y 1 tabla o figura. El número de firmantes no debe ser superior a 4.
- **Revisiones:** Revisión de algún tema de actualidad que no esté abordado de esa manera en libros o monografías de uso habitual. La extensión del texto no debe superar las 3.000 palabras.
- **Otras secciones:** El *Boletín de Pediatría* tiene también otras secciones, como Editoriales, Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos, Informes Técnicos, Formación Continuada, Conferencias y Artículos Especiales, que son encargados por el Comité de Redacción del *Boletín*. Los autores que deseen colaborar espontáneamente con estas Secciones deben consultar previamente con la Dirección del *Boletín*.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Los trabajos deben ser inéditos y no estar sometidos simultáneamente a proceso de evaluación o aceptación en otras revistas. En el caso de que se hayan publicado de forma parcial, por ejemplo, como resúmenes, deberá indicarse en el texto. Los autores son los responsables de obtener los permisos para la reproducción de textos, tablas o figuras de otras publicaciones, permisos que deben obtenerse de los autores y de los editores de las mismas.

Los trabajos se presentarán en formato DIN A4, a doble espacio y con márgenes no inferiores a 2,5 cm, ordenados en páginas separadas del siguiente modo: página titular, resumen y palabras clave, texto, bibliografía, tablas, figuras, pies de tablas y/o de figuras. Todas las páginas deberán numerarse de manera correlativa en las esquinas superior o inferior derechas, comenzando por la Página titular.

1. Página Titular

Debe contener los datos siguientes:

- Título del trabajo.

- Lista de autores (nombre y uno o dos apellidos), con el mismo orden que deben aparecer en la publicación.
- Departamento/s o Institución/es en donde se han realizado el trabajo.
- Nombre, dirección postal, teléfono y dirección de correo electrónico de la persona a la que debe dirigirse la correspondencia.
- Si el trabajo ha sido financiado debe indicarse el origen y numeración de dicha financiación.
- Fecha de envío.

2. Resumen y palabras clave

El **Resumen** es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Su extensión no debe ser superior a 250 ni inferior a 150 palabras, estructurándose un esquema similar al del manuscrito: los Originales con introducción y objetivos, material o pacientes y métodos, resultados, y conclusiones; las Notas Clínicas con introducción, caso/s clínico/s y conclusiones; y las Revisiones con objetivo, desarrollo, conclusiones.

Al final de la página en que figure el Resumen deben incluirse de 3 a 8 **Palabras Clave**, ordenadas alfabéticamente y relacionadas con el contenido del trabajo, siendo aconsejable el empleo de términos que coincidan con descriptores listados en el *Medical Subject Headings* de *Index Medicus*.

3. Título, Resumen y Palabras Clave en inglés

Debe incluirse una correcta traducción al inglés del título, resumen y palabras clave. Esta traducción podrá ser elaborada por la redacción del *Boletín*.

4. Texto

Se recomienda la redacción del texto en impersonal y con muy pocas abreviaturas que, en su caso, deben adaptarse a las empleadas internacionalmente, definiéndolas en el momento en que aparecen por primera vez en el texto. No deben incluirse abreviaturas en el Título ni en el Resumen. Cuando se empleen más de 3 abreviaturas, deberán describirse conjunta y específicamente en una Tabla.

Las recomendaciones para los distintos apartados del texto son las siguientes:

- **Introducción:** debe ser breve, con la información imprescindible para que el lector comprenda el texto posterior, sin pretender la revisión exhaustiva del problema y sin contener tablas ni figuras. En el último párrafo se deben indicar de manera clara el o los objetivos del trabajo.
- **Material o pacientes y métodos:** debe describir claramente los criterios de selección del material o de los pacientes del estudio, el diseño del mismo y las técnicas utilizadas, con detalles suficientes para que puedan reproducirse estudios similares, refiriendo con detalle los métodos estadísticos y el poder de significación. Cuando proceda, se mencionará la obtención de consentimiento informado y la aprobación del estudio por el "Comité Ético de Investigación Clínica" de las instituciones donde se han realizado. Las referencias a fármacos deben hacerse mediante sus nombres genéricos. Las unidades de parámetros paraclínicos y de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales.

- **Resultados:** deben describirse únicamente los datos más relevantes, sin interpretarlos y sin repetirlos en el texto cuando ya se han referido en las tablas o en las figuras.
- **Discusión:** se deben exponer las opiniones personales de los autores sobre el tema, destacando: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados obtenidos; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las que pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y su comparación con aspectos concordantes y discordantes; y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema, así como reiterar conceptos que hayan sido expuestos en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo ni se deben extraer conclusiones que no estén basadas en los resultados obtenidos.

