

Revista Española de PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Sumario

- EDITORIAL
- 129 Reflexiones sobre el mejor empleo de los medicamentos en la infancia
J. Argente
- PUESTA AL DÍA
- 132 Autobuses escolares y motores diésel: contaminación atmosférica, exposición pediátrica y efectos adversos en la salud humana
J. Ferrís i Tortajada, J.A. Ortega García, J.A. López Andreu, J. Garcia i Castell, J. Aliaga Vera, A. Cánovas Conesa, V. Ferrís i Garcia
- ORIGINALES
- 146 Diagnóstico prenatal de las hidronefrosis detectadas por ultrasonido materno-fetal
S. Durán Álvarez, L. Justiz Hernández, S. Álvarez Díaz, B. Vázquez Ríos, U. Betancourt González, R. Calviac Mendoza
- 153 Influencia de la edad gestacional y el peso al nacer en los niveles de tiroxina, hormona estimulante del tiroides, fenilalanina y galactosa en recién nacidos
N. Marrero-González, E. González-Reyes, A. Frómeta-Suárez, A. Baloy-Nodarse, E. Castells-Martínez, D.Herrera-Vallejera
- 159 Experiencia clínica en niños con enfermedad de Crohn severa tratados con Infliximab
L. Ortiz Paranza, M.C. Valladares Gómez, A. Sojo Aguirre, J. Ituarte, J.C. Vitoria Cormenzana
- 165 Programa de educación nutricional: comedores escolares
E. Pérez Blasco, M. Martínez Zamora
- 172 Furosemida: una opción terapéutica en la exacerbación del asma bronquial
C. Coronel Carvajal
- 176 Monitorización ambulatoria de la presión arterial en la nefropatía por reflujo
R. Pardo de la Vega, M^a.T. Pérez Menéndez, F.Á. Ordóñez Álvarez, V. Martínez Suárez, F. Santos Rodríguez, S. Málaga Guerrero
- REVISIÓN
- 181 Mejores medicinas para los niños. Acciones reguladoras sobre los medicamentos pediátricos
Documento de consulta de la Comisión Europea
- COMUNICACIONES BREVES
- 188 Bocio multinodular gigante por defecto de síntesis de tiroglobulina
S. Sadino Vallvé, D. Yeste Fernández, M. Clemente León, M. Gussinyer Canadell, A. Carrascosa Lezcano
- 193 Curación de un síndrome PFAPA
A. Tarrago García, F. Alonso Falcón

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Marzo - Abril 2003

Volumen 59 - Número 2

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A E Cedrato (Buenos Aires)
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)
M^a L Levy (Lisboa)
J Salazar de Sousa (Lisboa)
B Schmidt (Sao Paulo)
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
M 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^a 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
José M^a Martínón Sánchez
A Moreno Aznar
Manuel Moreno de Orbe
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Angel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Manuel Quero Jiménez
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrío
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

© 2003 ERGON

Arboleda, 1. 28220 Majadahonda

Soporte Válido: 111-R-CM

ISSN 0034-947X

Depósito Legal Z. 27-1958

Imprime: Gráficas Montereina

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 60 €; Instituciones: 100 €; Extranjero 110 €; MIR y estudiantes 50 €.

Suscripciones

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 30. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica

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

Sumario

EDITORIAL

- 129 Reflexiones sobre el mejor empleo de los medicamentos en la infancia
J. Argente

PUESTA AL DÍA

- 132 Autobuses escolares y motores diesel: contaminación atmosférica, exposición pediátrica y efectos adversos en la salud humana
J. Ferrís i Tortajada, J.A. Ortega García, J.A. López Andreu, J. Garcia i Castell, J. Aliaga Vera, A. Cánovas Conesa, V. Ferrís i Garcia

ORIGINALES

- 146 Diagnóstico prenatal de las hidronefrosis detectadas por ultrasonido materno-fetal
S. Durán Álvarez, L. Justiz Hernández, S. Álvarez Díaz, B. Vázquez Ríos, U. Betancourt González, R. Calviac Mendoza
- 153 Influencia de la edad gestacional y el peso al nacer en los niveles de tiroxina, hormona estimulante del tiroides, fenilalanina y galactosa en recién nacidos
N. Marrero-González, E. González-Reyes, A. Frómeta-Suárez, A. Baloy-Nodarse, E. Castells-Martínez, D.Herrera-Vallejera
- 159 Experiencia clínica en niños con enfermedad de Crohn severa tratados con Infliximab
L. Ortiz Paranza, M.C. Valladares Gómez, A. Sojo Aguirre, J. Ituarte, J.C. Vitoria Cormenzana
- 165 Programa de educación nutricional: comedores escolares
E. Pérez Blasco, M. Martínez Zamora
- 172 Furosemida: una opción terapéutica en la exacerbación del asma bronquial
C. Coronel Carvajal
- 176 Monitorización ambulatoria de la presión arterial en la nefropatía por reflujo
R. Pardo de la Vega, M^a.T. Pérez Menéndez, F.Á. Ordóñez Álvarez, V. Martínez Suárez, F. Santos Rodríguez, S. Málaga Guerrero

REVISIÓN

- 181 Mejores medicinas para los niños. Acciones reguladoras sobre los medicamentos pediátricos
Documento de consulta de la Comisión Europea

COMUNICACIONES BREVES

- 188 Bocio multinodular gigante por defecto de síntesis de tiroglobulina
S. Sadino Vallvé, D. Yeste Fernández, M. Clemente León, M. Gussinyer Canadell, A. Carrascosa Lezcano
- 193 Curación de un síndrome PFAPA
A. Tarrago García, F. Alonso Falcón

Contents

EDITORIAL

- 129 Reflections on the best use of drugs in childhood

J. Argente

UP-DATING

- 132 School buses and diesel engine: atmospheric contamination, pediatric exposure and adverse effects in human health

J. Ferrís i Tortajada, J.A. Ortega García, J.A. López Andreu, J. Garcia i Castell, J. Aliaga Vera, A. Cánovas Conesa, V. Ferrís i Garcia

ORIGINAL ARTICLES

- 146 Prenatal diagnosis of hydronephrosis detected by maternal-fetal ultrasound

S. Durán Álvarez, L. Justiz Hernández, S. Álvarez Díaz, B. Vázquez Ríos, U. Betancourt González, R. Calviac Mendoza

- 153 Influence of gestational age and birth weight on thyroxine, thyroid stimulating hormone, phenylalanine and galactose levels in the newborns

N. Marrero-González, E. González-Reyes, A. Frómeta-Suárez, A. Baloy-Nodarse, E. Castells-Martínez, D.Herrera-Vallejera

- 159 Clinical experience in children with severe Crohn's Disease treated with Infliximab

L. Ortiz Paranza, M.C. Valladares Gómez, A. Sojo Aguirre, J. Ituarte, J.C. Vitoria Cormenzana

- 165 Nutritional education program: school dining rooms

E. Pérez Blasco, M. Martínez Zamora

- 172 Furosemide: a therapeutic option in the exacerbation of bronchial asthma

C. Coronel Carvajal

- 176 Out-patient monitoring of blood pressure in reflux nephropathy

R. Pardo de la Vega, M^a.T. Pérez Menéndez, F.Á. Ordóñez Álvarez, V. Martínez Suárez, F. Santos Rodríguez, S. Málaga Guerrero

REVIEW

- 181 Medicine improvement for children. Regulatory actions on the pediatric drugs.

Consultation document of the European Commission

SHORT COMMUNICATIONS

- 188 Giant multinodular goiter due to thyroglobulin synthesis defect

S. Sadino Vallvé, D. Yeste Fernández, M. Clemente León, M. Gussinyer Canadell, A. Carrascosa Lezcano

- 193 Curing of the PFAPA syndrome

A. Tarrago García, F. Alonso Falcón

Reflexiones sobre el mejor empleo de los medicamentos en la infancia

El día 28 de febrero de dos mil dos la Comisión Europea editó un informe, cuya traducción al español se reproduce íntegramente en este número, sobre *Better Medicines for children*, en el que expresa su preocupación por el estado actual de la seguridad y eficacia de los medicamentos, su forma de administración y su posología, empleados en la infancia y la adolescencia. Este documento es la primera consecuencia de una reunión mantenida entre los Estados miembros en el marco del Comité Farmacéutico de la Comisión, celebrada en noviembre de dos mil uno que, a su vez, se basaba en la solicitud efectuada por el Consejo Europeo de Salud a la Comisión Europea, en diciembre de 2000, de adoptar las correspondientes medidas para abordar y remediar esta situación.

El objetivo prioritario de este documento radica en la necesidad urgente, como imagen especular a lo que acontece en los Estados Unidos, de establecer una normativa en la Comunidad Europea para poder regular el empleo de medicamentos de forma apropiada en los niños europeos, señalando las opciones potenciales de abordar el gran reto de una nueva legislación farmacéutica que regule y ordene una combinación correcta de incentivos y obligaciones para las compañías farmacéuticas, que contribuya de forma eficaz a garantizar que, tanto los nuevos medicamentos, como los ya existentes, se adapten correctamente a las necesidades de las diferentes poblaciones pediátricas.

