

# Revista Española de PEDIATRÍA

## Clínica e Investigación

### Sumario

- PUESTA AL DÍA**
- 267 **Vacuna frente a la varicela. Actualización y nuevas indicaciones autorizadas en España**  
*F. Barrio Corrales*
- ORIGINALES**
- 278 **Búsqueda activa de casos entre familiares de primer grado de niños celíacos**  
*M.C. Cuadrillero Quesada, G. Solís Sánchez, S. Parrondo Garrido, L. Martínez Mengual, C. Menéndez Arias, E. Fuente Martín, E.J. Román Llorente, A. Suárez González*
- 283 **Un programa de intervención nutricional y actividad física de seis meses produce efectos positivos sobre la composición corporal de adolescentes escolarizados**  
*F.B. Ortega Porcel, P. Chillón Garzón, J. Ruiz Ruiz, M. Delgado Fernández, L.A. Moreno Aznar, M.J. Castillo Garzón, A. Gutiérrez Sainz*
- REVISIONES**
- 291 **Meconio y exposición prenatal a neurotóxicos**  
*J.A. Ortega García, D. Carrizo Gallardo, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián, J.O. Grimalt*
- 297 **Toxina botulínica y tratamiento actual de la parálisis cerebral infantil**  
*C. Díaz-Bushmann, M.L. Ruiz-Falcó, L.G. Gutiérrez-Solana*
- 303 **La enfermedad periodontal y su potencial repercusión sobre el riesgo de prematuridad**  
*I. Rodríguez Núñez, G. López Castro, J.L. Leyes Borrajo, L. García Varela, M. Gallas Torreira*
- 307 **Cirugía cardíaca en niños con síndrome de Down. ¿Conflicto médico o moral?**  
*A. Garduño Espinosa, J. de Rubens Figueroa*
- COMUNICACIONES BREVES**
- 311 **Hidrocción secundaria a urticaria a frigore en una niña de 9 años**  
*A. Jiménez Moya, S. Martín Acera, F. Gómez Sabrido, M. Martínez Val*
- 314 **Malformación adenomatoide quística pulmonar y rhabdomioma asociado**  
*M.V. Albert Sorribes, J. Aliaga Vera, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián, M. Hernández Martí, F. Menor Serrano*
- 318 **Mioclónias neonatales benignas del sueño**  
*M.C. Sánchez Gómez de Orgaz, J. Suárez Fernández, E. Sastre Huerta, B. Huidobro Labarga, A.I. Elvira Pardilla, A.L. Camino Fernández*
- NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS**
- 320 **Nutrición agresiva del recién nacido de bajo peso extremo**  
*J. Figueras Aloy, M.D. Salvia Roiges, L. Gómez López, X. Carbonell Estran*
- 325 **AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS**
- 327 **CRÍTICA DE LIBROS**

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**  
*Clínica e Investigación*

Julio - Agosto 2004

Volumen 60 - Número 4

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

A E Cedrato (Buenos Aires)  
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)  
M<sup>a</sup> L Levy (Lisboa)  
J Salazar de Sousa (Lisboa)  
J F Sotos (Columbus)

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

Milagros Alonso Blanco  
Juan M Aparicio Meix  
Julio Ardura Fernández  
Josep Argemí Renom  
Jesús Argente Oliver  
Javier Arístegui Fernández  
Raquel Barrio Castellanos  
Emilio Blesa Sánchez  
Josep Boix i Ochoa  
Luis Boné Sandoval  
Augusto Borderas Gaztambide  
Juan Brines Solanes  
Cristina Camarero Salces  
Ramón Cañete Estrada  
Antonio Carrascosa Lezcano  
Enrique Casado de Frías  
Juan Casado Flores  
Manuel Castro Gago  
Isidro Claret Corominas  
Manuel Cobo Barroso  
Joaquín Colomer Sala  
Manuel Crespo Hernández  
Manuel Cruz Hernández  
Alfonso Delgado Rubio  
Angel Ferrández Longás  
José Ferris Tortajada  
Manuel Fontoira Suris  
Jesús Fleta Zaragozano  
José M<sup>a</sup> Fraga Bermúdez  
Alfredo García-Alix Pérez

José González Hachero  
Javier González de Dios  
Antonio Jurado Ortiz  
Luis Madero López  
Serafín Málaga Guerrero  
Antonio Martínez Valverde  
Federico Martín Sánchez  
José M<sup>a</sup> Martín Sánchez  
Luis A Moreno Aznar  
Manuel Moro Serrano  
Manuel Nieto Barrera  
Angel Nogales Espert  
José Luis Olivares López  
Alfonso Olivé Pérez  
José M<sup>a</sup> Pérez-González  
Juan Luis Pérez Navero  
Jesús Pérez Rodríguez  
Joaquín Plaza Montero  
Manuel Pombo Arias  
Antonio Queizán de la Fuente  
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez  
Mercedes Ruiz Moreno  
Santiago Ruiz Company  
Francisco J Ruza Tarrio  
Valentín Salazar Villalobos  
Pablo Sanjurjo Crespo  
Antonio Sarría Chueca  
Juan Antonio Tovar Larrucea  
Alberto Valls i Soler  
José Antonio Velasco Collazo  
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

**CONSEJO EDITORIAL**

**Presidente**

José Peña Guitián

**Vocales**

Angel Ballabriga Aguado  
Alfredo Blanco Quirós  
Emilio Borrajo Guadarrama  
Manuel Bueno Sánchez  
Cipriano Canosa Martínez  
Juan José Cardesa García  
Eduardo Domenech Martínez  
Miguel García Fuentes  
Manuel Hernández Rodríguez  
Rafael Jiménez González  
Juan Antonio Molina Font  
Manuel Moya Benavent  
José Quero Jiménez  
Juan Rodríguez Soriano  
Armando Romanos Lezcano  
Rafael Tojo Sierra  
Alberto Valls Sánchez de la Puerta  
Ignacio Villa Elízaga

© 2004 ERGON

Arboleda, 1. 28220 Majadahonda  
<http://www.ergon.es>

Soporte Válido: 111-R-CM  
ISSN 0034-947X  
Depósito Legal Z. 27-1958  
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

**Periodicidad**

6 números al año

**Suscripción anual**

Profesionales 62 €; Instituciones: 103 €; Extranjero 113 €; MIR y estudiantes 52 €.

**Suscripciones**

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 30. [suscripciones@ergon.es](mailto:suscripciones@ergon.es)

**Correspondencia Científica**

ERGON. Revista Española de Pediatría.  
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

## Sumario

### PUESTA AL DÍA

- 267 **Vacuna frente a la varicela. Actualización y nuevas indicaciones autorizadas en España**  
*F. Barrio Corrales*

### ORIGINALES

- 278 **Búsqueda activa de casos entre familiares de primer grado de niños celíacos**  
*M.C. Cuadrillero Quesada, G. Solís Sánchez,  
S. Parrondo Garrido, L. Martínez Mengual,  
C. Menéndez Arias, E. Fuente Martín, F.J. Román Llorente, A. Suárez González*
- 283 **Un programa de intervención nutricional y actividad física de seis meses produce efectos positivos sobre la composición corporal de adolescentes escolarizados**  
*F.B. Ortega Porcel, P. Chillón Garzón, J. Ruiz Ruiz, M. Delgado Fernández, L.A. Moreno Aznar, M.J. Castillo Garzón, A. Gutiérrez Sainz*

### REVISIONES

- 291 **Meconio y exposición prenatal a neurotóxicos**  
*J.A. Ortega García, D. Carrizo Gallardo, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián, J.O. Grimalt*
- 297 **Toxina botulínica y tratamiento actual de la parálisis cerebral infantil**  
*C. Díaz-Bushmann, M.L. Ruiz-Falcó, L.G. Gutiérrez-Solana*
- 303 **La enfermedad periodontal y su potencial repercusión sobre el riesgo de prematuridad**  
*I. Rodríguez Núñez, G. López Castro, J.L. Leyes Borrajo, L. García Varela, M. Gallas Torreira*
- 307 **Cirugía cardíaca en niños con síndrome de Down. ¿Conflicto médico o moral?**  
*A. Garduño Espinosa, J. de Rubens Figueroa*

### COMUNICACIONES BREVES

- 311 **Hidrocución secundaria a urticaria a frigore en una niña de 9 años**  
*A. Jiménez Moya, S. Martín Acera, F. Gómez Sabrido, M. Martínez Val*
- 314 **Malformación adenomatoide quística pulmonar y rhabdomyosarcoma asociado**  
*M.V. Albert Sorribes, J. Aliaga Vera, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián, M. Hernández Martí, F. Menor Serrano*
- 318 **Mioclonías neonatales benignas del sueño**  
*M.C. Sánchez Gómez de Orgaz, J. Suárez Fernández, E. Sastre Huerta, B. Huidobro Labarga, A.I. Elvira Pardilla, A.L. Camino Fernández*

### NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

- 320 **Nutrición agresiva del recién nacido de bajo peso extremo**  
*J. Figueras Aloy, M.D. Salvia Roiges, L. Gómez López, X. Carbonell Estran*

- 325 **AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS**

- 327 **CRÍTICA DE LIBROS**

## Contents

### UP-DATING

- 267 Vaccination against chicken pox. Up-date and new authorized indications in Spain  
*F. Barrio Corrales*

### ORIGINAL ARTICLES

- 278 Case finding study among first degree relatives of coeliac children  
*M.C. Cuadrillero Quesada, G. Solís Sánchez, S. Parrondo Garrido, L. Martínez Mengual, C. Menéndez Arias, E. Fuente Martín, F.J. Román Llorente, A. Suárez González*
- 283 A six-month program of nutritional intervention and physical activity produces positive effects on the body composition of school adolescent  
*F.B. Ortega Porcel, P. Chillón Garzón, J. Ruiz Ruiz, M. Delgado Fernández, L.A. Moreno Aznar, M.J. Castillo Garzón, A. Gutiérrez Sainz*

### REVIEWS

- 291 Meconium and prenatal exposure to neurotoxins  
*J.A. Ortega García, D. Carrizo Gallardo, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián, J.O. Grimalt*
- 297 Botulinic toxin and present treatment of child cerebral palsy  
*C. Díaz-Bushmann, M.L. Ruiz-Falcó, L.G. Gutiérrez-Solana*
- 303 Periodontal disease and its potential repercussion on the risk of prematurity  
*I. Rodríguez Núñez, G. López Castro, J.L. Leyes Borrajo, L. García Varela, M. Gallas Torreira*
- 307 Heart surgery in children with Down's syndrome. Medical or moral conflict?  
*A. Garduño Espinosa, J. de Rubens Figueroa*

### SHORT COMMUNICATIONS

- 311 Hydrocution secondary to urticaria a frigore in a 9 year old child  
*A. Jiménez Moya, S. Martín Acera, F. Gómez Sabrido, M. Martínez Val*
- 314 Pulmonary cystic adenomatoid malformation and associated rhabdomyosarcoma  
*M.V. Albert Sorribes, J. Aliaga Vera, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián, M. Hernández Martí, F. Menor Serrano*
- 318 Benign neonatal myoclonies of sleep  
*M.C. Sánchez Gómez de Orgaz, J. Suárez Fernández, E. Sastre Huerta, B. Huidobro Labarga, A.I. Elvira Pardilla, A.L. Camino Fernández*

### DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC NOVELTIES

- 320 Aggressive nutrition of the extreme low weight newborn  
*J. Figueras Aloy, M.D. Salvia Roiges, L. Gómez López, X. Carbonell Estran*

- 325 MEETINGS CALENDAR AND CONGRESS

- 327 BOOKS

# Vacuna frente a la varicela. Actualización y nuevas indicaciones autorizadas en España

F. Barrio Corrales

*Servicio de Pediatría. Hospital General de La Axarquía. Vélez-Málaga (Málaga)*

## RESUMEN

Presentamos una actualización y revisión de conjunto sobre la varicela y su vacuna haciendo especial énfasis en la epidemiología y estudios de seroprevalencia en España, sus manifestaciones clínicas y complicaciones. Se enumeran las principales vacunas disponibles en nuestro país y en los del entorno. Se discuten los obstáculos más importantes y controversias encontrados/as en la literatura médica que están dificultando la introducción de la vacuna frente a la varicela en los calendarios de vacunaciones sistemáticos.

De forma general pero sucinta, se analizan los resultados de algunas publicaciones más destacadas de la bibliografía médica sobre inmunogenicidad, eficacia, efectividad y seguridad de las vacunas. Igualmente se hacen unas breves consideraciones acerca de la rentabilidad obtenida en los distintos estudios económicos revisados, resultando que la vacuna frente a la varicela resulta ser coste-efectiva, especialmente si se consideran los costes indirectos o sociales; se concluye que es una intervención eficiente.

Se hacen algunos comentarios sobre el síndrome de la varicela modificada, su importancia, frecuencia, incidencia, clínica, etc.

Realizamos una puesta al día sobre la situación actual de la única vacuna disponible en nuestro país (Varilrix®), enumerándose las indicaciones ampliadas y autorizadas durante el año 2003 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, al haber pasado a ser un medicamento de denominación de “uso hospitalario” a “diagnóstico hospitalario” y su financiación por parte del SNS. Además, se mencionan las indicaciones de la vacunación en

adultos y adolescentes siguiendo las recomendaciones del Comité de Inmunizaciones del CDC de EE.UU. Igualmente se mencionan las contraindicaciones, interacciones con otras vacunas, posología, vía de administración, etc.

Finalmente, se discuten las recomendaciones internacionales y las del Comité Asesor de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría, quedando establecida por este último como estrategia la vacunación universal de todos los niños sanos por encima de los 12 meses de vida, instando a las autoridades sanitarias su inclusión en los calendarios vacunales en las distintas Comunidades Autónomas de forma simultánea.

*Palabras Clave:* Varicela; Vacuna; Nuevas indicaciones autorizadas; Contraindicaciones; Recomendaciones.

## ABSTRACT

We present a up-dating and combined review on chicken pox and its vaccination, placing special emphasis on the epidemiology and studies of seroprevalence in Spain, its clinical manifestations and complications. The main vaccinations available in our country and in those of its surrounding are listed. The most important obstacles and controversies found in the medical literature that are making it difficult to introduce the vaccination against chicken pox in the systematic vaccination schedules are discussed.

In a general but short way, the results of some more important publications of the medical references on immunogenicity, efficacy, effectiveness and safety of the vaccinations are analyzed. In addition, some short considerations are made on the benefit obtained in the different economic studies reviewed, resulting that the vaccination against chicken pox is cost/effective, especially if the indirect or social accosts are considered. It is concluded that it is an efficient intervention.

Some comments are made on the modified chicken-pox syndrome, its importance, frequency, incidence, symptoms, etc.

*Correspondencia:* Francisco Barrio Corrales. Apartado de Correos, 404. 29740 Torre del Mar (Málaga)

E-mail: fbarrioco@hotmail.com

*Recibido:* Abril 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(4):267-277

We perform an up-dating on the present situation of the only vaccination available in our country (Varilrix®), listing the extended and authorized indications during the year 2003 by the Spanish Drug Agency and Health Care Products, as it has gone from being a drug for “hospital Use” to one used for “hospital diagnosis” and its financing by the National Health Service. In addition, the indications of the vaccination in adults and adolescents following the Immunization Committee recommendations of the CDC of the USA are mentioned. Furthermore, the contraindications, interactions with other vaccinations, dosage, administration route, etc. are mentioned.

Finally, the international recommendations and those of the Vaccination Advisory Committee of the Spanish Association of Pediatrics are discussed, the latter establishing the strategy of universal vaccination of all healthy children above 12 months of life, urging the health care authorities to include them in the vaccine schedules in the different Regional Communities simultaneously.

**Key Words:** Chicken pox; Vaccination; New authorized indications; Contraindications; Recommendations.

## INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad infecto-contagiosa que se presenta en cualquier edad de la vida aunque es característica de la edad infantil, generalmente benigna y no está exenta de complicaciones<sup>(1-9)</sup>.

Está producida por un virus de la familia de los herpes virus, denominado varicela-zoster (VVZ). Desde el punto de vista morfológico es un virus pequeño, de simetría icosaédrica con 20 caras cuya característica principal es poseer una doble hélice de ADN y una membrana que contiene lípidos y proteínas, algunas de las cuales (glucoproteínas) cumplen un papel muy importante en el proceso de invasión e infección de las células del huésped y en el reconocimiento por parte del sistema inmunitario tanto a nivel humoral como celular<sup>(2,4)</sup>.

La inmunidad frente al VVZ es humoral y celular. La infección primaria provoca una respuesta inmunitaria humoral (anticuerpos IgM, IgG e IgA) y celular (linfocitos Tc)<sup>(3)</sup>. El control principal de la infección se lleva a cabo mediante mecanismos celulares que son los responsables de limitar la extensión del proceso y evitar las reactivaciones de la forma zoster<sup>(4,8,9)</sup>.

Por lo general el virus produce una inmunidad permanente –aunque hay casos descritos de padecer la enfermedad más de una vez–<sup>(10)</sup>. Tras la infección primaria el virus de la varicela-zoster queda latente en las raíces posteriores de los ganglios nerviosos sensitivos desde donde se produce la reactivación del zoster, lo que suele ocurrir con oca-

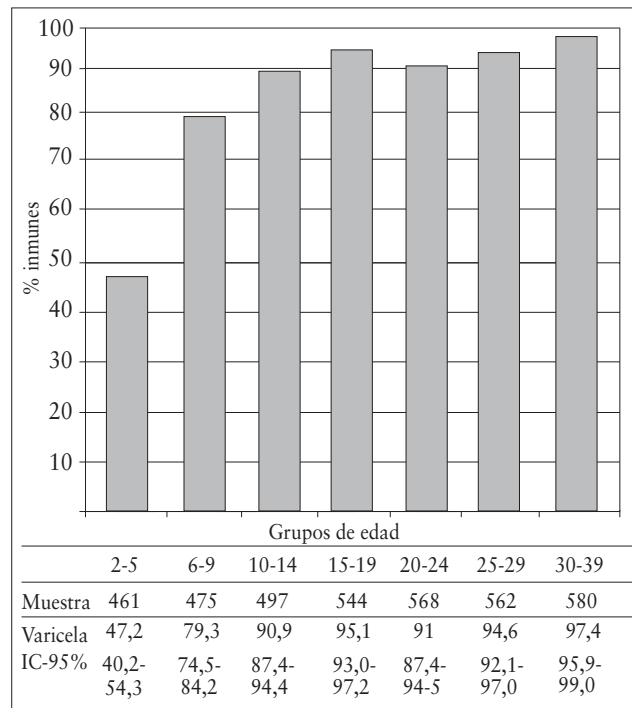


FIGURA 1. Encuesta Nacional de Seroprevalencia. (Fuente: Centro Nacional de Epidemiología).

sión de una disminución de la inmunidad por el paso de los años<sup>(4,8,9)</sup>.

El virus de la varicela-zoster es muy estable, no habiéndose observado mutaciones importantes lo que lo hace ideal para la producción de vacunas eficaces<sup>2,5</sup>.

## Epidemiología<sup>(1,5,11,12)</sup>

La incidencia anual media en España entre los años 1980 y 2000 fue aproximadamente de 300.000. En los últimos años la incidencia en nuestro país ha sido aproximadamente de 500 casos por 100.000 habitantes<sup>(11)</sup>. La mayoría de los casos se presentan durante los meses de mayo y julio, describiéndose ciclos epidémicos cada 2 o 3 años. En climas templados como es el nuestro, la varicela es una infección propia de la infancia con una distribución estacional produciéndose un pico de incidencia hacia el final del invierno y comienzo de la primavera<sup>(1,3,11)</sup>.

Por razones no bien conocidas, en los climas tropicales es mucho menos frecuente en los niños<sup>(6)</sup>, existiendo una incidencia mucho más alta en la edad adulta.

La incidencia real se aproxima mucho al tamaño a la cohorte de los nacidos por año, es decir, unos 390.000 casos anuales en España<sup>(5,11)</sup>. En ausencia de vacunación la enfermedad la padece un 100% de la población.

El 90% de los casos se presentan en menores de 10 años, con una cifra de fallecimientos de entre 5-10 por año<sup>(1)</sup>.

En una encuesta nacional de seroprevalencia llevada a cabo por el Centro Nacional de Epidemiología en 1996 por

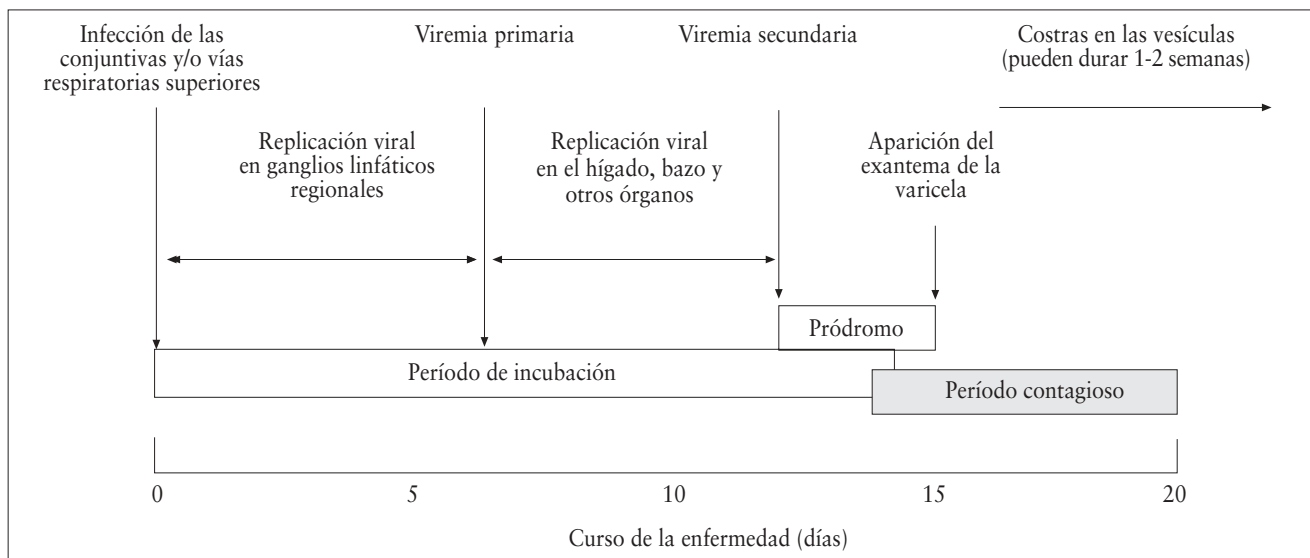


FIGURA 2. Curso de la enfermedad. (Cortesía de GlaxoSmithKline. Disponible en [www.worldwidewvaccines.com/varicella\\_sp/disease.asp](http://www.worldwidewvaccines.com/varicella_sp/disease.asp)).

I. Pachón y cols.<sup>(12)</sup>, (Fig. 1), en 3.687 personas de edades comprendidas entre 2 y 39 años, se observó que el perfil serológico de anticuerpos frente a la varicela se corresponde con la epidemiología de la enfermedad. A los cinco años, el 42,7% de la población han tenido contacto con el virus, a los 14 años el 90,9% y solo un 2,6% de adultos son susceptibles a los 39 años de edad.

El hombre es el único reservorio del virus varicela-zoster. El modo de transmisión es a través de gotitas de individuos enfermos o por contacto con las vesículas de la piel. La infección se adquiere al entrar en contacto el virus con las mucosas de las vías respiratorias altas y/o las conjuntivas<sup>(1-5,7,8)</sup>.

### Manifestaciones clínicas<sup>(1-5,7-9)</sup>

Existen tres períodos típicos en la varicela (Fig. 2):

- El *período de incubación* oscila entre 10-20 días con una media de 14-16 aproximadamente. Es la consecuencia de la replicación viral linfática y orgánica, suele ser asintomático, por lo general pasa desapercibido.

- El *prodrómico* dura entre 1-2 días y se acompaña de fiebre, anorexia y leve malestar general. Ocasionalmente aparece un pequeño exantema “escarlatiniforme” e incluso algunos elementos típicos de la varicela.

- Y, finalmente, el *período exantemático* o de estado, en el que aparecen las lesiones típicas de varicela en la piel que no suelen plantear dudas diagnósticas, desarrollándose en brotes sucesivos y, por lo general, precedidos de un exantema eritematoso que evoluciona progresivamente a vesículas, pústulas y costras hasta su resolución espontánea. Suelen predominar estas lesiones en las regiones centrípetas y lo más característico es su polimorfismo, es decir, hallarlas en distintos estadios evolutivos.

Simultáneamente a la aparición de estas lesiones dérmicas, existe afectación del estado general, fiebre elevada, malestar general, postración y mialgias. Ocasionalmente pueden asociarse a la sintomatología anterior vómitos y deposiciones diarreicas.

- El *período de contagio* se extiende desde 2 días antes de la aparición del exantema hasta 7 días después, es decir, hasta el secado de las costras.

Tras la primoinfección el virus se acantona en las raíces sensitivas posteriores de los ganglios dorsales y sensitivos craneales a donde llega por vía retrógrada desde las vesículas. Su reactivación produce el herpes zoster<sup>(1-9)</sup>. La neuralgia post-herpética definida como un dolor persistente tras la desaparición del *rash* es una complicación relativamente frecuente<sup>(5)</sup>.

### Complicaciones<sup>(1-9,11,13-14)</sup>

La varicela es una enfermedad con una importante morbilidad que presenta complicaciones importantes, a veces muy graves, que en determinados casos pueden llegar a ser mortales<sup>(1-9,13-14)</sup>.

Los grupos de riesgo de padecer varicela grave son los niños durante el 1<sup>er</sup> año de la vida, embarazadas, inmunodeprimidos, sujetos con enfermedades crónicas, neumopatías, enfermedades cutáneas crónicas, adolescentes, adultos y los pacientes que reciben tratamiento oncológico y corticoides<sup>(1-7)</sup>. Las embarazadas constituyen un grupo de riesgo importante por la posible afectación embrionaria y fetal<sup>(1-6)</sup>.

También el recién nacido de madre afecta de varicela en el período perinatal tardío presenta complicaciones con una mortalidad de hasta el 30%<sup>(6)</sup>. Igualmente sucede en los prematuros y lactantes menores de un año y en el grupo de adolescentes y adultos susceptibles.

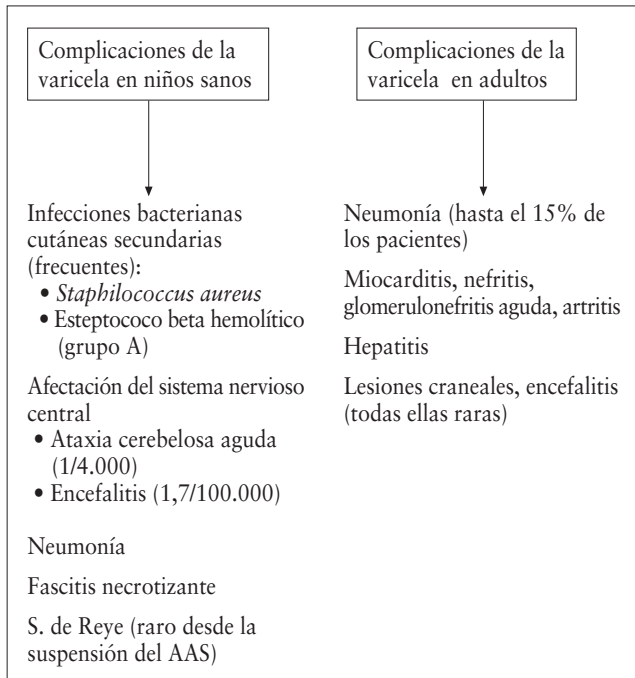


FIGURA 3. Complicaciones de la varicela (I). (Tomada con modificaciones de Clements DA<sup>(6)</sup>).

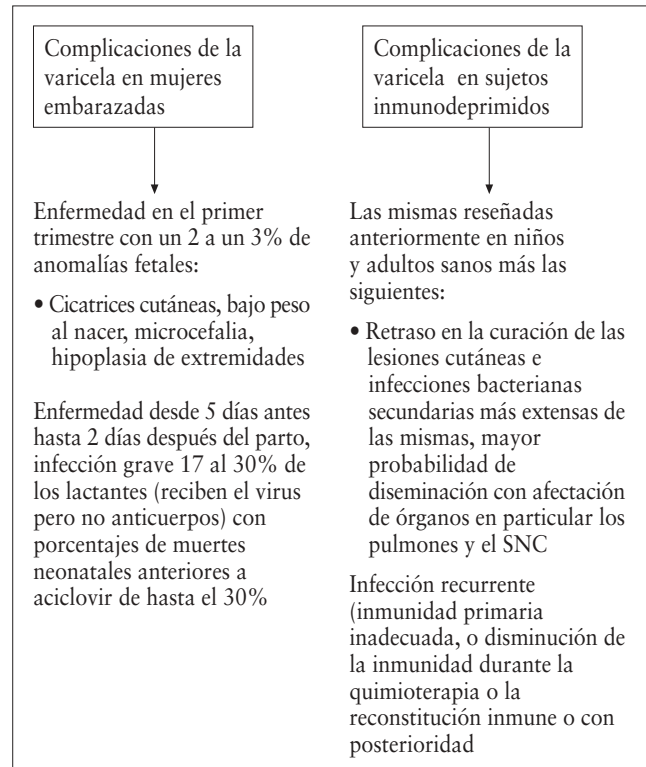


FIGURA 4. Complicaciones de la varicela(II). (Tomada con modificaciones de Clements DA<sup>(6)</sup>).

En las figuras 3 y 4, quedan reseñadas las más importantes<sup>(6)</sup>.

Las tasas de complicaciones y de hospitalización son hasta 10 veces superiores en el adulto que en el niño y la letalidad es de hasta 25 veces mayor (tasa media de hospitalizaciones de 2,4 por 1.000 en la población pediátrica frente a 15,6 por 1.000 en las personas mayores de 20 años<sup>(1)</sup>).

En cuanto a la mortalidad la tasa en personas inmunocompetentes es de 2/100.000 casos, aumentando a 6/100.000 en menores de un año, incrementándose hasta cifras del 25/100.000 en la población adulta<sup>(11)</sup>.

### VACUNA DE LA VARICELA ACTUALIZACIÓN Y CONTROVERSIAS<sup>(1,6,8-9,13)</sup>

Todas las vacunas actualmente disponibles derivan de la vacuna desarrollada por Takahashi en 1974 en Japón a partir de la cepa OKA obtenida del líquido de las vesículas de un niño japonés de 3 años de edad que padecía varicela y cuyo apellido era OKA<sup>(1-9)</sup>. Tras el descubrimiento por este investigador, la vacuna se extendió rápidamente por Europa, América del Norte y el resto de los países.

La vacunación en principio fue utilizada en niños japoneses afectos de cáncer en remisión, ya que en este tipo de pacientes como se ha referido previamente, la varicela resulta ser a menudo muy grave y a veces mortal por tratarse de enfermos inmunocomprometidos. Desde entonces y hasta la actualidad su uso se ha ido generalizando progresivamente de tal manera que en la mayoría de los paí-

ses<sup>(6)</sup> se ha autorizado la utilización sistemática en el niño sano, adolescente y adulto.

Actualmente las tres vacunas disponibles son de virus vivos atenuados<sup>(1-7,13,14)</sup> y está en fase de desarrollo una vacuna antivariela de virus inactivados<sup>(14bis)</sup> de la que no es posible disponer por el momento.

1. *Vacuna antivariela Biken* comercializada en Japón y aprobada desde 1986, aunque fue utilizada desde 1974.

La vacuna Biken se prepara mediante cultivos seriados de la cepa OKA en células pulmonares embrionarias humanas y después en fibroblastos de cobaya. A continuación se hacen dos pases del virus en células diploides humanas WI-38 y después un mínimo de tres pases en células diploides humanas MRC-5. Posteriormente se suspende el virus de la vacuna en sacarosa y sales tamponadoras liofilizándose después.

Contiene, una vez reconstituida, un mínimo de 1.000 Udes formadoras de placas (UFP) por dosis. Tiene añadidos como agentes antibacterianos pequeñas cantidades de eritromicina y kanamicina. La vacuna es estable durante 3 años a -20° C y mantiene su actividad durante un año a -4° C<sup>(6)</sup>

2. *Vacuna antivariela de Merck* (Varivax®)

La vacuna antivariela Merck and Co. (Varivax®), comercializada en EE.UU., es una preparación liofilizada del



virus vivos atenuados, similar a las otras dos vacunas, obteniéndose de forma semejante. La actividad mínima al final del período de caducidad (18 meses) es de 1.350 UFP con la conservación requerida de -15° C. Contiene neomicina, sacarosa, gelatina, cloruro sódico y otros componentes menores. Se utiliza en EE.UU.<sup>(6,8)</sup>.

Recientemente se ha comercializado en Europa una reformulación de esta vacuna (Varivax®III) que permite su conservación en nevera entre 2-8° C.

3. *Vacuna antivariçela GSK (Varilrix®)*; está autorizada en 15 países europeos, 9 de ellos incluyen la indicación del niño sano (Islandia, Bélgica, Finlandia, Alemania, Grecia, Luxemburgo, Austria, Suecia y Portugal). Por otro lado, la vacuna se encuentra registrada en un gran número de países a escala mundial, estando autorizada en la mayor parte de ellos en niños sanos, tales como Australia, Israel y la mayor parte de Latinoamérica y Canadá.

Es similar a las anteriores. Incorpora estabilizadores que permiten ampliar el período de caducidad de hasta 24 meses. Se conserva entre 2° y 8° C (en nevera)<sup>(6)</sup>.

La actividad mínima al final del periodo de caducidad es de 10<sup>(3,3)</sup> (2.000) UFP y, al igual que la anterior, posee, como agente antibacteriano sulfato de neomicina, además de albúmina, lactosa, sorbitol, aminoácidos para inyección y manitol. En este momento es la única disponible en España.

## **BARRERAS POTENCIALES Y CONTROVERSIAS ACERCA DE LA VACUNA<sup>(1,6,8,9,13)</sup>**

La introducción y utilización de la vacuna de la varicela en España y de países de nuestro entorno<sup>(1,6,8)</sup> ha sido objeto por parte de algunos epidemiólogos e investigadores de controversias y barreras potenciales cuya finalidad ha sido lograr índices de cobertura vacunal adecuados en niños.

Entre las barreras y controversias aludidas, podrían mencionarse las siguientes:

- El concepto erróneo de que la varicela es una enfermedad leve y benigna y no merece la pena su prevención.
- El desconocimiento de la inmunidad a largo plazo que proporciona la vacuna.
- La preocupación sobre la efectividad y seguridad de la misma.
- El desconocimiento de la duración de la inmunidad.
- La vacunación de los niños pequeños podría ocasionar un desplazamiento grueso de la enfermedad a grupos de mayor edad en los que la enfermedad es más grave y con mayores complicaciones, originando incremento de los costes.
- Los estrictos requisitos de algunas de las vacunas existentes en el mercado en cuanto a su almacenamiento y manejo.
- La vacunación podría incrementar la incidencia del herpes zoster en los vacunados.
- Los vacunados podrían transmitir el virus vacunal a los contactos, algunos de los cuales podrían estar incluidos

en grupos de riesgo de infección, con las consecuencias que ello implica.