5. Bibliografía

Las citas bibliográficas deben ser numeradas por el orden de aparición en el texto, en donde se referirán entre paréntesis. La referencia de artículos de revista se hará así: autores (empleando el o los apellidos seguidos de la inicial del nombre, sin puntuación, y separando cada autor por una coma), el título completo del artículo en el idioma original, el nombre abreviado de la revista (las indicadas en *List of Journals Indexed del Index Medicus*, año de aparición, volumen, primera página y última página. Deben mencionarse todos los autores cuando sean 6 o menos; cuando sean 7 o más se citarán los 6 primeros añadiendo después "et al". Un estilo similar se empleará para las citas de libros. Ejemplos:

- *Artículos en revistas:* Ruiz M, Coll MJ, Pampols T, Giros M. X-linked adrenoleukodystrophy: Phenotype distribution and expression in spanish kindreds. *Am J Med Genet* 1998; 76: 424-426.

- *Autor corporativo:* Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl. 7): 8-96.

- *Libro completo:* Fejerman N, Fernández-Álvarez E. Neurología pediátrica. Segunda edición. Buenos Aires: Panamericana; 1997.

- *Capítulo de libro:* Casado Flores J, Serrano A. Coma por traumatismo craneoencefálico en la infancia. En: Casado Flores J, Serrano A (eds). Coma en pediatría. Madrid: Díaz de Santos; 1997. p. 129-136.

La bibliografía debe estar actualizada, siendo recomendable la citación de trabajos publicados en castellano que sean considerados relevantes para los autores. No deben incluirse en la bibliografía citas del estilo de "comunicación personal", "en preparación", o "en prensa".

6. Tablas

Deben ser numeradas en *caracteres romanos* por orden de aparición en el texto. No sobrepasarán el tamaño de un folio y se remitirán en hojas separadas. Si se utilizan abreviaturas, deberán explicarse en la leyenda correspondiente. Cuando se haya efectuado un estudio estadístico se indicará la técnica empleada y el nivel de significación. Debe evitarse la presentación de los mismos datos en texto, tablas y figuras.

7. Figuras

Tanto se trate de gráficos, dibujos o fotografías, se numerarán en *caracteres árabes* por orden de aparición en el texto. Deben entregarse en papel o en copia de fotografía nítida en blanco y negro (no diapositiva) de un tamaño máximo de 20,3 por 25,4 cm. Las letras, números y

símbolos que aparezcan en las figuras deben ser claros y uniformes, y de tamaño suficiente para que la reducción de la figura no conlleve a que sean ilegibles. En el dorso de la figura debe adherirse una etiqueta en la que figuren: número de la figura, nombre del primer autor y orientación de la misma, por ejemplo, con una flecha. Las figuras se entregarán en un sobre, sin montar. Las microfotografías deben incluir escala e indicación de los aumentos.

Eventualmente es posible la reproducción de fotografías o de dibujos en color, siempre que sea aceptado por el Comité de Redacción y exista un acuerdo económico previo de los autores con la editorial. Si se reproducen fotografías con rostros de pacientes, éstos no deben resultar identificables y, si lo son, deben acompañarse de un permiso escrito de los padres en los que autoricen su reproducción. Los pies de figuras aparecerán en una hoja conjunta, indicando en ellos el título de la figura, breves observaciones y abreviaturas de la misma, de modo que se comprenda cada figura sin necesidad de leer el artículo.

ENVÍO DE LOS TRABAJOS ORIGINALES

Debe enviarse un **trabajo original con un juego de tabla y de figuras** a:

Luis Miguel Rodríguez Fernández
Director del Boletín de Pediatría
Servicio de Pediatría. Hospital de León.
Altos de Nava s/n. 24071 León.

El trabajo debe acompañarse de una carta de presentación firmada por todos los autores, en la que deben expresar la originalidad del estudio y la cesión de los derechos de propiedad en caso de publicación del trabajo.

El envío, mediante correo postal o mensajero, debe hacerse en un sobre de papel fuerte, protegiendo el manuscrito con cartón, si se considera necesario, evitando la utilización de clips y no doblando las figuras. Debe adjuntarse un **disquete informático** con el texto del manuscrito en formato Word o similar, indicando en la etiqueta el nombre del fichero, sistema operativo y programa utilizado.

El envío simultáneo del manuscrito por correo electrónico al Director del Boletín (boletin@sccalp.org) no exime del envío postal o por mensajero indicado anteriormente.

Antes de enviar el trabajo se recomienda releer el texto, corregir los errores del mismo, revisar la numeración de la bibliografía, tablas y figuras y, finalmente, **comprobar el contenido del envío:**

- Carta con firma de todos los autores
- Página titular con título, lista de autores, nombre y dirección del Centro, financiación, teléfono, correo electrónico, y fecha de envío
- Resumen y palabras clave en castellano y, si es posible, en inglés
- Texto
- Bibliografía (en hojas aparte)
- Tablas (en hojas aparte)
- Leyendas de las tablas (en hoja aparte)
- Leyendas de las figuras (en hoja aparte)
- Figuras identificadas y protegidas
- Carta de permiso si se reproduce material
- Consentimiento firmado por los padres en su caso

Para una información más amplia se recomienda consultar:

1. Manual de Estilo. Medicina Clínica. Barcelona: Doyma; 1993.
2. Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997; 336: 309-316.