Es un documento de reflexión y análisis en el que se proporcionan ideas y se genera debate; es decir, no impone, no legisla. Las conclusiones, por tanto, son genéricas, llenas de buenas intenciones y mejores planteamientos, invitando a la comunidad científica pediátrica a su discusión general, indicando que cualquier mejora en el empleo de medicamentos en la infancia transcurre, necesariamente, por la senda de las pautas de "Buenas Prácticas Clínicas" que asegure los máximos estándares de ética y profesionalidad. Ni que decir tiene que este hecho, en la actualidad, supone la

realización de ensayos clínicos apropiados dirigidos por grupos de expertos europeos.

Estas reflexiones, en las que los profesionales introducirían, sin duda, matices y comentarios, pero que *grosso modo* serían aceptadas por toda la comunidad científica internacional, encuentran una gran limitación: la economía. En efecto, poco importan las discrepancias actuales entre el Instituto Nacional de la Salud norteamericano que asegura que un ensayo clínico, dependiendo del número de niños que participen en él y del tipo de medicamento empleado, representa un coste entre 1 y 7,5 millones de dólares, y la industria farmacéutica, que establece un coste entre 5 y 35 millones de dólares para el mismo ensayo. Ciertamente, estas discrepancias importan poco, en términos relativos, a la hora de iniciar el camino, puesto que, en el mejor de los casos, hablamos de cantidades imposibles de sufragar por los Estados miembros de la Unión Europea de forma generalizada. Por consiguiente, nada de lo que se diga, se analice o se discuta podrá desarrollarse si no se obtienen fuentes de financiación. Ello supone involucrar directamente a la industria farmacéutica, ofertándole incentivos en su participación. Estamos, por tanto, ante una difícil tarea que no sólo requiere esfuerzo y buena voluntad, sino también huir del planteamiento simplista y hasta demagógico, para entender que, en los términos actuales éticos y de buena práctica, un ensayo clínico realizado en condiciones apropiadas es tremendamente complejo y, sobre todo, extraordinariamente costoso.

Los hechos objetivos de los que se parte son los que siguen:

1. Entre un 50 y un 90% de los medicamentos, dependiendo de las áreas terapéuticas, se emplean en la infancia sin haberse evaluado nunca de forma conveniente su empleo en niños. Así, mientras que la población adulta puede estar convencida de que la introducción de un nuevo medicamento en el mercado garantiza seguridad, eficacia y alta calidad contrastada, dicha asunción no puede nece-

sariamente establecerse cuando hablamos de la población infantil.

2. El conjunto de sujetos de cero a dieciséis años en la Comunidad Europea se estima en torno a 75 millones de personas; es decir, aproximadamente un 20% de la población total. No obstante, y aunque este porcentaje es considerable, aún hoy, la mayoría de los medicamentos se encuentran adaptados para la población adulta. Además, es menester tener en consideración que este hecho se complica aún más si se tiene en cuenta que esta población de 0-16 años puede y debe ser subdividida en grupos desde los neonatos hasta los adolescentes. En efecto, las diferencias entre estos subgrupos no son únicamente ponderales, sino también de desarrollo, conducta y madurez, por lo que deben considerarse poblaciones diferentes. Todo ello conduce al empleo de productos médicos no autorizados y/o al empleo de medicinas para indicaciones no descritas en el prospecto oficial de la droga en cuestión, lo que puede generar riesgos significativos, que incluyen: ausencia de eficacia y/o efectos secundarios inesperados, con el resultado incluso de fallecimiento.

3. La ausencia de medicamentos autorizados correctamente para tratar enfermedades en niños es el resultado del fracaso de las compañías farmacéuticas para realizar las pruebas y ensayos necesarios para adaptar los medicamentos a las necesidades de los niños. Estas preocupaciones se han expresado también a través de la adopción, el 14 de noviembre de 2000, de un Consejo de Resolución de Salud sobre los medicamentos pediátricos. Esta resolución obligó a la Comisión a efectuar propuestas en forma de incentivos, medidas reguladoras u otras instrumentos de apoyo en relación con la investigación clínica y el desarrollo, al objeto de garantizar que, tanto los nuevos medicamentos, como los ya existentes en el mercado, se encuentren completamente adaptados a las necesidades de los niños.

4. Las compañías farmacéuticas están poco dispuestas a invertir en el desarrollo de tratamientos específicos, o a adaptar medicamentos ya existentes, a las necesidades de los niños, fundamentalmente debido al hecho de que el mercado es pequeño y, por consiguiente, de menor prioridad para ellas, además de que los riesgos asociados con tratamientos pediátricos son generalmente mayores, debido a la necesidad de un largo seguimiento a causa de los posibles efectos secundarios. Además, los estudios clínicos son difíciles de diseñar, más costosos, y el beneficio del desarrollo de productos pediátricos no justifica para ellas el coste de los ensayos clínicos. La conclusión es que la industria farmacéutica expresa una tendencia a no producir formulaciones pediátricas específicas. Por consiguiente, existe una información inadecuada de dosificación, que conduce a un incremento de los riesgos de reacciones secundarias, incluyendo la muerte.

Ante estos hechos objetivos, este documento esboza y examina un posible número de opciones para la resolución

de esta situación, mirando de reojo a lo ya establecido en Norteamérica. En efecto, la organización *Food and Drug Administration (FDA)* en Estados Unidos desarrolló en 1998 lo que denominan la “norma pediátrica”. Según ésta, la Administración puede exigir a las compañías farmacéuticas la realización de ensayos clínicos y/o el desarrollo de formulaciones pediátricas para algunos de los nuevos medicamentos, e incluso para algunos de los ya comercializados, si se estima que el medicamento va a ser empleado en un número sustancial de niños o si se considera que proporcionará beneficios a los pacientes pediátricos sobre los tratamientos ya existentes. Asimismo, la FDA introdujo en 1997 el término “exclusividad pediátrica”, que proporciona incentivos para las compañías farmacéuticas que efectúan ensayos clínicos en niños, con independencia de los resultados que obtengan.

Analizando estos hechos, la Comunidad Europea, amparada en su normativa 2001/20/EC sobre “Buena Práctica Clínica”, propone seis objetivos prioritarios: incrementar la disponibilidad de medicamentos adaptados a las necesidades de los niños, asegurar la adaptación de los mecanismos de farmacovigilancia, evitar estudios innecesarios, establecer una lista de prioridades de investigación, desarrollar una investigación europea de excelencia que incluya la realización de ensayos clínicos, y asegurar los máximos criterios de ética y profesionalidad. Todos ellos podrían suscribirse a ojos cerrados; sin embargo, resta por definir cómo llevar a cabo estas buenas intenciones. Para ello, este mismo documento propone diferentes posibilidades emulando a lo ya establecido por la FDA en Estados Unidos. En efecto, por una parte, propone el estímulo a las compañías farmacéuticas mediante incentivos de interés para la realización de ensayos clínicos apropiados de medicamentos en la edad pediátrica; por otra, se sugiere una aproximación similar a la adoptada en el contexto de lo realizado en Estados Unidos para los niños; es decir, la necesidad rutinaria de practicar estudios en poblaciones pediátricas, como parte imprescindible para la autorización del mercado, la creación de una base de datos sobre medicamentos de uso pediátrico, el establecimiento de un grupo científico de expertos de la UE en la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento, el estímulo para la realización de ensayos clínicos en Europa que hayan sido aceptados internacionalmente, la necesidad de efectuar estudios de seguimiento a largo plazo y la creación de una red paneuropea de excelencia clínica para la realización de estudios en la población pediátrica.

CONSIDERACIONES FINALES

Ningún científico duda de que es preciso adoptar con urgencia medidas similares a las ya adoptadas en Estados Unidos en relación con la correcta regulación del empleo de medicamentos en las diferentes edades pediátricas. Tam-

poco se cuestiona el que dichas medidas se planteen en el seno de la normativa propia de la Comunidad Europea y reposando sobre la guía de “Buenas Prácticas Clínicas”. Ni qué decir tiene que obtener una combinación correcta de incentivos y obligaciones reguladoras asegurará que, tanto los nuevos medicamentos, como los ya existentes, sean adecuadamente adaptados de forma eficaz a los niños europeos. Sin embargo, estas declaraciones de buenas intenciones y planteamientos requieren no sólo interés, capacidad organizativa y desarrollo, sino también, y esto es lo más difícil, unos recursos económicos extraordinarios que, de no obtenerse, imposibilitarán la realización de ensayos clínicos adecuados.

Por consiguiente, en opinión personal de este investigador, opinión que contribuye al debate y que no refleja taxativamente la traducción del documento de la Comunidad que se presenta en este número, la piedra angular radica y radicará en la forma de obtener recursos económicos y en el establecimiento de unas relaciones profesionales con las compañías farmacéuticas que estimulen el desarrollo de ensayos clínicos con los incentivos que razonablemente sean menester. De lo contrario, permaneceremos anclados en la situación actual, potenciando indirectamente los intereses propios de las compañías farmacéuticas, con la tranquilidad moral de que la aprobación de algunos “mal llamados” ensayos clínicos pueden llevarse a cabo sin dificultad alguna por cumplir las preceptivas normas éticas; normas, éstas, que no son sino las preestablecidas por la legislación local vigente, que no invitan, en general, a los investigado-

res a emplear nuevos medicamentos, sino a la reutilización o comparación de efectos entre medicamentos ya comercializados.