- El elevado coste que supone la vacunación universal.

Gran parte de estos obstáculos e impedimentos han sido eliminados con la evidencia científica de la elevada morbilidad, complicaciones de la varicela, la seguridad y efectividad demostradas, así como por el impacto de los programas y la eficiencia de la vacunación<sup>(1-9)</sup>. Otros persisten hasta nuestros días en nuestro medio y están dificultando la inclusión de la vacuna en los calendarios vacunales sistemáticos.

El beneficio financiero de la vacuna no está asumido plenamente en nuestro medio. Cuando llegue el momento en el que las autoridades sanitarias reconozcan el beneficio de las intervenciones tras los estudios de evaluación económica correspondientes, es más que probable que se logre un pronunciamiento favorable y la recomendación oficial para su utilización.

Algunas de estas dudas son discutidas y serán despejadas a continuación, demostrándose con la evidencia que no constituyen veto alguno.

## **RESULTADOS DE LA VACUNACIÓN<sup>(13-25)</sup>**

### **Inmunogenicidad y duración de la inmunidad**

La vacuna induce seroconversión en más del 98% de niños sanos entre 12 meses y 12 años de edad, originando también una respuesta celular específica.

En los adultos y adolescentes por encima de los 13 años induce igualmente una seroconversión entre el 75-95% cuando reciben la primera dosis y del 100% tras la segunda dosis<sup>(2,17,18)</sup>.

En pacientes inmunodeprimidos (leucemia linfoblástica, tumores sólidos, etc.), la respuesta con dos dosis es similar a la del adulto sano, aunque es más retardada y de menor duración.

Estudios realizados en Japón y EE.UU. demuestran una duración de la inmunidad de 20 años en el primero y entre 10-16 en el segundo tras la vacunación<sup>(9,13)</sup>; en la actualidad se continúan monitorizando estos estudios.

### **Eficacia y efectividad**

Numerosas publicaciones científicas<sup>(9,14,17-19,21)</sup> avalan la efectividad y eficacia de la vacuna de la varicela en la prevención de la enfermedad (Tabla 1).

La eficacia frente a cualquier forma de enfermedad es superior al 88% a los 29 meses de la vacunación y del 100% frente a las formas graves de enfermedad.

Su efectividad es excelente durante al menos 8 años de la posvacunación y superior al 87% frente a cualquier forma de enfermedad y del 97% en la grave<sup>(17-18,20)</sup>.

Aunque en la literatura médica se recogen casos de varicela en sujetos vacunados, éstos son habitualmente leves,

TABLA 1. Efectividad de la vacuna de la varicela en EE.UU. después de su comercialización.

| Autor/año                | Diseño estudio  | Efectividad                                |           |   |       |
|--------------------------|---|--|-----------|---|-------|
|                          |   | Prevención de todas las formas de varicela |           | Prevención de formas moderadas o graves (> 50 lesiones) |       |
|                          |   | %  | IC95%     | %   | IC95% |
| Izurieta HS et al., 1997 | Cohortes históricas   | 86%  | 73-92     | 100   | 96-10 |
| Clements DA et al., 1999 | Cohortes prospectivas   | 83%  | 69-91     | 100   | -     |
| Watson B et al., 2000    | Estudio prospectivo post-exposición en un hogar de indigentes | 95%  | 81,6-98,8 | 100   | -     |
| Vázquez et al., 2001     | Casos y controles   | 85%  | 78-90     | 97  | 93-99 |

Tomada de Salleras L et al.<sup>(4)</sup>.

con menos de 50 lesiones, sin fiebre ni afectación del estado general.

Es de destacar, que desde la introducción de la vacuna antivariela en EE.UU., la incidencia<sup>(9)</sup> de la enfermedad ha disminuido notoriamente. En un estudio<sup>(23)</sup> realizado en tres poblaciones de este último país con coberturas vacunales entre el 74 y 84% se han observado descensos en la incidencia de la enfermedad del 71, 79 y el 84%, respectivamente, en todos los grupos de edad estudiados.

Estos estudios demuestran que el grado de reducción de los casos de varicela ha sido mayor de lo esperado por el nivel de cobertura alcanzado y no se ha apreciado un desplazamiento de la enfermedad a edades posteriores, sino todo lo contrario.

Por otro lado, la inmunización post-exposición tiene una efectividad del 90% en la prevención de la varicela, si se administra en los primeros tres días y probablemente cinco días después del contacto<sup>(3,4,7,8,13)</sup>.

#### Eficiencia<sup>(1-8,13-15,22)</sup>

Los análisis llevados a cabo sobre eficiencia (análisis coste-beneficio) de la vacuna demuestran que el ahorro obtenido difiere de unos autores con otros. Sin embargo, cuando se tienen en cuenta no sólo los costes médicos directos, sino también los costes indirectos o sociales (absentismo escolar y del adulto enfermo, el de los padres o cuidadores de los niños, etc.), los programas de vacunación resultan ser eficientes.

En nuestro país en un estudio llevado a cabo por Díez-Domínguez y cols.<sup>(22)</sup> llegan a la conclusión de que el retorno económico de vacunar es de 1,6 € por cada euro invertido.

En otros grupos<sup>(4)</sup> la relación beneficio-coste ha sido más favorable con la vacunación (Tabla 2).

#### Seguridad<sup>(13,16-18)</sup>

La vacunación frente a la varicela es muy segura y bien tolerada<sup>(16)</sup>. Las reacciones adversas son infrecuentes y generalmente son leves, se producen con una frecuencia que oscila entre un 5-35%.

Las más frecuentes son reacciones menores en la zona de inyección (dolor, enrojecimiento o hinchazón etc.).

Entre un 3-5% de los niños que reciben la vacuna llegan a tener una erupción localizada y aproximadamente otro 3-5% pueden tener una erupción variceliforme generalizada<sup>(1-4,6,7,9)</sup>.

Generalmente las erupciones consisten en 2-5 o más lesiones máculo-papulosas más que vesiculosas, suelen aparecer entre el 5º y el 26º día posvacunación.

El virus vacunal puede aislarse de las lesiones del exantema (vesículas), aunque su transmisión a contactos susceptibles es muy poco frecuente<sup>(13)</sup>, solamente han sido documentados tres casos transmitidos secundariamente del virus vacunal a partir de pacientes sanos sobre un total de 15 millones de dosis administradas.

En cuanto a la capacidad de la cepa vacunal de quedar latente o reactivarse es menor que la del virus salvaje. Se ha demostrado que el virus de la vacuna puede causar herpes zoster en personas inmunocompetentes y, en las inmunodeprimidas, entre los 25 días y 722 después de la inmunización.

La incidencia de herpes zoster<sup>(1,3,4,7-9)</sup> en niños vacunados es de 18/100.000 personas año frente a 77/100.000 personas año en los que habían padecido la varicela. En personas inmuno-comprometidas estas cifras son más altas.

Es evidente que, por la juventud de la vacuna, menos de 30 años, no se conozca totalmente el impacto en la incidencia y gravedad del zoster, sobre todo en las edades tardías de la vida. Se han publicado estudios<sup>24</sup> que apoyan la teoría del refuerzo externo (*booster*), es decir, que

**TABLA 2.** Evaluación de la eficiencia de la vacunación sistemática de la población infantil con la vacuna de la varicela. Relación beneficio/coste y coste/efectividad de los estudios publicados.

| Autor               | País/año    | Dosis/edad vacunación       | Beneficio/coste | Coste/efectividad            |
|---------------------|-------------|-----------------------------|-----------------|------------------------------|
| Preblud et al.      | EE.UU./85   | Una dosis a los 15 meses    | 0,3*<br>6,9**   | –                            |
| Lieu et al.         | EE.UU./94   | Una dosis a los 15 meses    | 0,9*<br>5,4**   | 2.500\$/año de vida salvada  |
| Huse et al.         | EE.UU./94   | Una dosis a los 15 meses    | 0,3*<br>2,1**   | –                            |
| Beutels et al.      | Alemania/96 | Una dosis a los 12-18 meses | 0,8*<br>4,6**   | 12.000\$/año de vida salvada |
| Díez Domingo et al. | España/99   | Una dosis a los 15 meses    | 0,5*<br>1,6**   | –                            |

\*Costes directos; \*\*Costes totales (directos + indirectos o sociales). Tomada de Salleras L et al.<sup>(4)</sup>

cuando se introduce una vacunación masiva (se reduce la circulación del virus salvaje en la comunidad), puede presentarse un aumento del herpes-zoster en aquellas personas que han padecido previamente la infección por el virus de la varicela y no vacunadas, como consecuencia de la disminución de oportunidades de exposición al virus, por lo que habría que plantearse la inmunización en el anciano.

No obstante, datos recientes avalan que la incidencia de zoster es al menos 3 veces menor al menos en los niños vacunados que en los no vacunados infectados por el virus salvaje, lo que demuestra que el virus vacunal tiene menor tendencia a reactivarse<sup>(1,3,4,7-9)</sup>.

#### VARICELA MODIFICADA O SÍNDROME VARICELIFORME LEVE (SVL)

El término de varicela en sujetos vacunados –*varicela modificada*<sup>(1,2,6,9,13,25)</sup>– (*breakthrough*), se define como todo caso de varicela por el virus salvaje que ocurre en sujetos vacunados desde hace más de 42 días. Se trata, por lo común de una varicela leve de menor duración y con menor afectación del estado general y menos de 50 lesiones cutáneas. El punto de corte se ha establecido así, porque es el período de tiempo que se necesita para que la vacuna genere una respuesta inmunitaria.

Li Shu y cols.<sup>(25)</sup> establecen una correlación inversa entre el riesgo de padecer una varicela modificada y los niveles de anticuerpos antivariela encontrados a los 42 días de la vacunación, llegando a la conclusión de que títulos de anticuerpos = o > 5 gpELISA se correlacionan con los niveles de anticuerpos neutralizantes y la consiguiente inducción de una respuesta celular suficiente y protección completa frente al SVL.

La frecuencia de la varicela modificada varía entre los distintos estudios clínicos entre el 1-3% por año y hasta un máximo del 20% durante 5 a 10 años de seguimiento<sup>(1,6,9)</sup>.

La mayor incidencia de casos ocurre en niños vacunados antes de los 15 meses y después del primer año tras la vacunación, lo que suele coincidir con la entrada del niño en el colegio donde existe mayor circulación de virus salvaje. Por este motivo, la edad habitual recomendada de la vacuna es a partir de los 15 meses de edad, aunque la vacuna se pueda administrar desde los 12 meses.

#### SITUACIÓN DE LA VACUNA DE LA VARICELA (VARILRIX®) EN NUESTRO PAÍS<sup>(1,3-4-5,7)</sup>

En España, en 1984, se registró una vacuna antivariela termolábil que debía mantenerse a -20° C para la utilización exclusiva en pacientes inmunocomprometidos (Vacuna SK&F, SmithKline French). Posteriormente, con objeto de mejorar las condiciones de conservación y facilitar su uso en la población sana, SK Beecham desarrolló una nueva vacuna que podía ser conservada en nevera.

Esta vacuna se autorizó por parte del Ministerio de Sanidad como especialidad de “uso hospitalario” -prescripción y dispensación en el medio hospitalario-, realizable a través de un servicio de farmacia de un hospital<sup>(26)</sup>, con unas indicaciones restringidas a pacientes inmunodeprimidos y alto riesgo<sup>(7)</sup>. Estas indicaciones quedan reflejadas en la tabla 3.

La restricción en sus condiciones de prescripción y dispensación (uso hospitalario) hacía imposible que determinada población para la que estaba indicada la vacuna tuviese acceso a ella. Por este motivo, Varilrix® pasó a ser una especialidad de “diagnóstico hospitalario” en febrero del 2003, lo que significa que puede ser dispensada en las oficinas de farmacia, aunque para su financiación por el SNS

TABLA 3. Indicaciones de la vacuna de la varicela (Ministerio de Sanidad, 1997).

---

Niños con leucemia linfoblástica aguda en las siguientes condiciones:

- Remisión hematológica >12 meses
- Linfocitos más de 1.200 por mm<sup>3</sup> y plaquetas > 100.000 mm<sup>3</sup>
- Suspensión de la terapia de mantenimiento una semana antes y otra después de la vacunación
- Suspensión de los esteroides al menos dos semanas después de la vacunación

Tumores sólidos (plantearse la vacunación 8-12 meses después del tratamiento)

Trasplantes de órganos sólidos (vacunar 1 mes al menos antes del trasplante)

Tratamiento con esteroides

- Más de 2 mg/kg de prednisona o equivalente (suspender 3 meses antes de vacunar) y no reintroducir hasta dos semanas después
- Menos de 2 mg/kg de prednisona (no suspender o suspender 2 semanas antes y no reintroducir hasta dos semanas después)

Vacunación del personal sanitario o personas que cuidan a niños inmunodeprimidos

Niños con infección por VHI no inmunodeprimidos (más del 25% de CD4)

---

Tomada de Ruiz J, Aristegui J et al.<sup>(7)</sup> con modificaciones.

---

debe ser sometida a visado por la inspección médica<sup>(26)</sup> correspondiente; lleva un cupón precinto ASSS diferenciado y el símbolo de "DH" en el material de acondicionamiento.

#### INDICACIONES APROBADAS EN EL AÑO 2003 POR EL MINISTERIO DE SANIDAD PARA LA VACUNA ANTIVARICELA<sup>(27)</sup> DISPONIBLE EN ESPAÑA

– Inmunización activa frente a la varicela en adultos y adolescentes sanos = o > de 13 años seronegativos para el virus de la varicela zoster y que, por tanto, tienen riesgo de desarrollar la enfermedad.

En caso de profilaxis postexposición o de una emergencia médica, la vacuna podrá administrarse a sujetos con historia negativa de varicela, siempre bajo estricto control médico.

– Inmunización activa frente a la varicela de pacientes susceptibles de riesgo y sus contactos próximos y sanos.

Se recomienda la vacunación, entre otros, en los siguientes casos:

1. *Pacientes con leucemia aguda.* Los pacientes leucémicos tienen especial riesgo de padecer varicela grave y deben vacunarse si son seronegativos. Cuando se vacuna a un paciente con leucemia durante la fase aguda debe interrumpirse la quimioterapia de mantenimiento una semana antes y otra después de la vacunación. Los pacientes sometidos a radioterapia no deberán vacunarse durante la fase de tratamiento.

2. *Sujetos con tratamiento inmunosupresor:* los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluidos los corticoides, para tumores sólidos malignos o enfermedades crónicas graves, tales como la insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, colagenosis, asma bronquial grave, etc., están predispuestos a desarrollar una varicela grave. Por lo general debe vacunarse a los pacientes cuando están en remisión hematológica completa de la enfer-

medad. Es aconsejable que el recuento total de linfocitos no sea inferior a 1.200 por mm<sup>3</sup> o no exista evidencia de deficiencia inmunológica celular.

3. *Pacientes con trasplante programado de órgano:* en el caso de que se esté considerando un trasplante de órgano (p. ej.: trasplante renal), la vacuna debe administrarse unas semanas antes de la instauración del tratamiento inmunosupresor.

#### 4. *Enfermedades crónicas:*

- Enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas.
- Enfermedad cutánea diseminada.
- Mucoviscidosis.
- Niños en tratamiento con salicilatos (son un grupo de riesgo especial) en los que el beneficio es superior a este último.

5. *Contactos próximos:* los contactos próximos sanos seronegativos de los pacientes que tienen riesgo de padecer varicela grave deben vacunarse para reducir el riesgo de transmisión del virus a los pacientes de alto riesgo, entre otros caben destacar: personal sanitario en contacto con los pacientes de alto riesgo.

– La vacuna de que actualmente disponemos en España (según su ficha técnica)<sup>(26)</sup> no está autorizada para su uso "sistemático en niños", no recomendándose en el momento actual la inmunización universal de los niños sanos. Sin embargo, puede administrarse en niños sanos seronegativos desde los 9 meses de edad, si bien la edad recomendada es a partir de los 12-15 meses y que sean contactos próximos de pacientes con riesgo elevado de varicela grave.

#### Indicaciones en adultos

Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP)<sup>(28)</sup>  
El grupo de expertos sobre vacunación en adultos de los

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda la vacunación en adultos y adolescentes de los siguientes colectivos por orden de prioridad:

- Personal sanitario.
- Contactos familiares susceptibles de pacientes inmunodeprimidos.
- Personas que trabajan o viven en ámbitos donde existe gran facilidad para transmitir el VVZ (guarderías y escuelas).
- Adultos jóvenes de poblaciones cerradas o semicerradas (estudiantes y reclutas).
- Mujeres no embarazadas en edad de procrear (reduciría el riesgo de varicela congénita o perinatal).
- Viajeros internacionales que han de estar en contacto estrecho con las poblaciones locales.
- Otros adolescentes y adultos susceptibles.

#### Posología<sup>(1,3,5,7,29)</sup>

- Niños entre 12 meses y 12 años: 1 dosis por vía subcutánea.
- Adolescentes a partir de los 13 años: 2 dosis por vía subcutánea separadas por uno o dos meses.
- Pacientes inmunocomprometidos que tengan indicación vacunal: 2 dosis por vía subcutánea separadas por un intervalo de 3 meses.

#### Contraindicaciones<sup>(1-9,29,30)</sup>

– Inmunodeficiencias celulares (puede ser administrada en las inmunodeficiencias humorales que no constituyan contraindicación).

Entre otras situaciones se encuentra contraindicada en leucemias, linfomas, tumores malignos y otras hemopatías malignas en la fase activa de la enfermedad.

- Trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea.
- Leucosis linfoblásticas agudas que no lleven un año de remisión y con cifras inferiores de linfocitos a 1.200 por mm<sup>3</sup> y 100.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>.
- Niños infectados por el virus de VHI, si no tienen una cifra de CD<sub>4</sub> > 25%.

– Niños que reciben dosis altas de corticoides (2 mg x kg y día de prednisona o equivalentes), 20 mg/día en los que pesan más de 10 kg y con una duración mayor de 2 semanas. En estos niños no debe administrarse la vacuna hasta haber transcurrido un mes desde la finalización del tratamiento.

– Embarazo. Durante el embarazo no debe ser administrada la vacuna de la varicela.

Cuando se vacune a una mujer susceptible de quedar embarazada, el embarazo debe demorarse al menos durante un mes, para algunos autores hasta 3 meses.

– Lactancia materna. Se desconoce si el virus de la varicela se excreta por la leche materna y pueda infectar al lactante. En cualquier caso, si la madre es susceptible y el riesgo de exposición al virus salvaje es elevado, debe considerarse la vacunación.

– Alergia a la neomicina o a cualquier otro excipiente contenido en la vacuna, especialmente si hay antecedentes de reacción anafiláctica a ellos.

– Interacciones en los sujetos tratados con salicilatos, aciclovir e inmunoglobulinas.

- En los niños tratados con salicilatos no es conveniente que los reciban hasta 5 semanas después de la vacunación.
- La vacuna no debe administrarse a las personas que estén recibiendo aciclovir, ni éste deberá ser añadido como profilaxis postexposición.
- No deberá administrarse la vacuna de la varicela a las personas que hayan recibido inmunoglobulinas y hemoderivados durante los 5 meses anteriores; igualmente, estos últimos tampoco deberán administrarse en las tres semanas posteriores a la inmunización (excluidos los hematíes lavados).
- Enfermedades intercurrentes. La vacuna de la varicela no debe administrarse como otras vacunas en los sujetos que sufran una enfermedad intercurrente moderada o grave por la posible interferencia en la formación de anticuerpos.
- Tuberculosis. No existen datos a favor de que la vacuna de la varicela agrave la tuberculosis, aunque no es recomendable en aquellas personas que padecen tuberculosis activa.

#### Interacciones<sup>(1,3,5)</sup>

La vacuna puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas (triple vírica –SRP– y otras)<sup>(2)</sup> si bien deberá hacerse en lugares distintos y con diferentes jeringas<sup>(30)</sup>.

Cuando no se administren simultáneamente dos vacunas de virus vivos, el intervalo mínimo debe ser de al menos un mes por la posible interferencia y disminución transitoria en la respuesta de la inmunidad celular de la vacuna del sarampión.

#### VACUNA ANTIVARICELA: RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS INTERNACIONALES<sup>(29,30)</sup>

##### Organización Mundial de la Salud

En el año 2001, la OMS se define respecto a la vacunación frente a la varicela emitiendo un informe en el que recomienda<sup>(14)</sup>: “La vacunación antivariela de forma rutinaria se podría considerar en países en los que la enfermedad sea un problema de salud pública y socioeconómico, donde la vacuna pueda financiarse y se pueda alcanzar alta cobertura (85-90%)”. Esta situación podría ser superponible a la que España tiene en la actualidad.

Respecto a la vacunación selectiva de adolescentes y adultos, este organismo recomienda: “La vacuna puede ser ofrecida de forma individual en cualquier país a adolescentes y adultos sin historia previa de varicela, en especial en aquellos con mayor riesgo de contagio o de transmitir la infección.

La OMS reconoce, además, la eficacia y seguridad de las vacunas actualmente disponibles y, basándose en datos de EE.UU., reconoce una relación coste-beneficio de 5/1.

### **EuroVar (Grupo Europeo para el Estudio de la Varicela y la Vacuna)<sup>(15,31)</sup>**

Este grupo, constituido por varios países europeos entre los que se incluye España, ha hecho las siguientes recomendaciones<sup>(31)</sup>:

- Vacunar de forma sistemática a todos los niños a partir de los 12 meses de edad.
- Vacunar a los niños susceptibles menores de 13 años.
- Vacunar a los adolescentes y adultos sin historia previa de varicela.
- Considerar la vacunación de todos los profesionales sanitarios y sujetos con mayor riesgo de contraer o expandir la enfermedad.
- Vacunar a todo el personal de alto riesgo: profesores, mujeres en edad fértil, varones susceptibles en contacto con embarazadas o niños, profesores de centros militares.

### **Recomendaciones en España<sup>(31-32)</sup>**

Como se ha referido previamente, las indicaciones de la vacunación en España con la vacuna actualmente disponible Varilrix<sup>®</sup> se restringen a una determinada población de riesgo. Sin embargo, son muchos los profesionales sanitarios<sup>(1,3,7)</sup> y organismos oficiales como la Asociación Española de Pediatría y el Comité Asesor de Vacunas de la AEP<sup>(32)</sup>, que recomiendan la vacunación infantil frente a la varicela desde el año 1999 y su inclusión en el calendario oficial de vacunaciones.

Esta inclusión estaría justificada por la epidemiología actual en nuestro país, así como los estudios coste-beneficio.

Igualmente se aconseja como estrategia la vacunación universal<sup>(1,3-5,7,32)</sup> de todos los niños sanos a partir de los 12 meses de vida, reafirmando categóricamente en el año 2003 de la importancia médica y social de que sea incluida en el calendario oficial de vacunaciones de todas las comunidades autónomas y que lo sea simultáneamente.

Esta recomendación de estrategia universal de vacunación en niños susceptibles entre los 12-15 meses y la extensión a los 12-15 años tiene un nivel de evidencia<sup>(14)</sup> I y II-1, respectivamente, con recomendación A. La inmunización en adolescentes y adultos susceptibles es de un nivel de evidencia II-1 y II-2, con una recomendación B<sup>(14)</sup>.

Recientemente la Comunidad Autónoma de Navarra ha incluido la vacunación de la varicela en su Calendario Vacunal a partir de los 13 años de edad en este año 2004, al haberse modificado /autorizado las indicaciones anteriores por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desde el año 2003 (AEMPS) según ficha técnica<sup>(27)</sup>.

Es poco discutible que la mejor forma de prevenir la enfermedad es vacunando, sistemáticamente y de forma uni-

versal, a la población susceptible y especialmente a la de alto riesgo. Esta estrategia debería instaurarse simultáneamente en todas las Comunidades Autónomas<sup>(32)</sup> para garantizar una amplia cobertura y evitar la aparición de bolsas de personas susceptibles o la disminución de la enfermedad en determinados grupos poblacionales que no han recibido la vacunación.

Corresponde ahora a los pediatras, médicos de familia, preventivistas y otros especialistas, establecer las indicaciones desde el punto de vista científico con niveles basados en la evidencia y hacer las recomendaciones convenientes para su correcta utilización una vez concluida la fase de ensayos clínicos, período de autorización, comercialización, etc.

### **CONCLUSIONES**

1. La varicela es una enfermedad, habitualmente considerada benigna, de alta morbilidad que presenta ocasionalmente complicaciones importantes que son causa de hospitalizaciones frecuentes y mortalidad elevada, siendo las primeras más graves en los denominados grupos de riesgo.

2. La/s vacuna/s utilizada/s en España y países de nuestro entorno son efectivas, eficaces con alta inmunogenicidad, por encima del 98% en sujetos sanos.

3. Todas las vacunas existentes poseen excelente seguridad con una reactogenicidad mínima y baja incidencia de efectos adversos.

4. Varios estudios, tanto en nuestro país como en los del entorno, indican que la vacunación frente a la varicela es una intervención eficiente, especialmente si se tienen en cuenta, no sólo los costes directos, sino también los indirectos (o sociales).

5. La incidencia de herpes zoster es menor en los vacunados que en personas que han sufrido infecciones por el virus natural.

6. No existe evidencia científica que indique que después de la vacunación se produzca una disminución de la inmunidad.

7. La recomendación de estrategia universal de vacunación en niños susceptibles entre 12-15 meses y la extensión a los 12-15 años, tienen un nivel de evidencia I y II-1, respectivamente, con recomendación A. La inmunización en adolescentes y adultos susceptibles es de un nivel de evidencia II-1 y II-2, con una recomendación B.

8. No está suficientemente probado si la vacunación universal en los niños puede aumentar la edad media de padecimiento de la enfermedad. Estudios al respecto demuestran que la incidencia de varicela en adultos ha disminuido globalmente. También lo ha hecho en niños y adolescentes. Será necesaria una adecuada monitorización epidemiológica tras la introducción de esta estrategia.

9. La única vacuna frente a la varicela disponible en España ha pasado, en febrero del 2003, a denominarse de “diagnóstico hospitalario, por lo que se puede dispensar en

las oficinas de farmacia, habiéndose ampliado las indicaciones autorizadas de su ficha técnica.

10. La vacuna existente en nuestro país presenta un magnífico manejo, fácil almacenamiento y conservación entre +2 y +8° C durante 24 meses. Puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas y, probablemente en breve, combinada con la triple vírica. Hasta el momento presente se ha registrado en más de 80 países, habiéndose administrado ya más de 7,2 millones de dosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moraga FA, Campins M. Vacuna de la varicela. *An Pediatr Contin* 2003; 1: 101-04.
2. Chartrand SA. Vacuna contra la varicela. *Clin Pediatr Nort* 2000; 2: 403-26.
3. Comité Asesor de Vacunas de la AEP (1998-2001) Ed. Vacuna contra varicela. En: Manual de vacunas en Pediatría. 2ª Edición. Madrid: Linfinter 2001. p. 316-33.
4. Salleras L, Pujals M, Salleras M. Vacuna antivari-cela-zoster. En: Salleras L(ed). 2ª Edición. Barcelona: Masson; 2003. p. 311-30.
5. Bernaola E, Sierrasesúmagu L. Varicela. *Ped Rur Ext* 2003; 33: 9-14.
6. Clements DA. Vacunación contra la varicela en la infancia. *BioDrug (Ed Esp)* 2000; 14: 49-61.
7. Ruiz J, de Arístegui J, Corretger JN, Moraga F. Vacunación frente a la varicela. *Vacunas Invest Pract* 2001; 2: 25-31.
8. AAP. Committee Infectious Disease. Varicella Vaccine Update. *Pediatrics* 2000; 105: 136-41.
9. Watson B. A Review of Varicella Vaccine. *Pediatric Annals* 2001; 30: 362-7.
10. Hall S, Maupin T, Seward J, Juman A, Peterson C, Goldman G, et al. Second varicella infections: are they more common than previously thought? *Pediatrics* 2002; 109:1068-73.
11. González-Hachero J. Situación general y problemática de la varicela en España. *An Esp Pediatr* 2003; 59: 2-8.
12. Pachón del Amo I, Ámela C, De Ory F, León P, Alonso M. Encuesta Nacional de Seroprevalencia de las enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. *Bol Epid Semanal* 1998; 6: 93-104.
13. Gershon AA. Live Attenuated Varicella Vaccine. *Inf Dis Clin North Am* 2001; 15: 65-81.
14. Skull SA, Wang EEL. Varicella vaccinatin-a critical review of the evidence. *Arch Dis Child* 2001; 85: 83-90.
- 14<sup>bis</sup>. Hata A, Asanuma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. *N Eng J Med* 2002; 347: 26-34.
15. Stouvenakers N, Sadzot-Delvaux C, Rentier B. Varicela. *Vacines : Children&Practice(Ed Esp)* 2001; 4: 20-1.
16. Lau YL, Rupert SJ, Chan ISF, Lee TL, Huan LM, Lee ChY, et al. A comparison of safety, tolerability and immunogeni-city of Oka/Merck varicella vaccine and VALRILRIX™ in healthy children. *Vaccine* 2002; 20: 2942-9.
17. Vázquez M, La Russa P, Gershon AA, Steinberg SP, et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Eng J Med* 2001; 349: 955-60.
18. Vázquez MD, La Russa P, Gershon A, Nicolai A, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine: *JAMA* 2004; 291: 851-5.
19. Arvin AM. Varicella Vaccine. The first six years. *N Engl J Med* 2001; 344: 1007-09.
20. Varis T, Veiskari T. Efficacy of high titier live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis* 1996; 174: 330-4.
21. Paswell J, Hemo B, Levi J, Ramon R, Friedman N, Lerner-Geva L. Use of computerized database to study the effectiveness of an attenuated varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 221-6.
22. Díez-Domingo J. Coste-beneficio de la vacuna de la varicela. Revisión sistemática. *An Esp Pediatr* 2003; 59(S:1): 54-7.
23. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287: 606-11.
24. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Miller E. Varicella vaccine and shingles. *JAMA* 2002; 287: 2211-12.
25. Li S, Chan F, Mattheews H, Heyse JF, Chan CY, Kuter BJ, et al. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Inf Dis* 2002; 21: 337-42.
26. INSALUD. Coordinación de Inspección de Servicios Sanitarios: Prestación farmacéutica y clasificación de medicamentos. [Citado 31 de marzo del 2004]. [4 pantallas]. URL disponible en: [http://www.msc.es/insalud/territoriales/madrid/organigrama/CPISSSS/Insp\\_Farmacutica.htm](http://www.msc.es/insalud/territoriales/madrid/organigrama/CPISSSS/Insp_Farmacutica.htm)y/Clasif\_Medicamentos.htm
27. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Varilrix 1000 UFP. Ficha Técnica. [Citado 13 de enero 2004]. [7 pantallas]. URL disponible en: <http://www.pfarmals.portalfarma.com>
28. ACIP. Recommended adult immunization schedule by age group and medical conditions. United States, 2003-2004. Fotnotes. [Citado 15 de abril 2004]. [4 pantallas]. URL disponible en: [www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.pdf](http://www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.pdf)
29. CDC. Prevention of varicella Updated. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices(ACIP). *MMWR* 1999; 48(RR06);1-5.
30. AAP. Committee on Infectious Disease. Recommendations for Use of live Attenuated Varicella Vaccine. *Pediatrics* 1995; 95: 791-6.
31. Hernández-Sampelayo Matos T. Recomendaciones de la vacuna de la varicela. *An Esp Pediatr* 2003; 59(S:1): 67-71.
32. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Esp Pediatr* 2003; 58: 257-62.

## Búsqueda activa de casos entre familiares de primer grado de niños celíacos

M.C. Cuadrillero Quesada, G. Solís Sánchez, S. Parrondo Garrido, L. Martínez Mengual, C. Menéndez Arias, E. Fuente Martín<sup>1</sup>, F.J. Román Llorente<sup>2</sup>, A. Suárez González<sup>2</sup>

*Servicio de Pediatría, <sup>1</sup>Anatomía-Patológica y <sup>2</sup>Digestivo. Hospital de Cabueñes. Gijón*

### RESUMEN

**Objetivo.** Conocer la prevalencia de la enfermedad celíaca entre familiares de primer grado de niños afectados de celiaquía. Estudiar el comportamiento del HLA DQ2 entre los niños y sus familiares.

**Material y Métodos.** Estudio descriptivo transversal de serología de celíaca y de HLA DQ2 entre los familiares de primer grado de niños diagnosticados de enfermedad celíaca en nuestro Área Sanitaria entre 1992 y 2003.

**Resultados.** Se diagnosticaron 54 casos nuevos de enfermedad celíaca en el periodo de estudio (17 varones y 37 mujeres), con una mediana de edad en la biopsia yeyunal de 24 meses. De ellos, el 89% presentaban clínica digestiva, el 46% hipocrecimiento/fallo de medro y el 2% eran asintomáticos. Todos presentaron serología y biopsia yeyunal típica de enfermedad celíaca. El 85% eran HLA DQ2 positivos.

Se pudieron estudiar 44 familias de las 54 iniciales. Se realizó la serología de celíaca en 115 familiares, detectándose cuatro nuevos casos (dos hermanos, una hermana y una madre) (3,5% de los familiares estudiados). El HLA DQ2 se estudió en 110 familiares, siendo positivo en el 64% de los mismos (74% de los padres, 59% de las madres y 60% de los hermanos). Los cuatro nuevos casos eran HLA DQ2 positivos.

**Conclusión.** El 3,5% de los familiares de primer grado de nuestros niños celíacos presentaban marcadores serológicos de celíaca. El HLA DQ2 fue positivo en el 85% de los niños celíacos y en el 64% de los familiares estudiados. Los cuatro nuevos casos detectados eran HLA DQ2 positivos.

**Palabras Clave:** Enfermedad celíaca; Estudio familiar; Estudio HLA.

### ABSTRACT

**Objectives.** To know the prevalence of coeliac disease in first-degree relatives of coeliac children and to study HLA DQ2 in the children and their relatives.

**Methods.** Cross-sectional study of coeliac serology and HLA DQ2 in first-degree relatives of pediatric patients diagnosed with this disorder in our Health Area between 1992 and 2003.

**Results.** 54 children were diagnosed of coeliac disease in the study period (17 boys and 37 girls), with median age at yeyunal biopsy of 24 months. 89% had digestive clinical, 46% failure to thrive and 2% were asymptomatic. All of them had typical serology and yeyunal biopsy of coeliac disease. 85% were HLA DQ2 positives.

We could study 44 families. Coeliac serology were studied in 115 first-degree relatives. We found 4 positives cases (two brothers, one sister and one mother) (3.5%). HLA DQ2 were studied in 110 first-degree relatives. We found 64% positives (74% fathers, 59% mothers and 60% brothers). The four new cases were HLA DQ2 positives.

**Conclusions.** The prevalence of coeliac disease in our Health Area among first-degree relatives was 3.5%. HLA DQ2 were positive in 85% of coeliac children and 64% of first degree relatives. The four new cases were HLA DQ2 positives.