Los ensayos clínicos no deben ser un negocio, ni siquiera menor; antes bien, lejos de proporcionar beneficios económicos para las partes implicadas, deben contribuir al desarrollo de nuestros conocimientos, siendo efectuados por investigadores expertos y de excelencia, como establece la FDA y propone la Comunidad Europea, con un único objetivo real: el bien de nuestro enfermo, el niño. Nadie puede negar a la industria farmacéutica que piense, preferentemente, en generar recursos económicos propios. Es un derecho lícito. También lo es el que la sociedad exija a nuestras autoridades que legislen, uniendo la formación y esfuerzo de la industria con los de los investigadores expertos para crear iniciativas, incentivar su desarrollo y, en última instancia, generar progreso a través de la salud.

Aún queda un camino complejo por recorrer, pero se está definitivamente en él. Difícilmente la Unión Europea podrá retroceder en esta iniciativa; antes bien, está y estará obligada moralmente a su desarrollo a través de sus comisiones específicas de expertos, pues nadie duda de que la regulación y legislación del empleo de medicamentos en las diferentes poblaciones pediátricas constituyen una exigencia y un derecho.

Prof. Jesús Argente
Departamento de Pediatría de la UAM

Autobuses escolares y motores diesel: contaminación atmosférica, exposición pediátrica y efectos adversos en la salud humana

J. Ferrís i Tortajada, J.A. Ortega García¹, J.A. López Andreu², J. Garcia i Castell³,
J. Aliaga Vera, A. Cánovas Conesa⁴, V. Ferrís i Garcia⁵

Unidad de Oncología Pediátrica, ¹Departamento de Pediatría, ²Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. València. ³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunt. ⁴Facultad de Ciencias Químicas. Universidad de València. ⁵Facultad de Biología y Ciencias Medioambientales. Universidad de València. Miembros del Grupo de Trabajo de Salud Medioambiental de la Sociedad Valenciana de Pediatría

RESUMEN

Fundamento. En los países occidentales, el crecimiento demográfico de las grandes ciudades, el de los vehículos de transporte en general, y el de los equipados con motores diesel (MD) en particular, generan contaminantes atmosféricos urbanos con efectos adversos sobre la salud humana.

Objetivos. a) Divulgar entre los pediatras los principales contaminantes producidos por los MD, así como sus riesgos reales y potenciales en la salud humana y, especialmente, en la población pediátrica por sus características biológicas y sociales de exposición; b) instar a las Instituciones Públicas competentes que adopten las medidas legales para reducir las emisiones diesel (ED) en beneficio de la salud infanto-juvenil y del resto poblacional.

Material y métodos. Revisión sistemática bibliográfica de los últimos 30 años, basada principalmente en el Medline, Science Citation Index y Embase, y completada en libros y publicaciones de instituciones de protección medioambiental con prestigio internacional, de los efectos adversos en la salud humana, especialmente en la época pediátrica asociados a los contaminantes atmosféricos de las ED. Los perfiles de búsqueda utilizados han sido: “*human health effects and diesel exhaust emissions*”, “*air pollution and diesel exhaust emissions*”, “*pediatric health and diesel exhaust emissions*”, “*diesel school buses*” y “*diesel emissions and human exposure*”. Se han seleccionado los artículos más interesantes e importantes y de sus referencias se han recuperado los más relevantes publicados en los años previos a la búsqueda.

rado los más relevantes publicados en los años previos a la búsqueda.

Resultados. Los combustibles de los vehículos de transporte urbano contribuyen decisivamente a la polución atmosférica que ocasiona una mortalidad que duplica/triplica la de los accidentes de tráfico. Los MD consumen combustibles menos refinados que los de gasolina y generan mayores concentraciones de NO_x, SO₂ y partículas finas y ultrafinas pero, por su mejor rendimiento económico coste/beneficio, están penetrando imparablemente en todos los vehículos de transporte urbanos. Las ED ocasionan diversas patologías respiratorias de las vías altas y bajas, desencadenan crisis asmáticas, ocasionan absentismo escolar y laboral, y están catalogadas como probablemente cancerígenas para los humanos. Por las tendencias sociales modernas la mayoría de la población pediátrica utiliza diariamente transporte escolar con autobuses diesel, aumentando considerablemente el tiempo de exposición a las ED.

Conclusiones. a) La contaminación atmosférica por tránsito urbano ocasiona una importante morbimortalidad que supera a la ocasionada por los accidentes de tráfico; b) las ED, por su mayor concentración de contaminantes químicos que las de los motores de gasolina, contribuyen significativamente a incrementar la polución ambiental urbana; c) aunque no se han realizado estudios epidemiológicos para evaluar el impacto de las ED en la población pediátrica, existe una preocupación creciente por sus consecuencias a corto, medio y largo plazos, especialmente por los transportes escolares en autobuses diesel; y d) para disminuir la polución atmosférica urbana y sus efectos nocivos en la salud se deberían sustituir los combustibles fósiles de los vehículos de locomoción por alternativas energéticas menos contaminantes, principalmente para el transporte escolar e intraurbano.

Correspondencia: Josep Ferrís i Tortajada. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario La Fe. Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia
e-mail: ferris_jos@gva.es

Recibido: Enero 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(2):132-145

Palabras Clave: Autobuses Escolares; Motores y Emisiones Diesel; Exposición Pediátrica; Contaminación Atmosférica; Efectos Adversos en la Salud.

ABSTRACT

Background. In western countries, the atmospheric urban pollution originated by demographic explosion of big cities, and increased number of transport vehicles, especially those with diesel engines (DE), has adverse effects in human health.

Aims. a) Divulge among paediatricians the knowledge of the main pollutants produced by DE, its actual and potential risks to human health, especially to paediatric population with his particular biologic and social exposure features; b) urge public institutions to adopt those legal measures oriented to reduce diesel exhaust in order to protect general and paediatric population health.

Material and methods. Systematic literature review of the last 30 years, using Medline, Science Citation Index and Embase, completed with books and publication by recognised environmental protection institutions, on adverse effects in human health, especially during paediatric period, related to environmental pollutants of diesel exhaust. Search profiles were: "human health effects and diesel exhaust emissions", "air pollution and diesel exhaust emissions", "paediatric health and diesel exhaust emissions", "diesel school buses" and "diesel emissions and human exposure". The most relevant articles were retrieved as well as the most important references published in the previous years.

Results. The fuel of urban transport vehicles contributes to atmospheric pollution and causes a morbi-mortality, which are twice/three times higher than that related to traffic accidents. Diesel engines use less refined fuels than gasoline engines and produce higher concentrations of NO_x, SO₂, and fine and ultrafine particles, but because of its favourable cost/benefit ratio, are being applied in all kind of urban transport. Diesel exhaust are responsible of different respiratory entities of upper and lower airways, asthma crisis, school and work absenteeism, and are classified as probably human cancerigens. Modern social tendencies determine daily transport in diesel school buses, and subsequently an increased time exposure to diesel exhaust of the paediatric population.

Conclusions. a) Urban transport atmospheric pollution produces an important morbi-mortality, higher than that related to traffic accidents; b) diesel exhaust whose chemical pollutants concentration is higher than that produced by gasoline emissions, significantly increase urban environmental pollution; c) although there are no epidemiological studies assessing the impact of diesel exhaust on the paediatric population, there is a general concern on its effects in the short, medium and long-term, especially that related to diesel school buses; y d) in order to reduce urban atmospheric pollution and its adverse effects in health, fos-

sil fuels of vehicles should be replaced by less pollutant energetic alternatives for school and urban transport.

Key Words: School Buses; Diesel Engines and Exhaust; Pediatric Exposure; Atmospheric Pollution; Adverse Health Effects.

INTRODUCCIÓN

Las emisiones diesel (ED) constituyen una mezcla compleja de miles de sustancias orgánicas e inorgánicas en forma de gases y de finas partículas (compuestas por materiales sólidos y líquidos)⁽¹⁾. Muchos de los constituyentes individuales de los ED están sin identificar y la composición varía dependiendo del tipo de motor, condiciones de funcionamiento, combustible, aceite lubricante y del sistema de control de las emisiones^(2,3). Las principales sustancias de las ED están expuestas en la tabla 1 y se hallan catalogadas la mayoría de ellas como contaminantes atmosféricos con diversos efectos tóxicos, mutágenos y cancerígenos⁽¹⁻³⁾. El concepto contaminante atmosférico designa cualquier sustancia que, alterando el equilibrio y composición natural del aire, pueda causar o contribuir a: a) aumentar la mortalidad; b) incrementar la morbilidad de patologías moderadas-graves; y c) presentar un riesgo actual o potencial para la salud humana⁽⁴⁾.