**Key Words:** Coeliac diseases; Family study; HLA study.

*Correspondencia:* Gonzalo Solís Sánchez. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Cabueñes s/n. Gijón  
E-mail: gsolis@telefonica.net  
*Recibido:* Mayo 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(4):278-282

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca es una entidad inmunológica en la que convergen factores genéticos y ambientales. Actualmente se cree que su base fisiopatológica se encuentra en una respuesta inmune alterada, mediada por células T, fren-



te al gluten ingerido, en sujetos genéticamente predispuestos<sup>(1)</sup>. La asociación de esta enfermedad con genes relacionados con HLA y con genes no-HLA es motivo de constantes aportaciones<sup>(2-5)</sup>.

Desde el punto de vista clínico, la visión de la enfermedad celíaca como un cuadro puramente digestivo ha pasado a la historia y la descripción de Samuel Gee en 1888 es, hoy día, casi excepcional. Su frecuente presentación atípica, extradiagénica o asintomática, y las consecuencias a largo plazo de la enfermedad no diagnosticada en pacientes adultos, justifican la búsqueda activa de casos entre población de riesgo<sup>(6,7)</sup>.

A continuación presentamos un estudio epidemiológico con el fin de determinar la prevalencia real de la enfermedad celíaca entre los familiares de primer grado de los niños celíacos diagnosticados en nuestro Hospital en los últimos años.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal, de prevalencia de enfermedad celíaca entre padres y hermanos de niños diagnosticados como tales entre 1992 y 2003 en el Hospital de Cabueñes, en Gijón.

Se realizó una búsqueda retrospectiva de todos los niños diagnosticados de dicha enfermedad por biopsia yeyunal *per oral* en este periodo de tiempo en nuestro Servicio de Pediatría, descartando a aquellos cuyo diagnóstico hubiese sido excluido evolutivamente.

Con los niños incluidos en el estudio (n=54) se completó un protocolo de estudio con sus datos personales, clínicos y analíticos, así como con los datos de los estudios familiares realizados posteriormente a sus diagnósticos. De estos 54 niños se pudo realizar el estudio familiar en 44 casos (44 familias), con un total de 115 familiares de primer grado estudiados (43 madres, 40 padres y 32 hermanos). A todos ellos se les había realizado la serología de enfermedad celíaca (anticuerpos antigliadina, antiendomiso y/o transglutaminasa) y a 110 de ellos (42 madres, 38 padres y 30 hermanos), el estudio del HLA DQ2 (HLA DQA 0501 y HLA DQB 0201). Las técnicas de laboratorio utilizadas cambiaron a lo largo del tiempo, ya que dichos estudios se fueron realizando progresivamente según se detectaban los casos en la clínica.

## RESULTADOS

### Descripción de la serie de niños celíacos

En los 12 años de estudio se diagnosticaron 54 niños con enfermedad celíaca, tras la sospecha clínica, analítica y confirmación histopatológica. Estos 54 niños suponen un caso de celiaquía diagnosticada cada 366 niños nacidos en nuestro Hospital.

De ellos, 17 eran varones (32%) y 37 mujeres (68%), con una mediana de edad en el momento de la biopsia de

TABLA 1. Características de la serie de niños celíacos.

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| Período de estudio               | 1992-1993 |
| Niños diagnosticados             | 54        |
| Distribución por sexo:           |           |
| Varones                          | 32%       |
| Mujeres                          | 68%       |
| Edad al diagnóstico (mediana)    | 24 meses  |
| Clínica                          |           |
| Digestiva                        | 48/54     |
| Hipocrecimiento / fallo de medro | 25/54     |
| Asintomático                     | 1/54      |
| Serología positiva               |           |
| Ac. antigliadina IgA             | 48/54     |
| Ac. antiendomiso IgA             | 50/54     |
| Ac. antitransglutaminasa IgA     | 15/15     |
| Biopsia yeyunal                  |           |
| Atrofia severa                   | 68%       |
| Atrofia moderada                 | 28%       |
| Atrofia leve                     | 4%        |
| HLA DQ2 positivo                 | 41/48     |

24 meses (rango de 10 meses a 14 años), estando el 77% de los casos biopsiados por debajo de los 4 años.

De los 54 casos, 48 (89%) presentaban clínica digestiva (67% diarrea, 48% disminución del apetito, 25% vómitos y 13% dolor abdominal), 25 (46%) hipocrecimiento o fallo de medro y 1 (2%) se encontraba asintomático. De todos ellos, 29 (54%) presentaban ferropenia y 4 (7%) hipertransaminasemia.

La sospecha diagnóstica se realizó por distintas combinaciones de marcadores a lo largo del tiempo: anticuerpos antigliadina IgA positivos en 48 de 54 niños estudiados (89% de positividad); anticuerpos antiendomiso IgA en 50 de 53 niños estudiados (94% de positividad); y anticuerpos antitransglutaminasa en 15 de 15 niños estudiados (100% de positividad).

La biopsia yeyunal demostró atrofia total en el 68% (estadio 4 de Marsh<sup>(8)</sup>), atrofia moderada en el 28% (estadio 3 de Marsh) y atrofia leve en el 4% (estadio 2 de Marsh). Todas las biopsias objetivaron signos inflamatorios (infiltrados linfocitarios intraepiteliales) con diferentes grados de intensidad.

De los 54 niños, 4 presentaban déficit de IgA, 6, alergia a proteínas de leche de vaca IgE dependiente (uno de ellos con múltiples alergias alimentarias), 7 eran asmáticos, 1, un síndrome de Down con hipotiroidismo y 1 presentó un cuadro de ataxia aguda semanas antes de su diagnóstico de enfermedad celíaca.

**TABLA 2.** Características de los cuatros nuevos casos detectados por búsqueda activa entre familiares de primer grado.

| Edad    | Relación familiar | Clinica                    | Marcador serológico | HLA DQ2  | Biopsia*     |
|---------|-------------------|----------------------------|---------------------|----------|--------------|
| 9 años  | Hermano           | Diarrea<br>Dolor abdominal | AGA (+)<br>AE (+)   | Positivo | Marsh 4      |
| 14 años | Hermana           | Asintomática               | AGA (-)<br>AE (+)   | Positivo | Marsh 2      |
| 12 años | Hermano**         | Asintomático               | AGA (+)<br>AE (+)   | Positivo | No realizada |
| 35 años | Madre**           | Asintomático               | AGA (+)<br>AE (+)   | Positivo | Marsh 3      |

\*Estadios de Marsh.

\*\*Madre y hermano de un caso. El hermano, tercer familiar afecto en la misma familia, no quiso ser biopsiado.

**TABLA 3.** Resultados del estudio HLA en los casos y en los familiares estudiados.

|               | Nº casos | HLA DQ2 positivos (HLA DQA 0501 y HLA DQB 0201 positivos) | HLA DQA 0501 positivos | HLA DQB 0201 positivos |
|---------------|----------|---|------------------------|------------------------|
| Niños afectos | 48       | 85%   | 92%                    | 92%                    |
| Padres        | 38       | 74%   | 71%                    | 84%                    |
| Madres        | 42       | 59%   | 76%                    | 69%                    |
| Hermanos      | 30       | 60%   | 73%                    | 80%                    |

A 48 niños se les realizó estudio del HLA DQ2, siendo positivo en el 85% de los casos. La tabla 1 resume las características de la serie.

#### Búsqueda familiar activa de casos

Se estudiaron 44 familias de las 54 iniciales, con un total de 115 familiares de primer grado estudiados. De ellos, 4 (3,5%) presentaron marcadores serológicos positivos de enfermedad celíaca. Se trataba de una madre y un hermano de un caso, de un hermano de otro caso, y de una hermana de otro más. Salvo uno de ellos, que presentaba dolor abdominal recurrente y episodios aislados de diarrea, los otros tres se encontraban asintomáticos. De los 4 nuevos casos encontrados, 3 se biopsiaron y se confirmaron histológicamente, mientras que el otro (hermano e hijo de celíaca) se negó a ser biopsiado para confirmar el diagnóstico, aunque se etiquetó como celíaco.

En la tabla 2 se recogen las características de estos cuatro casos.

#### Análisis del HLA DQ2 en familiares

A 110 de los 115 familiares estudiados se les pudo realizar el estudio del HLA DQ2 (HLA DQA 0501 y HLA DQB 0201). De ellos, el 64% eran HLA DQ2 positivos (74% de

los padres, 59% de las madres y 60% de los hermanos) (Tabla 3). Los cuatro casos familiares con serología de celíaca positiva eran HLA DQ2 positivos.

En la figura 1 se resumen los resultados globales del estudio.

#### DISCUSIÓN

El diagnóstico de enfermedad celíaca ha aumentado de forma progresiva en los últimos años. Al mejor conocimiento de la enfermedad por parte de los clínicos se une el perfeccionamiento en las herramientas de sospecha diagnóstica<sup>(9)</sup>. La universalización de la determinación de anticuerpos antigliadina, antiendomiso y, recientemente, antitransglutaminasa en los estudios de alteraciones digestivas, hipocrecimiento o, simplemente, ferropenias de repetición, ha sido definitiva<sup>(10-13)</sup>.

Aunque la frecuencia de esta entidad varía de unos estudios a otros, nuestros datos (un caso diagnosticado cada 366 niños nacidos en nuestro Hospital) son similares a trabajos previos de nuestra zona geográfica. Un estudio realizado en otra Área Sanitaria asturiana, en población general, obtuvo una prevalencia de un celíaco cada 389 sujetos adultos estudiados<sup>(14)</sup>. Otros estudios españoles o extranjeros muestran cifras más variables que dependen, en par-

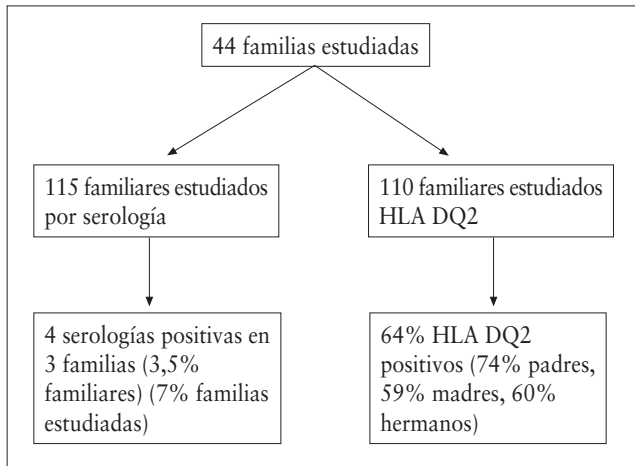


FIGURA 1. Esquema resumen del estudio.

te, del diseño del estudio (*screening* frente a series de casos clínicos), la edad de los pacientes (niños o adultos), o la zona geográfica de origen.

Si bien no se conoce con exactitud la historia natural de la enfermedad celíaca no diagnosticada y no tratada, la búsqueda activa de casos entre familiares de primer grado de enfermos queda fuera de toda duda. La frecuente asociación familiar y las importantes posibles implicaciones en la salud de los enfermos no tratados a largo plazo justifican esta actitud. A los clásicos efectos digestivos se unen las conocidas complicaciones neurológicas, metabólicas, problemas de fertilidad y posibles malignizaciones, entre otros, que son causas de suficiente peso como para obligar al clínico a realizar el despistaje familiar en la consulta diaria<sup>(1)</sup>. Algunos autores opinan que también se deberían buscar otras posibles enfermedades autoinmunes asociadas a la enfermedad celíaca, sobre todo si pueden ser silentes y tratables<sup>(15)</sup>.

En nuestro trabajo hemos encontrado un 3,5% de familiares de primer grado afectos, correspondientes al 6,8% de las familias estudiadas (3 familias de 44 estudiadas). El hecho de que tres de nuestros cuatro casos fuesen asintomáticos apoya aún más la necesidad de esta búsqueda activa. Aunque nuestro trabajo puede ser criticable por el pequeño tamaño de la población estudiada, nuestras cifras son discretamente inferiores a las que se han encontrado recientemente en otros estudios realizados en España y en nuestro entorno europeo<sup>(6,15-17)</sup>.

Una incógnita que aparece en la literatura sobre la celíaca es la necesidad de realizar, o no, un seguimiento periódico de los familiares con serología negativa tras el primer *screening*, por si se tratase de casos latentes o potenciales. En un trabajo sueco, publicado por Hogberg y colaboradores con un método inicial similar al nuestro, la cifra se elevó del 2 al 8% de familiares afectos tras un seguimien-

to de 20 años de los mismos<sup>(16)</sup>. Pittschieler y colaboradores<sup>(17)</sup>, en una publicación italiana reciente, duplican el porcentaje de familiares afectos con un seguimiento de 5 años.

En la predisposición genética a la enfermedad celíaca parecen estar implicados genes relacionados con el HLA tipo II, pero también genes relacionados con otros tipos de HLA y genes no HLA<sup>(2-5)</sup>. De todos ellos, los más estudiados y, de momento, los que pueden ayudar al clínico en su trabajo son los HLA DQ2 y DQ8. El 80-90% de los celíacos son HLA DQ2 positivos y, aproximadamente, el 5% son HLA DQ8 positivos.

Sin embargo, el HLA DQ2 positivo se encuentra en un 20-40% de la población general, por lo que su positividad en la búsqueda de casos tiene escaso valor predictivo positivo<sup>(18)</sup>. Sin embargo, su valor predictivo negativo puede ser útil en clínica para evitar la repetición de analíticas en familiares con serologías negativas en el primer *screening*.

Tanto nuestros cuatro casos detectados por búsqueda familiar activa, como los casos detectados en otras series de seguimiento serológico, fueron HLA DQ2 positivos<sup>(5,17)</sup>. Basándonos en este hecho, creemos que los familiares con serologías negativas de celíaca pero HLA DQ2 positivo podrían ser susceptibles de seguimiento analítico serológico anual o bianual, buscando formas latentes o potenciales, mientras que los familiares con serología negativa y HLA DQ2 negativo podrían ser prácticamente descartados como celíacos futuros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-8.
2. Lewis C, Book L, Black J, Sawitzke A, Cannon-Albright L, Zone J, et al. Celiac disease and human leukocyte antigen genotype: accuracy of diagnosis in self-diagnosed individuals, dosage effect, and sibling risk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 22-7.
3. Karell K, Holopainen P, Mustalahti K, Collin P, Maki M, Partanen J. Not all HLA DR3 DQ2 haplotypes confer equal susceptibility to coeliac disease: transmission analysis in families. *Scand J Gastroenterol* 2003; 37: 56-61.
4. Ruiz del Prado MY, Olivares López JL, Lázaro Almarza A, Lasiera Díaz MP. Haplotipos HLA de dos loci en niños celíacos. Desequilibrio de *linkage* y frecuencias haplotípicas. Estudio comparativo con una población control. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 7-12.
5. Ruiz del Prado MY, Olivares López JL. Fenotipos HLA en niños celíacos y en familiares de primer grado. Estudio comparativo poblacional. *Acta Pediatr Esp* 2002; 60: 14-22.
6. López-Hoyos M, Bartolomé-Pacheco MJ, Castro B, Fernández F, De Las Heras Castaño G. Cribado de la enfermedad celíaca en familiares de primer grado. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 132-4.
7. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318: 164-7.

8. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
9. Donat Aliaga E, Polo Miguel B, Ribes-Koninckx C. Marcadores serológicos de enfermedad celíaca. *Acta Pediatr Esp* 2003; 61: 24-32.
10. Garrote Adrados JA, Arranz Sanz E, Blanco Quirós A, Oyaguez Ugidos PP, Calvo Romero C, Blanco del Val A, et al. Valor de los marcadores serológicos en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Propuesta de un protocolo. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 533-41.
11. Palacios Sarrasqueta M, Rivero Marcotegui A, Sánchez-Valverde Visus F, Feijó Blanco F, Ramos Arroyo MA, Olivera Olmedo JE, et al. Anticuerpo antitransglutaminasa: utilidad en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 542-6.
12. Camarero C, Roldán B, Sebastián M, Barrio A, Álvarez I, Eiras P, et al. Valor predictivo de los anticuerpos antigliadina, antireticulina y antiendomiso en el diagnóstico de la enteropatía asociada al gluten. *Rev Esp Pediatr* 1997; 53: 309-14.
13. Fernández Bustillo JM, Pavón P, Peña J. Enfermedad celíaca asintomática. Importancia diagnóstica de las aminotransferasas. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 384-7.
14. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 398-402.
15. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 470-3.
16. Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 61-5.
17. Pittschieler K, Gentili L, Niederhofer H. Onset of coeliac disease: a prospective longitudinal study. *Acta Paediatr* 2003; 92: 1149-52.
18. Eiras Martínez P, Camarero Salces C, León Prieto F, Roldán Santiago E, Asensio Vegas A, Baragaño González M, et al. Linfocitos intraepiteliales en la enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 224-32.

# Un programa de intervención nutricional y actividad física de seis meses produce efectos positivos sobre la composición corporal de adolescentes escolarizados\*

\*\*F.B. Ortega Porcel<sup>1,3</sup>, P. Chillón Garzón<sup>1</sup>, J. Ruiz Ruiz<sup>1,3</sup>, M. Delgado Fernández<sup>1</sup>, L.A. Moreno Aznar<sup>2</sup>, M.J. Castillo Garzón<sup>3</sup>, A. Gutiérrez Sainz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Educación Física y Deportiva. Facultad de Ciencias de la Actividad Física y el Deporte. Universidad de Granada. <sup>2</sup>Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza.

<sup>3</sup>Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

## RESUMEN

**Introducción.** La prevalencia de obesidad y sobrepeso infantil está mostrando un importante aumento a nivel mundial, particularmente en los países desarrollados. Se precisan actuaciones educativas inmediatas para frenar esta situación.

**Objetivo.** Evaluar los efectos de un programa educativo de intervención nutricional y de actividad física sobre el porcentaje graso y distribución de grasa corporal en adolescentes escolarizados.

**Método.** Se aplicó durante 6 meses un programa de intervención nutricional y de actividad física sobre un grupo de 24 adolescentes (12 mujeres y 12 varones), grupo experimental (GE). El grupo control (GC) estuvo compuesto por 13 mujeres y 9 varones. Se evaluaron diversas variables antropométricas antes y después de la intervención: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), % de masa grasa, masa libre de grasa, perímetro de cintura y ratio cintura/cadera.

**Resultados.** El % de masa grasa disminuyó significativamente en los niños del GE y aumentó en las niñas del GC tras la intervención. La *ratio* cintura/cadera disminuyó sig-

nificativamente en los niños de ambos grupos y sólo en las niñas del GE. Se observó un incremento de la masa libre de grasa en los varones pertenecientes al GE.

**Conclusiones.** La aplicación de un programa educativo de intervención nutricional y de actividad física aplicado desde el área de educación física en un grupo de adolescentes durante seis meses parece haber tenido un efecto positivo sobre la composición corporal, disminuyendo el porcentaje graso en los niños y evitando su aumento en las niñas.

**Palabras Clave:** Adolescentes; Nutrición; Actividad física; Porcentaje graso; Distribución de grasa corporal.

## ABSTRACT

**Background.** Prevalence of childhood obesity and overweight is increasing in developed countries. Interventions of different society institutions are required, being particularly relevant educational institutions.

**Aim.** To assess the effects of a nutritional and physical activity program on total and central body fat in school adolescents.

**Method.** 46 adolescents (14.17 ± 0.43 years old) participated in this study. An educative intervention has been applied in 24 adolescents (12 girls and 12 boys), experimental group (EG). The control group (CG) was composed by 22 subjects (13 girls and 9 boys). Weight, height, body mass index (BMI), percent body fatness, fat free mass waist circumference and waist-to-hip ratio were measured for this study.

**Results.** After intervention program, percent body fatness decreased in boys from EG and increased in girls from CG. Waist to hip ratio decreased in both groups in boys and only in girls from EG. An increasing in fat free mass was observed in boys from EG.

\*Proyecto financiado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y fondos FEDER-FSE (FIS nº 00/0015-03) Estudio AVENA.

\*\*Investigador en formación becado por el Consejo Superior de Deportes (09/UPB31/03).

*Correspondencia:* Francisco B. Ortega Porcel. Departamento de Fisiología Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 18071 Granada. E-mail: ortegaf@ugr.es  
*Recibido:* Mayo 2004

**Conclusions.** Results obtained in this study suggests that a 6 month nutritional and physical activity program might have a positive effect in body composition in adolescents.

**Key Words:** Adolescents; Nutrition; Physical activity; Body fat percentage; Body fat distribution.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de obesidad en la infancia y adolescencia está mostrando un importante aumento en nuestro país<sup>(1-3)</sup>, al igual que en otros países occidentales<sup>(4-8)</sup>. La obesidad está asociada a numerosos factores de riesgo para padecer enfermedad cardiovascular, como son: hiperlipidemia, hiperinsulinemia, hipertensión, diabetes mellitus y aterosclerosis<sup>(9-12)</sup>.

Debido a su importancia para la salud, la composición corporal ha sido comúnmente evaluada en estudios epidemiológicos y clínicos. Para la determinación de la composición corporal se están utilizando diversas técnicas como DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*), resonancia magnética, etc. Sin embargo, la antropometría se ha convertido en el método más utilizado debido a que es portátil, no invasivo y barato. Además, ha mostrado ser un método preciso y útil en estudios de campo<sup>(13)</sup>, tanto para la determinación de la cantidad de grasa total como para la distribución de la grasa corporal<sup>(14-15)</sup>.

La distribución de la grasa corporal tiene una especial relevancia. Un excesivo acúmulo de masa grasa en las zonas centrales está asociada a enfermedades cardiovasculares tanto en adultos<sup>(10,16)</sup> como en niños y adolescentes<sup>(17-20)</sup>.

Conscientes de la alarmante situación que presentan los adolescentes de nuestro país<sup>(3,21,22)</sup> y siguiendo la línea de acción marcada en otros países<sup>(6-19)</sup>, parece necesaria la intervención desde diferentes ámbitos institucionales. En otros países, las instituciones educativas han adquirido un papel determinante en la prevención de la obesidad y la mejora de la salud cardiovascular de niños y adolescentes<sup>(23)</sup>.

Aunque hay numerosos estudios científicos que evalúan los efectos de un programa de intervención nutricional sobre diferentes indicadores de salud<sup>(para revisión ver 24,25)</sup>, desde nuestro conocimiento no se han analizado en profundidad los efectos combinados de un programa de intervención nutricional y actividad física sobre la cantidad de grasa total y la distribución de la grasa corporal en adolescentes. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de un programa educativo de intervención nutricional y de actividad física sobre la grasa corporal y distribución de la grasa en adolescentes escolarizados.

## MÉTODOS

### Sujetos

Un total de 58 adolescentes escolarizados en un instituto de enseñanza secundaria obligatoria (ESO) de la provincia de Granada participaron en el estudio, previa autorización por escrito de sus padres o tutores. Los sujetos cursaban tercero de ESO (14,17 ± 0,43 años) y su desarrollo madurativo expresado en estadios de Tanner público fue de 4 (60%) y 5 (71,4%) para niñas y niños, respectivamente, y Tanner mamario de 4 (68%) en el caso de las niñas. Las características de los sujetos se presenta en la tabla 1.

Los cálculos estadísticos se realizaron con medias TRIMMED o muestras cortadas por las dos colas, eliminando del estudio los valores extremos y obteniéndose un tamaño de muestra final de 46 sujetos.

### Diseño experimental

Se trata de un diseño cuasi-experimental intragrupo e intergrupo, en el cual se escogieron dos grupos naturales correspondientes a dos grupos de 3º de ESO. Por el tipo de diseño, existen limitaciones inherentes en cuanto a aleatoriedad y heterogeneidad inicial de la muestra, contextualizada en la realidad de un centro educativo en el que no existe control absoluto de estas variables. A un grupo se le aplicó un programa de intervención focalizado en la mejora de los hábitos nutricionales y fomento de la práctica físico-deportiva durante 6 meses, mediante programación transversal educativa en los contenidos de la asignatura de educación física. Este grupo constituyó el grupo experimental (GE) (n=24; 12 niños y 12 niñas). El grupo control (GC) (n=22; 9 varones y 13 mujeres) recibió clase con total normalidad.

Por lo tanto, se trata de un estudio longitudinal (pre – post) donde se evaluaron los efectos de un programa educativo de intervención nutricional y de actividad física sobre la composición corporal en dos grupos de adolescentes.

### Intervención educativa sobre aspectos nutricionales y práctica de actividad físico-deportiva

El programa de intervención educativa fue desarrollado desde el área de educación física, y tuvo una duración total de 6 meses.

Los objetivos propuestos para el área nutricional fueron: a) consolidar hábitos alimenticios, relacionándolos con la práctica de actividad física saludable y con la vida cotidiana; b) desarrollar de forma autónoma los aprendizajes adquiridos sobre hábitos de alimentación, siendo el fin último de ambos objetivos la mejora de la salud de los adolescentes y crear las bases para un estilo de vida saludable en la edad adulta.

Para ello, algunas de las tareas específicas llevadas a cabo fueron:

– Sesión práctica de baloncesto basada en el juego, donde los equipos representaban los diferentes nutrien-

tes básicos de los alimentos: proteínas, grasas e hidratos de carbono. Se resaltaban las consecuencias para la salud que tendría la “victoria” de unos u otros nutrientes en la dieta real.

– Organización del “desayuno andaluz” con motivo de la celebración del Día de Andalucía. El GE se ocupó de la organización y elaboración del desayuno andaluz. El desayuno andaluz contiene alimentos mediterráneos como aceite de oliva virgen, miel de caña, tomates *cherrys*, pan y leche.

– Realización de póster en colaboración con el Departamento de Plástica sobre contenidos alimenticios: dieta sana, nutrientes básicos, alimentos a evitar, etc.

– Control de la ingesta alimenticia en el desayuno y a media mañana (en el recreo) mediante una planilla semanal. Los alumnos recibían *feedback* mediante un informe semanal sobre sus hábitos alimentarios en el desayuno y media mañana orientando a la mejora de las conductas alimentarias. Este ciclo semanal se repitió sucesivamente durante el periodo de intervención.

Paralelamente, se controló la práctica de actividad físico-deportiva extraescolar del alumnado en la misma planilla semanal. Se reorientó de forma individualizada la práctica de actividad físico-deportiva fundamentando los beneficios sobre la salud e incentivando la participación física y activa del alumnado en las sesiones de educación física escolares y extraescolares.

### Mediciones antropométricas y estimación de la composición corporal

Las mediciones antropométricas se llevaron a cabo por investigadores experimentados que han participado previamente en estudios poblacionales<sup>(26-27)</sup>. Para la evolución de los parámetros antropométricos se escogió aleatoriamente el hemicuerpo izquierdo siguiendo el protocolo más común para la población infantil en Europa<sup>(28)</sup>.

Parámetros evaluados:

1. *Masa corporal* (báscula modelo Seca 714 con precisión de 100 g y un rango 0,1-130 kg).

2. La *talla* (tallímetro incorporado a la báscula modelo Seca 714, rango 60 – 200 cm).

3. Cuatro *pliegues cutáneos* (tricipital, bicipital, subescapular, suprailíaco) mediante un plicómetro de compás modelo Holtain con presión constante de 10 g/mm<sup>2</sup> de superficie de contacto (rango 0 – 40 mm).

4. Dos *perímetros corporales* (cintura y cadera) mediante una cinta métrica de material inextensible (rango 0-150 cm).

A partir de estas medidas antropométricas se calculó:

1. *Índice de masa corporal* (IMC, kg/m<sup>2</sup>).

2. *Porcentaje graso*. Para estimación de la densidad corporal se utilizaron las fórmulas propuestas por Brook en 1971 para ambos sexos<sup>(29)</sup>. El porcentaje graso se halló me-

dante la ecuación descrita por Weststrate y Deurenberg's en 1989<sup>(30)</sup>, que tiene en cuenta el factor edad.

$$\text{Niños - Densidad corporal} = 1,1690 - 0,0788 \times (\text{Log } \sum 4 \text{ pliegues}^a)$$

$$\text{Niñas - Densidad corporal} = 1,2063 - 0,0999 \times (\text{Log } \sum 4 \text{ pliegues}^a)$$

a = pliegue bicipital + pliegue tricipital + pliegue subescapular + pliegue suprailíaco

$$\text{Grasa corporal (\%)} = [562 - 4,2 \times (\text{Edad} - 2)] / \text{densidad} - [525 - 4,7 \times (\text{Edad} - 2)]$$

3. *Masa libre de grasa (kg)*. Se calcula a partir de la masa corporal y el porcentaje graso.

$$\text{Masa libre de grasa (kg)} = \text{peso total} - [(\% \text{ graso} \times \text{peso total}) / 100]$$

Para el análisis de la distribución de grasa corporal se utilizaron dos índices: a) el perímetro de cintura; b) la *ratio* cintura/cadera.

### Análisis estadístico

Los cálculos estadísticos se realizaron con medias TRIM-MED o muestras cortadas por las dos colas, eliminando del estudio los valores extremos. Se determinó la distribución de las variables, con el objetivo de aplicar en el análisis comparativo las pruebas oportunas. En aquellos casos en los que el test de normalidad aplicado (Shapiro-Wilk) determinó la no normalidad de la variable (nivel de significación  $p \leq 0,1$ ), se utilizaron las pruebas no paramétricas de Wilcoxon para muestras apareadas (Mann-Whitney en SPSS), mientras que en los casos en que el test informó de que la variable procedía de una variable aleatoria normal se utilizó la prueba T-Student para muestras apareadas. Para el análisis inter-grupos, se siguió el mismo procedimiento pero con pruebas para muestras independientes. Para todo el análisis inferencial el error alfa se fijó en 0,05. Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS v11,5 para Windows.

### RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características iniciales de los sujetos agrupados por géneros. Se observa cómo el porcentaje graso fue superior y la masa libre de grasa, inferior en las niñas que en los niños ( $p \leq 0,001$  en ambos casos). No hubo diferencias en el perímetro de cintura entre ambos sexos.

Utilizando el Log  $\sum$  4 pliegues como índice de estimación de la cantidad de masa grasa total, los datos obtenidos en el presente estudio mostraron un descenso importante del porcentaje de grasa corporal en los niños del GE

**TABLA 1.** Características antropométricas de niños y niñas previas a la intervención educativa sobre aspectos nutricionales y de actividad física.

|                           | Niñas (N=25 ) | Niños (N=21 ) | P =     |
|---------------------------|---------------|---------------|---------|
|                           | Media (DT)    | Media (DT)    |         |
| Edad (años)               | 14,20 (5,24)  | 14,14 (9,14)  | NS      |
| Tanner púbico (estadíos)  | 4 (60,0%)     | 5 (71,4%)     | 0,005*  |
| Tanner mamario (estadíos) | 4 (68%)       | -             | -       |
| Peso (kg)                 | 56,24 (5,24)  | 60,23 (9,14)  | NS      |
| Altura (m)                | 1,59 (0,63)   | 1,68 (0,94)   | 0,001** |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )  | 22,10 (2,20)  | 21,08 (2,28)  | NS      |
| % Grasa corporal          | 28,47 (4,66)  | 22,11 (5,44)  | 0,000** |
| Masa libre de grasa (kg)  | 40,25 (2,69)  | 46,66 (5,75)  | 0,000** |
| Ratio cintura / cadera    | 0,74 (0,05)   | 0,84 (0,05)   | 0,000** |
| Perímetro de cintura (cm) | 70,21 (5,13)  | 72,52 (5,98)  | NS      |

DT = desviación típica; NS = No significativo ( $P > 0,05$ ); \* = Muy significativo ( $P \leq 0,01$ ); \*\* = Altamente significativo ( $P \leq 0,001$ ).

**TABLA 2.** Índices antropométricos de obesidad y distribución de grasa corporal, antes y después de la intervención en los niños.

| Niños (N=21)              | Grupo experimental (N=12) |                  |         | Grupo control (N=9) |                 |         |
|---------------------------|---------------------------|------------------|---------|---------------------|-----------------|---------|
|                           | PreI                      | PostI            | P=      | PreI                | PostI           | P=      |
|                           | Media (RI)                | Media (RI)       |         | Media (RI)          | Media (RI)      |         |
| Peso (kg)                 | 60,42<br>(18,68)          | 62,24<br>(18,30) | 0,001** | 60,00<br>(6,70)     | 60,74<br>(7,60) | NS      |
| Altura (m)                | 1,67<br>(9,07)            | 1,70<br>(11,10)  | 0,000** | 1,71<br>(9,60)      | 1,73<br>(10,00) | 0,001** |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )  | 21,54<br>(4,97)           | 21,38<br>(4,24)  | NS      | 20,47<br>(1,75)     | 20,21<br>(1,92) | NS      |
| % Grasa corporal          | 24,57<br>(8,91)           | (7,83)           | 0,000** | 18,84<br>(7,74)     | 19,39<br>(8,55) | NS      |
| Masa libre de grasa (kg)  | 45,28<br>(9,42)           | 48,31<br>(11,90) | 0,000** | 48,49<br>(5,96)     | 48,62<br>(7,93) | NS      |
| Ratio cintura / cadera    | 0,86<br>(0,06)            | 0,79<br>(0,06)   | 0,006*  | 0,82<br>(0,04)      | 0,77<br>(0,03)  | 0,001** |
| Perímetro de cintura (cm) | 73,33<br>(10,25)          | 74,33<br>(11,00) | NS      | 71,44<br>(10,00)    | 71,89<br>(6,00) | NS      |

PreI= Pre-intervención; PostI= Post-intervención; RI= Rango Intercuartílico; NS= No significativo ( $P > 0,05$ ); \* = Muy significativo ( $P \leq 0,01$ ); \*\* = Altamente significativo ( $P \leq 0,001$ ).

y sin cambios significativos en el GC (Tabla 2). En el caso de las niñas, el porcentaje graso permaneció constante en el GE, pero se incrementó en el GC (Tabla 3).

Respecto a la distribución de la grasa corporal, no se observaron cambios significativos entre el GC y el GE en el pe-

rímetro de cintura para ambos sexos. La *ratio* cintura/cadera disminuyó en ambos grupos en el caso de los niños y sólo en el GE en el caso de las niñas (Tablas 2 y 3).

Tras la intervención educativa, los niños del GE mostraron un incremento de la masa libre de grasa (Tabla 2).