Desde que en 1892 Rudolf Diesel patentara el motor diesel (MD), su lenta pero progresiva implantación le ha permitido ser la principal fuerza motriz en los países industrializados y en los subdesarrollados^(3,5). La mayoría de camiones, autobuses, trenes, maquinaria de la construcción y agrícola, motores y generadores industriales, barcos y automóviles de gran cilindrada, están equipados con MD. Las ED son más contaminantes que las generadas por los motores de gasolina, pero los MD son muy superiores en la economía del combustible y en la durabilidad⁽⁶⁾. Las ED contaminan el ambiente y se asocian a efectos adversos en la salud humana, especialmente entre las poblaciones profesionalmente expuestas⁽⁷⁻⁹⁾. Los avances tecnológicos en ingeniería mecánica han reducido el tamaño de los MD, por lo que su implantación en los automóviles de pequeña cilindrada va en aumento, contribuyendo a una mayor contaminación de los núcleos urbanos⁽⁷⁾. La población pediátrica, además de su mayor vulnerabilidad ante cualquier contaminante medioambiental⁽¹⁰⁻¹²⁾, está cada vez más expuesta a las ED por los siguientes motivos: a) concentración en grandes ciudades; b) aumento del número de coches con MD; c) saturación de tráfico en las grandes y medianas ciudades; y d) el tiempo que pasan en los autobuses escolares durante el transporte escolar diario⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En el presente trabajo pretendemos divulgar entre los pediatras los problemas reales y potenciales, en la salud humana en general y pediátrica en particular, asociados a los

TABLA 1. Principales compuestos tóxicos de las ED⁽¹⁻³⁾

Acetaldehído
Acroleína
Anilina
Antimonio
Arsénico*
Benceno*
Berilio
Bifenilo
Bis (2-etilexil) phtalato
1-3- Butadieno*
Cadmio*
Cloruros
Clorobenceno
Cromio*
Cobalto
Creosol
Cianuro
Dibutilphthalato
Dioxinas y dibenzofuranos*
Etilbenceno*
Fenol
Formaldehído*
Fósforo
Manganeso
Materiales orgánicos policíclicos, incluyendo hidrocarburos aromáticos policíclicos (C14-C35)
Naftaleno
Níquel*
4-Nitrobifenilo
Plomo inorgánico*
Propionaldehído
Selenio
Stireno
Tolueno
Xilenos: o- xilenos; m- xilenos; p- xilenos

*Sustancias en las que no existe un nivel de exposición de seguridad, por debajo del cual, no presenten efectos adversos en la salud humana.

contaminantes atmosféricos generados por las ED. También es nuestra intención que, tras su lectura y reflexión, todos los pediatras, individual y colectivamente, adoptaran la coherencia necesaria para implicar a todos los estamentos sociales en conseguir que nuestros niños tengan un ambiente urbano más sano y respirable.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión sistemática bibliográfica de los últimos 30 años, basada principalmente en el Medline, Science Citation Index y Embase, y completada en libros y publicaciones de

instituciones de protección medioambiental con prestigio internacional, de los efectos adversos en la salud humana, especialmente en la época pediátrica, asociados a los contaminantes atmosféricos de las ED. Los perfiles de búsqueda utilizados han sido: “*human health effects and diesel exhaust emissions*”, “*air pollution and diesel exhaust emissions*”, “*pediatric health and diesel exhaust emissions*”, “*diesel school buses*” y “*diesel emissions and human exposure*”. Se han seleccionado los artículos más interesantes e importantes y de sus referencias se han recuperado los más relevantes publicados en los años previos a la búsqueda.

MOTORES DIESEL Y TRANSFORMACIONES ATMOSFÉRICAS DE LAS EMISIONES DIESEL

Motores diesel^(3,5,7-9)

Los MD funcionan, para encender el combustible, usando el calor generado por el aire comprimido (25-30 partes de aire y 1 de combustible). Los motores de gasolina mezclan aire y gasolina, los colocan en la cámara de combustión, los comprimen y, finalmente, la mezcla se enciende mediante una chispa eléctrica. En los MD, únicamente se comprime el aire en la cámara de combustión y cuando el combustible se introduce en la cámara se enciende por el calor del aire comprimido^(3,7,9).

Los MD funcionan con combustibles menos refinados, consumen menos por unidad de trabajo realizado y su duración es muy superior a los de gasolina. Típicamente emiten más partículas que los de gasolina equipados con motores catalíticos. Por su excelente rendimiento, todas las máquinas que superan los 5.000 CV están dotadas clásicamente con MD, pero recientemente también va aumentando su presencia en motores de menor potencia, especialmente en el sector de vehículos de pasajeros con mayor ímpetu en la UE que en los EE.UU.⁽⁸⁾.

La composición de las ED son similares cualitativamente a las producidas por los motores de gasolina, pero presentan diferencias cuantitativas importantes. La mayor relación aire/combustible produce una combustión más completa a mayores temperaturas con menores concentraciones de monóxido de carbono e hidrocarburos. Sin embargo, generan mayores niveles de óxidos de nitrógeno (NOx), partículas y compuestos sulfurosos. Los MD ligeros emiten 50-80 veces más partículas que los homólogos de gasolina, y los pesados de 100-200 veces más, aunque las diferencias van disminuyendo con los nuevos modelos^(3,5).

Como hemos comentado previamente, las ED están constituidas por compuestos químicos en fase gaseosa y particulada, cada una de las cuales contiene centenares de sustancias diferentes. La porción de gas o fase de vapor contiene primariamente N₂, O₂, CO, CO₂, NOx, SO₂ e hidrocarburos, incluidos los hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA) que se generan por la pirólisis durante la combustión de cual-

quier combustible fósil, incluido el diesel, y del aceite lubricante. La porción particulada, también conocida como hollín, está compuesta principalmente de carbono elemental, sustancias orgánicas, incluidos los HPA, y restos de compuestos metálicos. Por tanto los HPA están presentes tanto en la fase de gas como en la particulada^(7,8).

Transformaciones atmosféricas de las ED^(3,7,9,16-20)

De los innumerables constituyentes orgánicos e inorgánicos de las ED en las fases de gas y particulada, los más reactivos, en presencia de los reactantes apropiados, sufren transformaciones rápidas, presentan vidas medias cortas y afectan a las áreas locales de emisión. Contrariamente, los compuestos más estables permanecen durante mucho tiempo y pueden ser transportados a largas distancias. En las tablas 2, 3 y 4^(2,3,6,7,9,16-20) están descritas las principales sustancias contaminantes con su vida media y sus efectos biológicos. A continuación describiremos brevemente los principales procesos de transformación en las fases gaseosas y particuladas donde se generan las sustancias que afectan adversamente a la salud humana.

Fase gaseosa^(3,9,16,18)

Contiene compuestos orgánicos e inorgánicos que experimentan transformaciones físicas y químicas atmosféricas dependiendo de la abundancia de los reactantes y de factores meteorológicos como la velocidad y dirección del viento, radiación solar, humedad, temperatura y precipitaciones. Reaccionan con los siguientes factores:

- Luz solar durante las horas del día.
- Radical hidroxílico (OH) durante las horas del día.
- Ozono (O₃) durante el día y la noche.
- Radical hidroxiperoxídico (HO₂), típicamente en las horas de atardecer/anocheecer.

- Radical nitrato (NO₃) y pentóxido de dinitrógeno (N₂O₅) durante las horas nocturnas.
- Ácido nítrico gaseoso (HNO₃), ácido nitroso (HONO) y ácido sulfúrico (H₂SO₄), durante el día y la noche.

TABLA 2. Vida media atmosférica de la ED después de su transformación con OH, O₃, NO₃ y HO₂^(2,3,6,7,9,16-20)

Compuesto	OH	O ₃	NO ₃	HO ₂
NO ₂	1,3 d	12 h	24 m	2 h
HNO ₃	110 d	-	-	-
SO ₂	16 d	> 200 a	> 14.000 a	> 600 a
Propano	12 d	> 7000 a	-	-
n-Butano	5,6 d	> 4.500 a	3,6 a	-
Etileno	1,9 d	9 d	1,2 a	-
Propileno	7 h	1,5 d	6 d	-
Formaldehido	1,9 d	104 a	84 d	23 d
Acetaldehido	0,6 d	> 7 a	20 d	-
Acroleína	0,6 d	60 d	-	-
Ac. fórmico	31 d	-	-	-
Benceno	11 d	600 a	> 6,4 a	-
Tolueno	2,5 d	300 a	3,6 a	-
Xileno	7 h	75 a	0,8 a	-
Fenol	6 h	-	8 m	-
Naftaleno	6,8 h	> 80 d	1,5 a	-
Fenantreno	11,2 h	41 d	4,6 h	-
Antraceno	8,6 h	-	-	-
Pireno	2,9 h	-	120 d	-

h= horas, d= días, m= minutos, a= años.

NO₂ = dióxido de nitrógeno, HNO₃ = ácido nítrico, SO₂= dióxido de azufre.

TABLA 3. Principales compuestos gaseosos de las ED, producto de su transformación atmosférica y efectos biológicos^(2,3,6,7,9,16-20)

Compuesto	Producto reacción atmosférica	Impacto biológico
CO ₂	-	CCG
CO	-	Bloqueo oxigenación
NO _x	Ácido nítrico, ozono troposférico	Lluvia ácida y toxicidad respiratoria
SO ₂	Ácido sulfúrico	Lluvia ácida e irritación respiratoria
Alkanos y Alkenos	Aldehidos, alquilnitrosos, cetonas	Irritación respiratoria, mutágenos y carcinógenos
Formaldehido	CO, radicales hidroperóxidos	Carcinógenos y precursores del ozono
Aldehidos	Nitrosos peroxiacéticos	Irritaciones conjuntival y respiratoria
Compuestos monocíclicos aromáticos	Derivados hidroxilados y nitro-hidroxilados	Tóxicos, cancerígenos y mutágenos
Hidrocarburos policíclicos aromáticos	Nitro-hidrocarburos policíclicos aromáticos	Mutágenos y cancerígenos

CCG= cambio climático global; CO₂= dióxido de carbono; CO= monóxido de carbono; NO_x = óxidos de nitrógeno; SO₂= dióxido de azufre.