TABLA 3. Índices antropométricos de obesidad y distribución de grasa corporal, antes y después de la intervención en las niñas.

| Niñas (N=25)              | Grupo experimental<br>(N=12) |                        |          | Grupo control<br>(N=13) |                        |          |
|---------------------------|------------------------------|------------------------|----------|-------------------------|------------------------|----------|
|                           | PreI<br>Media<br>(RI)        | PostI<br>Media<br>(RI) | P=       | PreI<br>Media<br>(RI)   | PostI<br>Media<br>(RI) | P=       |
| Peso (kg)                 | 56,22<br>(8,70)              | 56,85<br>(7,45)        | NS       | 56,25<br>(7,95)         | 58,12<br>(8,85)        | 0,013*   |
| Altura (m)                | 1,60<br>(7,25)               | 1,61<br>(7,32)         | 0,000*** | 1,59<br>(9,30)          | 1,60<br>(9,40)         | 0,000*** |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )  | 21,95<br>(2,89)              | 21,82<br>(3,41)        | NS       | 22,25<br>(2,16)         | 22,66<br>(1,77)        | NS       |
| % Grasa corporal          | 29,66<br>(10,30)             | 30,88<br>(9,32)        | NS       | 27,28<br>(5,68)         | 29,82<br>(9,21)        | 0,001*** |
| Masa libre de grasa (kg)  | 39,29<br>(3,48)              | 39,06<br>(3,87)        | NS       | 41,20<br>(4,55)         | 41,07<br>(2,48)        | NS       |
| Ratio cintura / cadera    | 0,77<br>(0,07)               | 0,74<br>(0,05)         | 0,005**  | 0,72<br>(0,05)          | 0,73<br>(10)           | NS       |
| Perímetro de cintura (cm) | 71,00<br>(8,50)              | 70,92<br>(10,25)       | NS       | 69,42<br>(5,75)         | 71,92<br>(9,25)        | NS       |

PreI= Pre-intervención; PostI= Post-intervención; RI= Rango Intercuartílico; NS= No significativo ( $P > 0,05$ );  
 \*= Significativo ( $P \leq 0,05$ ); \*\*= Muy significativo ( $P \leq 0,01$ ); \*\*\*= Altamente significativo ( $P \leq 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

En el estudio de la composición corporal a través de mediciones antropométricas, es de vital importancia la elección de los índices o parámetros adecuados en cada situación<sup>(31)</sup>. En este sentido, para la evaluación del sobrepeso y la obesidad, han sido propuestas diversas medidas e índices antropométricos, de entre las cuales el IMC ha sido el más utilizado. Los pliegues cutáneos tricípital, subescapular, suprailíaco y el Log  $\Sigma$  4 pliegues (bicipital + tricípital + subescapular + suprailíaco), también han sido ampliamente citados en la literatura científica. Sarría y cols. (1998)<sup>(32)</sup> comprobaron la validez y fiabilidad de estas medidas antropométricas utilizando densitometría subacuática, y afirmaron que el Log  $\Sigma$  4 pliegues parece ser uno de los índices antropométricos más precisos para la estimación del tejido adiposo total en la actualidad. Para todas las edades y especialmente en el periodo de la adolescencia, la sensibilidad y especificidad del Log  $\Sigma$  4 pliegues superan la del IMC<sup>(2,32,33)</sup>. En el caso de la distribución de grasa corporal, concretamente la deposición de tejido graso en las áreas centrales, algunos de los índices utilizados son: perímetro de

cintura, *ratio* cintura/cadera, *ratio* cintura/altura, *ratio* subescapular/tríceps, *ratio* (subescapular + suprailíaco)/tríceps. La *ratio* cintura/cadera ha sido el índice más común en la evaluación de la obesidad central, sin embargo, la mayoría de estudios recientes parecen estar de acuerdo en que el perímetro de cintura<sup>(34-40)</sup> es uno de los índices más precisos y fiables para evaluar la distribución de grasa corporal. Por todo ello, en el presente estudio se dedica especial atención a los resultados procedentes del porcentaje graso estimado a partir del Log  $\Sigma$  4 pliegues para informar sobre la cantidad de grasa total y del perímetro de cintura para la cantidad de grasa central.

### Cantidad de grasa total

Los resultados obtenidos en relación con la cantidad de grasa corporal total de las niñas tras la intervención educativa parecen indicar que, si bien no se consiguió una disminución significativa de la grasa en el GE, sí se evitó el aumento de grasa corporal que sufrió el GC. Similares resultados se obtuvieron en un estudio prospectivo llevado a cabo por McMurray y cols. (2002)<sup>(11)</sup>, en el cual el gru-

po que no recibió un programa educativo nutricional y de práctica de actividad física aumentó su grasa corporal significativamente con respecto al grupo experimental. Holscher (2002)<sup>(24)</sup> realizó una revisión acerca de estudios sobre intervenciones nutricionales llevadas a cabo en contexto escolar y sus efectos sobre parámetros antropométricos. De todos los estudios revisados, sólo en uno se obtuvieron mejoras significativas en la composición corporal, manifestado en la reducción del índice de Rohrer<sup>(41)</sup>. En el resto hubo un mantenimiento del peso corporal tras la intervención. Por otro lado, si observamos la importante disminución del porcentaje graso ( $p \leq 0,001$ ) producida en los adolescentes masculinos que participaron en el presente estudio, podemos afirmar que nos encontramos ante uno de los resultados más esperanzadores encontrados en la literatura. Sin embargo, es necesario albergar la posibilidad de que la ausencia de índices precisos y sensibles en la mayoría de los estudios, como el porcentaje graso estimado a partir del Log  $\Sigma 4$  pliegues, sea la causa de otros resultados menos optimistas. Un ejemplo de ello serían los resultados obtenidos en el presente estudio. Si sólo se hubiera analizado el IMC, se habría concluido con que no existió ningún cambio saludable tras la intervención. Por otra parte, si el parámetro antropométrico de referencia hubiera sido el peso corporal, también hubiera llevado a error, ya que en el caso de los varones del GE, por ejemplo, el incremento de masa corporal experimentado se acompañó de un aumento en la masa libre de grasa y disminución del porcentaje graso, ambas cosas muy recomendables para la salud del adolescente.

### Distribución de la grasa corporal

Se sabe que el perímetro de cintura aumenta en la infancia y la adolescencia debido, en parte, al desarrollo físico que se produce en estas edades<sup>(42)</sup>. Por ello, quizá sería arriesgado esperar una reducción de este parámetro tras una intervención de 6 meses. Plantear como objetivo orientado a la salud el mantenimiento de este índice, podría ser una decisión más razonable. Los resultados de este estudio no muestran cambios en el perímetro de cintura ni en los niños ni en las niñas de ambos grupos. Sin embargo, tanto en los niños de ambos grupos como en las niñas del GE, se observó una disminución de la ratio cintura / cadera tras la intervención, probablemente influenciada por el incremento significativo del perímetro de cadera ( $p \leq 0,001$  niños de ambos grupos y  $p \leq 0,05$  niñas de ambos grupos), que a su vez puede deberse al crecimiento óseo de la pelvis que se produce durante la pubertad en ambos sexos.

La gravedad real del problema recae en que aquellos adolescentes que muestren sobrepeso en las edades comprendidas entre 13 y 15 años, poseen un alto riesgo de sufrir sobrepeso u obesidad en la vida adulta<sup>(43)</sup>. Estudios longitudinales han establecido una asociación directa entre la cantidad de grasa corporal que se posee durante la infancia

o adolescencia y la presentación de diversos factores de riesgo cardiovascular como hiperlipidemia, hipertensión e hipercolesterolemia en la edad adulta<sup>(44,45)</sup>

Son necesarios más estudios para verificar los efectos de un programa de intervención más prolongado sobre un número mayor de sujetos. Particular interés tendría examinar si el origen de los cambios antropométricos procede en parte de la modificación de hábitos alimentarios, del aumento de práctica de actividad físico-deportiva o de ambas simultáneamente, incentivados por el programa de intervención o, por el contrario, pueda deberse al propio desarrollo madurativo de los adolescentes.

### CONCLUSIONES

De los datos obtenidos en el presente estudio, se puede concluir afirmando que un programa educativo de intervención nutricional y de actividad física aplicado desde el área de educación física en un grupo de adolescentes durante seis meses parece haber tenido un efecto positivo sobre la composición corporal, disminuyendo el porcentaje graso en los niños y evitando su aumento en las niñas. Sin embargo, dicha intervención no tuvo influencia sobre la grasa depositada en áreas centrales, según informan los índices utilizados en este estudio.

### AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer al equipo de investigación del estudio AVENA, de Granada, su amable y desinteresada participación en este estudio y al alumnado del IES Aricel, de Albolote (Granada), por su actitud favorable en todo momento.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno LA, Sarría A, Fleta J, Rodríguez G, Bueno M. Trends in body mass index and overweight prevalence among children and adolescents in the region of Aragón (Spain) from 1985 to 1995. *Int J Obes* 2000; 24: 925-31.
2. Moreno LA, Fleta J, Sarría A, Rodríguez G, Bueno M. Secular increases in body fat percentage in male children of Zaragoza, Spain, 1980-1995. *Prev Med* 2001; 33: 357-63.
3. Moreno LA and the AVENA group. The obesity epidemic in European adolescents: Results from The AVENA multicenter survey (abstract). *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 351.
4. Bundred P, Kitchiner D, Buchan I. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based series of cross sectional studies. *BMJ* 2001; 322: 1-4.
5. Fredriks AM, Buuren S van, Wit JM, Verloove-Vanhorick SP. Body index measurements in 1996-7 compared with 1980. *Arch Dis Child* 2000; 82: 107-12.
6. Eckel RN, Krauss RM. American Heart Association Call to Action: obesity as a risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998; 97: 2099-100.
7. Sorof J, Daniels S. Obesity Hypertension in Children. A Problem of Epidemic Proportions. *Hypertension* 2002; 40: 441-7.

8. Organización Mundial para la Salud. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997. Geneva\_ WHO, 1998, (WHO/NUT/98.1).
9. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa heart study. *New Engl J Med* 1998; 338: 165-6.
10. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
11. McMurray R, Harrel J, Bangdiwala S, Bradley C, Deng S, Levine A. A School-based Intervention Can Reduce Body Fat and Blood Pressure in Young Adolescents. *J Adolesc Health* 2002; 31: 125-32.
12. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Children. *Circulation* 2003; 107: 1448-53.
13. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann NY Acad Sci* 2000; 904: 317-26.
14. Goran MI, Gower BA, Treuth M, Nagy TR. Prediction of intra-abdominal and subcutaneous abdominal adipose tissue in healthy pre-pubertal children. *Int J Obes* 1998; 22: 549-58.
15. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Sarria A, Bueno M. Indices of body fat distribution in Spanish children aged 4.0 to 14.9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 175-81.
16. Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T. Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in Japanese men and women. *Int J Obes* 2003; 27: 610-6.
17. Lenthe Van FJ, Mechelen Van W, Kemper HCG, Twisk JWR. Association of a central pattern of body fat with blood pressure and lipoproteins from adolescence into adulthood. The Amsterdam Growth and Health Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 686-93.
18. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999; 99: 541-5.
19. Kavey R-EW, 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.
20. Tulloch-Reid MK, Williams DE, Looker HC, Hanson RL, Knowler WC. Do Measures of Body Fat Distribution Provide Information on the Risk of Type 2 Diabetes in Addition to Measures of General Obesity?: Comparison of anthropometric predictors of type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes Care* 2003; 26: 2556-61.
21. Castillo MJ, Cano MD, Ruiz JR, Arellano F and the AVENA group. Lipid profile of cardiovascular risk in adolescence (abstract). *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 344.
22. Mesa JL, Ruiz JR, Cano MD, González-Gross M, Medina S, Moreno LA, et al. Simple physical assessment for lipid disturbances screening in adolescents: the AVENA study (abstract). *Ann Nutr Metab* 2003; 47: 393.
23. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular Health in Childhood. *Circulation* 2002; 106: 143-60.
24. Hoelscher DM. Designing effective nutrition interventions for adolescents. *J Am Diet Assoc* 2002; 102: S52-63.
25. Kahn EB, Ramsey LT, Brownson, RC, Heath GW, Howze EH, Powell KE, et al. The effectiveness of interventions to increase physical activity. A systematic review. *Prev Med* 2002; 22: S73-107.
26. González-Gross M, Castillo MJ, Moreno L, Nova E, González-Lamuño D, Pérez-Llamas F, et al. Alimentación y Valoración del Estado Nutricional de los Adolescentes Españoles (proyecto AVENA). Evaluación de riesgos y propuestas de intervención. I. Descripción metodológica del proyecto. *Nutr Hosp* 2003; 18: 15-27.
27. Moreno LA, Joyanes M, Mesana MI, González-Gross M, Gil CM, Sarria A, et al. Harmonization of anthropometric measurements for a multicenter nutrition survey in Spanish adolescents. *Nutrition* 2003; 19: 481-6.
28. Moreno LA, Rodríguez G, Guillén J, Rabanaque MJ, León JF, Ariño A. Anthropometric measurements in both sides of the body in the assessment of nutritional status in prepubertal children. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1208-15.
29. Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child* 1971; 46: 182-4.
30. Weststrate JA, Deurenberg's P. Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1104-15.
31. Ortega FB, Chillón P, Ruiz JR, Castillo MJ, Gutiérrez A. Sensibilidad de índices antropométricos en el análisis de composición corporal y en la evaluación de intervención nutricional en secundaria. II Congreso mundial de ciencias de la actividad física y el deporte. Granada (España) 2003.
32. Sarria A, García-Llop LA, Moreno, LA, Fleta J, Morellón MP, Bueno M. Skinfold thickness measurements are better predictors of body fat percentage than body mass index in male Spanish children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 573-6.
33. Movsesyan L, Tanko LB, Larsen PJ, Christiansen C, Svendsen OL. Variations in percentage of body fat within different BMI groups in young, middle-aged and old women. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23: 130-3.
34. Taylor R, Jones I, Williams S, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the cronicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 490-5.
35. Daniels SR, Khoury P, Morrison J. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1179-84.
36. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res* 2001; 9: 179-87.
37. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CD, Kostense PJ, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1192-7.

38. Sonmez K, Akcakoyun M, Akcay A, Demir D, Durán NE, Gencbay M, et al. Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (body mass index, waist circumference or waist-hip ratio). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 341-6.
39. McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ* 2003; 326: 624-8.
40. Freedman D, Serdula M, Srinivasan S, Berenson G. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 308-17.
41. Chang FT, Hu SH, Wang RS. The effectiveness of dietary instruction in obese school children of southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 1998; 14: 528-35.
42. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Rodríguez G, Sarría A, Bueno M. Waist circumference values in Spanish children-Gender related differences. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 429-33.
43. Plourde G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC Fam Pract* 2002; 3: 18-32.
44. Boreham C, Twisk J, Murray L, Savage M, Strain JJ, Gran G. Fitness, fatness, and coronary Herat disease risk in adolescents: the Northern Ireland Young Hearts Projects. *Med Sci Sport Exerc* 2001; 33: 270-4.
45. Twisk JWR, Kemper HCG, Mechelen W. Prediction of cardiovascular disease risk factors later in life by physical activity and physical fitness in youth: general comments and conclusions. In *J Sports Med* 2002; 23: S44-9.

# Meconio y exposición prenatal a neurotóxicos

J.A. Ortega García, D. Carrizo Gallardo<sup>1</sup>, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián, J.O. Grimalt<sup>1</sup>

Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Pediatric Environmental Health Speciality Unit (PEHSU). Hospital Materno Infantil Universitario La Fe. Valencia. <sup>1</sup>Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Department of Environmental Chemistry. Institute of Chemical and Environmental Research. Barcelona

## RESUMEN

**Introducción.** La ubicuidad con la que se encuentran la mayoría de las sustancias neurotóxicas en el medio ambiente implica a los pediatras en la necesidad de desarrollar métodos para medir la magnitud de la exposición durante los periodos vulnerables del desarrollo. Una forma útil de abordar este problema consiste en analizar muestras biológicas que acumulen las sustancias neurotóxicas o sus metabolitos durante el periodo fetal.

**Método.** Revisión bibliográfica sistemática de los últimos 20 años obtenida principalmente de Medline Science Citation Index y Embase sobre los estudios con meconio como matriz de exposición prenatal a sustancias neurotóxicas. El perfil de búsqueda utilizado fue: *meconium, prenatal exposure, biological markers, matrices, environmental pollutants, nervous system poisonings, neurotoxicity syndromes*. Hemos seleccionado los trabajos más importantes y de sus referencias se han obtenido los más relevantes de los años previos a la búsqueda.

**Resultados.** Tradicionalmente, los esfuerzos para determinar la exposición fetal se han centrado en el análisis de sangre del cordón u orina de la madre o el neonato. El meconio es fácilmente disponible, es inerte, acumula los neurotóxicos y/o sus metabolitos desde la semana 12 de gestación donde quedan “fossilizados” hasta el nacimiento. Puede constituir un instrumento muy importante para investigar la exposición fetal a los distintos contaminantes ambientales y, en particular, a los neurotóxicos.

*Correspondencia:* Juan Antonio Ortega García. Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. Pediatric Environmental Health Speciality Unit (PEHSU). Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe. Planta 11 (maternal). Avda. Campanar 21. 46009 Valencia  
E-mail: ortega@pehsu.org  
*Recibido:* Enero 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(4):291-296

## Conclusiones

1. Las exposiciones fetales a los distintos neurotóxicos estudiados a través de sangre materna, de cordón, pelo, uña, placenta y orina, parecen ser menos predictivas sobre los efectos neurológicos que las mediciones de los mismos realizadas en meconio. Son necesarios más estudios en este campo.

2. Implementar y desarrollar la medida en meconio de una amplia gama de sustancias neurotóxicas ayudará en la práctica pediátrica a una intervención e identificación temprana mostrando las exposiciones que puedan provocar daño y facilitando el desarrollo de medidas preventivas y rehabilitadoras.

**Palabras Clave:** Meconio; Exposición prenatal; Marcadores biológicos; Matrices; Contaminantes ambientales; Intoxicaciones del sistema nervioso central; Neurotoxicología.

## ABSTRACT

**Background.** The environmental ubiquity of most neurotoxicants implies the pediatricians in the development of methods for exposure measurement during the vulnerable periods of development. The analysis of biological samples able to accumulate the neurotoxicant substances or its metabolites during the fetal period is a useful approach to fulfil this objective.

**Material and methods.** A systematic literature review of the last 20 years in Medline, Science Citation Index and Embase on the studies with meconium like womb of prenatal exposure to neurotoxicants has been undertaken. The search profile was: “meconium”, “prenatal exposure”, “biological markers”, “matrices”, “environmental pollutants”, “nervous system poisonings”, “neurotoxicity syndromes”. We selected the most relevant articles and retrieved more from their references.

**Results.** Traditionally, the efforts to determine the fetal exposure have been centered in the analysis of cord blood, urinates of the mother or of the neonato. Meconium is ea-

sily available, inert, accumulates the neurotoxicants and/or its metabolitos from week 12 of gestation where they are "fossilized" until the birth. It can constitute a very important instrument for the investigation of the fetal exposure to the different environmental pollutants and in particular to neurotoxicants.

#### Conclusions.

1. Foetal exposure to different neurotoxicants monitored from maternal blood, cord blood, hair, fingernail, placenta and urinates seem to be less predictive for neurological effects than meconium. However, more studies are needed to confirm this hypothesis.

2. Implementation and measurement in meconium of a wide range of neurotoxic substances will be of help in the pediatric practice for intervention and early identification as it will reveal harmful exposures and facilitate the implementation of preventive measures.

*Key Words:* Meconium; Prenatal exposure; Biological markers; Matrices; Environmental pollutants; Nervous system poisonings; Neurotoxicity syndromes.

## INTRODUCCIÓN

Los pediatras diagnosticamos a pacientes con patologías neurológicas (cognitivas, conductuales, motoras, sensoriales y malformativas). Determinar sus causas es, con frecuencia, extremadamente difícil<sup>(1)</sup>. Como en otras patologías, estas enfermedades son claramente el resultado de interacciones complejas entre factores ambientales (físicos, químicos, biológicos, psicológicos y sociales) y genéticos durante los periodos vulnerables del desarrollo<sup>(2,3)</sup>. Los factores de riesgo implicados en su etiopatogenia incluyen la exposición prenatal a monóxido de carbono, pesticidas, metales pesados, alcohol, tabaco...

Los neurotóxicos no son simplemente una amenaza potencial para los niños pues a veces los efectos adversos aparecen con exposiciones a niveles actualmente aceptados como seguros. La ubicuidad en la que se encuentran estas sustancias en el medio ambiente requiere la necesidad de desarrollar métodos para medir la magnitud de la exposición. Una forma útil de abordar este problema consiste en analizar muestras biológicas que acumulen las sustancias neurotóxicas o sus metabolitos durante el período fetal (Tabla 1)<sup>(4)</sup>.

El meconio, además de su utilidad e importancia en el diagnóstico de determinadas patologías pediátricas (fibrosis quística, íleo meconial, atresia o estenosis ileal, atresia colónica, enfermedad de Hirschprung o síndrome de meconio espeso...) por su carácter de depósito acumulativo durante el embarazo, puede constituir un instrumento muy importante para investigar la exposición fetal a los neurotóxicos<sup>(5)</sup>.

En el estudio de cohortes INMA (infancia y medio ambiente, <http://www.infanciaymedioambiente.org>)<sup>(6)</sup>, nuestros objetivos con meconio:

1. Buscan ampliar la lista de compuestos químicos que pueden ser detectados.

2. Intentan determinar la relación entre la exposición materna (determinada a través de cuestionarios o muestras biológicas de sangre/orina de la madre) y la cantidad de neurotóxicos o sus metabolitos encontrados en el meconio.

3. Intentan determinar la asociación entre los niveles de tóxico / metabolitos encontrados en el meconio con el desarrollo posterior de enfermedades neurológicas.

Pocos trabajos se han planteado en la actualidad estos objetivos. En el futuro, los pediatras podrán estudiar el meconio para determinar la naturaleza y extensión de la exposición de un niño a una amplia cantidad de neurotóxicos y predecir el impacto de estas exposiciones en los niños. Hoy ello ya se lleva a cabo con algunas drogas como el tabaco, cocaína u opiodes.

El proceso para desarrollar cualquier biomarcador comienza con la identificación de una sustancia química específica en un medio biológico concreto (Fig. 1)<sup>(7)</sup>. Hay limitaciones éticas y prácticas para obtener muestras biológicas adecuadas para el análisis de biomarcadores en las poblaciones humanas, especialmente en mujeres embarazadas, fetos y recién nacidos. La recogida y manejo de las muestras deben ser lo menos invasivas posible y en periodos concretos de tiempo. La obtención no debe ser costosa, y el tamaño de la muestra biológica tiene que ser lo suficientemente grande como para incrementar la sensibilidad del test.

## MECONIO

El meconio está constituido por las primeras deposiciones del recién nacido. Alrededor del 70% de los recién nacidos a término inician la expulsión en las primeras 12 h de vida; el 93% en las primeras 24 h y el 99,8% en el curso de las 48 h de vida<sup>(8)</sup>. Algunos niños en situaciones de estrés expulsan meconio al líquido amniótico antes de nacer, pero incluso en estos niños la mayoría del meconio permanece en el intestino. Tiene un aspecto verde-negruzco viscoso, y es muy pegajoso. El meconio está formado por agua, lípidos, proteínas, esteroides y precursores del colesterol, ácidos grasos libres entre otros productos derivados de la deglución del líquido amniótico, células epiteliales, bilis y secreciones intestinales<sup>(9-11)</sup>. Comienza a formarse y a acumularse a partir de la semana 13 de gestación. La defecación fetal de pequeñas cantidades de meconio con carácter fisiológico es común durante el segundo trimestre hasta la 34 semana de gestación<sup>(12,13)</sup>. Las principales ventajas del meconio como matriz biológica son las siguientes<sup>(14,15)</sup>: a) material de desecho fácilmente obtenible; b) muestra biológica de tamaño grande; c) acumulación desde el inicio del segundo trimestre; y d) metabólicamente inerte.

**TABLA 1.** Muestras biológicas apropiadas para medir biomarcadores de exposición prenatal<sup>(4)</sup>.

|                          | Ventajas   | Desventajas   |
|--------------------------|--|---|
| <b>Muestras maternas</b> |  |   |
| Orina                    | Muestra grande   | Requiere colaboración, posible contaminación  |
| Pelo                     | Puede indicar periodo de exposición  | Requiere cooperación y técnicas analíticas especiales                                   |
| Sangre                   | Puede usarse una batería de biomarcadores  | Invasiva, dolorosa  |
| Respiración              | Fácil de obtener, cantidades grandes   | Equipamiento especial, tecnología limitada, requiere cooperación                        |
| Saliva                   | Fácil de obtener   | Requiere colaboración, limitado tamaño de la muestra                                    |
| Transdérmica             | Fácil de obtener   | Equipamiento especial, tecnología limitada, requiere cooperación                        |
| <b>Muestras fetales</b>  |  |   |
| Sangre                   | Exposiciones recientes a la toma de muestras   | Tamaño limitado de la muestra, requiere colaboración, extremadamente invasiva           |
| Vellosidades coriónicas  | Medidas de exposiciones muy tempranas  | Tamaño limitado de la muestra, requiere colaboración, extremadamente invasiva           |
| Líquido amniótico        | A partir de la 18 semana   | Tamaño limitado de la muestra, requiere colaboración, extremadamente invasiva           |
| Líquido folicular        | Medida de exposición preconcepcional   | Tamaño limitado de la muestra, requiere colaboración, extremadamente invasiva           |
| <b>Recién nacido</b>     |  |   |
| Sangre de cordón         | Disponibles tamaño grande de muestra, pueden ser usadas baterías de biomarcadores          | Periodo corto, y a veces difícil de predecir, para tomar la muestra                     |
| Placenta                 | Muestra de gran tamaño y desechable  | Periodo corto, y a veces difícil de predecir, para tomar la muestra                     |
| Cordón umbilical         | Muestra de gran tamaño y desechable  | Periodo corto, y a veces difícil de predecir, para tomar la muestra                     |
| Líquido amniótico        | Muestra de gran tamaño y desechable  | Difícil de recoger, periodo corto, y a veces difícil de predecir, para tomar la muestra |
| Orina                    | Concentración de metabolitos, muestra de desecho   | Difícil de recoger y molesto para el niño   |
| Pelo                     | Puede indicar periodo de exposición  | Puede no estar disponible, puede no ser aceptado por los padres                         |
| Respiración              | Fácil de obtener   | Equipamiento especial, tecnología limitada  |
| Saliva                   | Fácil de obtener   | Tamaño limitado de la muestra   |
| Transdérmica             | Fácil de obtener   | Equipamiento especial, tecnología limitada  |
| Vérnix caseosa           | Fácil de obtener   | Tecnología limitada   |
| Meconio                  | Fácil de obtener, puede indicar periodo de exposición. Muestra de gran tamaño y desechable | No mide exposiciones antes del 2º trimestre   |

### MECONIO COMO TRANSPORTADOR DE SUSTANCIAS QUÍMICAS Y METABOLITOS

Los biomarcadores aparecen en el periodo de tiempo que abarca desde la exposición a la aparición de la enfermedad. Se dividen en tres categorías: biomarcadores de exposición, de efecto, y de susceptibilidad. Los primeros están más próximos a la exposición y los segundos, a la enfermedad clínica. A veces puede existir un fenómeno de

solapamiento. Los biomarcadores de susceptibilidad indican un incremento de la vulnerabilidad en algún punto de la trayectoria entre la exposición y la enfermedad clínica. Estos compuestos se encuentran en las muestras biológicas<sup>(4)</sup>.

En el meconio se han encontrado muchas sustancias químicas (Tabla 2)<sup>(16-31)</sup>. Tradicionalmente, los esfuerzos para determinar la exposición fetal se han centrado en el análisis

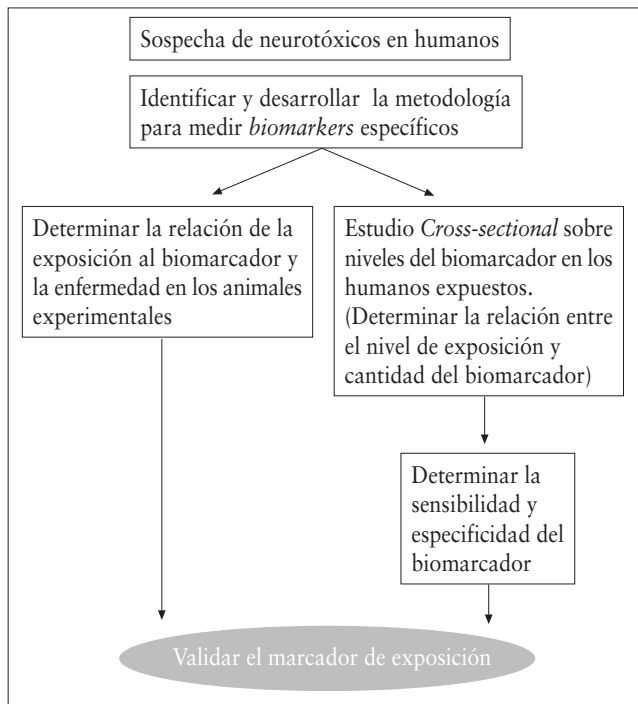


FIGURA 1. Pasos para la validación de biomarcadores<sup>(7)</sup>.

sis de sangre de cordón u orina de la madre o el neonato. Sin embargo, con frecuencia estas muestras reflejan exposiciones de sólo unos días previos al parto (por ejemplo, cotinina). La orina neonatal es difícil de recoger y la sangre de cordón sólo está disponible en los periodos concretos y pre-

cisos del parto, lo que hace difícil y costosa la infraestructura para su recogida.

Los neurotóxicos y sus metabolitos alcanzan el meconio por varias vías:

1. Difusión a través del transporte sanguíneo.
2. Deglución del líquido amniótico en aquellas sustancias excretadas por la piel, riñón y defecación fetal.
3. Excreción en el tracto intestinal a través de la bilis después de su metabolismo hepático u otras secreciones intestinales. Diversos estudios sugieren que el meconio es metabólicamente inerte; una vez que los tóxicos o metabolitos alcanzan el meconio permanecen “fosilizados”, permitiendo el estudio posterior<sup>(14,29)</sup>.

La recogida de meconio es fácil y constituye una forma de implicar en el estudio a los padres. Se puede recoger acumulativamente durante varios días. A partir de una misma muestra se pueden analizar múltiples sustancias químicas. Los estudios preliminares realizados con muestras recogidas en nuestra maternidad indican que con muy poca cantidad de material biológico, aproximadamente un gramo, se pueden obtener resultados de exposición. Estos datos sugieren que este tipo de muestra puede resultar de gran interés para detectar sustancias de exposición prenatal en comparación con otros tipos de muestras<sup>(32-35)</sup>.

## MECONIO COMO “DOSÍMETRO” DE EXPOSICIÓN O EFECTO

Después de establecer el método de medida del biomarcador en la matriz escogida, el siguiente paso consiste en de-

TABLA 2. Sustancias químicas que se han encontrado en el meconio<sup>(16-31)</sup>.

| Pesticidas                                    | Metales                   | PCBs                    | Medicamentos  | Drogas                                     |
|---|---------------------------|-------------------------|---|--|
| Lindane <sup>(16)</sup>                       | Plomo <sup>(18)</sup>     | PCBs <sup>(16)</sup>    | Antihistaminas <sup>(20)</sup> (Diphenhydramine, terfenadine, hydroxyzine, pormethazine)      | Metabolitos del Alcohol <sup>(22-26)</sup> |
| Pentachlorophenol <sup>(16)</sup>             | Mercurio <sup>(18)</sup>  | Aroclor <sup>(18)</sup> | Antidepresivos (sertraline) <sup>(20)</sup>   | Cotinina <sup>(16,24,27,28)</sup>          |
| Chlorpyrifos <sup>(16)</sup>                  | Cadmio <sup>(18,19)</sup> |                         | Anticonvulsionantes (beclamide) <sup>(21)</sup>   | Cannabinoides <sup>(16)</sup>              |
| Malathion <sup>(16)</sup>                     |                           |                         | Adrenérgicos (Tyramine) <sup>(20)</sup>   | Opiáceos <sup>(16,28)</sup>                |
| Chlordane <sup>(16)</sup>                     |                           |                         | Analgésicos (Meperidine, codeine, dextromethorphan) <sup>(20)</sup>                           | Cocaína <sup>(14,15,28-31)</sup>           |
| DDT <sup>(16)</sup>                           |                           |                         | Anestésicos Locales (Ketamine, lidocaine, mepivacaine, procaine, bupivacaine) <sup>(20)</sup> | Anfetamina <sup>(20)</sup>                 |
| Parathion <sup>(16)</sup>                     |                           |                         | Aditivos alimentarios (BHT) <sup>(20)</sup>   |  |
| Metabolitos de organofosfatos <sup>(17)</sup> |                           |                         | Expectorantes (guaifenesin) <sup>(20)</sup>   |  |
|   |                           |                         | Antibacterianos (methenaine) <sup>(20)</sup>  |  |
|   |                           |                         | Cardiotónicos (heptaminol) <sup>(20)</sup>  |  |
|   |                           |                         | AINEs (aspirin, indomethacin, ibuprofen, naproxen) <sup>(21)</sup>                            |  |



terminar los niveles del biomarcador en la población seleccionada.

La presencia de drogas ilegales (p. ej., cocaína) en el meconio es clínicamente relevante y constituye un indicador fiable de consumo materno<sup>(33,36)</sup>. Sin embargo, la relevancia clínica del efecto de la mayoría de los neurotóxicos exige mucho más que la simple presencia o ausencia de la sustancia o sus metabolitos. Diversos autores han correlacionado la presencia de sustancias químicas en meconio con efectos a corto, medio y largo plazo. En algunos trabajos la presencia de varias sustancias químicas se asoció con efectos ya observables durante el nacimiento como, por ejemplo menor tamaño para la edad gestacional, menor perímetro, craneal y presentación de nalgas<sup>(16-19)</sup>. Los niveles elevados de cocaína en el meconio se asocian con hemorragias cerebrales, tal como está documentado en las ecografías cerebrales<sup>(37)</sup>. Asimismo, la mayor frecuencia de infecciones respiratorias del tracto inferior está relacionada con altas concentraciones de cotinina en el meconio<sup>(38)</sup>. Se ha descrito una asociación entre la cantidad de los metabolitos del alcohol y los resultados en la escala de desarrollo infantil de Bayley<sup>(25)</sup>.

Por lo tanto, la cantidad de neurotóxicos y/o sus metabolitos en el meconio puede ser útil para estimar las dosis de exposición y los efectos derivados de la exposición simultánea.

## COMENTARIOS FINALES

El meconio es fácilmente disponible, inerte, y acumula los neurotóxicos y/o sus metabolitos desde la semana 12 de gestación donde quedan “fossilizados” hasta el nacimiento. Con este proyecto se evaluarán en la cohorte INMA- Infancia y medio ambiente – (<http://www.infanciaymedioambiente.org>) los efectos adversos de exposiciones a bajas dosis y simultáneas a distintos neurotóxicos y validará el uso del meconio como una medida de las exposiciones intrauterinas a múltiples neurotóxicos medioambientales.

El estudio de neurotóxicos en el meconio es un objetivo de investigación que esperamos que amplíe las posibilidades actuales de aplicación clínica que, por el momento presente, están limitadas a algunas drogas de abuso. Para ello, es necesario medir los efectos adversos de exposiciones a dosis bajas y simultáneas a distintos neurotóxicos y validar el uso del meconio como una medida de las exposiciones intrauterinas a múltiples neurotóxicos medioambientales.

Para que el meconio pueda ser considerado como un biomarcador de exposición fetal a neurotóxicos, necesitamos:

1. Desarrollar la metodología necesaria para medir cuantitativamente una amplia variedad de neurotóxicos (metilmercurio, plomo, cadmio, flúor, manganeso, arsénico, pesticidas, PCBs, PBDEs, solventes).

2. Determinar la relación entre la exposición ambiental materna y los niveles de tóxicos contenidos en el meconio.

3. Determinar la relación entre los “efectos neurológicos” encontrados en los niños a lo largo del desarrollo y los niveles de neurotóxicos en el meconio, en comparación con otros predictores de “efectos neurológicos” en la infancia.

El análisis de las concentraciones meconiales de una amplia gama de sustancias neurotóxicas ayudará en la práctica pediátrica a una intervención e identificación temprana mostrando las exposiciones que puedan provocar daño y facilitando el desarrollo de medidas preventivas.

### Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento a los miembros de la red de Investigación Colaborativa INMA, y en especial a Amparo Quiles Latorre, Elena Romero Aliaga y Sandra Pérez Aliaga, por su apoyo y colaboración en la realización del trabajo de campo; al equipo de enfermería de la 7<sup>a</sup>, 8<sup>a</sup> y 9<sup>a</sup> de la maternidad del Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe y a los recién nacidos y sus felices padres que con su colaboración y entusiasmo hacen posible llevar a término estos estudios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mash EJ, Terdal LG. Assessment of child and family disturbance: a behavioral-system approach. En: Mash EM, Terdal LG, eds. *Assessment of Childhood Disorders*. Third Edition. New York: Guilford Press, 1997. p. 21-2.
2. Mann CC. Behavioral genetics in transition. *Science* 1994; 264: 1686-9.
3. Bouchard TJ. Genes, environment, and personality. *Science* 1994; 264: 1700-1.
4. Subcommittee on Reproductive and Neurodevelopment Toxicology Committee on Biological Markers. *Biologic Markers in Reproductive Toxicology*. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
5. Halamek LP. Fetal and neonatal injury as a consequence of maternal substance abuse. En: Stevenson DK, Benitz WE, Sonshine P, eds. *Fetal and Neonatal Brain Injury: mechanisms, management and the risks of practice*. Third Edition. London: Cambridge University Press, 2003. p. 274-302.
6. INMA. Infancia y Medio Ambiente. Red Temática de Investigación Colaborativa. Disponible on-line: <http://www.infanciaymedioambiente.org> (acceso 23 de enero de 2004).
7. Groopman JD, Kensler TW. The light at the end of the tunnel for chemical-specific biomarkers: daylight or headlight? *Carcinogenesis* 1999; 20: 1-11.
8. Weaver LT, Lucas A. Development of bowel habit in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 317-20.
9. Harries JT. Meconium in health and disease. *Br Med Bull* 1978; 34: 75-8.
10. Terasaka D, Clark DA, Singh BN, Rokahr J. Free fatty acids of human meconium. *Biol Neonate* 1986; 50: 16-20.
11. Kaapa P, Kytola J, Soukka H, Ahotupa M. Human meconium has potent antioxidative properties. *Biol Neonate* 1997; 72: 71-5.
12. Kimble RM, Trudinger B, Cass D. Fetal defaecation: is it a normal physiological process? *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 116-9.

13. Ramon y Cajal CL, Martínez RO. Defecation in utero: a physiologic fetal function. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 153-6.
14. Ostrea EM Jr, Romero A, Knapp DK, Ostrea AR, Lucena JE, Utarnachitt RB. Postmortem drug analysis of meconium in early-gestation human fetuses exposed to cocaine: clinical implications. *J Pediatr* 1994; 124: 477-9.
15. Ryan RM, Wagner CL, Schultz JM, Varley J, DiPrea J, Sherer DM, et al. Meconium analysis for improved identification of infants exposed to cocaine in utero. *J Pediatr* 1994; 125: 435-40.
16. Whitehall JS, Ostrea EM, Bolisetty S. Fetal exposure to pollutants in Townsville, Australia, detected in meconium. *Pediatr Res* 2000; 47: 299A. Abstract 1767.
17. Whyatt RM, Barr DB. Measurement of organophosphate metabolites in postpartum meconium as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 417-20.
18. Ostrea EMJ, Tan E, Hernández E, et al. Exposure to environmental pollutants adversely affects fetal outcome. *Pediatr Res* 1998; 43: 224A.
19. Ramírez GB, Cruz CV, Pagulayan O, et al. The Tagum Study I: analysis and clinical correlates of mercury in maternal and cord blood, breast milk, meconium, and infant's hair. *Pediatrics* 2000; 106: 774-81.
20. Ostrea EM, Matías O, Keane C, et al. Spectrum of gestational exposure to illicit drugs and other xenobiotic agents in newborn infants by meconium analysis. *J Pediatr* 1998; 133: 513-5.
21. Alano M, Ngoumgna E, Ostrea EM, Konduri G. Meconium analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and its relationship to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001; 107: 519-23.
22. Bearer CF, Jacobson JL, Jacobson SW, Barr D, Croxford J, Molteno CD, et al. Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol. *J Pediatr* 2003; 143: 463-9.
23. Bearer CF, Lee S, Salvator AE, Minnes S, Swick A, Yamashita T, et al. Ethyl linoleate in meconium: a biomarker for prenatal ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 487-93.
24. Derauf C, Katz AR, Easa D. Agreement between maternal self-reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 705-9.
25. Bearer CF, Salvator AE, Lee S. FAEE in meconium predicts outcome. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 102A. Abstract 572.
26. Mac E, Pacis M, García G, Ostrea EMJ. A marker of fetal exposure to alcohol by meconium analysis. *Pediatr Res* 1994; 35: 238A.
27. Ostrea EMJ, Knapp DK, Romero A, Montes M, Ostrea AR. Meconium analysis to assess fetal exposure to nicotine by active and passive maternal smoking. *J Pediatr* 1994; 124: 471-6.
28. Pichini S, Pacifici R, Pellegrini M, Marchei E, Pérez-Alarcón E, Puig C, et al. Development and validation of a liquid chromatography-mass spectrometry assay for the determination of opiates and cocaine in meconium. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 794: 281-92.
29. Callahan CM, Grant TM, Phipps P, Clark G, Novack AH, Streissguth AP, et al. Measurement of gestational cocaine exposure: sensitivity of infant's hair, meconium and urine. *J Pediatr* 1992; 120: 763-8.
30. Browne S, Moore C, Negrusz A, Tebbett I, Covert R, Dusick A. Detection of cocaine, norcocaine, and cocaethylene in the meconium of premature neonates. *J Forensic Sci* 1994; 39: 1515-9.
31. Nair P, Rothblum S, Hebel R. Neonatal outcome in infants with evidence of fetal exposure to opiates, cocaine, and cannabinoids. *Clin Pediatr* 1994; 280-5.
32. Ostrea EM, Brady MJ, Parks PM, Asensio DC, Naluz A. Drug screening of meconium in infants of drug dependent mothers: an alternative to urine screening. *J Pediatr* 1989; 115: 474-7.
33. Ostrea EMJ. Testing of exposure to illicit drugs and other agents in the neonate: a review of laboratory methods and the role of meconium analysis. *Curr Probl Pediatr* 1999; 29: 41-56.
34. Bar-Oz B, Klein J, Karaskov T, Koren G. Comparison of meconium and neonatal hair analysis for detection of gestational exposure to drugs of abuse. *Arch Dis Child* 2003; 88: 98-100.
35. Samperiz S, Millet V, Arditti J, Lacroze V, Masset D, Bourdon H, et al. Value of toxicological research in newborn infants of addicted mothers by the study of several samples (urine, meconium, hair). *Arch Pediatr* 1996; 3: 440-4.
36. Ostrea EMJ, Knapp DK, Tannenbaum L, Ostrea AR, Romero A, Salari V, et al. Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 344-8.
37. Frank DA, McCarten KM, Robson CD, Mirochnick M, Cabral H, Park H, et al. Level of in utero cocaine exposure and neonatal ultrasound findings. *Pediatrics* 1999; 104: 1101-5.
38. Nuesslein TG, Beckers D, Rieger CHL. Cotinine in meconium indicates risk for early respiratory tract infections. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 283-90.

# Toxina botulínica y tratamiento actual de la parálisis cerebral infantil

C. Díaz-Buschmann, M.L. Ruiz-Falcó, L.G. Gutiérrez-Solana

*Sección de Neurología. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid*

## RESUMEN

La parálisis cerebral constituye una causa frecuente de discapacidad en la infancia. La espasticidad, presente en cerca del 80% de los casos, es una de las principales causas de trastorno funcional en estos pacientes. Además, predispone al desarrollo de contracturas articulares, lo que puede producir un deterioro aún mayor. La toxina botulínica ha demostrado ser eficaz para tratar la espasticidad. Parece ser una alternativa útil para el tratamiento del pie equino espástico en pacientes con parálisis cerebral que conservan la capacidad para la marcha y podría tener, además, otras indicaciones. Sin embargo, hay algunas cuestiones que permanecen sin esclarecer, sobre todo relacionadas con grupos musculares concretos y con la interpretación de los resultados, lo que sin duda hace necesario continuar la investigación.

*Palabras Clave:* Toxina botulínica A; Parálisis cerebral; Espasticidad; Tratamiento; Niños.

## ABSTRACT

Cerebral palsy is a common disabling condition in childhood. Spasticity, a feature in about 80% of cases, is one of the main causes of functional impairment for these children. Spasticity also predisposes to the development of contractures, which may lead to further impairment. Botulinum toxin has been found to be an effective means of treating spasticity. It may represent a useful option in the management of spastic pes equinus in walking cerebral palsy patients and could have other indications. However some questions re-

main uncertain, specially in relation to particular muscle groups and interpretation of results, so that further research is clearly required.

*Key Words:* Botulinum toxin type A; Cerebral palsy; Spasticity; Management; Children.

## INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica A (TBA) ha sido introducida recientemente para tratar la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral infantil (PCI). Inicialmente se utilizó para tratar el blefaroespasmó, después, el estrabismo y otras formas de distonía y, más recientemente, la espasticidad. A lo largo de la última década se ha extendido ampliamente su empleo y durante los últimos años se han publicado numerosos estudios que aportan cierto grado de evidencia a favor de su eficacia y seguridad en el tratamiento de la espasticidad asociada al síndrome de primera neurona motora, incluida la PCI.

## PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

La parálisis cerebral infantil (PCI) es un trastorno de la postura y el movimiento de carácter no progresivo secundario a una lesión cerebral que ocurre durante el período madurativo del sistema nervioso central<sup>(1)</sup>. Su incidencia, que oscila alrededor de 2-4 por cada 1.000 recién nacidos vivos, tiende a incrementarse debido al aumento de supervivencia de los recién nacidos prematuros.

La expresión clínica de PCI es variable. Aunque el cuadro suele ser mixto, se distinguen, según la sintomatología más aparente, las formas espástica, discinética, atáxica e hipotónica<sup>(2)</sup>. La primera es la más frecuente y cursa con disminución de la movilidad espontánea, aumento del tono muscular, signos piramidales y alteraciones en el desarrollo motor. Además del trastorno motor, en la parálisis cerebral se pue-

*Correspondencia:* Cristina Díaz-Buschmann.

C/ Sorzano 10, 3º dcha. 28043 Madrid

E-mail: cdiazbush@hotmail.com

*Recibido:* Abril 2004

TABLA 1. Escala de Ashworth. Versión original y modificada.

| Nivel | Escala de Ashworth   | Nivel | Escala de Ashworth modificada   |
|-------|--|-------|---|
| 0     | Incremento nulo del tono.  | 0     | Incremento nulo del tono.   |
| 1     | Ligero aumento del tono perceptible por aparición de un punto de resistencia ( <i>catch</i> ) a la movilización. | 1     | Ligero aumento del tono perceptible por mínima resistencia o aparición transitoria de un punto de resistencia ( <i>catch</i> ) al final del recorrido articular.                      |
| 2     | Incremento más marcado del tono pero todavía fácil de mover.   | 2     | Ligero aumento del tono perceptible por aparición de un punto de resistencia ( <i>catch</i> ) seguido de una mínima resistencia en menos de la segunda mitad del recorrido articular. |
| 3     | Aumento considerable del tono, movimiento pasivo difícil.  | 3     | Incremento más marcado del tono a lo largo de la mayor parte del recorrido articular, pero todavía fácil de mover.  |
| 4     | Articulación rígida en flexión o extensión.  | 4     | Incremento considerable del tono, movilización pasiva con dificultad.   |
|       |  | 5     | Articulación rígida en flexión o extensión.   |

den asociar otras manifestaciones clínicas como afectación cognitiva, epilepsia, alteraciones visuales e hidrocefalia<sup>(3,4)</sup>.

La espasticidad es un trastorno caracterizado por aumento del tono muscular dependiente de la velocidad de alargamiento. Aparece por exacerbación de los reflejos de estiramiento como resultado de la pérdida del control inhibitorio descendente desde la corteza cerebral. Constituye un aspecto “positivo” del síndrome de primera neurona motora. Los aspectos “negativos” de este síndrome, como debilidad, pérdida de control motor selectivo o alteraciones cognitivas, influyen también sobre las alteraciones funcionales y el pronóstico de los pacientes<sup>(5)</sup>. La espasticidad repercute sobre diversos aspectos ya que causa dolor, altera la función motora y origina contracturas, inestabilidad articular y deformidades óseas. Conduce a que la actividad de unos músculos predomine sobre la de otros y esto limita la función de las articulaciones y extremidades afectadas provocando una alteración de la marcha o de la prensión<sup>(6,7)</sup>.

Para evaluar la espasticidad se suele utilizar la escala de Ashworth (Tabla 1). Ésta es una escala ordinal que mide la resistencia a la movilización pasiva lenta en una determinada articulación. Existe una versión modificada de la escala de Ashworth que fue creada con el objetivo de aumentar la sensibilidad y añade un grado intermedio a la clasificación original<sup>(8)</sup>. Otra forma de evaluar la espasticidad es la medida, en ángulos, del recorrido articular, bien sea del máximo recorrido ante la movilización lenta (balance articular pasivo) o del punto de aparición de resistencia ante la movilización pasiva rápida (índice de Tardieu modificado o longitud muscular dinámica)<sup>(9)</sup>. La información que aportan estas medidas se complementa con una escala para evaluar la función, como la *Physician Rating Scale* (Tabla 2), que evalúa la marcha mediante simple observación del paciente<sup>(10)</sup>.

El tratamiento de la PCI se basa en el inicio precoz de las medidas de fisioterapia. Con ello se pretende establecer unos patrones de postura y movimiento lo más fisiológicos o funcionales posibles y así evitar la fijación de patrones patológicos que faciliten la aparición de contracturas y deformidades. Las medidas terapéuticas abarcan el tratamiento de la afectación motora y de los trastornos asociados, como la epilepsia o el estrabismo y el apoyo psicopedagógico. La cirugía precoz tiene efectos impredecibles por lo que se intenta posponer hasta alcanzar un patrón maduro de marcha mediante la utilización de medidas conservadoras<sup>(11)</sup>. El tratamiento de estos pacientes implica siempre una atención multidisciplinaria.

En el momento actual, el tratamiento de la espasticidad en la edad infantil no está claramente definido ya que ninguno de los fármacos existentes ha demostrado ser globalmente eficaz. La elección del tratamiento está determinada por las características de cada paciente y su situación funcional. Hay que establecer siempre unos objetivos a lograr mediante la reducción de la espasticidad y tener en cuenta que la reducción de la espasticidad no siempre conlleva una mejoría funcional para el paciente. Entre los tratamientos utilizados actualmente para la espasticidad, aparte de las distintas técnicas de fisioterapia y las medidas ortopédicas, se encuentran los fármacos orales, el baclofeno intratecal, la rizotomía dorsal selectiva y las inyecciones de toxina botulínica. Cuando la espasticidad es localizada y el paciente puede beneficiarse del tratamiento selectivo de entre uno a cuatro músculos se opta por administrar toxina. Si la espasticidad es más grave y generalizada, se prueba el tratamiento con fármacos orales y si éstos no son efectivos se puede optar por las medidas invasoras<sup>(12)</sup>.

Las benzodiazepinas, el baclofeno, los alfa<sub>2</sub>-agonistas adrenérgicos, el dantroleno y la recientemente introducida

TABLA 2. Physician Rating Scale.

| Parámetro de la marcha    | Definición                               | Puntuación |
|---------------------------|--|------------|
| 1. Marcha agachada        | Severa (> 20°)                           | 0          |
|                           | Moderada (5-20°)                         | 1          |
|                           | Leve (< 5°)                              | 2          |
|                           | Neutro                                   | 3          |
| 2. Pie equino             | Contractura fija (constante)             | 0          |
|                           | Contractura dinámica                     | 1          |
|                           | Ocasionalmente contacto con el talón     | 2          |
|                           | Marcha talón-punta                       | 3          |
| 3. Retropié               | Varo del retropié en el primer contacto  | 0          |
|                           | Valgo del retropié en el primer contacto | 1          |
|                           | Ocasionalmente neutro en primer contacto | 2          |
|                           | Neutro en el primer contacto             | 3          |
| 4. Recurvatum de rodilla  | Recurvatum > 5°                          | 0          |
|                           | Recurvatum 0-5°                          | 1          |
|                           | No recurvatum                            | 2          |
| 5. Velocidad de la marcha | Siempre lenta                            | 0          |
|                           | Variable: lenta y rápida                 | 1          |
| 6. Tipo de marcha         | Punta-punta                              | 0          |
|                           | Ocasionalmente talón-punta               | 1          |
|                           | Marcha talón-punta                       | 2          |

gabapentina, constituyen el grupo de fármacos utilizados por vía oral para tratamiento de la espasticidad. Aunque pueden ayudar en el tratamiento de los pacientes con espasticidad generalizada, los efectos secundarios, sobre todo en el sistema nervioso central e hígado, limitan su utilización. El baclofeno en infusión continua intratecal provoca menos efectos adversos sistémicos que, por vía oral y los avances técnicos desarrollados durante los últimos años, han favorecido la extensión de su empleo<sup>(12,13)</sup>.

## TOXINA BOTULÍNICA

### Aspectos históricos

Aunque el botulismo era conocido desde hace siglos, fue descrito de forma minuciosa en 1822 por Kerner, quien lo asoció por primera vez con una toxina. En 1895 este cuadro clínico se relacionó por primera vez con el *Clostridium botulinum* y en 1919 se descubrió que existían diferentes tipos de toxina, denominadas A y B. Durante los años 20 se concentró por primera vez la toxina botulínica A (TBA) en forma pura y durante los 40 en forma cristalina. Durante éstos años se desarrolló como arma biológica. Los primeros estudios para el uso terapéutico de la toxina no se iniciaron hasta 1978. El oftalmólogo Scott realizó el primer estudio en humanos utilizándola para el tratamiento del estrabismo. Durante los años 80 se divulgó su empleo en el tratamiento del estrabismo y se comenzó a utilizar para tratar el blefaroespasmio. Posteriormente, el uso de la toxina

se amplió a otras formas de distonía y diferentes cuadros con espasticidad, y en el momento actual se siguen estudiando nuevas aplicaciones<sup>(14)</sup>.

### DATOS GENERALES

La toxina botulínica está producida por *Clostridium botulinum*, que produce un compuesto formado por varias proteínas, unas con acción tóxica, que constituyen la neurotoxina, y otras no tóxicas, que a su vez se dividen según tengan, o no propiedades hemoaglutinantes. El compuesto biológicamente activo, o neurotoxina, está formado por dos cadenas polipeptídicas, una ligera de 50 kDa y otra pesada de 100 kDa. Ambas están unidas por un único puente disulfuro, lo que confiere a la molécula gran fragilidad.

Se han descrito ocho serotipos distintos que se designan con letras alfabéticas. El serotipo A es el más potente. Se utilizan con fines terapéuticos las toxinas A, B y C, siendo la A la más empleada. Los otros tipos se reservan para casos de resistencia a la TBA<sup>(14,15)</sup>.

Las dosis de toxina no suelen medirse en medidas de peso, sino en unidades biológicas definidas por el valor de la dosis letal media (DL<sub>50</sub>) en ratones. La TBA se comercializa en dos formas distintas, el producto Dysport, del Reino Unido, y el producto Botox, de los Estados Unidos. La posología de estos dos productos no es equivalente. En general, no se han establecido las dosis óptimas válidas ni el número de puntos de inyección por el músculo. A modo representativo, las dosis recomendadas habitualmente para

el tratamiento de la espasticidad en los músculos gastrocnemios-sóleo son de 2-6 U/kg/músculo aunque la tendencia actual es a utilizar dosis mayores<sup>(16)</sup>.

### Mecanismo de acción

El componente pesado de la toxina se une, en primer lugar, con elevada afinidad a los receptores específicos de la membrana neuronal. Mediante endocitosis mediada por receptores, el componente ligero pasa a través de la membrana al interior de la terminación actuando por bloqueo del transporte de las vesículas de acetilcolina hacia la pared celular, lo que inactiva la placa motora. La recuperación se produce a medida que las terminales nerviosas se ramifican y producen nuevas sinapsis en la placa terminal.

Los efectos iniciales de la inyección se manifiestan en los dos días siguientes a la administración de la toxina y alcanzan un máximo unas dos semanas más tarde. La duración de la respuesta clínica es variable, habitualmente entre dos y seis meses, y está influenciada por múltiples factores como el volumen, la potencia o la actividad del músculo inyectado. El efecto de la toxina revierte al producirse la inervación del músculo con nuevas terminaciones nerviosas, lo que suele suceder en el plazo de tres a cinco meses. La administración de una nueva dosis de toxina se recomienda cuando disminuye el efecto clínico de la dosis previa pero nunca antes de tres meses<sup>(14)</sup>.

### Indicaciones de uso

En el momento actual la toxina botulínica está autorizada en Europa para el tratamiento de determinadas patologías como blefaroespasmos y espasmos hemifaciales, distonía cervical, hiperhidrosis y espasticidad focal, en concreto en niños de dos o más años de edad con deformidad dinámica del pie equino asociada a PCI y en adultos con espasticidad de muñeca y mano secundaria a accidentes cerebrovasculares. Además, ha sido aprobado recientemente su empleo con fines estéticos en el tratamiento de las arrugas faciales. Existen otras patologías como la distonía focal de las extremidades, las fisuras anales o la migraña que parecen beneficiarse del tratamiento con toxina.

### Efectos adversos

El tratamiento con TBA se considera, en líneas generales, una opción segura<sup>(17)</sup>. Las reacciones adversas pueden clasificarse en locales y generales. Suelen aparecer en los días siguientes a la inyección y ser transitorias. Los efectos sistémicos pueden ser debidos a la absorción de la toxina desde el tejido muscular o por la inyección accidental en un vaso. En el tratamiento de la espasticidad, son más frecuentes el dolor o la sensibilidad en el lugar de inyección y la fiebre o el síndrome gripal. Otras reacciones que se han descrito son debilidad muscular, marcha anómala, incontinencia urinaria, malestar, erupción y reacción alérgica<sup>(14)</sup>.

## TOXINA BOTULÍNICA A (TBA) EN EL TRATAMIENTO DE LA PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL

Durante los últimos años ha aumentado de forma progresiva la publicación de estudios relacionados con la eficacia y seguridad de la TBA en el tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral. Los primeros ensayos controlados no mostraban diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con toxina frente a los grupos tratados con férulas o placebo, pero más tarde se han publicado varios ensayos que sí muestran diferencias. Aunque la heterogeneidad de estos estudios limita las posibilidades de extraer conclusiones basadas en un elevado nivel de evidencia, las revisiones sistemáticas más recientes apuntan hacia la eficacia y seguridad del tratamiento con TBA. Se plantea, no obstante, la necesidad de realizar más estudios y de establecer sus indicaciones en cada estado funcional y fase de crecimiento.

La opinión de los expertos y las publicaciones de los grupos de trabajo coinciden también en la aprobación del uso de TBA para tratar la PCI. Insisten en la importancia de seleccionar, de forma adecuada, a los candidatos al tratamiento y establecer claramente los objetivos de la intervención para obtener buenos resultados<sup>(18-20)</sup>.

Las condiciones para que la toxina sea efectiva son básicamente: presencia de espasticidad localizada y reversible, o dinámica, y que ésta sea el condicionante principal de la alteración que se pretende mejorar. Siempre se recomienda valorar las posibilidades del tratamiento de forma multidisciplinaria y acordar previamente los objetivos individuales para el paciente. El papel de la fisioterapia y la terapia ocupacional como tratamiento de base es muy importante y la TBA constituye tan sólo una herramienta complementaria. Aunque ésta puede ser eficaz en el tratamiento de la espasticidad, hay diversos aspectos, como la selección inapropiada de los pacientes, que pueden hacer fracasar la intervención. Al ser, además, una opción de tratamiento costosa desde el punto de vista económico y no exenta de riesgos, deben seguirse siempre los criterios de guías y protocolos elaborados específicamente para su utilización.

En relación al gasto económico que supone el tratamiento con toxina en la PCI, prevalece la idea de que el coste por paciente y año no supone una carga económica excesiva al administrarse, a intervalos de tiempo relativamente amplios, de aproximadamente seis meses. Un estudio realizado en Australia compara, desde el punto de vista clínico y económico, el tratamiento del pie equino en niños que sufren PCI con toxina frente a otras alternativas del tratamiento conservador. Concluye que ésta representa una modalidad de tratamiento aceptable, efectiva y segura, y que asocia un incremento leve de los costes directos por niño y año<sup>(21)</sup>.

En el miembro superior espástico, la TBA se utiliza principalmente para corregir la función de la mano y lograr una

**TABLA 3.** Medidas de resultado de espasticidad y función de los grupos control (antes y después del tratamiento con TBA) y terapéutico de nuestra serie.

|                       | EAM<br>$\Delta m$<br>(DT) | EAM<br>n° casos<br>(%) que<br>mejoran | BAP<br>$\Delta m$<br>(DT) | BAP<br>n° casos<br>(%) que<br>mejoran | LMD<br>$\Delta m$<br>(DT) | LMD<br>n° casos<br>(%) que<br>mejoran | Gillette<br>$\Delta m$<br>(DT) | Gillette<br>n° casos<br>(%) que<br>mejoran | PRS<br>$\Delta m$<br>(DT) | PRS<br>n° casos<br>(%) que<br>mejoran |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--|---------------------------|---------------------------------------|
| Grupo control         | 0,00<br>(0,00)            | 0                                     | -2,00<br>(4,55)           | 0                                     | -0,33<br>(3,99)           | 0                                     | 0,00<br>(0,00)                 | 0  | 0,12<br>(0,60)            | 4<br>(23,5%)                          |
| Grupo terapéutico     | 0,44<br>(0,51)            | 7<br>(43,8%)                          | 5,77<br>(4,49)            | 4<br>(30,8%)                          | 14,23<br>(7,60)           | 10<br>(76,9%)                         | 0,75<br>(0,58)                 | 11<br>(68,8%)                              | 1,06<br>(1,18)            | 8<br>(50%)                            |
|                       |                           | <b>p &lt; 0,01</b>                    |                           | <b>p &lt; 0,05</b>                    |                           | <b>p &lt; 0,01</b>                    |                                | <b>p &lt; 0,01</b>                         |                           | <b>NS</b>                             |
| Grupo control tratado | 0,29<br>(0,47)            | 5<br>(29,4%)                          | 5,33<br>(6,40)            | 5<br>(33,3%)                          | 12,00<br>(10,66)          | 9<br>(60%)                            | 0,35<br>(0,49)                 | 6<br>(35,3%)                               | 1,47<br>(1,46)            | 12<br>(75,0%)                         |
|                       |                           | <b>p &lt; 0,05</b>                    |                           | <b>p &lt; 0,05</b>                    |                           | <b>p &lt; 0,01</b>                    |                                | <b>p &lt; 0,01</b>                         |                           | <b>p &lt; 0,01</b>                    |

(En negrita se indica el nivel de significación estadística obtenido al comparar la evolución del grupo terapéutico (n=16) y del grupo control (n=17) después del tratamiento con la evolución del grupo control en el período de seguimiento anterior a éste. El porcentaje de casos que muestran mejoría en las medidas de BAP y LMD se expresa en función del número de niños tratados en el triceps sural (n=15 en el grupo control; n=13 en el grupo terapéutico).  $\Delta m$ : cambio medio; DT: desviación típica).

postura más confortable y estética<sup>(5)</sup>. En los ensayos controlados y aleatorizados realizados en niños con parálisis cerebral, la toxina disminuye el tono muscular y aumenta la extensión activa del codo y el pulgar, además de lograr una mejoría de puntuación en las escalas para evaluación de las habilidades con el miembro superior<sup>(23,24)</sup>.

La primera revisión sistemática sobre la efectividad y seguridad de la TBA en el tratamiento de la espasticidad de miembros inferiores en la PCI fue publicada por la Cochrane<sup>(25)</sup>. De todos los estudios revisados, únicamente seleccionaba tres ensayos controlados y aleatorizados que analizaban el efecto de la TBA a corto plazo en series integradas por un pequeño número de pacientes. Un ensayo comparaba la toxina con la inyección de placebo<sup>(26)</sup> y los otros dos, con el uso de férulas<sup>(27,28)</sup>. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos excepto para la flexión máxima dorsal y plantar durante la marcha, que en uno de los ensayos resultó ser significativamente mayor en el grupo tratado con toxina que en el grupo tratado con férulas. La conclusión principal de los autores de esta revisión fue que no había un alto grado de evidencia a favor ni en contra del uso de TBA en el tratamiento de la espasticidad de los miembros inferiores en la PCI.

Otras revisiones sistemáticas incluyen una selección más amplia de estudios. En una de ellas se seleccionaron diez ensayos controlados aleatorizados y siete estudios prospectivos no aleatorizados. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados con TBA y los grupos tratados con férulas o con placebo sin existir variabilidad estadística entre los estudios combinados. La con-

clusión de los autores fue que existe un efecto terapéutico moderado de la TBA en la PCI<sup>(17)</sup>.

Otra revisión, publicada en el mismo año incluye, entre los criterios de selección de los estudios, la validez de los métodos de evaluación de los resultados. En esta revisión se seleccionaron un total de cinco ensayos controlados aleatorizados y once estudios experimentales “auto-controlados” en los que los participantes eran evaluados durante un período previo al tratamiento, sirviendo este período como control. El recorrido articular mejoraba en cinco estudios, la longitud muscular en uno y la espasticidad en nueve. Se describían escasos efectos adversos. Los autores concluyeron en esta revisión que la TBA es efectiva en el tratamiento de la PCI al reducir temporalmente la espasticidad y permitir un mayor recorrido articular del tobillo que permite mejorar la marcha<sup>(29)</sup>.

En un trabajo realizado recientemente por nosotros<sup>(30)</sup> en una serie de 33 pacientes con PCI, pendiente de publicación, hemos obtenido resultados comparables (Tabla 3). Encontramos diferencias significativas entre la evolución del grupo terapéutico y la del grupo control en la escala modificada de Ashworth, longitud muscular dinámica y balance articular pasivo, así como en la *Physician Rating Scale* y una encuesta para la marcha (escala de Gillette).

Estos resultados conducen a plantear la necesidad de aumentar los conocimientos sobre el tratamiento de la espasticidad con TBA. Esto implicaría, tanto los aspectos relacionados con su dosificación y distribución, como los efectos a largo plazo, que incluyen la reducción del número de intervenciones quirúrgicas en pacientes ambulatorios y la disminución de los casos de luxación de la cadera en

pacientes no ambulantes con espasticidad proximal de miembros inferiores. También abarcaría el estudio sobre la utilidad de la toxina en situaciones diferentes del “clásico” pie equino, como el “falso” pie equino y el estado de gateo, o los conocimientos sobre el empleo de toxina en combinación con otros tratamientos como la cirugía y otras medidas ortopédicas<sup>(17)</sup>. Otra de las conclusiones que se extraen es la necesidad de una mayor concordancia entre los métodos para evaluación de los resultados y de que éstos reúnan un grado adecuado de sensibilidad y fiabilidad<sup>(25,29)</sup>.

Por tanto, se plantea, en el momento actual, una serie de cuestiones relacionadas con el tratamiento con TBA cuya respuesta requiere la realización de nuevos ensayos. Esto requiere analizar estadísticamente los resultados mediante la utilización de medidas adecuadas, ya que la monitorización de los pacientes para evaluar la eficacia de cualquier método de tratamiento exige siempre unos medios de evaluación clínica válidos y fiables.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nelson KB, Swaiman KF, Russman BS. Cerebral Palsy. En: Swaiman KF. *Pediatric Neurology*. 2nd ed. St. Louis: Ed. Mosby 1994. p. 471-88.
- Cruz M, Pedrola D, Castells P. Parálisis cerebral infantil. En: Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría 7ª ed.* Barcelona: Ed. Espaxs 1994. p. 1861-74.
- Vojta V. El diagnóstico de desarrollo neurológico. En: *Alteraciones motoras cerebrales infantiles. Diagnóstico y tratamiento precoz.* Madrid: Ed. Morata; 1991. p. 17-28.
- Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 309-16.
- Graham HK. Botulinum toxin A in cerebral palsy: functional outcomes. *J Pediatr* 2000; 137: 300-3.
- Sanger TD, Delgado MR, Gaebler Spira D, Hallett M, Mink JW. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* 2003; 111: e89-e97.
- Brown P. Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 773-7.
- Pandyan AD, Johnson GR, Price CIM, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil* 1999; 13: 373-83.
- Blair EM, Love SC, Valentine JP. Proportional change: an additional method of reporting technical and functional outcomes following clinical interventions. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl 5): 178-82.
- Boyd RN, Graham HK. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *Eur J Neurol* 1999; 6(suppl 4): 23-35.
- Rathey TE, Leahey L, Hyndman DCS, Gross M. Recurrence after Achilles tendon lengthening in cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 184-7.
- Krach LE. Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. *J Child Neurol* 2001; 16: 31-6.
- Nuttin B, Ivanhoe C, Albright L, Saltuari L. Intrathecal baclofen therapy for spasticity of cerebral origin: cerebral palsy and brain injury. *Neuromodulation*. 1999; 2: 120-32.
- Dressler D. *Botulinum toxin therapy*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000.
- Hambleton P, Moore AP. Botulinum neurotoxins: origin, structure, molecular actions and antibodies. En: Moore P. *Botulinum toxin treatment*. Oxford: Ed. Blackwell Science; 1995. p. 16-27.
- Russman BS, Tilton A, Gormley ME. Cerebral Palsy: A rational approach to a treatment protocol, and the role of botulinum toxin in treatment. *Muscle & Nerve* 1997; Suppl 6: 181-93.
- Boyd RN, Hays RM. Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol* 2001;8 (Suppl 5): 1-20.
- Pascual Pascual SI. La toxina botulínica en la espasticidad infantil. *SN* 1999; 4: 153-63.
- Edgar TS. Clinical utility of botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy: comprehensive review. *J Child Neurol* 2001; 16: 37-46.
- Morton RE, Murray-Leslie CF. El papel de la toxina botulínica en el manejo de la parálisis cerebral infantil. *Current Pediatrics* 2001; 11: 235-39.
- Houltram J, Noble I, Boyd RN, Corry I, Flett P, Graham HK. Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl 5): 194-202.
- Wong V. Evidence-based approach of the use of Botulinum toxin type A (BTX) in cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 85-96.
- Corry IS, Cosgrove AP, Walsh EG, et al. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 185-93.
- Fehlings D, Rang M, Glazier J, et al. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *Journal of Pediatrics* 2000; 137: 331-7.
- Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001*. Oxford: Update Software.
- Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: report of a preliminary, randomized, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 299-303.
- Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998; 18: 304-11.
- Flett PJ, Stern LM, Waddy H, Connell TM, Seeger JD, Gibson SK. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 71-77.
- Mulligan H, Borkin H, Chaplin K, Croft N, Scherp A. The efficacy of Botulinum Toxin A in the treatment of spasticity in ambulant children with cerebral palsy: a structured review. *New Zealand Journal of Physiotherapy* 2001; 29: 18-28.
- Díaz Buschmann C. Efecto del tratamiento con toxina botulínica en niños con espasticidad de miembros inferiores secundaria a parálisis cerebral infantil. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Medicina. 2003.