TABLA 4. Principales compuestos particulados de las ED, productos de sus transformaciones atmosféricas y efectos biológicos^(2,3,6,7,9,16-20)

Compuesto	Producto reacción atmosférica	Impacto biológico
Carbón elemental	–	El núcleo absorbe compuestos orgánicos que llegan a los alvéolos pulmonares
Sulfato y nitrato inorgánicos	–	Irritación aparato respiratorio
Hidrocarburos (C ₁₄ –C ₃₅)	Aldehidos, alquilnitrosos, cetonas	Irritación aparato respiratorio, mutágeno y carcinógeno
Hidrocarburos policíclicos aromáticos	Derivados nitrosos y nitro-cetonas	Carcinógenos y mutágenos
Nitro-hidrocarburos policíclicos aromáticos	Derivados nitrohidroxilados	Potente carcinógeno y mutágeno

Durante su variable vida media, las turbulencias atmosféricas y la advección, pueden dispersar ampliamente todos los compuestos de la fase gaseosa. Entre los orgánicos destacan los aldehídos por sus efectos adversos en la salud humana y por constituir la fracción más importante. En este grupo el formaldehído con el 65-80% es la sustancia química más numerosa, seguida del acetaldehído y acroleína. Otros compuestos gaseosos notables por sus efectos negativos en la salud son el benceno, nitroarenas, 1-3-butadieno, HPA, nitro-HPA, y las dioxinas-furanos. Las dioxinas generadas por las ED corresponden al 1-2% del total ambiental, acumulándose en determinados alimentos (sobre todo en tejidos grasos), e incrementando su concentración en la escala trófica animal. Se desconoce el impacto exacto en la cadena de alimentos en áreas locales de los depósitos de las emisiones de los MD. Entre los compuestos inorgánicos gaseosos con mayores efectos potenciales adversos en la salud humana destacan el SO₂ y los NO_x. La mayor concentración de SO₂ en las ED respecto a las generadas en los motores de gasolina es consecuencia del mayor contenido de sulfuros en el combustible diesel.

Fase particulada^(7,9,16,17,19,20)

Contiene fundamentalmente carbono elemental y orgánico y pequeños acúmulos de sulfatos, nitratos, HPA, metales, agua y compuestos no identificados. El carbono elemental constituye el 50-75% del total, dependiendo de la antigüedad del motor, deterioro/desgaste, potencia, características del combustible y condiciones de la conducción. El carbono elemental es inerte a la degradación y/o transformación atmosférica. El contenido de carbono orgánico oscila entre el 19-43% dependiendo de los mismos factores que el elemental y se origina a partir de los procesos de pirólisis del combustible no quemado y del aceite lubricante del motor. El carbono orgánico está compuesto de sustancias de alto peso molecular, como las HPA, los cuales son más resistentes a la transformación atmosférica que los HPA de la fase gaseosa. Presentan reacciones muy complejas y

heterogéneas de fotooxidación, nitrosación y ozonólisis, generando isómeros y subproductos altamente tóxicos y mutágenos como los benzoantracenos, ciclopentanopirenos, benzoperilenos, etc. En estas reacciones intervienen los siguientes factores:

- Luz solar durante las horas del día.
- O₃ durante el día y la noche.
- NO₃ y N₂O₅ durante las horas nocturnas.
- OH y HO₂ durante el día y la noche.
- H₂O₂, HNO₃, HONO y H₂SO₄ durante las horas del día y de la noche.

Los metales y los restantes compuestos, originados por el combustible y el aceite lubricante, constituyen el 1-5% de la masa total particulada, incluyendo bario, cloro, cromo, cobre, hierro, plomo, manganeso, mercurio, níquel, fósforo, sodio, sílice y zinc. La composición de la fase particulada de las ED contrasta fuertemente con la composición química ambiental de las partículas menores de 2,5 μ donde predominan sulfatos, nitratos, amonio, aerosoles y carbono orgánico.

Tamaño de las partículas^(3,7,19,20)

Otra de las características diferenciales de las ED, respecto a otros gases de combustión, es el pequeño tamaño de las partículas. Pueden alcanzar más fácilmente las estructuras inferiores e internas del aparato respiratorio y asociarse con un mayor impacto negativo en la salud humana.

Entre el 1-20% de la masa total particulada son partículas de tamaño ultrafino (0,005-0,05 μ), con un diámetro medio de 0,02 μ, correspondiendo al 50-90% del número de partículas. Están compuestas de sulfato y/o sulfato con carbono orgánico condensado.

Aproximadamente, el 80-98 % de la masa total particulada son de tamaño fino (0,05-1,0 μ) con un diámetro medio de 0,2 μ. Son agregados esféricos primarios constituidos por un centro de carbono elemental con compuestos orgánicos absorbidos, sulfatos, nitratos y elementos traza. Estas partículas tienen áreas de superficie muy extensas por

gramo de masa, siendo excelentes transportadoras de compuestos orgánicos e inorgánicos adheridos o absorbidos, penetrando hasta los bronquiolos y alvéolos pulmonares. El carbono elemental presenta un área de aproximadamente 30-90 m²/g, por lo que el significado potencial de estas partículas en la salud humana es muy importante.

Las partículas ultrafinas, mediante procesos de nucleación, coagulación y condensación pueden transformarse en partículas finas. Todas las partículas ambientales pueden ser eliminadas de la atmósfera por depósito seco y húmedo, pero las de un tamaño inferior a 1 μ son más difíciles de eliminar.

Antigüedad de las ED^(3,9,17,19)

Todos los compuestos gaseosos y las partículas después de su emisión se diluyen, reaccionan con los factores ambientales anteriormente descritos y, dependiendo de su vida media y de las condiciones meteorológicas, son transportados a diversas distancias. Las ED se consideran “recientes” mientras son primarias y no experimentan transformaciones físicas ni químicas, tras las cuales, que suceden en períodos superiores a 1-2 días, se consideran “antiguas”. La transformación física y la química, así como su posterior dispersión, dependen mucho del ambiente en que son emitidas. En zonas urbanas o industriales, con atmósferas altas en radicales oxidantes y nitrosantes así como con otros contaminantes no producidos por las ED, incrementan notablemente su toxicidad, estabilidad química y tiempo de permanencia.

En general, los componentes “antiguos”, al estar más oxidados y ozonizados, tienen mayor polaridad y solubilidad acuosa, factores que también incrementan su toxicidad biológica. Los fenómenos de agregación y coagulación también aumentan con el paso del tiempo. Las personas que pasan mucho tiempo en vehículos, cerca de carreteras (ciclistas, peatones, viviendas cercanas, etc.) o trabajan en zonas de gran tráfico, están más expuestas a los contaminantes “recientes” que el resto de la población.

EFFECTOS ADVERSOS EN LA SALUD HUMANA

Estudios epidemiológicos^(1-3,6-8,15,19-61)

Los estudios epidemiológicos humanos para analizar los efectos adversos de las ED en la salud son extremadamente difíciles de realizar e interpretar por las siguientes razones: a) complejidad química intrínseca de las ED; b) variabilidad en las concentraciones de cada sustancia emitida en función del tipo de motor, antigüedad, funcionamiento real, desgaste, deterioro, puesta a punto, carburante, aceite lubricante, condiciones geográficas de la conducción, grado de aceleración, etc.; c) grados diversos de transformación atmosférica dependiendo de las condiciones meteorológicas subyacentes; d) inexistencia de componentes específicos de las ED, ya que todos ellos también son generados

y emitidos por multitud de otros focos contaminantes antropogénicos; e) las diferentes susceptibilidades individuales para metabolizar (neutralizar, bloquear, detoxificar y eliminar) cada sustancia química de las ED; y f) las insuficientes determinación y cuantificación, cuando es posible, de los numerosos factores confundidores que influyen, modifican y determinan cada efecto o resultado específico en la salud humana. También los resultados obtenidos en animales de experimentación no pueden ni deben extrapolarse a los humanos, como también sucede en los estudios toxicológicos de cualquier sustancia contaminante medioambiental⁽²⁵⁻²⁷⁾.

A pesar de todas las limitaciones metodológicas teóricas y prácticas comentadas hay acumulada suficiente evidencia científica sobre los efectos adversos en la salud humana, asociados a las ED. Los resultados se han obtenido principalmente del estudio y seguimiento de las personas profesionalmente expuestas: conductores de camiones, de maquinaria elevadora-transportadora-perforadora, y de otras maquinarias pesadas; mineros; mecánicos; vigilantes de garajes; granjeros y tractoristas; maquinistas ferroviarios y portuarios; empleados de gasolineras e ITV; operarios industriales; etc. Las exposiciones son fundamentalmente por inhalación de las ED, siendo de menor importancia la vía digestiva secundaria a su depósito en los alimentos y, finalmente, por la absorción transdérmica. Desde una perspectiva estrictamente científica, existen dudas considerables respecto a qué componente afecta en mayor grado la salud humana, pero se considera razonable, a la luz de los acontecimientos actuales, otorgar a las partículas finas y ultrafinas el mayor protagonismo en los efectos adversos seguido en un segundo plano de los sulfuros, NO_x, aldehídos y HPA^(2,3,5,6,8).

Efectos adversos agudos^(1,5,7,28-31)

Las evidencias científicas obtenidas en estudios humanos y en animales indican que las exposiciones agudas o a corto plazo a las ED en altas concentraciones pueden inducir irritación ocular, nasal y faringea, así como respuestas inflamatorias en las vías respiratoria y pulmonar. También producen efectos alérgicos e inmunológicos^(1,5).