# La enfermedad periodontal y su potencial repercusión sobre el riesgo de prematuridad

I. Rodríguez Núñez<sup>1</sup>, G. López Castro, J.L. Leyes Borrajo<sup>2</sup>, L. García Varela<sup>2</sup>, M. Gallas Torreira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela. <sup>2</sup>Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela

## RESUMEN

La salud bucal materna tiene influencia sobre el feto; así, la presencia de enfermedad periodontal en las embarazadas se ha relacionado con nacimientos prematuros y/o de bajo peso (PBP). La determinación de los factores de riesgo de nacimientos de bajo peso representa una prioridad de salud pública por sus implicaciones en la supervivencia, crecimiento y maduración de estos niños. La enfermedad periodontal es una enfermedad infecciosa localizada en el periodonto y causada predominantemente por bacterias Gram-negativas, anaeróbicas y microaerofílicas. La inflamación de los tejidos periodontales produce citoquinas pro-inflamatorias, principalmente interleuquina-1beta (IL-1 $\beta$ ), IL-6, prostaglandina E2 (PG-E2) y factor de necrosis tumoral alfa (TMN- $\alpha$ ), que podrían tener efectos sistémicos en el huésped. El mecanismo etiopatogénico por el que la enfermedad periodontal podría causar PBP no está todavía completamente aclarado. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los últimos estudios en relación con esta patología neonatal.

*Palabras Clave:* Maternidad; Enfermedad periodontal; Nacimientos prematuros de bajo peso; Índices periodontales.

## ABSTRACT

Maternity oral health can have an effect on fetal health. Maternal periodontal disease could be associated with preterm low birth weight (PLBW). The determination of risk factors for the delivery of PLBW represents a public health

priority by its implications on survive, grow and mature of this babies. PLBW is a major determinant of neonatal infant morbidity and mortality. Periodontal diseases are a group of infectious diseases localized in gingival tissues and caused by predominantly Gram-negative, anaerobic, and microaerophilic bacteria. Inflamed periodontal tissues produce significant amounts of pro-inflammatory cytokines, mainly interleukin 1 beta, IL-6, prostaglandin E2, and tumor necrosis factor alpha which may have systemic effects on the host. The etiological mechanism of periodontal disease in PLBW have been not elucidated. The purpose of this article is to analyze the recent studies in relation with this neonatal pathology.

*Key Words:* Motherhood/pregnancy; Maternal periodontal disease; Preterm low-birthweight infants; Periodontal indices.

## INTRODUCCIÓN

En general, cuando se analizan las consideraciones especiales que presenta el embarazo respecto a la salud oral, nos centramos tan sólo en las precauciones que debemos tomar para la realización de los tratamientos dentales. Sin embargo, en pocas ocasiones se plantean las repercusiones de una “boca enferma” sobre el desarrollo del propio embarazo<sup>(1)</sup>, aspecto que ha cobrado importancia en los últimos años a la luz de recientes investigaciones, cuyos resultados más relevantes son el motivo de la presente revisión.

Los partos prematuros se consideran uno de los problemas más importantes en obstetricia y pediatría, constituyendo uno de los principales determinantes de morbilidad y mortalidad entre los recién nacidos. Estos niños presentan un riesgo incrementado de problemas respiratorios, cerebrales, cardiacos, visuales, neurológicos y de aprendizaje<sup>(2,3)</sup>. En nuestro entorno socio-económico, los partos

*Correspondencia:* Ignacio Rodríguez Núñez. Área de Periodoncia. Facultad de Medicina y Odontología. Rúa Entrerrios s/n. 15706 Santiago de Compostela  
E-mail: irodriguez@infomed.es  
Recibido: Mayo 2004

prematuros suponen alrededor del 10% del total de partos y su incidencia parece aumentar en los últimos años<sup>(4,5)</sup>.

Existen múltiples factores relacionados con el nacimiento de un niño prematuro, entre los que se señalan los antecedentes de partos prematuros, la edad de la madre, bajo peso antes y durante el embarazo, múltiples gestaciones, diabetes gestacional, infecciones del tracto genitourinario, drogadicción, tabaco y alcohol<sup>(4-6)</sup>. Sin embargo, no han sido completamente identificados todos los factores de riesgo y alrededor del 25% de los partos prematuros ocurren sin la presencia de alguno de los anteriores<sup>(7)</sup>. La etiología infecciosa podría estar implicada en un elevado porcentaje de casos y, puesto que en algunos casos los cultivos del fluido amniótico son negativos, se ha sugerido la posibilidad de que infecciones subclínicas o infecciones a distancia pudiesen ser las causantes de procesos inflamatorios asociados con los nacimientos prematuros. En ese sentido los datos de los estudios clínicos realizados parecen indicar que las infecciones periodontales durante el embarazo pueden ser inductoras de abortos tardíos, ruptura prematura de membranas y partos espontáneos prematuros<sup>(8)</sup>. Se han realizado múltiples estudios que demuestran que el estado de las encías de las madres con problemas durante sus embarazos es peor que la de las mujeres que presentan embarazos sin incidencias y partos normales y que, cuando existe enfermedad periodontal, aumenta de forma significativa la incidencia de partos prematuros<sup>(9)</sup>. De igual modo, investigaciones recientes han demostrado que la presencia de enfermedad periodontal avanzada aumenta el riesgo de padecer preeclampsia<sup>(10)</sup>.

### MECANISMO ETIOPATOGÉNICO PROPUESTO

Actualmente sabemos que la patogénesis de la enfermedad periodontal es multifactorial<sup>(11)</sup>. Además del nivel de higiene por parte del paciente, de la virulencia de su flora bacteriana y de las enfermedades sistémicas concomitantes, existe un patrón de respuesta inflamatoria que es diferente en los pacientes con formas severas de enfermedad periodontal. Es decir, en ciertos grupos de población, ante un mismo ataque bacteriano, se produce una respuesta inflamatoria particularmente alterada que induce una destrucción periodontal severa<sup>(12)</sup>. Existen, además, otros factores del entorno que contribuyen a aumentar esta “hiperinflamación”, como ciertos hábitos dietéticos, el tabaco y el estrés. Muchos de estos factores de riesgo son comunes a otras enfermedades en las que la inflamación juega un papel significativo, incluyendo la enfermedad cardiovascular y los partos prematuros<sup>(13)</sup>.

Si bien se conoce desde finales del siglo XIX la relación entre las toxinas bacterianas y la presencia de abortos en el ganado vacuno<sup>(14)</sup>, no ha sido hasta hace pocos años cuando se han desarrollado modelos de periodontitis experimental e infección por bacterias gingivales, que han de-

mostrado una importante disminución del peso y del desarrollo fetal en los animales infectados<sup>(15-19)</sup>.

Por otro lado, se ha sugerido que infecciones subclínicas podrían inducir la liberación de mediadores inflamatorios que afectarían al feto, o bien que infecciones a distancia, en concreto a nivel periodontal, podrían alterar el desarrollo fetal y desencadenar un parto prematuro<sup>(19)</sup>. Las infecciones, tanto locales como a distancia, activarían la inmunidad celular, la producción de citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ ) y la síntesis de prostaglandinas<sup>(20)</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que las bacterias causantes de la enfermedad periodontal contienen lipopolisacáridos que activan los macrófagos a nivel de la encía induciéndolos a liberar IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 y PGE<sub>2</sub><sup>(21)</sup>.

Por todo ello, se ha emitido la hipótesis de que la “hiperinflamación” provocada por la enfermedad periodontal provoca la liberación de prostaglandinas, citoquinas y factor de necrosis tumoral, que repercuten de forma directa sobre el curso del embarazo<sup>(13,24)</sup>. Por otra parte, se ha sugerido que ciertos microorganismos con origen en la boca de la madre o de su pareja sexual también podrían causar infecciones subclínicas de las vías genitales superiores<sup>(23)</sup>.

### ESTUDIOS CLÍNICOS

Hasta la fecha se han realizado varios estudios en humanos que parecen demostrar la relación entre la enfermedad periodontal y la mayor prevalencia de partos prematuros. Offenbacher y cols. han publicado diversos trabajos desde el año 1996 en los que se demuestra una incidencia más de 7 veces mayor de partos prematuros en las madres que sufrían enfermedad periodontal severa, la existencia de alteraciones en la microflora bacteriana de dichas madres y el aumento de los niveles de PGE<sub>2</sub> en dichas mujeres<sup>(21,22)</sup>.

Dasanayake y cols. en 1998, realizaron un estudio con un diseño de casos-controles que llegó a la conclusión de que las madres con mayor número de áreas de encía sana presentaban un riesgo menor de sufrir un parto prematuro<sup>(25)</sup>.

Romero y cols. en un estudio preliminar, no sólo han asociado la enfermedad periodontal con un menor peso de los niños en el momento del parto, sino también con la maduración del feto<sup>(26)</sup>.

El estudio de Jeffcoat y cols. demuestra que la enfermedad periodontal en las mujeres con partos prematuros era previa al embarazo y no una consecuencia de éste; que, en las pacientes con periodontitis generalizada, el riesgo de parto prematuro es de 4,5 a 7 veces mayor que las que no presentan enfermedad periodontal, y que en estas pacientes los partos prematuros ocurren a una menor edad gestacional<sup>(27)</sup>.

Por otra parte, en un interesante estudio, López y cols.<sup>(28)</sup> detectaron, en un grupo de más de 600 mujeres, que los factores asociados con los partos prematuros eran: antecedentes de parto prematuro, enfermedad periodontal, menos de seis visitas prenatales y baja ganancia de peso materno durante

el embarazo, siendo la enfermedad periodontal el único factor de riesgo que se mantuvo de forma consistente después de ajustar las otras covariables. En este grupo de pacientes, la presencia de enfermedad periodontal aumentó en más de tres veces el riesgo de padecer un parto prematuro. El mismo grupo de trabajo ha realizado un estudio de intervención en el que sometieron a las embarazadas a tratamiento de la enfermedad periodontal antes de la semana 28 de gestación y compararon la incidencia de prematuridades con un grupo control que recibió tratamiento periodontal después del parto. Además de confirmar los hallazgos de sus trabajos previos, demuestran que el tratamiento periodontal reduce significativamente el porcentaje de PBP en las mujeres que padecen enfermedad periodontal<sup>(29)</sup>.

En contraposición a todos los anteriores estudios, tan sólo existe una línea de investigación que no ha conseguido relacionar la enfermedad periodontal y los PBP. Se trata de un estudio observacional realizado en Inglaterra, más concretamente en el área de Londres, con alrededor de 700 pacientes, en el que se indica que las embarazadas de su grupo de estudio con enfermedad periodontal no tuvieron más probabilidades de padecer PBP que las embarazadas con encías sanas<sup>(31,32)</sup>.

En la actualidad están en fase de recogida de datos otros estudios prospectivos en los que, además de analizar la relación entre enfermedad periodontal y el parto prematuro, se intenta evaluar la eficacia del tratamiento periodontal para prevenir dicha incidencia. Mitchell-Lewis y cols., tras dos años de seguimiento, informan que las mujeres con partos prematuros presentan niveles significativamente mayores de microorganismos patógenos periodontales y, si se les realiza una terapia periodontal básica, parece reducirse la incidencia del problema<sup>(30)</sup>. En Estados Unidos se encuentra en marcha otro estudio prospectivo de cinco años sobre la salud oral y el embarazo, denominado OCAP (*oral conditions and pregnancy*). Los resultados preliminares confirman que la presencia y/o progresión de la enfermedad periodontal durante el embarazo está asociada con mayor incidencia de partos prematuros, bajo peso en el momento del nacimiento y bajo peso para la edad gestacional<sup>(22)</sup>. Además, los resultados microbiológicos y de inmunología parecen indicar que la infección periodontal materna, en ausencia de una respuesta antigénica materna protectora, se asocia con diseminación sistémica de microorganismos orales que acceden al feto y provocan el parto prematuro. La relación más clara parece encontrarse con el *Campylobacter rectus* contra el que se han detectado elevados niveles de IgM fetal en los niños prematuros, aunque también se ha comprobado que existe un nivel mayor de anticuerpos contra *Porphyromonas gingivalis*<sup>(23,24)</sup>.

Es posible que ninguno de los estudios existentes sea perfecto desde el punto de vista epidemiológico, pero se debe tener en cuenta la dificultad que entraña el realizar estudios

en este grupo de población, debido a la baja prevalencia de la enfermedad y a la especial susceptibilidad de este grupo de pacientes<sup>(23)</sup>. De igual modo, es importante, que a todas luces se trata de una entidad de etiología multifactorial y, por ello, es imprescindible valorar todos los factores de riesgo conocidos y otros que puedan existir.

## POSIBILIDADES DE ACTUACIÓN

Si, efectivamente, existe una asociación entre la enfermedad periodontal y las alteraciones del embarazo, el impacto de su tratamiento, desde el punto de vista de la salud pública, podría ser enorme, puesto que la enfermedad periodontal afecta entre el 10 y el 20% de la población y es una entidad perfectamente prevenible y tratable<sup>(23)</sup>. Por ello debería existir una estrecha colaboración entre los distintos profesionales que entran en contacto con la mujer embarazada y el recién nacido. Es evidente la implicación del dentista y el ginecólogo, pero también del pediatra que trata al niño prematuro y que podría advertir a la madre para prevenir partos prematuros, y sus consecuencias, en futuros embarazos. En el momento actual, la Academia Americana de Periodoncia ya recomienda realizar un diagnóstico del estado periodontal de las embarazadas e informar al obstetra de la presencia de enfermedad periodontal y sus implicaciones<sup>(33)</sup>.

De todos modos, y puesto que todavía no existe una base científica totalmente concluyente, antes de proponer un posible tratamiento periodontal a la embarazada, se debería considerar el periodo de gestación en que se encuentra, el curso de dicho embarazo y los otros factores de riesgo presentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tarsitano BF, Rollings RE. The pregnant patient: Evaluation and management. *Gen Dent* 1993; 41: 220-5.
2. McCormick MC, Wise PH. Infant mortality. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5: 552-7.
3. Yu VY. Developmental outcome of extremely preterm infants. *Am J Perinatology* 2000; 17: 57-61.
4. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of mature birth. *N Eng J Med* 1998; 339: 313-20.
5. Moore ML. Preterm labor and birth: what have we learned in the past two decades? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2003; 32: 638-49.
6. Rodrigues T, Barros H. Risk factors for preterm labor. *Acta Med Port* 1998; 11: 901-5.
7. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infections. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515-8.
8. Hill GB. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol* 1998; 3: 222-32.
9. Madianos PN, Bobetsis GA, Kinane DF. Is periodontitis associated with an increased risk of coronary heart disease and preterm and/or low weight births? *J Clin Periodontol* 2002; 29: 22-36.

10. Boggess KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 227-31.
11. Kornman KS. The pathogenesis of periodontal diseases: an overview. En: Wilson TG Jr, Kornman KS. *Fundamentals of Periodontics*. Chicago: Quintessence Publishing Co. 1996. p. 3-7.
12. Ebersole JL. Immune responses in periodontal diseases. En: Wilson TG Jr, Kornman KS. *Fundamentals of Periodontics*. Chicago: Quintessence Publishing Co. 1996. p. 109-57.
13. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000; 79: 49-57.
14. Bang B. The etiology of epizootic abortion. *J Comp Anthol Ther* 1987; 10: 125-50.
15. Collins JG, Windley HW 3<sup>rd</sup>, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun* 1994; 62: 4356-61.
16. Beckman I, Meise-Mikolajczyk F, Leszczynsky P, Brooijmans M, Wallenburg HCS. Endotoxin-induced fetal growth retardation in the pregnant guinea pig. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 714-8.
17. Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun* 2003; 71: 5163-8.
18. Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor alpha, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infect Immun* 2003; 71: 5156-62.
19. Hillier SL, Eschenbach DA. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The vaginal infections and Prematurity Study Group. *N Eng J Med* 1995; 333: 1737-42.
20. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103-13.
21. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Annals of Periodontology* 1998; 3: 233-250.
22. Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6: 164-74.
23. Madianos PN, Lief S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL Jr, Beck JD, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001; 6: 175-82.
24. Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between *Porphyromonas gingivalis*-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol* 2001; 72: 1491-7.
25. Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant women as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol* 1998; 3: 206-12.
26. Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE, Bernardoni CB. Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *J Periodontol* 2002; 73: 1177-83.
27. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth. Results of a prospective study. *JADA* 2001; 132: 875-80.
28. López NJ, Smith PC, Gutiérrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res* 2002; 58-63.
29. López NJ, Smith PC, Gutiérrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: A randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73: 911-24.
30. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papananou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 34-9.
31. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Sivapathasundram V, Fearne JM, Curtis MA. The East London Study of Maternal Chronic Periodontal Disease and Preterm Low Birth Weight Infants: study design and prevalence data. *Ann Periodontol* 1998; 3: 213-21.
32. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res* 2002; 81: 313-8.
33. American Academy of Periodontology. Parameter on Systemic Conditions Affected by Periodontal Diseases. *J Periodontol* 2000; 71: 880-3.

## Cirugía cardíaca en niños con síndrome de Down. ¿Conflicto médico o moral?

A. Garduño Espinosa, J. de Rubens Figueroa

*Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud. México (D.F.)*

*“Ha nacido un bebé Down, ¿le dará la vida los mismos derechos que a los demás niños?”*

La trisomía 21 constituye la anomalía cromosómica de tipo autosómico más común en la especie humana; se presenta en todas las regiones y afecta a todos los grupos raciales; así, los niños con síndrome de Down conforman un sector importante de la población mundial, pues se presentan con una frecuencia en general de 1 por cada 650 nacimientos; en el estudio de Baird en Columbia Británica, de 1.341 pacientes Down el 79% de los individuos sin cardiopatía sobrevivió a los 30 años y el 50% de los que cursaban con cardiopatía comparado con el 96% de la población general<sup>(1)</sup>; tradicionalmente se había considerado que su expectativa de vida era pobre y que poco se podía hacer por ellos; para muchos de sus progenitores y para estos niños la situación se convertía en un hecho devastador y carente de esperanza; muchos médicos encargados de la salud infantil aceptábamos esta idea y el apoyo que estos pequeños recibían también era escaso; sin embargo, y como resultado del esfuerzo de muchos de sus padres, galenos y sociedad, su pronóstico de vida paulatinamente ha mejorado, alcanzando en la actualidad los cincuenta años o más; muchos de ellos gozan de una buena calidad de vida, son autosuficientes, desarrollan oficios sencillos, tienen excelentes habilidades manuales, sienten, aman, hablan, disfrutan, hacen deporte, en fin, son capaces de tener una vida feliz y hacer felices a muchos si reciben respaldo de

familiares, sociedad y del Estado, que de alguna forma ha desdeñado el apoyo a grupos vulnerables, aunque poco a poco se realizan mejores esfuerzos para ayudar a las personas con capacidades disminuidas<sup>(2)</sup>.

Los individuos con síndrome de Down tienen alta prevalencia de trastornos médicos que virtualmente afectan a varios sistemas; los más importantes son otológicos, oculares, ortopédicos, gastrointestinales, endocrinos; su coeficiente intelectual oscila entre 40-45, aunque algunos alcanzan hasta 79; la diabetes mellitus y la leucemia tienen baja prevalencia, pero es significativa. Las cardiopatías deben ser consideradas en forma especial, primero por su alta frecuencia con promedio del 50%, y segundo, porque su presencia establece una línea divisoria que ensombrece el pronóstico ya que las complicaciones son más frecuentes, principalmente las neumonías y la elevación precoz de la presión arterial pulmonar dada, en parte, por la obstrucción crónica de las vías aéreas; así, los pacientes con cardiopatía requieren mayor estudio y cuidados<sup>(1,2)</sup>.

La gran mayoría de los defectos cardíacos congénitos afectan la región membranosa del septum, las válvulas y la unión atrioventricular, con cierta protección contra las malformaciones troncoconales, con excepción de la tetralogía de Fallot. Existe escasa información sobre frecuencia y tipos de cardiopatías en México; sin embargo, recientemente se informa de que en un hospital de tercer nivel de atención, las más comunes fueron la persistencia del conducto arterioso, comunicación interventricular y comunicación interauricular; en esta serie el canal atrioventricular sólo ocupó el 9% de 160 niños Down con cardiopatía<sup>(3)</sup>. En otros países los defectos del canal atrioventricular son, con mucho, la cardiopatía más frecuente, ocupando el 50% de los casos o más. Se desconoce la causa de estas notables diferencias y seguramente será motivo de estudios futuros. Naturalmente, los defectos de la tabicación atrioventricular son de mayor complejidad, requieren estrecha vigilancia, mayores cuidados y la mortalidad también es más

*Correspondencia:* Armando Garduño Espinosa. Insurgentes sur 3700 Colonia Insurgentes – Cuicuilco.

04530 México (D.F.)

E-mail: gardunoea@starmedia.com

*Recibido:* Abril 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(4):307-310

elevada. Esta importante situación coloca a los niños Down mexicanos ante mejores posibilidades de curación o recuperación después de la cirugía de corazón.

En varias décadas ha sido cuestionada la cirugía de corazón en niños con síndrome de Down al considerar el riesgo-beneficio. Durante todos estos años a los infantes Down se les ha discriminado y han sido considerados como ciudadanos de segunda clase, impidiéndoles el acceso a una vida digna. En la mayoría de las instituciones de salud prevalecen muchas ideas equivocadas, basadas en la ignorancia y falta de sensibilidad, son rechazados de ellas en forma repetida y se les niega la posibilidad de intervenciones quirúrgicas cuando las necesitan. En 1975, en los Estados Unidos de Norteamérica, el 75% de los cirujanos pediatras y el 65% de los pediatras se oponían a que se realizaran cirugías de corazón en estos niños, para 1990 la situación había mejorado, pero todavía el 30% continuaban oponiéndose<sup>(4)</sup>.

Existen tres puntos importantes a considerar en la cirugía cardíaca de niños con síndrome de Down. El primero es la elevada incidencia de hipertensión pulmonar; el segundo se refiere a las diferencias en el espectro anatómico que tienen los infantes Down, y el tercero es el beneficio de la reparación quirúrgica.

La hipertensión pulmonar en estos pequeños se presenta en etapas tempranas por lo que se aconseja que la cirugía debe llevarse a cabo antes de los seis meses de edad, como lo señala Hals<sup>(5)</sup>. El espectro anatómico muestra menos frecuencia en la obstrucción izquierda y la existencia más a menudo, de un orificio valvular común en asociación con trisomía 21 es más favorable.

No se cuenta con experiencia publicada en México respecto a la evolución de la cirugía cardíaca trans y postoperatoria en niños con síndrome de Down.

En 1992 Rizzoli<sup>(6)</sup> y cols. estudiaron a 221 niños con defectos de la tabicación atrioventricular en todas sus variedades y encontraron una supervivencia postquirúrgica a 15 años del 90% en niños sin anomalías cromosómicas y del 57% en niños Down; sin embargo, después de realizar un análisis multivariado, concluyen que el síndrome de Down por sí mismo no incrementa el riesgo de muerte y este equipo precisa que los pequeños Down necesitan mayores cuidados posquirúrgicos, pero que deben ser operados. Al respecto de este trabajo y al analizar su experiencia, Di Carlo y cols.<sup>(7)</sup> señalan que los defectos asociados a la alteración atrioventricular, como los problemas mitrales y la hipoplasia ventricular izquierda, los presentan con más frecuencia los niños no Down por lo que técnicamente la reparación es más difícil y ratifican que el síndrome de Down no incrementa los riesgos y que en ellos se deben reparar estos defectos.

Vet y Ottenkamp<sup>(8)</sup>, en los Países Bajos en una serie de 36 niños Down con defecto completo del canal atrioventricular, tuvieron sobrevida posquirúrgica del 83% y en una

pequeña serie de cinco pacientes Down con defectos incompletos la sobrevida fue de 100%.

Morray y cols.<sup>(9)</sup> en 23 niños Down operados de cierre de comunicación interventricular informan de un deceso posoperatorio por sepsis; estos autores enfatizan que las complicaciones posoperatorias en los niños Down son mayores y se incluyen sepsis, neumonía, atelectasias, insuficiencia cardíaca o edema pulmonar, y que obligan a extremar los cuidados postquirúrgicos en estos niños; se ha especulado que la hipertensión pulmonar con la que muchos de ellos cursan, los defectos en su vía aérea superior, la cirugía tardía y su capacidad inmunológica reducida influyen en dichas complicaciones aunque esto no se ha precisado fehacientemente.

En el grupo estudiado por Morris y cols.<sup>(10)</sup> en 59 niños operados de estos defectos, la supervivencia a dos años en menores Down fue de 77 y de 100% en niños sin anomalías cromosómicas. Concluye que se requieren más estudios. En 1995, Becker<sup>(11)</sup> informa en la reparación de canal atrioventricular completo en un grupo de 99 niños con síndrome de Down de una sobrevida operatoria de 94% y posterior de 91%. Bull<sup>(12)</sup> y cols. encontraron una mortalidad temprana de 20% y expectativa de vida del 80%. En 1995, en Japón, Kawai<sup>(13)</sup> estudió la función pulmonar en niños con síndrome de Down con comunicación interventricular e hipertensión pulmonar que se operaron tardíamente sin encontrar beneficio alguno en la presión arterial pulmonar.

*“La libertad, la justicia y la paz en el mundo tienen por base el reconocimiento de la dignidad intrínseca y de los derechos iguales e inalienables de todos los miembros de la familia humana”*

**Declaración de los Derechos Humanos**  
ONU 1948<sup>(16)</sup>

## MARCO LEGAL

Actualmente, en muchos países del mundo los pediatras, neurólogos y cirujanos, consideran que los niños con síndrome de Down son capaces de tener una influencia humanitaria en la sociedad y deben gozar de las mismas prerrogativas que los niños no Down<sup>(1)</sup>.

Para la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, ley máxima en este país, todos sus ciudadanos son iguales en dignidad y derechos y lo precisa en su artículo cuarto<sup>(14)</sup>. La Ley General de Salud, en sus artículos 167 al 180, señala las diversas acciones y cuidados para los pacientes discapacitados<sup>(15)</sup>. En 1948 es promulgada la Declaración Universal de los Derechos Humanos en el seno de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), derechos que emanan de principios fundamentales de la convivencia social como la libertad, justicia, dignidad, respeto, tole-

rancia y solidaridad, pilares de la bioética e hitos del progreso en la humanización y atención de estos pequeños, derechos que son inmutables y eternos y ni siquiera el Estado puede cambiarlos<sup>(16)</sup>.

Sobre esta base surge, en 1959, la Declaración Internacional de los Derechos del Niño en la ONU, donde se sientan las bases para el cuidado y protección de todos los menores, incluyendo los impedidos<sup>(17)</sup>. Existen otras declaraciones internacionales que abogan por la igualdad, como la de los impedidos y la de los retrasados mentales<sup>(18,19)</sup>. Recientemente, en 1993, surgieron en la ONU las normas sobre la igualdad de oportunidades en personas con discapacidad<sup>(20)</sup>.

En el Instituto Nacional de Pediatría, el Comité de Ética, en 1988, emitió un pronunciamiento sobre la igualdad de derechos en los niños Down y considera “*que, al igual que todos los demás niños, deben recibir todos los tratamientos que puedan ofrecerles una mejor calidad de vida*”<sup>(21)</sup>.

A pesar de este marco ético y legal, resultado del esfuerzo de muchas generaciones por el bienestar humano, no hay manera de garantizar su aplicación y así los derechos de muchos menores, incluyendo los Down, son conculcados con frecuencia y se les dificulta o impide la posibilidad de acceder a los mejores beneficios de la ciencia y tecnología, sufriendo discriminación por parte de una sociedad utilitarista; un vivo ejemplo es la objeción que todavía hacen algunos cardiólogos y cirujanos para corregir los defectos congénitos del corazón en niños Down, y se niegan a la reparación o la retardan lo más posible sin ningún sentido, lo que da lugar a complicaciones irreversibles, como la hipertensión pulmonar severa que, una vez presente, los pacientes aún con intervenciones quirúrgicas ya no tendrán posibilidades de éxito.

La decisión de operar de corazón a los niños Down no se apoya sólo en buenos deseos, sino en las cada vez más evidencias científicas que, con resultados alentadores, apoyan la cirugía en estos pequeños, trabajos que nos han enseñado las buenas y legítimas posibilidades de estos menores para someterse a cirugía en busca de una mejor calidad de vida, con un riesgo de mortalidad comparable al que tienen los niños no Down.

Este breve ensayo nos permite emitir algunas conclusiones dentro de las cuales destacan los buenos resultados en relación con la sobrevida de estos niños postoperados de corazón, que los defectos de la tabicación atrioventricular más complejos se presentan en la población de niños no Down siendo técnicamente más difíciles de reparar y, en general, no hay objeciones para realizar la corrección en ellos; que los niños Down necesitan más cuidados en el posoperatorio ya que las complicaciones son mayores y que, al menos en México, las posibilidades de sobrevivir son mayores debido a que las cardiopatías más frecuentes son la persistencia del conducto arterioso, comunicación interventricular e interauricular.

Esta discusión no tendría razón de ser si los médicos y la sociedad consideraríamos a los infantes con Down como parte de la población universal de los niños, donde por justicia tendrían las mismas posibilidades de apoyo y protección, no tendríamos que discernir acerca de la igualdad de oportunidades, pero muchas personas, incluyendo a los médicos ubican los dogmas, ideas personales y falta de sensibilidad por encima de los preceptos fundamentales de la medicina y que son sólo para recordar el viejo aforismo “*curar cuando sea posible, consolar cuando se requiera, ayudar siempre*”; así, con miles de años de evolución humana, resulta injustificable la conducta de negar ayuda para niños y padres que fueron víctimas del destino; deberíamos preguntarnos qué hay de malo en tender la mano con la mayor sensibilidad a estas familias que viven crisis muchas veces destructoras, pero no por la presencia del síndrome de Down, sino por la falta de apoyo todavía de muchos médicos y de la sociedad. Categóricamente, se puede precisar que los fines primordiales de las ciencias médicas no se han modificado, sigue prevaleciendo el ayudar como propósito central, sean cual fueren los accidentes del destino y la condición del enfermo, y por ello muchos, y cada vez más trabajadores de la salud, habremos de seguir luchando día con día, a pesar de la frialdad de los hospitales, de su burocracia, de la arrogancia de muchos de sus médicos, de la discriminación que frecuentemente se da no sólo para los niños Down sino para muchos pequeños con capacidades diferentes que, cuando hemos tenido la oportunidad de compartir su vivir, sus pequeños pero a la vez grandes logros, podemos afirmar que el ayudarles no es sinónimo de compasión sino un acto pleno de moral y un privilegio que enaltece la medicina y la vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baird AP, Sadovnick AD. Life expectancy in Down syndrome. *J Pediatr* 1987; 110: 849-4.
2. Garduño EA, Zavala GM. La atención que requieren los niños con síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex* 1998; 19: 200-2.
3. De Rubens FJ, Del Pozzo MB, Pablos HJ, Calderón JC, Castrejón UR. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 894-9.
4. Haslam HAR, Milner R. The physician and Down Syndrome: Are attitudes changing? *J Child Neurol* 1992; 7: 304-10.
5. Hals J, Hagemo PS, Thanlow E, Sorland SJ. Pulmonary vascular resistance un complete atrioventricular septal defect. A comparison between children with and without Down's syndrome. *Acta Pediatr* 1993; 82: 595-8.
6. Rizzoli G, Mazzucco A, Maizza F, et al. Does Down syndrome affects prognosis of surgically managed atrioventricular canal defects? *J Thoracic and Cardiovasc Surg* 1992; 104: 945-53.
7. Di Carlo CD, Marino B. Atrioventricular canal with Down Syndrome or normal chromosomes: distinct prognosis with surgical management? *J Thoracic and Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1368-9.

8. Vet W, Ottenkamp J. Correction of atrioventricular septal defect. *AJDC* 1989; 143: 1361-5.
9. Morray PJ, Mac Gillivray R, Duker G. Increasead perioperative risk following repair of congenital heart disease in Down's syndrome. *Anesthesiology* 1986; 65: 221-4
10. Morris DC, Magilke D, Relver M. Down's syndrome affects results of surgical correction of complete atrioventricular canal. *Pediatr Cardiol* 1992; 13: 80-4.
11. Becker CL, Mavroudis C, Albociras ET, Zales VR. Repair of complete atrioventricular canal defects: results with the two patch technique. *Ann Thoracic Surg* 1995; 60: 530.
12. Bull C, Rigby ML, Shinebourne EA. Should management of complete atrioventricular canal be influenced by coexistent Down's syndrome. *Lancet* 1985: 1147-9.
13. Kawai T, Wada Y, Nishiyama K, Sato S, Oka T. Comparison of hemodynamic data before and after corrective surgery for Down's syndrome and ventricular septal defects. *Heart Vessels* 1995; 109: 154.
14. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. México: Amaya Editores, 1997. p. 22.
15. Ley General de Salud. En: Ramírez LA. Derecho a la Salud. México: Ed Sista, 1ª ed. 2003. p. 153.
16. Aguilar CM. Derechos Humanos. Comisión Nacional de Derechos Humanos. México; 1991.
17. Organización de las Naciones Unidas. Convención sobre los Derechos del niño. *Arch Pediatr (Esp)* 1990; 41: 105.
18. Organización de las Naciones Unidas. Declaración Universal de los Derechos de los Impedidos. *Salud Mundial* 1984; mayo: 7.
19. Organización de las Naciones Unidas. Declaración Universal de los Derechos del Paciente con Retraso Mental. *Salud Mundial* 1984, mayo: 7.
20. Jasso L. El niño Down. Mitos y realidades. 2ª. Ed. Manual Moderno, México 2001.
21. Acta del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría 22 enero 1988.