Las ED contienen diversos irritantes de la mucosa conjuntival y respiratoria en las fases de gas y particulada (NO_x, SO₂, aldehídos, etc.). La exposición aguda, además de las irritaciones descritas previamente (conjuntivitis, rinitis y faringitis), también ocasiona otros síntomas respiratorios (tos, expectoración, disfonía, etc.) y neurofisiológicos como cefalalgia, mareos, náuseas, vómitos y parestesias de las extremidades. Estos síntomas han sido descritos tanto en trabajadores como en estudios clínicos de humanos expuestos de forma aguda a altas concentraciones de las ED^(7,28).

Los estudios disponibles de exposición profesional no han proporcionado evidencia sobre disminuciones signifi-

cativas de la función pulmonar en exposiciones agudas o en corto plazo de tiempo. Animales (ratones, ratas, hamsters, gatos, etc.) expuestos a altas concentraciones de ED de forma aguda o subcrónica presentan cambios inflamatorios en las vías respiratorias con reducciones mínimas de la función pulmonar⁽²⁷⁾. Estudios recientes en humanos y en animales muestran que episodios agudos de exposición a las ED pueden exacerbar reacciones inmunológicas a otros alérgenos o iniciarlas específicamente a componentes de las ED. Esta última posibilidad se asocia tanto a la fracción orgánica como al núcleo de carbono de los componentes particulados. Además, la administración intranasal de las partículas incrementa la producción de anticuerpos IgE y las concentraciones intracelulares de ARNm específico para citoquinas proinflamatorias. Ante estos resultados es necesario investigar más detenidamente todos los posibles efectos inmunológicos asociados a las ED para determinar si las exposiciones intermitentes o mantenidas a bajas concentraciones constituyen un riesgo real. Sin duda alguna es un aspecto prioritario en sanidad pública, dado el incremento de hipersensibilidad alérgica en las poblaciones de los países occidentales^(7,11,12).

Efectos adversos crónicos

Efectos cancerígenos^(2,3,6,8,25-27,32-58)

En animales de experimentación se ha demostrado consistentemente una relación dosis-dependiente con el desarrollo de tumores pulmonares benignos y malignos⁽²⁵⁻²⁷⁾. La relación disminuye o desaparece cuando se exponen únicamente a los componentes de la fase gaseosa previa filtración y eliminación de las partículas.

La instilación intratraqueal de los compuestos particulados, de sus extractos orgánicos y de las partículas de carbono sin HPA, ocasionan un incremento de los tumores pulmonares. La implantación directa de sustancias particuladas conteniendo un mínimo de 4-7 moléculas de HPA, también incrementa los cánceres pulmonares. La inyección subcutánea de extractos particulados causa sarcomas de partes blandas y su contacto dérmico se asocia a carcinomas cutáneos. Entre todos los animales tradicionales, la rata es la especie más sensible a los efectos cancerígenos. En ellas los mecanismos implicados son secundarios a la sobrecarga del sistema de aclaramiento de partículas inhaladas, generando inflamación crónica persistente y los subsiguientes cambios neoplásicos. Como hemos comentado previamente, las evidencias en animales proporcionan ayudas adicionales para identificar riesgos potenciales cancerígenos en humanos, pero no se consideran válidas ni para la estimación de riesgo ni para los consiguientes análisis de dosis-respuesta⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Numerosos test *in vitro* usando bacterias, células de varias especies animales y líneas celulares humanas, demue-

stran que los componentes y extractos particulados inducen aberraciones cromosómicas, aneuploidías, intercambios de cromátides y mutaciones génicas^(26,28-30). Estos hallazgos son consistentes con las propiedades mutagénicas y cancerígenas de diversos compuestos contenidos en las ED (formaldehído, acetaldehído, benceno, 1-3-butadieno, HPA y derivados, etc.). También existen evidencias humanas sugestivas de la biodisponibilidad de las sustancias mutagénicas de las ED, habiéndose demostrado niveles elevados de alteraciones del ADN en linfocitos de trabajadores expuestos⁽²⁸⁻³¹⁾.

Estudios epidemiológicos⁽³²⁻⁵⁸⁾

Los principales estudios epidemiológicos se han realizado en poblaciones profesionalmente expuestas, según el tipo de tarea dentro de cada industria y con acumulaciones basadas en la duración del trabajo o en la edad. Entre las 25 publicaciones mejor documentadas⁽³²⁻⁵⁶⁾ se observa un incremento, aunque no siempre estadísticamente significativo, del riesgo de cáncer pulmonar en 10^(32-35,37,38,40-43) de 12⁽³²⁻⁴³⁾ estudios de cohortes y en 11^(44,45,47-51,53-56) de 13⁽⁴⁴⁻⁵⁶⁾ estudios de casos controles. Los profesionales más expuestos fueron los trabajadores ferroviarios, conductores de camiones de gran tonelaje, operarios de maquinaria pesada y otros conductores de equipos diesel, siendo el riesgo mayor cuando se superan los 20 años de exposición laboral. Dos metaanálisis encuentran incrementos estadísticamente significativos de riesgo relativo de 1,33 y 1,47 respectivamente, apoyando la asociación positiva entre exposición profesional a ED y cáncer pulmonar^(57,58).

Las dos instituciones internacionales de expertos que gozan de mayor prestigio, para evaluar las exposiciones a sustancias que pueden ser cancerígenas son la International Agency for Research on Cancer (IARC) y el U.S. *National Toxicology Program* (NTP). La IARC establece que las ED son “probablemente cancerígenas para humanos” (Grupo 2-A)⁽⁶⁾. El NTP de EEUU en su último Reports on Carcinogens cataloga las ED como “razonablemente anticipadas a ser carcinógenos humanos”⁽²⁹⁾. Otros dos organismos de EE.UU.: la U.S. *Environmental Protection Agency*⁽³⁾ y el U.S. *National Institute for Occupational Safety and Health*⁽²⁸⁾, las clasifican como “probablemente cancerígenas humanas por inhalación y otras vías de exposición” y como “potencial carcinógeno ocupacional” respectivamente.

Además del cáncer pulmonar existen sospechas de que otros tumores, especialmente carcinomas de laringe, páncreas, vejiga urinaria y riñón, puedan estar asociados a la exposición a ED⁽⁵⁹⁾. El mejor evaluado es el cáncer vesical, donde un reciente metaanálisis encuentra un riesgo ligeramente aumentado, con riesgos relativos del orden de 1,1 a 1,3, alcanzando el 1,44 entre trabajadores sometidos a exposiciones mayores y durante más de dos décadas con relación dosis-respuesta⁽⁶⁰⁾. No obstante, la mayoría de los

trabajos analizados presentan limitaciones metodológicas para poder obtener conclusiones válidas.

Los principales mecanismos de acción implicados en los efectos cancerígenos son los siguientes: a) alteraciones directas en el ADN por las sustancias mutágenas y genotóxicas contenidas principalmente en las partículas; b) alteraciones indirectas en el ADN y directas en el ARN por la producción de radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno inducidas por los múltiples contaminantes orgánicos; y c) reacción inflamatoria crónica generada por las partículas finas y ultrafinas, ocasionando mayor daño oxidativo del ADN y ARN, liberación incontrolada de citoquinas e incremento de la proliferación celular^(3,6,24,26,29,30,60,61).

Otros efectos^(3,8,19,21,25-27,40,62,63)

Estudios en animales demuestran que la inhalación prolongada de las ED producen daño pulmonar no cancerígeno, con engrosamiento de las paredes alveolares, progresiva sustitución de las células alveolares tipo I por las tipo II, y fibrosis. Los compuestos implicados son las partículas y las sustancias orgánicas absorbidas. La toxicidad pulmonar crónica se inicia con la invasión de macrófagos alveolares que liberan factores quimiotácticos que atraen neutrófilos y otros macrófagos, los cuales liberan mayores cantidades de mediadores (citoquinas, factores de crecimiento, etc.) y radicales de oxígeno reactivos. Estos mediadores producen inflamación persistente, citotoxicidad, disminución de la actividad fagocitaria y de los sistemas de eliminación de partículas, con activación de fibroblastos y depósito de fibras de colágeno^(25-27,62).

Algunos de los pocos estudios epidemiológicos humanos sugieren que las ocupaciones con exposición a las ED pueden disminuir la función pulmonar, con enfermedades restrictivas de la vías aéreas inferiores^(3,8,19,63). Las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles no permiten obtener conclusiones firmes entre la exposición crónica a ED y otros efectos respiratorios no cancerígenos⁽²¹⁾.

Animales sometidos a exposiciones más altas que las relacionadas con alteraciones respiratorias presentan efectos adversos neuroconductuales y hepáticos⁽²⁷⁾. Las evidencias en humanos para que estas alteraciones se asocien a exposiciones crónicas a bajas concentraciones son inadecuadas^(3,40).