# Hidrocutión secundaria a urticaria *a frigore* en una niña de 9 años

A. Jiménez Moya, S. Martín Acera, F. Gómez Sabrido, M. Martínez Val

*Servicio de Pediatría. Hospital Verge del Toro. Mahón (Baleares)*

## RESUMEN

Las urticarias inducidas por frío (UIF) engloban una serie de entidades caracterizadas por enrojecimiento, prurito, ampollas y edema en la piel expuesta al frío. Las lesiones se pueden limitar sólo a la zona expuesta o incluso llegar a producir síntomas sistémicos tales como *shock* anafiláctico si el estímulo es intenso y el sujeto, sensible. Presentamos el caso de una niña de 9 años con riesgo de anafilaxias severa por urticaria inducida por frío, dada su excepcional presentación en la infancia.

*Palabras Clave:* Urticaria a frigore; Antihistamínicos; Urticaria; Hidrocutión.

## ABSTRACT

Urticaria a frigore or cold urticaria characterised by the rapid onset of pruritus, erythema, whealing and angioedema after exposure to a cold stimulus. Massive exposure, such as that occurring during swimming or other aquatic sports, may induce marked hypotension and loss of consciousness due to the massive release of mediators.

*Key Words:* Urticaria a frigore; Antihistamines; Cold urticaria; Hydrocution.

## INTRODUCCIÓN

La urticaria por frío es una urticaria física que se manifiesta por la aparición de urticaria y/o angioedema tras la

*Correspondencia:* Ana Jiménez Moya. Servicio de Pediatría. Hospital Verge del Toro. C/ Barcelona nº 3. 07701 Mahón (Baleares)  
E-mail: ajimenez5@vodafone.es  
*Recibido:* Marzo 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(4):311-313

exposición al frío. Las manifestaciones clínicas suelen ceder a las 2-3 horas tras la supresión del estímulo físico. El cuadro de *shock* con hipotensión, taquicardia, incluso parada cardiorrespiratoria, se describen en pacientes que practican deportes acuáticos. Las UIF representa el 2-3% del conjunto de las urticarias.

## CASO CLÍNICO

Niña de 9 años de edad que acude a urgencias del hospital en agosto de 2002, por presentar un cuadro de mareo, escalofríos y desvanecimiento, con pérdida de consciencia, sin náuseas ni vómitos al entrar al agua de la playa, de forma brusca. Previamente asintomática. Antecedentes familiares, sin interés. Interrogando a la familia explican que, desde hace dos meses, cuando la piel de la niña entra en contacto con sustancias frías, presenta fenómenos vasculares locales, acompañados de pápulas que desaparecen de manera espontánea en pocos minutos tras retirar el estímulo. No hay afectación de mucosas ni síntomas digestivos tras la ingesta de sustancias frías por vía oral. Asimismo refieren un episodio de angioedema en la rodilla izquierda hace unos meses, tras la aplicación local de frío para aliviar el dolor y la inflamación secundarios a una torcedura de la misma rodilla.

– *Exploración física:* peso 54 kg. (P>97), Talla 1.47 m (P>97), temperatura 36,5° C, FC 90 lpm, TA 95/60, alerta, reactiva a estímulos, colaboradora, Glasgow 15/15, bien hidratada, normocoloreada, blefaritis en ambos ojos, auscultación cardiopulmonar normal, abdomen blando, depresible, sin masas ni megalias, no doloroso, ORL normal. Neurológico: pares craneales normales, signos meníngeos negativos, fuerza y tono normales, no alteraciones de marcha ni postura, sensibilidad epicrítica y protopática normales.

– *Exámenes complementarios:* hemograma: leucocitos/mm<sup>3</sup>, 16.500 (10% C, 73% N, 14% L, 4% M), serie roja, plaquetas y bioquímica: normales; factor reumatoide, crioglobulinas, anticuerpos mononucleares: negativos. Complemento e inmunoglobulinas: normales. Sistemático de ori-

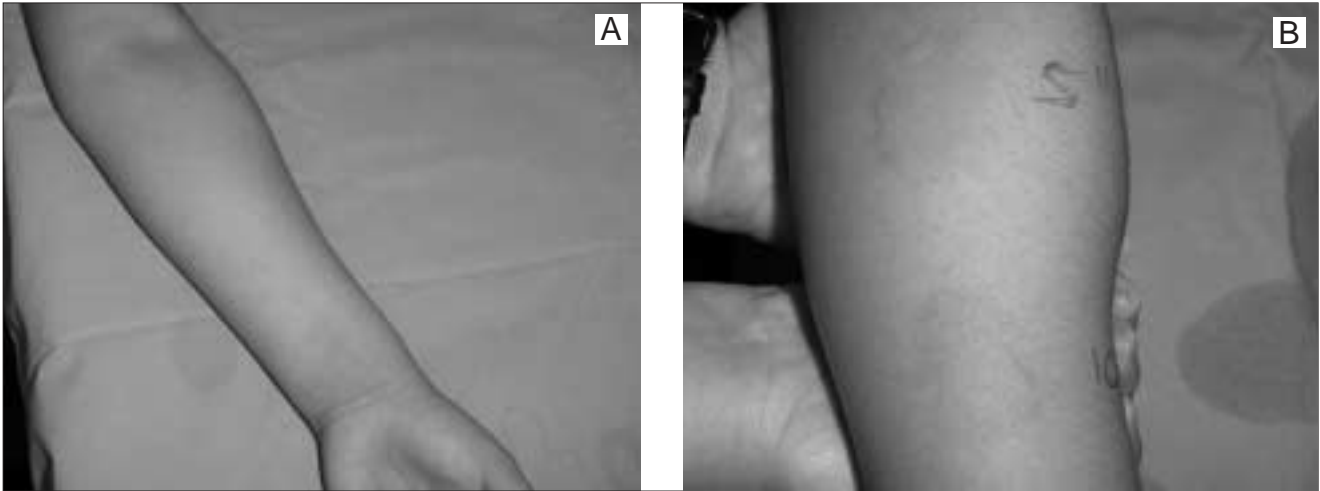


FIGURA 1. A. Brazo de la paciente previo al PEF; B. PEF con tiempo de respuesta de 5 segundos.

na: pH 6, densidad 1.030, resto normal. ECG normal. Prueba de estimulación con frío (PEF): positiva. PEF con tiempo de respuesta: 5 segundos (Fig. 1).

Se inició tratamiento oral con cetirizina, dándose recomendaciones de no entrar en contacto con sustancias frías de forma brusca ni permanente.

## DISCUSIÓN

Las urticarias inducidas por frío (UIF) engloban una serie de entidades caracterizadas por enrojecimiento, prurito, ampollas y edema en la piel expuesta al frío. Las lesiones se pueden limitar sólo a la zona expuesta o incluso llegar a producir síntomas sistémicos tales como *shock* anafiláctico si el estímulo es intenso y el sujeto, sensible.

La frecuencia de UIF varía entre 5,2-33,8%, siendo más común su presentación en países con climas fríos. La relación mujer / varón es de 2:1, con una mayor incidencia entre los 20-30 años de edad<sup>(1-7)</sup>.

Las UIF se clasifican en 2 tipos<sup>(1-3,5)</sup>:

### 1. Adquiridas:

– *Primarias o idiopáticas* (72%): afectan a ambos sexos por igual y la edad media de los pacientes está entre los 18-25 años.

– *Secundarias* (8%): afectan a pacientes con una edad media de 49 años, y principalmente a mujeres. Las formas más frecuentes se relacionan con la presencia de crioglobulinemia, enfermedades infecciosas, crioaglutininas, criohemolisinas, fármacos, enfermedades vasculares del colágeno y picaduras de insectos.

### 2. Hereditarias (20%): herencia autosómica dominante.

## Criterios para evaluar el riesgo de anafilaxis

I. Urticaria o angioedema localizado al contacto con frío (30%).

II. Reacciones sistémicas con episodios de urticaria generalizada o angioedema sin hipotensión (32%).

III. Severas reacciones con uno o más episodios de urticaria generalizada o angioedema con hipotensión, vértigo, astenia, desorientación o *shock* (38%).

La posibilidad de padecer manifestaciones sistémicas ocurre en un 70% de los tipos II y III de UIF. Las tres categorías guardan relación con el tiempo de exposición al frío (TEF), existiendo una relación inversa entre el TEF necesario para inducir pápulas y el desarrollo de reacciones sistémicas de urticaria con hipotensión. El 80% de enfermos de UIF tipos II y III desarrollan síntomas con actividades acuáticas o exposiciones al frío generalizado<sup>(1,6)</sup>.

El diagnóstico de sus diferentes formas clínicas con pruebas específicas de provocación con frío, más allá del valor diagnóstico, permite informar de la intensidad y riesgos a que está expuesto el enfermo, su evolución y respuesta al tratamiento:

1. *Prueba de estimulación con frío (PEF)*: aplicar durante un tiempo no estandarizado un cubo de hielo envuelto en una película de plástico. Se considera positivo si se desarrollan ronchas y/o angioedema después de retirar el estímulo.

2. *PEF con tiempo de respuesta*: tiempo mínimo de estimulación para inducir la formación de pápulas urticarianas. Se considera riesgo severo una respuesta menor a 3 minutos; riesgo elevado: entre 3 y 5 minutos; y riesgo menor: entre 5 y 10 minutos.

La urticaria por frío adquirida primaria, idiopática o esencial, es el más frecuente de todos los síndromes de UIF. Los síntomas pueden ser inducidos por distintos tipos de estímulos, tales como la exposición al aire frío, lluvia, nieve, actividades acuáticas, bebidas o comidas frías, etc. Las manifestaciones clínicas son variadas y pueden involucrar a

diferentes órganos. La duración media de los síntomas varía en rangos comprendidos entre los 4,8 y 9,3 años. El diagnóstico se basa en<sup>(1)</sup>:

1. Historia de urticaria o angioedema inducido por frío, en ausencia de antecedentes familiares.

2. Ausencia de otras patologías asociadas o precedentes demostradas por la negatividad de los exámenes complementarios:

- Hemograma
- Factor reumatoide
- Complemento
- Crioaglutininas
- Crioglobulinas
- Anticuerpos mononucleares
- Hemolisinas
- Mononucleosis
- Sífilis
- Lupus

3. Respuesta positiva a las pruebas de provocación con frío.

El tratamiento<sup>(1,2,5-7)</sup> consiste fundamentalmente en las medidas de prevención, evitando la exposición al frío, advirtiéndole al paciente del riesgo vital que representa la práctica de actividades acuáticas e incluso prohibiéndolas en aquellos individuos en los que la PEF es positiva en 3 minutos o menos.

Desde el punto de vista farmacológico, el tratamiento de las urticarias por frío asienta esencialmente en el uso de antihistamínicos bloqueantes de los receptores H1, tales como la hidroxicina, cetirizina, cimetidina. En los episodios agudos la asociación de anti-H1 y corticosteroides es una combinación efectiva siendo, además, conveniente ingresar al paciente. En casos de angioedema y/o afectación del estado general hay que administrar adrenalina intramuscular a la mayor brevedad.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rojido Rosso MG. Urticarias inducidas por frío. Manejo diagnóstico-terapéutico. Rev Clin Esp 2001; 201: 265-7.
2. Claudy A. Cold urticaria. J Invest Dermatol Symp Proc 2001; 6: 141-2.
3. Black AK. Unusual urticarias. J Dermatol 2001; 28: 632-4.
4. Harber LC, Fine HL. Cold urticaria. Arch Dermatol 1965; 92: 334-5.
5. Lee EE, Maibach HI. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 27-32.
6. Carrasquer Moya, et al. Urticaria a frigore características clínicas y diagnósticas. Alergol Inmunol Clin 2001; 16: 218-24.
7. Giménez Arnau AM. Urticaria por frío presentada coincidentemente en un matrimonio: descripción del caso y revisión de la literatura. Act Dermatolog 2000; 1: 9-16.

# Malformación adenomatoide quística pulmonar y rhabdomyosarcoma asociado

M.V. Albert Sorribes, J. Aliaga Vera, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián<sup>1</sup>, M. Hernández Martí<sup>2</sup>, F. Menor Serrano<sup>3</sup>

Sección de Oncología Pediátrica. <sup>1</sup>Departamento de Cirugía Pediátrica. <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica. <sup>3</sup>Departamento de Radiodiagnóstico. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia.

## RESUMEN

Niña de 2 años y 7 meses de edad con malformación adenomatoide quística pulmonar (MAQP) que desarrolló un rhabdomyosarcoma (RMS) pulmonar. La tumoración estaba localizada en el segmento medial del lóbulo medio derecho e íntimamente adherida al lóbulo pulmonar inferior. El diagnóstico anatomopatológico de la biopsia percutánea fue de RMS embrionario, iniciándose quimioterapia preoperatoria. La intervención quirúrgica consistió en exéresis de la tumoración con resección de los segmentos pulmonares del lóbulo medio e inferior adyacentes. El examen histológico, además de ratificar la estirpe tumoral ya conocida, reveló una MAQP tipo I. Posteriormente completó el tratamiento citostático.

Los RMS pulmonares son muy raros en la infancia, sin embargo deben considerarse ante el hallazgo de una masa pulmonar solitaria en un niño, especialmente si existe una MAQP subyacente, entidad que puede favorecer el desarrollo de este tipo de neoplasias.

*Palabras Clave:* Rhabdomyosarcoma; Tumor pulmonar; Malformación adenomatoide quística pulmonar.

## ABSTRACT

Two year 7 month old girl with pulmonary cystic adenomatoid malformation (PCAM) who developed a pulmonary rhabdomyosarcoma (RMS). The tumor was located in the medial segment of the right middle lobe and closely attached to the lower lung lobe. The pathological diagnosis

of the percutaneous biopsy was embryonic RMS, and preoperative chemotherapy was initiated. The surgical intervention consisted in exeresis of the tumor with resection of the pulmonary segments of the adjacent middle and lower lobes. The histological examination, besides ratifying the already known tumoral lineage, revealed a type 1 PCAM. After, cytostatic treatment was completed.

The pulmonary RMS are very rare in childhood, however, they should be considered when faced with the finding of a solitary pulmonary mass in a child, especially if there is a underlying PCAM, an entity that may favor the development of this type of neoplasm.

*Key Words:* Rhabdomyosarcoma; Pulmonary tumor; Pulmonary adenomatoid cystic malformation.

## INTRODUCCIÓN

El rhabdomyosarcoma (RMS) constituye el sarcoma de tejidos blandos más frecuente en la edad pediátrica, siendo las localizaciones habituales el área genitourinaria, las extremidades, regiones parameningeas, órbita y cuello. En la infancia, a diferencia de los adultos, el pulmón es una estructura en que los tumores primitivos son muy raros y las masas pulmonares corresponden habitualmente a metástasis hematógenas de neoplasias extratorácicas. Por ello, la localización pulmonar primaria de un RMS es extremadamente rara, asociándose su desarrollo a malformaciones congénitas quísticas pulmonares<sup>(1-3)</sup>.

Por las razones expuestas, describimos un RMS pulmonar primario asociado a malformación adenomatoide quística pulmonar (MAQP).

## CASO CLÍNICO

Niña de 2 años y 7 meses, que en octubre de 2001 ingresa en su hospital comarcal con síndrome febril de 9 días

*Correspondencia:* Josep Ferrís i Tortajada. Sección de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia  
E-mail: ferrisjos@gva.es  
*Recibido:* Marzo 2004

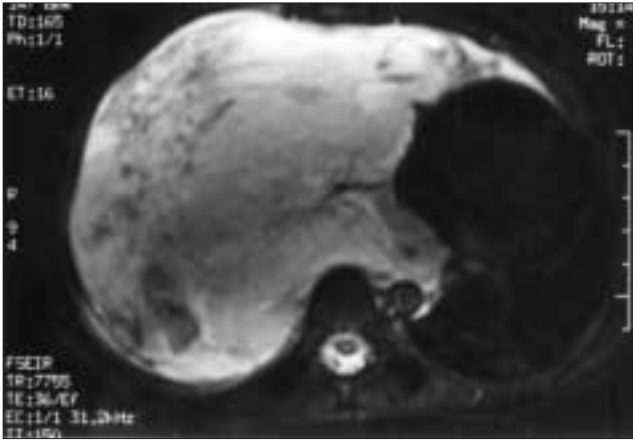


FIGURA 1. Imagen de RM en el plano transversal con técnica de supresión grasa ponderada en T2. Se aprecia una enorme tumoración torácica derecha que cruza la línea media, quedando en íntimo contacto con aorta descendente. Muestra una discreta hipereintensidad global con zonas heterogéneas en su periferia.

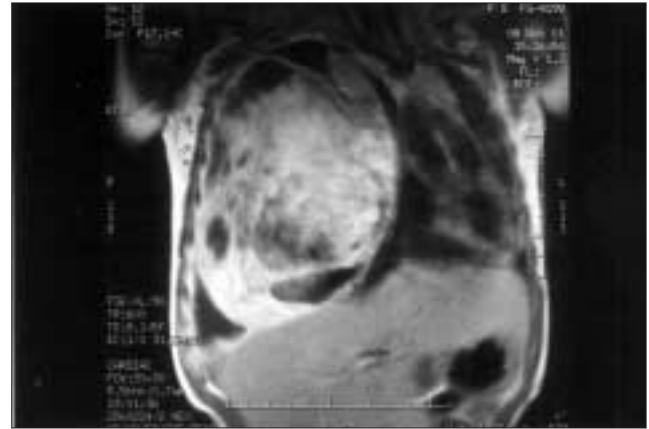


FIGURA 2. Plano coronal tras la administración de contraste intravenoso. Destaca la presencia de la gran tumoración heterogénea en hemitórax derecho con áreas excéntricas de quistificación.

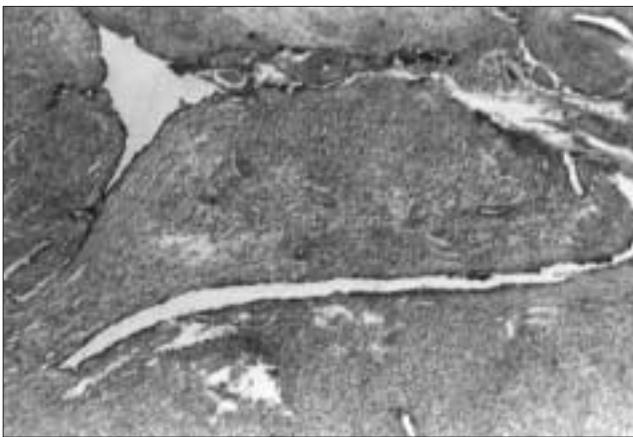


FIGURA 3. Espacio aéreo revestido por epitelio respiratorio y rodeado por un tumor de alta densidad celular y que protuye hacia la luz del espacio de forma polipoidea (x 25).

as de evolución, refractario a tratamiento con amoxicilina oral, palidez e hipoventilación en hemitórax derecho. En la tomografía axial computarizada (TAC) torácica se evidencia la ocupación del hemitórax derecho por una masa heterogénea con realce en algunas zonas tras administración de contraste intravenoso, y desplazamiento del mediastino hacia la izquierda. Con este hallazgo, se decide su traslado al hospital infantil de referencia. Allí se completa el estudio por imagen (radiografía simple, TAC y resonancia magnética torácicas y ecografía abdominal), mostrando tumoración de 137 x 118 x 116 mm, de características complejas, multitabcada, con áreas hemorrágicas en su interior, sólido-quística, con niveles líquidos de probable origen pulmonar; cruza la línea media, contacta con la cúpula hepá-

tica y provoca un desplazamiento mediastínico hacia la izquierda, así como del diafragma en sentido caudal y lateral izquierdo del hígado. Existe un componente atelectásico en lóbulo superior derecho, un pequeño derrame pleural en la periferia y parte medial del tumor, con múltiples tabicaciones y derrame pericárdico. Tras la administración de contraste, muestra una captación intensa heterogénea con zonas hipocaptantes de predominio periférico que corresponde al componente quístico. No se observan metástasis pulmonares en vértice homolateral ni en pulmón contralateral, ni infiltración costal (Figs. 1 y 2). La ecografía abdominal objetiva escasa ascitis, sin evidencia de afectación visceral ni ganglionar abdominal. Se realiza una biopsia por punción de la masa pulmonar.

El análisis histológico del cilindro muestra una proliferación tumoral en la que se alternan áreas de alta densidad celular junto a otras de menor densidad. Las células son azules, redondas y pequeñas, en un estroma mixoide con pequeñas áreas de necrosis. Las células tumorales expresan, focalmente, actina y desmina. El diagnóstico anatomopatológico es de RMS embrionario y se inicia quimioterapia con 6 ciclos de IVA (ifosfamida, vincristina y adriamicina).

Tras una notable reducción de la masa, aproximadamente a los 4 meses del diagnóstico, se interviene quirúrgicamente, observándose una tumoración sobre el segmento medial del lóbulo medio derecho e íntimamente adherida al lóbulo pulmonar inferior. Se procede a la disección y exéresis de la tumoración, con resección de los segmentos pulmonares de lóbulo medio e inferior adyacentes.

El estudio histológico evidencia una proliferación celular, de características semejantes a la observada en la biopsia, con amplias áreas de necrosis, fibrosis y presencia de numerosos histiocitos espumosos o epitelioides (Fig. 3). No se observaron estructuras epiteliales. En los quistes se ob-

serva focalmente un epitelio respiratorio y en su pared la presencia de tejido tumoral, que en ocasiones protuye en la luz de los quistes.

Tras la intervención quirúrgica, se administran 3 ciclos más de IVA. La anatomía patológica ratificó la stirpe tumoral ya conocida (RMS embrionario) evidenciándose, además, la existencia de una MAQP tipo I.

Actualmente (marzo de 2004), con 22 meses fuera de tratamiento, la niña está asintomática y en remisión completa, y controlada con revisiones clínicas y radiológicas.

## DISCUSIÓN

Los sarcomas de tejidos blandos constituyen el sexto tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica, después de las leucemias, tumores de sistema nervioso central, linfomas, neuroblastomas y tumores de Wilms<sup>(4-6)</sup>. El RMS es el sarcoma más común de los tejidos blandos en menores de 15 años, representando entre el 5-8% de los casos de cáncer en la infancia<sup>(4-6)</sup>.

Las localizaciones más frecuentes son el área genitourinaria, las extremidades, regiones parameningeas, órbita y cuello, siendo bastante raro encontrar un RMS pulmonar primario. Los RMS pulmonares primarios constituyen el 0,5% de los RMS de la infancia y el 4,4% de los tumores pulmonares en esta etapa de la vida<sup>(7)</sup>.

Se ha descrito que ciertas malformaciones pulmonares quísticas como, por ejemplo, las MAQP, pueden ser susceptibles de oncogénesis<sup>(8)</sup> y son varios los tumores que pueden desarrollarse en ellas, como sarcomas, blastomas pulmonares, carcinomas broncogénicos y mesenquimomas<sup>(7,9)</sup>. Se han descrito tres tipos de MAQP<sup>(10)</sup>. El tipo I (MAQP quística) es la más común y es la que presentaba nuestra paciente. Aunque no se trata de una lesión encapsulada, el límite entre ésta y el lóbulo normal adyacente está muy bien definido. Está constituida por quistes, recubiertos por un epitelio columnar ciliado pseudoestratificado, que se intercala con hileras de células mucosas de tipo pilórico. Habitualmente se localiza en un solo lóbulo, pudiendo comprimir el resto del pulmón y desplazar el mediastino. El tipo II (MAQP tipo intermedio) se trata de una lesión en la que se combinan múltiples quistes pequeños y tejido tumoral sólido. Microscópicamente, se observan dilataciones bronquiolares separadas por alvéolos normales. Ocasionalmente puede contener músculo estriado. El tipo III (MAQP tipo sólido) constituye una lesión voluminosa que envuelve y expande el lóbulo entero, comprimiendo el resto de lóbulos y desplazando el mediastino. A nivel histológico, se observa un exceso de estructuras bronquiolo-like, separadas por pequeños espacios aéreos recubiertos por células cuboidales, pero sin apreciarse zonas quísticas<sup>(10)</sup>. Por lo tanto, esta enfermedad se considera una displasia pulmonar focal, más que un hamartoma, y su tratamiento es la extirpación quirúrgica, incluso si el paciente está asintomático.

Basados en lo anteriormente expuesto, algunos investigadores han dividido los RMS pulmonares en dos grupos: a) tumores que se desarrollan sobre un pulmón normal; y b) los que se originan a partir de una lesión quística pulmonar<sup>(11)</sup>, como ocurre en el caso que hemos presentado. Coskun Özcan y cols.<sup>(12)</sup> revisaron un total de 29 casos de RMS pulmonares primarios y 15 de ellos se asociaron a lesiones quísticas, los cuales tenían mejor pronóstico que aquellos que se desarrollaban sobre un parénquima pulmonar normal. Lee y cols.<sup>(13)</sup> elaboraron dos teorías para explicar la histogénesis de los RMS pulmonares. La primera de ellas defiende que la transformación maligna de las células mesenquimales primitivas del estroma podría producir una población de células con un fenotipo miogénico. La segunda, aboga que el músculo esquelético heterotópico podría estar presente en el pulmón, ya que se ha descrito la presencia de tejido muscular estriado en los pulmones de algunos niños en la necropsia<sup>(14-16)</sup>, en secuestros extralobares<sup>(14)</sup> e incluso heteroplasia difusa de músculo estriado en MAQP tipo III<sup>(16)</sup>.

La sintomatología más frecuente del RMS pulmonar primario consiste en tos, fiebre y disnea, sobre todo en pacientes con lesiones quísticas como consecuencia de neumotórax espontáneos<sup>(12)</sup>. El diagnóstico de sospecha se basa en las pruebas de imagen y el definitivo, en la anatomía patológica.

El tratamiento consiste en la combinación de cirugía y quimioterapia, requiriendo a veces radioterapia. En el caso de la paciente que presentamos, no fue necesario asociar radioterapia. La respuesta al tratamiento ha sido buena aunque se requiere mayor tiempo de seguimiento para confirmar el buen pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pappo AS, Parham DM, RAO BN, et al. Soft tissue sarcomas in children. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 121-43.
2. Krous HF, Sexauer CL. Embryonal rhabdomyosarcoma arising within a congenital bronchogenic cyst in a child. *J Pediatr Surg* 1981; 16: 507-8.
3. Shariff S, Thomas JA, Shetty N, et al. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma in a child with a review of literature. *J Surg Oncol* 1988; 38: 26-64.
4. Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J Pediatr* 1975; 86: 254-8.
5. Kramer S, Meadows AT, Jarrett P, Evans AE. Incidence of childhood cancer: Experience of a decade in a population-based registry. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 49-55.
6. Breslow NE, Langholz B. Childhood cancer incidence: Geographical and temporal variations. *Int J Cancer* 1983; 32: 703-16.
7. Hancock BJ, Di Lorenzo M, Youssef S, et al. Childhood primary pulmonary neoplasms. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1133-6.
8. Murphy JJ, Blair GK, Fraser GC, Ashmore PG, et al. Rhabdomyosarcoma arising within congenital pulmonary cysts: Report of three cases. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1364-7.

9. Hartman GE, Shochat SJ. Primary pulmonary neoplasms of childhood: A review. *Ann Thorac Surg* 1983; 36: 108-19.
10. Bush A. Congenital lung disease: a plea for clear thinking and clear nomenclature. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 328-37.
11. Noda T, Todani T, Watanabe Y, et al. Alveolar rhabdomyosarcoma of the lung in a child. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 1607-8.
12. Özcan C, Çelik A, Ural Z, Veral A, et al. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma arising within cystic adenomatoid malformation: A case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 1364-7.
13. Lee SH, Rengachary SS, Paramesh J. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma. A case report and review of the literature. *Hum Pathol* 1981; 12: 92-6.
14. Aterman K, Patel S. Striated muscle in the lung. *Am J anat* 1970; 128: 341-58.
15. Remberger K, Hubnu G. Rhabdomyomatous dysplasia of the lung. *Virchows Arch Pathol Anat* 1974; 363: 363-9.
16. Chi JG, Shong YK. Diffuse striated muscle heteroplasia of the lung: An autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 641-4.

# Mioclónías neonatales benignas del sueño

M.C. Sánchez Gómez de Orgaz, J. Suárez Fernández, E. Sastre Huerta,  
B. Huidobro Labarga, A.I. Elvira Pardilla, A.L. Camino Fernández

*Servicio de Pediatría. Sección de Neonatología.  
Complejo Hospitalario de Burgos. Hospital General Yagüe. Burgos*

## RESUMEN

Las mioclónías neonatales benignas del sueño (MNBS) son una entidad inocua, no epiléptica, de características clínicas bien definidas y registro electroencefalográfico normal, que permiten un diagnóstico diferencial con otras crisis mioclónicas. No precisan tratamiento y cursan con desarrollo psicomotor normal. Presentamos el caso clínico de un recién nacido con mioclónías benignas del sueño.

*Palabras Clave:* Mioclónías benignas; Mioclónías neonatales; Sueño.

## ABSTRACT

Benign neonatal sleep myoclonus (BNSM) are an innocuous and nonepileptic entity with well defined clinic characteristics and normal electroencephalogram, which allow the differential diagnosis with other myoclonic seizures. Treatment is unnecessary an neurological development is normal. We present a newborn case report with benign sleep myoclonus.

*Key Words:* Benign myoclonus; Neonatal myoclonus; Sleep.

## INTRODUCCIÓN

Las mioclónías neonatales benignas del sueño (MNBS) afectan a neonatos con examen neurológico y desarrollo psicomotor normal y se caracterizan por mioclónías repetitivas presentes únicamente durante el sueño, con electro-

encefalograma (EEG) normal y curso benigno, desapareciendo los episodios antes de los 6 meses de vida<sup>(1)</sup>. El diagnóstico se basa en una correcta anamnesis y la normalidad de la exploración clínica y del EEG2.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de un recién nacido (RN) a término, procedente de un embarazo que cursó con amenaza de parto prematuro e infección del tracto urinario. Parto vaginal con Apgar 7/9 y peso al nacimiento de 3.610 g. Adaptación neonatal inmediata favorable. A los 15 días de vida, ingresa en nuestra unidad desde su hospital de origen, en coma barbitúrico (tratado con fenobarbital a dosis altas), por presentar 2 episodios convulsivos. Se encuentra somnoliento, con marcada hipotonía generalizada y reflejos primitivos ausentes. Mejora su actitud progresivamente iniciando actividad espontánea, con paulatina normalización de los reflejos y evolución neurológica favorable hasta mantenerse despierto y activo con buena respuesta a estímulos. Tono (cefálico, axial y de extremidades) y reflejos normales. Fontanela, cráneo y suturas normales, siendo normal el resto de la exploración. El hemograma y bioquímica rutinarias, incluyendo ácido láctico, amonio, aminoácidos y serología TORCH, fueron normales. Niveles de fenobarbital compatibles con coma barbitúrico. La ecografía craneal, el EEG, el fondo de ojo y el TAC craneal resultaron normales. Durante su estancia en nuestra Unidad, estando dormido, presentó en varias ocasiones sacudidas tónico-clónicas en miembro inferior izquierdo con remisión completa en pocos minutos y sin alteraciones postcríticas, cuadro clínico similar al descrito a su ingreso. La anamnesis a la madre confirmó que todos los episodios previos ocurrieron estando el niño dormido. Ante la manifestación clínica del episodio, la normalidad de las exploraciones complementarias realizadas y la favorable evolución neurológica del paciente, se concluyó que se trataba de un caso de mioclónías benignas del sueño, retirándose el trata-

*Correspondencia:* María C. Sánchez Gómez de Orgaz.  
Hospital General Yagüe. Avda. del Cid, 96. 09005 Burgos  
E-mail: mamensanchezg-o@mixmail.com  
*Recibido:* Mayo 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(4):318-319



miento antiepiléptico. A los 6 meses el desarrollo psicomotor y la exploración neurológica eran normales a pesar de persistir alguna mioclonía aislada del sueño las cuales habían disminuido gradualmente en duración y frecuencia desde el tercer mes de vida.

## DISCUSIÓN

El mioclono neonatal benigno del sueño, descrito por primera vez en 1982<sup>(3)</sup>, es una entidad inocua no epiléptica con unas características clínicas bien definidas: sacudidas mioclónicas sincronas únicamente durante el sueño; bruscas, repentinas de una o más extremidades o parte de una de ellas; presentación única o en salvas de 4-5 mioclonías. Inicio en periodo neonatal y desaparición antes de los 6 meses; exploración neurológica normal y EEG normal tanto durante la crisis como intercrisis<sup>(1,2,4,5)</sup>. Las MNBS se presentan en el RN a término en las primeras semanas de vida<sup>(1,2,4)</sup>, con disminución gradual durante los primeros 3 meses pudiendo persistir hasta los 5-6 meses<sup>(2)</sup>. Si bien en la mayoría de los casos las mioclonías son evidentes en miembros superiores, también se registran en cara y en músculos abdominales<sup>(6,8)</sup>, siendo más frecuentemente generalizadas aunque, en ocasiones, parciales<sup>(2)</sup>. Las mioclonías pueden ser bilaterales o localizadas, rítmicas o arrítmicas, e incluso migratorias o multifocales<sup>(1)</sup>. Se presentan únicamente durante el sueño profundo<sup>(4)</sup>, preferentemente en la fase NREM<sup>(6-9)</sup>, aunque pueden aparecer en cualquier fase, pudiendo repetirse varias veces en un mismo sueño y nunca ocurren en vigilia<sup>(1,2)</sup>. Los movimientos pueden desencadenarse por estímulos sensitivos<sup>(7,10)</sup> o auditivos<sup>(3,7)</sup> y no ceden con la sujeción<sup>(2)</sup>. No se conocen factores etiológicos pero su aparición en torno a los 3 meses o antes, con disminución progresiva de su frecuencia y duración, podría relacionarles con la maduración eléctrica cerebral, la cual se empieza a consolidar con características similares a las del adulto a partir de los 3 meses de edad<sup>(2)</sup>. Sin ser un cuadro de presentación familiar, se han descrito casos de afectación en familiares de primer grado, lo que podría indicar cierta

predisposición familiar<sup>(6)</sup>. Únicamente una buena anamnesis, la normalidad en la exploración clínica y el apoyo del EEG normal, permiten diagnosticar este trastorno<sup>(2)</sup>. El diagnóstico diferencial se hará siempre con las mioclonías simples del sueño y con los trastornos neurológicos que presentan mioclonías, en los que su carácter patológico queda bien definido por un EEG alterado y generalmente una exploración neurológica anómala, así como por la presentación de las mioclonías tanto en sueño como en vigilia<sup>(2)</sup>. Su pronóstico es excelente, siendo el desarrollo psicomotor normal<sup>(2)</sup>, y no precisan tratamiento. El uso de antiepilépticos puede empeorar el cuadro<sup>(1-6)</sup> por lo que están desaconsejados. Las MNBS son una entidad inocua no epiléptica. Su no reconocimiento puede suponer un tratamiento innecesario y potencialmente peligroso para el niño<sup>(2,5-7,9,10)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caraballo R, Yépez I, Cersósimo R, Fejerman N. Mioclonías neonatales benignas del sueño. *Rev Neurol* 1998; 26: 540-4.
2. Martínez Granero MA, Roche Herrero MC, Urgellés Fajardo E. Mioclono neonatal benigno del sueño. *Pediatr* 1995; 15: 441-2.
3. Coulter DL, Aller RJ. Benign neonatal sep myoclonus. *Arch Neurol* 1982; 39: 191-2.
4. Caviedes BE, Moreno C, Arteaga R, Herranz JL. Mioclonías benignas de la infancia temprana. *An Esp Pediatr* 1992; 36: 496-7.
5. Queralt A. Parasomnias en lactantes menores de un año. *Rev Neurol* 1998; 26: 476-9.
6. Resnick TJ, Moshe SL, Perotta L, Chambers HJ. Benign neonatal sleep myoclonus. *Arch Neurol* 1986; 43: 266-8.
7. Daust-Roy J, Seshia SS. Benign neonatal sleep myoclonus. *AJDC* 1992; 146: 1236-41.
8. Di Capua M, Fusco L, Ricci S, Vigevano F. Benign neonatal sleep myoclonus: Clinical features and video-polygraphic recording. *Mov Disord* 1993; 8: 191-4.
9. Vigevano F, Di Capua M, Fusco L, Ricci S, Sebastianelli R. Benign neonatal sep myoclonus: Video / EEG and clinical findings of 12 cases. *Epilepsia* 1991; 32: 18.
10. Smith L, Thomas N. Benign neonatal sleep myoclonus. *AJDC* 1993; 147: 817.