EXPOSICIONES DURANTE LA ÉPOCA PEDIÁTRICA

Aunque no hay estudios epidemiológicos específicos de los efectos adversos de las ED en la población general ni durante la época pediátrica, hay una clara evidencia de que las ED contribuyen significativamente a la contaminación ambiental externa, principalmente en las grandes ciudades y cercanías de áreas industriales⁽⁶⁴⁻⁶⁹⁾. Por consiguiente, las ED pueden influir en las patologías asociadas a la contaminación atmosférica como conjuntivitis, cefalalgias, ri-

nosinusitis, faringolaringitis, traqueobronquitis, asma y otras alergias respiratorias, enfermedades pulmonares reactivas, enfermedades cardiovasculares y cáncer broncopulmonar. Los diversos componentes de las fases gaseosas y particuladas de las ED son agentes tóxicos, mutágenos y cancerígenos que potencialmente incrementan la morbilidad y la mortalidad prematura^(66,67,69,70).

Los niños que viven en zonas urbanas densamente contaminadas tienen mayores posibilidades de no alcanzar la capacidad pulmonar prevista, presentar envejecimiento pulmonar prematuro e incrementar el riesgo de bronquitis y asma⁽⁷⁰⁾. Tanto las partículas como los NOx, dos de los contaminantes principales de las ED, se asocian a efectos dañinos en la población pediátrica, con reducciones significativas del crecimiento y capacidad pulmonar^(64,65,70,71).

Las concentraciones elevadas de partículas, especialmente finas y ultrafinas, también se relacionan con mayores prevalencias de síntomas respiratorios en la época pediátrica^(72,73). En un estudio realizado en 6 ciudades de EE.UU.⁽⁷⁴⁾, comparando la contaminación aérea y la salud respiratoria poblacional, se encontraron asociaciones significativas entre mayor frecuencia de síntomas y enfermedades respiratorias de vías altas y bajas en niños preadolescentes que respiraban niveles elevados de partículas finas. Las comunidades con mayor contaminación atmosférica presentaban el doble de síntomas y enfermedades respiratorias, respecto a las de menores concentraciones de contaminantes. Asimismo, el riesgo era mucho mayor en niños con enfermedades respiratorias preexistentes (alergias de vías altas, asma bronquial, fibrosis quística, etc.)⁽⁷⁵⁻⁸¹⁾.

En las últimas dos décadas se ha documentado un incremento de la prevalencia de asma infantil en los países industrializados^(68,70,82-88). Mientras que los niños sólo representan el 25% de toda la población, constituyen más del 40% del global de los enfermos asmáticos⁽⁸³⁾.

Durante la década de los años 90, los casos nuevos de asma infantil en EE.UU. han aumentado un 60% respecto a los años 80, con mayor severidad y prevalencia entre los niños socioeconómicamente más débiles (latinos y afroamericanos)⁽⁸⁷⁾. Diversos estudios han documentado correlaciones directas entre contaminantes atmosféricos y las crisis asmáticas infantiles⁽⁸³⁻⁸⁶⁾. Durante los períodos con altos niveles de ozono troposférico, las crisis asmáticas que precisan hospitalización se incrementan en un 14% con predominio de las clases sociales más bajas⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾. Recordemos que el ozono troposférico se forma por reacciones fotoquímicas entre la luz solar y los NOx e hidrocarburos generados por diversos focos contaminantes antropogénicos, incluidos las ED⁽⁷⁰⁾. La prevalencia de asma se asocia con la proximidad de los domicilios y escuelas a carreteras con gran densidad de circulación, y la severidad de los síntomas asmáticos pediátricos con la vecindad del tráfico pesado de camiones. El asma ocasiona un importante absen-

tismo escolar, limita la actividad física infantojuvenil y se relaciona con rendimientos académicos más pobres respecto a los obtenidos en niños normales una vez homogeneizados los restantes factores confundidores. Los niños asmáticos pierden un promedio de 4,4 días de clase por curso escolar más que los no asmáticos, precisando el doble de programas de educación especial que los niños normales⁽⁸⁸⁾.

La mayor vulnerabilidad infantojuvenil ante cualquier contaminante / agresor medioambiental, es más preocupante ante las ED por los siguientes motivos^(64-66,89-92):

1. Tendencia progresiva a vivir en grandes ciudades con aumento subsiguiente del número y tráfico de coches.

2. En diversos países de la UE (Alemania, Bélgica, Austria, Francia, Italia, España, etc.) los vehículos tipo turismo con MD se han duplicado en los últimos 5 años.

3. En España han pasado de representar un 12,8% en 1991 al 53,3% en el 2000 respecto al total de turismos.

4. Mayores distancias de los domicilios a las escuelas cuyo transporte se realiza en autobuses de MD. El tiempo de permanencia es variable, oscilando entre 20 minutos y varias horas por día. Calculando un promedio de 30 minutos para ir al colegio y otros 30 para regresar a casa diariamente, se acumulan 180 horas por año escolar que corresponden a 7,5 días completos de estar en un autobús con de MD.

5. No existe ningún nivel de exposición seguro para las ED entre la población infantojuvenil, especialmente entre los asmáticos y los que padecen otras enfermedades crónicas respiratorias y cardiovasculares.

6. Los niños transportados en autobuses diesel están expuestos a concentraciones de partículas igual o menores a 2,5 µ entre 5 y 15 veces mayores que los niveles ambientales generales.

7. Las partículas y los niveles de carbono elemental varían dentro de los autobuses en función de muchos factores. Los más importantes son los siguientes: grado de aceleración o ralentí del motor, ventilación con ventanas abiertas, tiempo de permanencia en las paradas, intensidad de tráfico, modelo del motor, kilometraje total y realizado desde la última revisión, localización del motor, ciclos de mantenimiento, desniveles de la ruta, carga total de pasajeros y condiciones climatológicas ambientales. La ubicación interna en los asientos del autobús no influye decisivamente en los niveles ni concentraciones de la exposición infantil, aunque si las ventanas están cerradas las concentraciones en las partes posteriores pueden superar a las anteriores.

8. La intensidad y el tipo de tráfico durante el recorrido afecta significativamente a la calidad del aire en el interior del autobús. Al estar al lado o siguiendo a otros autobuses o vehículos pesados, aumentan significativamente las concentraciones de carbón elemental y de partículas finas y

TABLA 5. Causas determinantes de la mayor vulnerabilidad pediátrica ante los contaminantes medioambientales⁽¹⁰⁻¹⁴⁾

-
1. Inmadurez biológica-orgánica
Anatómica= rápido crecimiento con hiperplasia e hipertrofia celular
Fisiológica= déficit funcionales, especialmente en los sistemas de inmunovigilancia y detoxificación
 2. Mayor tasa metabólico-energética
 3. Patrones típicos de conducta: permanencia a ras de suelo y actividades mano-boca
 4. Indefensión social y personal ante los signos de alarma que normalmente alertan a los adultos
 5. Mayor expectativa de vida con mayores posibilidades de manifestar o padecer las consecuencias adversas a largo plazo
-

ultrafinas, ya que los autobuses actuales no disponen de equipos con filtros de aire capaces de eliminarlos.

9. Los autobuses en la fase inicial de calentamiento tienen mayores concentraciones de partículas y de carbón elemental que cuando están en movimiento.

10. La longitud del recorrido, normalmente paralela al tiempo de permanencia, aumenta la magnitud de la exposición infantil en los autobuses.

COMENTARIOS FINALES, ALTERNATIVAS Y RECOMENDACIONES

Desde una perspectiva rigurosa y estrictamente científica, podemos afirmar que la evidencia global de los efectos adversos potenciales de las ED en la salud humana aún no es irrefutable ni categórica, pero sí persuasiva y convincente^(2,7,15,59). Si tenemos en cuenta: a) las limitaciones inherentes a los estudios toxicológicos y epidemiológicos en humanos⁽⁹³⁾; b) que algunas de las características físicas y químicas de las ED van cambiando con los modernos MD^(8,9); c) la especial vulnerabilidad de la época pediátrica como prototipo de los subgrupos poblacionales más susceptibles a los contaminantes MA (Tabla 5)^(65,66); y d) por los probables/posibles efectos adictivos o sinérgicos con los restantes contaminantes químicos y físicos atmosféricos es razonable, y prudente aplicar el principio de precaución o cautela, para disminuir la proporción de contaminación ambiental atribuida a las ED. Como dato adicional se calcula que aproximadamente el 70% del riesgo de cáncer atribuido a la contaminación ambiental urbana está asociado, directa e indirectamente, a las ED^(94,95).