## Nutrición agresiva del recién nacido de bajo peso extremo

J. Figueras Aloy, M.D. Salvia Roiges, L. Gómez López, X. Carbonell Estran

*Servicio de Neonatología. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Hospital Clínic. Barcelona*

Diferentes **aportes nutricionales precoces** en los recién nacidos de bajo peso (menores de 2.500 g) pueden tener consecuencias a largo plazo, en el adolescente y adulto. Estas consecuencias son incluso más graves en los neonatos, pretérmino o no, con un crecimiento intrauterino restringido (CIR), en cuyo caso en el adulto es más frecuente la obesidad, diabetes tipo II, síndrome metabólico X, insulinoresistencia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercoagulabilidad y padecimiento de accidentes vasculares cerebrales y miocárdicos (angina de pecho, infarto de miocardio).

Evitar la **malnutrición precoz** en el prematuro extremo (menos de 31 semanas de edad gestacional) presenta beneficios a corto y largo plazo<sup>(1)</sup>. Es poco probable que influya en la reducción de secuelas mayores, pero puede disminuir las secuelas leves y mejorar el crecimiento. Las principales causas de malnutrición postnatal son el aporte disminuido de nutrientes, la inmadurez funcional y metabólica de estos neonatos (pérdida digestiva de nutrientes), sus necesidades nutricionales especiales, la frecuente patología médica y quirúrgica concomitante (ductus arterioso persistente, displasia broncopulmonar,...), algunas medidas terapéuticas utilizadas (corticoides postnatales) y la hospitalización prolongada.

Las **necesidades energéticas en el recién nacido de bajo peso extremo** (menor de 1.000 g) han sido indicadas por la ESPGAN, que recomienda un aporte de 130 kcal/kg/d, y

por la AAP (105-135 kcal/kg/d). En el menor de 1.000 g enfermo, las necesidades energéticas serán, probablemente, mayores. Para alcanzarlas se requiere una **nutrición “agresiva”**, tanto parenteral como enteral.

### NUTRICIÓN AGRESIVA

Este término fue acuñado por Wilson DC et al en 1997<sup>(2)</sup>, al estudiar 125 prematuros <1.500 g, divididos en 2 grupos: nutrición agresiva *versus* convencional. En el grupo con nutrición agresiva, en la nutrición parenteral se introducían más precozmente los nutrientes, con un aumento más rápido de sus concentraciones y una cifra final de los mismos más alta. La alimentación oral se iniciaba más precozmente, procurando no interrumpirla (se conseguía la dieta enteral total a 21 y 22 días de vida en los dos grupos). Como resultados importantes, en el grupo con nutrición agresiva disminuían en un 50% los pesos, tallas y perímetros craneales al alta inferiores al P-10, así como la DBP en un 50%; las infecciones se reducían un 70%.

Posteriormente, Pauls J et al., en 1998<sup>(3)</sup>, refirieron sus resultados en menores de 1.000 g. Actualmente se piensa que la alimentación agresiva no debería tener lugar sólo en las primeras semanas de vida sino también durante el ingreso hospitalario y, quizás, tras el alta<sup>(4)</sup>.

### OBJETIVOS

1. Conseguir un crecimiento y desarrollo postnatales similares al crecimiento intraútero de un feto normal de la misma edad postconcepcional, con la misma **composición corporal**. Los compartimentos corporales que pueden cambiar con la nutrición son la masa magra y la masa grasa. La masa magra es un compartimiento heterogéneo compuesto especialmente de agua, proteínas, minerales y glucógeno (depósitos limitados a partir de la semana 30). El depósito de grasa no tiene lugar hasta pasadas las 32 semanas. Por lo tanto, no hay que aumentar el peso sino aumentar el **peso proteico neto**.

*Palabras Clave:* Nutrición agresiva; Recién nacido; Bajo peso extremo.

*Correspondencia:* J. Figueras Aloy. Servicio de Neonatología. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i neonatologia. Hospital Clínic. Barcelona  
*Recibido:* Junio 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(4):320-324

2. Alcanzar un crecimiento lineal y un desarrollo psicomotor que, a largo plazo, sean cercanos a los márgenes fisiológicos de los nacidos a término normales.

Para conseguir estos objetivos, la nutrición del menor de 1.000 g debería asemejarse a los aportes placentarios en el feto. A las 20-28 semanas (50-70% de la gestación), la placenta aporta: aminoácidos en exceso (25% del consumo fetal de O<sub>2</sub>) con un transporte activo (el 50% son oxidados para producir energía), glucosa suficiente (50% del consumo fetal de O<sub>2</sub>), lactato (25% restante del consumo fetal de O<sub>2</sub>) y escaso aporte de grasas. Entre las 24 y 28 semanas la masa magra aumenta 2,1-2,2 g/kg/d, para lo cual se requiere un aporte transplacentario de 3-3,5 g/kg/d de aminoácidos y 7-10 g/kg/d de glucosa.

El crecimiento postnatal del menor de 1.000 g en las primeras 2 semanas de vida muestra una pérdida del 15% del peso (metabolismo hídrico) y su recuperación posterior. Pasadas las 2 semanas ya es posible seguir la curva de crecimiento intrauterino, con el decalaje previo que puede irse recuperando (*catch-up*).

## METODOLOGÍA

La nutrición agresiva en el <1000 gramos debe ser tanto a nivel parenteral como enteral<sup>(5)</sup>. La nutrición parenteral se inicia en las primeras horas y procurará alcanzar rápidamente el máximo nutricional. La nutrición enteral se comienza como nutrición trófica en el 1°-2° día, para estimular la homeostasis hormonal gastrointestinal.

### Alimentación parenteral total en el menor de 1.000 g<sup>(6)</sup>

1. *Proteínas*. Son imprescindibles, pues si sólo se recibe glucosa se va a perder el 1% de depósito proteico cada día. Lo ideal para el feto es la asociación aminoácidos + glucosa, con muy pocos lípidos. Este régimen ahorra ácidos grasos esenciales de la oxidación, permitiendo su incorporación en las membranas celulares, especialmente del SNC. La administración precoz de proteínas (sobre todo aminoácidos arginina y leucina) disminuye la frecuencia y gravedad de la hiperglucemia neonatal al estimular la secreción de insulina endógena y favorecer el crecimiento al aumentar el *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1)<sup>(7,8)</sup>. El mejor método para estudiar el metabolismo de las proteínas es la "técnica del balance nitrogenado" (nitrógeno aportado - nitrógeno excretado). Gramos de proteína = N \* 6,25.

– *Cantidad de proteínas*: el feto recibe gran cantidad de aminoácidos, y sólo la mitad serán estructurales. La otra mitad serán oxidados para dar energía, liberando CO<sub>2</sub> y amonio que pasa a urea. Por ello, la elevación de la urea o BUN en < 1.000 g podría evidenciar una utilización efectiva de los aminoácidos en vez de una intolerancia proteica.

- Cantidad mínima para evitar catabolismo: 0,74 g/kg/d<sup>(9)</sup>

- Cantidad inicial en < 1.000 g : primer día, 1-1,5 (hasta 2) g/kg/d que, junto con 30 kcal/kg/d de energía ya previene el catabolismo

- Cantidad a aumentar: 0,5-1 g/kg/d, no superando 1,5 g/kg/d mientras el recién nacido esté críticamente enfermo.

- Cantidad máxima : 3,85 g/kg/d en 700-1.000 g, y algo más en < 700 g (¿4 g/kg/d?). Si aparece acidosis metabólica por "excesivo" aporte de aminoácidos, considerar el aporte de bicarbonato o acetato.

– *Calidad de las proteínas*: soluciones ev de aminoácidos cristalinos (AA) para prematuros, pero todavía no hay para menores de 1.000 g. Son aminoácidos potencialmente esenciales: cisteína, taurina, tirosina, histidina, arginina y glicina.

– *Aporte energético para conseguir un balance proteico positivo*: 50 kcal/kg/d para 2 g/kg/d de AA, y 60 kcal/kg/d para 3 g/kg/d de AA. Ello obliga a aportar glucosa a unos 10 mg/kg/min. En situaciones de aporte energético subóptimo, el aumento del aporte proteico mejora el balance nitrogenado.

– *Controles*: un exceso de proteínas puede producir hiperaminoacidemia (sobre todo elevación de fenilalanina), acidosis metabólica e hiperamoniemia (>150-180 mg/dL). Para determinar si las necesidades proteicas son cubiertas, se controlarán el peso (interferido por el metabolismo hídrico) y la longitud (más fiable pero menos reproducible), las concentraciones séricas de albúmina, proteínas totales, prealbúmina y proteína fijadora de retinol y las concentraciones séricas y urinarias de urea (si la uremia es < 25 mg/dL, se administrarán más proteínas).

2. *Glucosa*. Es el principal sustrato energético del feto. El feto no fabrica glucógeno hasta el tercer trimestre. La glucosa es importante para el SNC, y los sustratos alternativos, como las cetonas, son escasas en los prematuros por sus escasos depósitos de grasa.

– *Necesidades mínimas*: 6 mg/kg/min (necesidades basales) + 2-3 mg/kg/min por gramo de proteínas.

– *Necesidades máximas*: 12-13 mg/kg/min (18 g/kg/d). Si el aporte es superior, se convertirán en lípidos y aumentará la PaCO<sub>2</sub>. Si hay hiperglucemia, dar insulina a 0,5-1 mU/kg/min y mantener la glucemia entre 80-120 mg/dL.

3. *Lípidos*. Las grasas son útiles para prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales (crecimiento neuronal, retina, membranas celulares)<sup>(10)</sup> y como sustrato energético.

– *Necesidades mínimas*: para prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales: 0,5-1 g/kg/d.

– *Inicio*: segundo día, 0,5-1 g/kg/d.

– *Aumento y dosis máxima*: 0,5 g/kg/d cada día, hasta alcanzar 2-2,5 g/kg/d.

– *Ritmo de administración*: en 24 horas. Nunca superar 0,2 g/kg/h, y en caso de hipertensión pulmonar 0,08 g/kg/h. Evitar picos plasmáticos de lípidos, que condicio-

TABLA 1. Nutrición agresiva en < 1.000 g (alimentación parenteral exclusiva).

| Días de vida  |              | 1 <sup>(1)</sup> | 2               | 3               | 4               | 5               | 6               | 7 y ss             |
|---|--------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Líquidos <sup>(2)</sup>                             | mL/kg/d      | 70               | 85              | 100             | 115             | 130             | 145             | 160                |
| Proteínas <sup>(3)</sup>                            | g/kg/d       | 1                | 1,5             | 2               | 2,5             | 3               | 3,5             | 3,5                |
|   | mL/kg/d      | <u>10</u>        | <u>15</u>       | <u>20</u>       | <u>25</u>       | <u>30</u>       | <u>35</u>       | <u>35</u>          |
| Glucosa   | mg/kg/min    | 4                | 5               | 6               | 8               | 9               | 10              | 12                 |
|   | g/kg/d       | 5,7              | 7,2             | 8,6             | 11,5            | 12,7            | 14              | 17                 |
|   | mL/kg/d // % | <u>55 // 10</u>  | <u>60 // 12</u> | <u>70 // 12</u> | <u>75 // 15</u> | <u>85 // 15</u> | <u>90 // 15</u> | <u>105 // 15</u>   |
| Lípidos <sup>(4)</sup>                              | g/kg/d       | –                | 0,5             | 1               | 1,5             | 2               | 2,5             | 2,5                |
|   | mL/kg/d      |                  | <u>2,5</u>      | <u>5</u>        | <u>7,5</u>      | <u>10</u>       | <u>12,5</u>     | <u>12,5</u>        |
| g N <sub>2</sub> prot / kcal no prot <sup>(5)</sup> |              | 1 / 130          | 1 / 140         | 1 / 135         | 1 / 150         | 1 / 145         | 1 / 140         | 1 / 155            |
| Kcal/kg/d   |              | 25               | 40              | 50              | 70              | 80              | 90              | 100 <sup>(6)</sup> |

(1) Día 1º: se considera el primer día de vida del RN que está en la unidad desde antes de las 12 horas de la mañana.

(2) Con humedad en incubadora del 80% los 3 primeros días y 60% los 3 días siguientes. Durante las primeras horas: s. glucocálcica 60 mL/kg/d. En el total se incluyen iones + vitaminas (7 mL/kg/d).

(3) Aminoácidos: Primene 10%®.

(4) Lípidos: Clinoleic 20%®.

(5) Este cociente debería oscilar entre 1/130 y 1/150.

(6) Origen de la energía: 13% de las proteínas, 64% de la glucosa y 23% de los lípidos.

narían depósitos de los mismos en el sistema reticuloendotelial.

– **Aclaramiento lipídico:** disminuido en menores de 26 semanas. Depende de la lipoproteinlipasa en el endotelio capilar extrahepático, de la lipasa hepática en el endotelio capilar hepático y de la lecitincoesterolaciltransferasa. Las actividades de las dos primeras enzimas mejoran con heparina, por lo que es recomendable añadirla a la parenteral (1 mg por 100 mL).

– **Tipo de soluciones lipídicas:** al 20%, y mejor con 50% del LCT y 50% de MCT o bien un 80% de aceite de oliva y un 20% de aceite de soja. Así, se necesita menos carnitina para metabolizar los LCT-PUFA. Sin embargo, el menor de 1.000 g puede ser deficitario en carnitina, la cual también se necesitaría para metabolizar los MCT, y por ello conviene suplementarla a dosis de 10 mg/kg/d, si bien no mejora el crecimiento ni las apneas ni reduce la hospitalización<sup>(11)</sup>.

– **Controles:** vigilar que los triglicéridos no superen 150 mg/dL. No suele existir trombocitopenia ni alteración de los neutrófilos.

– **Cuidados:** proteger de la luz (fototerapia) para evitar la aparición de lipoperóxidos, en especial si se mezclan con vitaminas<sup>(12)</sup>.

### Alimentación enteral en los menores de 1.000 g<sup>(13)</sup>

El feto ingiere líquido amniótico a lo largo de la gestación, a partir de las 15 semanas, por lo que no es fisiológico anular todo aporte oral tras el nacimiento. La motilidad intestinal no se organiza hasta pasadas las 28 semanas y no se coordina correctamente hasta las 32-34 semanas. La motilidad intestinal intervendrá en la habilidad para tolerar la nutrición enteral la cual, a su vez, estimula el crecimiento del intestino. La nutrición parenteral exclusiva sin nutrición enteral condiciona la atrofia intestinal, resultado de la ausencia de nutrientes en el lumen, de la carencia de los efectos tróficos de las hormonas gastrointestinales, que son liberadas como respuesta a la alimentación, y del defecto de sustancias tróficas habitualmente presentes en la leche materna.

La **nutrición trófica** (con escaso aporte energético) estimula una maduración morfológica y funcional más precoz del tubo digestivo, ya que aumenta el grosor de la mucosa y la altura de las vellosidades, a la vez que mejora la coordinación de la motilidad gastrointestinal, y con ello condiciona una mejor tolerancia alimentaria. También induce secreción de hormonas gastrointestinales, estimula el flujo biliar y la actividad lactásica y disminuye la sepsis (reduce la permeabilidad de la mucosa intestinal y la producción de

**TABLA 2.** Nutrición agresiva en <1000 g (alimentación parenteral + enteral con lactancia materna).

| Días de vida                         |                     | 1               | 2               | 3               | 4               | 5               | 6                 | 7                 | 8 <sup>(d)</sup>   |
|--------------------------------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Líquidos                             | mL/kg/d             | 70              | 85              | 100             | 115             | 130             | 145               | 160               | 160                |
| <u>Proteínas<sup>(a)</sup></u>       | g/kg/d              | 1               | 1,5             | 2               | 2               | 2,5             | 2,5               | 2                 | 1                  |
|                                      | <u>mL/kg/d</u>      | <u>10</u>       | <u>15</u>       | <u>20</u>       | <u>20</u>       | <u>25</u>       | <u>25</u>         | <u>20</u>         | <u>10</u>          |
| <u>Glucosa</u>                       | mg/kg/min           | 4               | 4,5             | 5,5             | 6               | 5,5             | 5                 | 4                 | 2,5                |
|                                      | <u>mL/kg/d // %</u> | <u>50 // 10</u> | <u>55 // 12</u> | <u>55 // 15</u> | <u>50 // 17</u> | <u>40 // 20</u> | <u>30 // 25</u>   | <u>30 // 20</u>   | <u>20 // 20</u>    |
| <u>Lípidos<sup>(b)</sup></u>         | g/kg/d              | -               | 0,5             | 1               | 1,5             | 2               | 2                 | 1,5               | 1                  |
|                                      | <u>mL/kg/d</u>      | -               | <u>2,5</u>      | <u>5</u>        | <u>7,5</u>      | <u>10</u>       | <u>10</u>         | <u>7,5</u>        | <u>5</u>           |
| Kcal-parent/kg/d                     |                     | 25              | 38              | 50              | 55              | 60              | 60                | 45                | 30                 |
| g N <sub>2</sub> prot / Kcal no prot |                     | 1 / 128         | 1 / 142         | 1 / 135         | 1 / 135         | 1 / 128         | 1 / 123           | 1 / 120           | 1 / 160            |
| <u>Leche</u>                         | mL/Kg/d             | 4               | 8               | 16              | 32              | 48              | 72 <sup>(c)</sup> | 96 <sup>(c)</sup> | 120 <sup>(c)</sup> |
|                                      | <u>mL/Kg// h</u>    | <u>1//6</u>     | <u>1//3</u>     | <u>2//3</u>     | <u>4//3</u>     | <u>6//3</u>     | <u>9//3</u>       | <u>12//3</u>      | <u>15//3</u>       |
| Proteínas-enterales                  | g/kg/d              | -               | -               | 0,3             | 0,6             | 0,9             | 1,7               | 2,7               | 3,3                |
| Kcal-enteral/kg/d                    |                     | 3               | 5               | 11              | 22              | 32              | 55                | 78                | 97                 |
| Proteínas-totales                    | g/kg/d              | 1               | 1,5             | 2,3             | 2,6             | 3,4             | 4,2               | 4,7               | 4,3                |
| Kcal-totales/kg/d                    |                     | 30              | 45              | 60              | 75              | 95              | 115               | 125               | 130                |
| g N <sub>2</sub> prot / Kcal no prot |                     | 1 / 128         | 1 / 142         | 1 / 136         | 1 / 160         | 1 / 150         | 1 / 170           | 1 / 165           | 1 / 180            |

<sup>(a)</sup> Aminoácidos: Primene 10%®.

<sup>(b)</sup> Lípidos: Clinoleic 20%®.

<sup>(c)</sup> LM iniciar suplemento con Enfamil®, 2 sobres (1 sobre = 0,71 g) en 100 mL (1,5%), el 6° día, y 4 sobres en 100 mL (2,8%) a partir del 7° día.

Si existe alto riesgo de Enterocolitis necrotizante (CIR, asfisia, alteraciones Doppler umbilical, necesidad de inotrópicos >5 microg/kg/min); ¡no aumentar más de 20 mL/Kg/d!

<sup>(d)</sup> Al 8° día: parenteral y todo enteral.

- LM + Enfamil® 4 sobres/100 mL (2,8%), 18 mL/kg/3 h (3,7 g/kg/d proteínas y 116 kcal/kg/d en 144 mL/kg/d)

\* A partir del 9° día:

- Sin restricción hídrica: 160 mL/kg/día. LM + Enfamil® 4 sobres/100 mL (2,8%) = 4,2 g/kg/d proteínas y 130 kcal/kg/d (0,8 Kcal/mL).

- Con restricción hídrica y necesitando proteínas (hipoproteinemia, urea <25 mg/dL): 140 mL/kg/d. LM + Enfamil® 5 sobres/100mL (3,5%) + Duocal® 3% (3 g/100 mL) = 4,5 g/kg/d prot. y 138 kcal/kg/d (1 kcal/mL).

- Con restricción hídrica y sin necesitar proteínas: 140 mL/kg/d. LM + Enfamil® 4 sobres/100 mL (2,8%) + Duocal® 4% (4 g/100mL) = 4 g/kg/d proteínas y 140 kcal/kg/d (1 kcal/mL).

\* Si lactancia artificial, misma pauta con fórmula 15-16% (160 mL/kg/d = 3,7 g/kg/d proteínas y 130 kcal/kg/d)

- Con restricción hídrica: 140 mL/kg/d. Fórmula + Enfamil® 2 sobres/100 mL (1,4%) + Duocal® 2% (2 g/100 mL) = 4 g/kg/d proteínas y 148 kcal/kg/d (1 Kcal/mL).

endotoxinas por la flora intestinal), el tiempo bajo fototerapia y el tiempo necesario hasta la alimentación oral completa. Todo ello sin aumentar la enterocolitis necrotizante. Sus efectos tróficos parecen mediados por factores de crecimiento (EGF= *epidermal growth factor*; TGF $\alpha$ = *transforming growth factor alfa*), péptidos tróficos y hormonas gastrointestinales (gastrina, colecistoquinina, enteroglucagón, motilina, neurotensina, péptido inhibitorio gástrico) y la insulina.

En los CIR se retrasa la maduración de la motilidad intestinal y hay más riesgo de enterocolitis necrotizante.

#### 1. ¿Qué leche?:

– De la propia madre<sup>(14)</sup>: indicar su fortificación (con proteínas + glucosa, Ca, P y Na, 3-4 g/100 mL, e inclusive grasas y hierro) cuando toleren 90 mL/kg/d, y aportar hasta 180 mL/kg. La fortificación retrasa el vaciamiento gástrico<sup>(15,16)</sup>.

– Fórmula para prematuros (con PUFAs tipo ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico, ¿glutamato y nucleótidos?), al 16% de concentración desde el inicio.

2. ¿Cómo alimentar?: sonda gástrica, continua (2 horas /3 horas) o intermitente (bolus en 15 minutos), estimulando la succión no nutritiva<sup>(17)</sup>.

3. ¿Cuándo empezar?: niño estable; no importa si hay catéter umbilical o presenta enfermedad (salvo hipoxemia e hipotensión). Si se asocia CIR es mejor retrasar la alimentación durante 24-48 h.

#### 4. ¿Qué ritmo?:

– Nutrición trófica : 0,5-1,0 mL/kg, 1-4 veces al día, y aumentar hasta 0,5-1 mL/kg/h (12-24 mL/kg/d, para <1.000 g)

– Con alto riesgo de enterocolitis necrotizante: no aumentar más de 20 mL/kg/d.

– Con motilidad intestinal correcta: aumentar menos de 24-30 mL/kg/d.

#### 5. ¿Cuánto tiempo?: mínimo de 4-5 días (hasta 7-10 días).

6. ¿Cuándo interrumpir?: si aparecen signos de intolerancia digestiva: residuo gástrico con sangre o bilis, residuos superiores al 50% de lo administrado en 24 horas<sup>(18)</sup>; distensión abdominal evidente, alteración del color de la pared abdominal, asas dilatadas o ausencia de ruidos intestinales. En estos casos, saltar sólo una toma y reevaluar al neonato antes de dejarlo a dieta por un periodo prolongado de tiempo.

En las tablas 1 y 2 se resume el protocolo de **nutrición agresiva** utilizado en el Servicio de Neonatología del Hospital Clínic de Barcelona. Dicho protocolo es factible y bien tolerado por los recién nacidos. De hecho, el protocolo es “agresivo”, sobre todo para la mentalidad de los neonatólogos, mientras que para los prematuros los aportes nutricionales que propone son más “adecuados” a sus necesidades.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Kato Y, Ohshiro M, Tauchi N, et al. Nutritional state and growth and functional maturation of the brain in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111: 991-5.
- Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1997; 77: F4-11.
- Pauls J, Bauer K, Versmold H. Postnatal body weight curves for infants below 1000 g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur J Pediatr* 1998; 159: 416-21.
- Anderson DM. Nutritional assessment and therapeutic interventions for the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002; 29: 313-26.
- Hay WW, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, Catz CS, et al. Workshop summary: Nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999; 104: 1360-8.
- Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002; 29: 225-44.
- Kalhan SC, Iben S. Protein metabolism in the extremely low-birth weight infant. *Clin Perinatol* 2000; 27: 23-56.
- Leitch CA, Denne SC. Energy expenditure in the extremely low-birth weight infant. *Clin Perinatol* 2000; 27: 181-95.
- Zello GA, Menéndez CE, Rafii M, Clarke R, Wykes LJ, Ball RO, et al. Minimum protein intake for the preterm neonate determined by protein and amino acid kinetics. *Pediatr Res* 2003; 53: 338-44.
- Uauy R, Mena P, Rojas C. Essential fatty acid metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 71-93.
- Whitfield J, Smith T, Sollohub H, Sweetman L, Roe CR. Clinical effects of L-carnitine supplementation on apnea and growth in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111: 477-82.
- Greer FR. Vitamin metabolism and requirements in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 95-118.
- Newell SJ. Enteral feeding of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 221-34.
- Atkinson SA. Human milk feeding of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 235-47.
- Schanler RJ, Shulman RJ, Lau CH. Feeding strategies for premature infants: Beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999; 103: 1150-7.
- Schanler RJ. The role of human milk fortification for premature infants. *Clin Perinatol* 1998; 25: 645-57.
- Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, O'Brian Smith E, Heitkemper MM. Feeding strategies for premature infants: Randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics* 1999; 103: 434-9.
- Mihatsch WA, Von schoenaich P, Fah e Tich H, Dehene N, Ebbecke H, Plath C, et al. The significance of gastric residuals in the early enteral feeding advancement of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2002; 109: 457-9.

OCTUBRE 2004

| Actividad  | Fecha | Lugar  | Más información   |
|--|-------|--|---|
| Curso teórico-práctico de politrauma pediátrico; tratamiento inicial para médicos y enfermeras   | 4-7   | Hospital Niño Jesús (Madrid)                 | Tel. 91 503 59 00 (Ext 384).<br>Fax: 91 503 59 14<br>Srta. M <sup>a</sup> Jesús         |
| XV Congreso de la Sociedad Española de Medicina del Adolescente de la AEP  | 15-16 | Sevilla                                      | <a href="http://usuarios.lycos.es/sema/">http://usuarios.lycos.es/sema/</a>             |
| Cursos de RCP avanzada en Pediatría del año 2004   | 18-22 | Hospital Gregorio Marañón, Madrid            | Luis Sancho:<br>lsancho.hgugm@salud.madrid.org<br>Tel. 915290327 y<br>915290025         |
| 13º Curso Europeo de Radiología Pediátrica   | 20-22 | Madrid                                       | web oficial   |
| Curso de Instructores RCP Pediátrica y Neonatal<br>Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos<br>Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz | 21-23 | Madrid<br>plazas limitadas:<br>24/28 alumnos | Carmen Sánchez<br>Tel: 91-727.73.58<br>Fax: 91.727.71.24<br>fruza.hulp@salud.madrid.org |
| II Reunión Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos de la AEP   | 30    | Barcelona                                    | <a href="http://www.secip.org">www.secip.org</a>  |

## NOVIEMBRE 2004

| Actividad  | Fecha | Lugar  | Más información   |
|--|-------|--|---|
| Curso teórico-práctico de ventilación mecánica en pediatría y vía aérea difícil. Para médicos  | 3-6   | Hospital Niño Jesús (Madrid)                                 | Tel. 91 503 59 00 (Ext 384).<br>Fax: 91 503 59 14. Srta. M <sup>a</sup> Jesús   |
| Curso urgencias y tratamiento del niño grave-2004. Curso Interactivo para médicos  | 11-13 | Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid | Ergon 91 636 29 30<br>(Srta. Patricia Cañamero)   |
| Curso de Actualización en Pediatría 2004 de la AEPap   | 11-13 | Madrid   | <a href="http://www.aepap.org/curso_2004/curso_aepap_2004.pdf">www.aepap.org/curso_2004/curso_aepap_2004.pdf</a>  |
| XVII Reunión conjunta de las Sociedades de Pediatría de Andalucía Oriental, Andalucía Occidental y Extremadura y<br>I Reunión conjunta de las Sociedades de Pediatría de Andalucía Oriental, Andalucía Occidental, Extremadura y Sureste de España | 11-13 | Roquetas de Mar (Almería)                                    | Véase programa  |
| Curso de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada Pediátrica y Neonatal Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz  | 17-19 | Madrid   | Plazas limitadas: 24/28 alumnos<br>Carmen Sánchez<br>Tel: 91-727.73.58<br>Fax: 91.727.71.24<br><a href="mailto:fruza.hulp@salud.madrid.org">fruza.hulp@salud.madrid.org</a> |
| VI Curso de Ventilación Mecánica en Pediatría del Grupo Respiratorio de la SECIP. Grupo de Respiratorio de la SECIP  | 24-27 | Hospital de Cruces, Vizcaya                                  | <a href="mailto:jpilar@hcru.osakidetza.net">jpilar@hcru.osakidetza.net</a><br>Teléfono 946006312  |
| 7º Congreso Estatal de infancia Maltratada   | 25-26 | Madrid   | <a href="http://www.congresomaltratoinfantil.com">www.congresomaltratoinfantil.com</a>  |

## DICIEMBRE 2004

| Actividad  | Fecha | Lugar                      | Más información   |
|--|-------|----------------------------|---|
| Curso teórico-práctico de RCP pediátrica y neonatal avanzada para médicos y enfermeras | 13-17 | Hospital Niño Jesús Madrid | Tel. 91 503 59 00 (Ext 384).<br>Fax: 91 503 59 14. Srta. M <sup>a</sup> Jesús |



**20 PROBLEMAS COMUNES EN PEDIATRÍA****Bergman A.B.**

Méjico: Manual moderno; 2004.

Se trata de la traducción al español de la obra *20 common problems in Pediatrics* originalmente publicada por el Prof. Bergman, de la Facultad de Medicina de Washington en Seattle, en 2001. Cuenta con la participación de 31 coautores estadounidenses y canadienses. Como señala el director en el prefacio, su intención es abordar algunos de los problemas más frecuentes en la práctica pediátrica desde una perspectiva básica. Ello facilita su consulta no sólo por pediatras, sino también por médicos generales y enfermeras.

Este planteamiento sencillo y directo no impide que todos los temas estén tratados con rigor. La obra prescinde de cualquier esquema académico y estudia cada uno de los 20 "problemas" de forma directa y sencilla, suficiente para lectores no especialistas.

Un aspecto muy cuidado es el complemento de cada capítulo con cuadros-resumen que sintetizan su contenido y facilitan su comprensión.

Las tareas de traducción y puesta al día de los Drs. de la Garza y Morales Saavedra es excelente.

A. Muñoz Villa

**VENTILACIÓN MECÁNICA EN RECIÉN NACIDOS, LACTANTES Y NIÑOS****Casado Flores A., Martínez de Azuaya A., Serrano A.**

Madrid: Editorial Ergon; 2004.

Esta monografía se ocupa exhaustivamente de la ventilación mecánica en pediatría.

Los directores de la obra han contado con la colaboración de numerosos especialistas españoles. El esfuerzo realizado ha sido importante y el resultado excelente.

La profundidad y amplitud con la que se tratan los diversos aspectos se conjuga con un estilo claro y eminente-

mente didáctico. En un libro de estas características la iconografía cobra una gran importancia. En este caso está especialmente cuidada.

Me han llamado la atención muy gratamente los capítulos dedicados a la ventilación mecánica a domicilio y durante el transporte de pacientes.

Cierra el volumen un conciso pero eficaz capítulo dedicado a valores fisiológicos y medicación. Obra muy recomendable.

A. Muñoz Villa

**ENDOCRINOLOGÍA DEL ADOLESCENTE.****López Sigüero J.P., Martínez-Anido M.J.**

Madrid: Editorial Ergon; 2004.

Este volumen recoge el contenido del *IV Curso de Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica*. En su introducción el Dr. Garagorri, presidente de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la AEP subraya las características de la obra y sus aspectos más relevantes. Los colaboradores abordan los trastornos de la conducta alimentaria, hiperandrogenismo, crecimiento, metabolismo óseo, e hipogonadismo.

Partiendo de los obligados límites de su planteamiento, los distintos temas se desarrollan ampliamente y cada capítulo se acompaña de una bibliografía básica, debidamente actualizada. Considero de particular interés los capítulos redactados por M.T. Muñoz y J. Argente sobre anorexia nerviosa; Lechuga Campos y Lechuga Sancho sobre diagnóstico del hiperandrogenismo ovarico y suprarrenal y Del Pino sobre la diabetes tipo Mody. El libro incluye una serie de casos clínicos comentados. Excelente la edición de Ergon.

A. Muñoz Villa

**REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA** considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

### PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

### REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general/especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

### CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y/o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

### ORIGINALES

Los trabajos, con original y dos copias en papel y en soporte informático (disquete, CD-ROM ...), deberán presentarse impresos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño folio. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. **Introducción**, especificando los objetivos del trabajo.
2. **Métodos**, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. **Resultados**, exponiéndolos concisamente.
4. **Discusión y conclusiones**.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo se incluirán al final las palabras clave, también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus", que se reproduce todos los años en el número 1 (enero).

**Dibujos y gráficos:** se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

**Tablas:** se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en número arábigos y con sus correspondientes títulos.

**Fotografías:** serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

**Bibliografía:** se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguientes normas:

Apellidos e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 6 se añadirá tras el 6º et al; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

**Ejemplo:** Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipoproteinaemias. Clin Genet 1973; 3: 450-60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

**Ejemplo:** Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw-Hill Book Inc.; 1972. p. 545-616.

**Extensión de los trabajos:** no será superior a 10 folios.

Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

### **NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS**

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

### **COMUNICACIONES BREVES**

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

### **CRÍTICA DE LIBROS**

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como “libros recibidos”.

### **OTRAS SECCIONES**

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

### **RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA**

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado “métodos” de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética y/o Investigación del centro en el que se ha realizado.