Por el incremento imparable de la industrialización, con la subsiguiente polución atmosférica, y por la lentitud en obtener datos epidemiológicamente significativos de los efectos adversos en la salud humana, la mayoría de los países occidentales tienen leyes obsoletas, insuficientes y ambiguas para determinar las concentraciones de los contaminantes

medioambientales, que supuestamente no representen un peligro para la salud humana^(64,83). Los EE.UU., a pesar de ser un país pionero respecto a otras naciones desarrolladas, aún son deficitarios en estos temas, y un claro ejemplo de ello lo ilustra el reciente requerimiento de la Corte Suprema Federal a la *U.S. Environmental Protection Agency* para que actualice las normas para permitir un adecuado margen de seguridad, requisito indispensable para proteger la salud pública⁽⁹⁶⁾. Con esta finalidad y teniendo en cuenta los intereses y presiones de las poderosas industrias petroquímicas y de locomoción⁽⁹⁷⁾, la *U.S. EPA* ha perfilado los objetivos concretos de reducir las emisiones de SO₂, NO_x y partículas generadas por los vehículos de transporte. El contenido de sulfuros en los combustibles de locomoción se reducirá de 500 a 15 ppm (partes por millón). Las refinerías y gasolineras producirán y proporcionarán combustibles con 15 ppm de sulfuros a partir del 15 de julio del 2006, con sustitución progresiva hasta completarla en el 2010. Los camiones y autobuses, a partir de 2007 deberán tener motores que produzcan un 90% menos de partículas que los modelos actuales. En el 2010 las emisiones de NO_x de los motores deben estar reducidas al 95% de los niveles actuales. Se estima que cuando las nuevas normas estén completamente adoptadas en el 2010, evitarán anualmente 8.300 muertes prematuras, 17.600 casos de bronquitis aguda infantil y 360.000 crisis asmáticas⁽⁹⁸⁻¹⁰¹⁾. En Suecia, país con mayor conciencia de protección medioambiental y con menor presión de los *lobbies* industriales, desde la década de los años 90 todo el combustible diesel y de locomoción urbana tiene menos de 10 ppm de sulfuros. Otras naciones europeas como Alemania, Reino Unido, Bélgica, Holanda, Luxemburgo, Finlandia y Dinamarca, unilateralmente, ya han iniciado estrategias para reducir los contenidos a menos de 50 ppm. Los restantes países europeos, incluido el Estado Español, aún utilizan combustibles con niveles superiores a 350 ppm, sin que exista una política comunitaria clara ni decidida al respecto⁽¹⁰²⁾.

Alternativas y recomendaciones

Existen alternativas tecnológicamente factibles y económicamente viables para sustituir o modificar sustancialmente los actuales transportes escolares y urbanos equipados con MD (Tabla 6), pero hace falta presión ciudadana, basada en una información clara, transparente y alejada de alarmismos infundados, así como la necesaria voluntad política para llevarlas a cabo y contrarrestar los intereses económicos que realmente gobiernan en las sociedades modernas. Alternativas menos contaminantes como el gas natural ya están disponibles en el mercado actual. Los autobuses con gas natural comprimido o licuado emiten un 97% menos de partículas y un 58% menos de NO_x que los de MD actuales y un 73% menos de partículas y 40% menos de NO_x que los equipados con los MD más modernos y ali-

TABLA 6. Alternativas energéticas menos contaminantes a los autobuses escolares y urbanos^(91,92,98-101)

Actuales
Gas natural comprimido: Compuesto fundamentalmente de metano (CH ₄) comprimido. Depósitos voluminosos
Gas natural licuado: Requiere depósitos de combustible 60% más pequeños que los de gas natural comprimido
Propano: Obtenido de procesar gas natural y las sustancias volátiles del petróleo crudo; los motores duran 2-3 veces más que los MD
Futuras
Híbridos eléctricos: Funcionan alternando baterías eléctricas con motores de combustión tradicional (MD, propano, gas natural, gasolina)
Baterías eléctricas: Funcionan con baterías eléctricas exclusivamente. Conocidas como vehículos de 0 emisiones, están limitadas por los tiempos medios de vida de las baterías en carga/descarga, que se subsanarán con las nuevas tecnologías electrónico-eléctricas
Celdillas de combustible: Basadas en la tecnología de membranas de intercambio de protones, utilizando hidrógeno puro obtenido a partir del agua, alcohol, metano o gas natural

mentados con combustible diesel con menos de 15 ppm de sulfuros. Aunque los autobuses con gas natural comprimido son más caros, los costos operativos y de mantenimiento son menores, y su mayor durabilidad permiten amortizar la inversión inicial. Asimismo, tecnologías más avanzadas, casi limpias o con casi cero emisiones atmosféricas, estarán disponibles en un futuro cercano. Un claro exponente lo constituyen los denominados autobuses híbridos que utilizan baterías eléctricas de gran rendimiento complementados con gas natural comprimido. Otro ejemplo son los autobuses alimentados exclusivamente con baterías eléctricas constituidas por materiales de gran capacidad energética y los autobuses con celdillas de combustible limpio. Estos últimos están basados en las tecnologías de membranas de intercambio de protones, que convierten energía química en formas de energía calorífica sin ningún proceso de combustión. Las celdillas de combustible son similares a las baterías clásicas con elementos químicos separados por electrolitos que al reaccionar producen corriente eléctrica. Si utilizan hidrógeno puro no se produce ninguna emisión atmosférica y se obtiene a partir de diversos elementos como el agua, alcohol, metano o gas natural.

Finalmente, para reducir los riesgos potenciales de las exposiciones pediátricas a la ED, en los autobuses escolares y en los de transporte interurbano deberían adoptarse las siguientes recomendaciones^(15,90-92):

1. *Minimizar* al máximo el tiempo de *ralentí* a los autobuses escolares. Los conductores deben apagar los motores una vez alcancen su destino y no deben encenderlos hasta que no estén completamente cargados. Esta medida es especialmente importante mientras los autobuses están estacionados o alineados durante la carga/descarga en las escuelas y estaciones de transferencia de pasajeros.

2. *Reconvertir* los autobuses con MD para disminuir las ED. Los autobuses deben ser adaptados con elementos o dispositivos diseñados para reducir las emisiones de contaminantes, como sifones atrapadores de partículas y convertidores catalíticos.

3. *Sustituir* la flota de autobuses escolares con MD antiguos por los más modernos que generan menos ED.

4. *Exigir combustibles diesel* ultrabajos en sulfuros para los autobuses escolares, hasta su sustitución por motores alternativos. Debería obligarse a que todos los autobuses escolares con MD usasen combustibles con menos de 10 ppm de sulfuro. Su utilización reduce sustancialmente las emisiones de SO₂, NO_x, aerosoles ácidos precursores de ozono troposférico y de partículas finas y ultrafinas.

5. Las compañías de transporte deben *clasificar* los autobuses en limpios y sucios según las características del motor y el combustible utilizado, para destinar los limpios al transporte escolar, intraurbano y a los recorridos de largas distancias.

6. *Todos* los autobuses urbanos, y especialmente los de transporte escolar, deben equiparse con motores alternativos para funcionar con *gas comprimido o electricidad*.

7. Limitar la duración del transporte escolar al menor tiempo posible.

8. Independientemente de funcionar con motores alternativos, todos los autobuses escolares deberían equiparse con filtros para eliminar las emisiones de los restantes vehículos que penetren en las cabinas de pasajeros. Es de especial importancia cuando los autobuses viajen en áreas con alta intensidad de tráfico o con altas concentraciones de contaminantes atmosféricos.

9. *Acoplar filtros de partículas a los tubos de escape*, con un costo adicional aproximado de 6.000 euros por autobús, siempre que se utilice combustible diesel igual o inferior a 15 ppm de sulfuros, condición *sine quanon* para el buen funcionamiento de los filtros.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar públicamente su agradecimiento a Gema Martínez Martínez, bibliotecaria del Hospital Infantil Universitario La Fe, de Valencia, por su ayuda en la obtención bibliográfica, a Josep Ferrís i Garcia por

su inestimable trabajo tipográfico y a todas las personas y colectivos ciudadanos que luchan por un medio ambiente más natural y saludable.

BIBLIOGRAFÍA

1. McClellan RO. Health effects of Diesel Exhaust: a case study in risk assessment. Am Ind Hyg Assoc 1986; 47: 1-13.
2. World Health Organization. Diesel fuel and emissions, environmental health criteria. Geneva, Switzerland. Tech Rep 1996; n° 171.
3. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Health assessment document for diesel engine exhaust. Prepared by the National Center for Environmental Assessment, Washington, DC, for the Office of Transportation and Air Quality; 2002; EPA/ 600/8 – 90 / 057F.
4. Murakami M, Matsuzaki I. The physical and chemical environment. En: Detels R, Holland WW, McEwen J, Owenn GS, eds. Oxford Textbook of Public Health. 3ª edición. New York: Oxford Univ Press, 1997. p. 199-209.
5. National Research Council. Diesel Cars: Benefits, Risks and Public Policy. Diesel Impacts Study Committee, National Research Council. Washington: National Academy Press, 1982.
6. International Agency for Research on Cancer. Diesel and Gasoline Engine Exhausts. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 46. Lyon: IARC Press, 1989.
7. California Environmental Protection Agency. Proposed Identification of Diesel Exhaust as a Toxic Air Contaminant. Prepared by the Staff of the Air Resources Board and the Office of Environmental Health Hazard Assessment. Los Angeles, CA, 1998.
8. Health Effects Institute. Diesel Emissions and Lung Cancer: Epidemiology and Quantitative Risk Assessment. A Special Report of the Institute's Diesel Epidemiology Expert Panel. Cambridge: HEI, 1999.
9. Lowenthal DM, Zielinska B, Chow JC, Watson JG. Characterization of heavy-duty diesel vehicle emissions. Atmos Environ 1994; 28: 731-43.
10. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, Lopez Andreu JA, Ortí Martín A, Aliaga Vera J, Garcia i Castell J. Salud medioambiental pediátrica: un nuevo reto profesional. Rev Esp Pediatr 2002; 58: 304-14.
11. Etzel RA, Balk SJ, eds. Handbook of Pediatric Environmental Health. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Elk Grove Village, IL: AAP Publ, 1999.
12. American Academy of Pediatrics. Ambient Air Pollution: Respiratory Hazards to Children. Committee on Environmental Health. Pediatrics 1993; 91: 1210-3.
13. Children in the New Millennium: Environmental Impact on Health. United Nations Environment Programme, United Nations Children's Foundation and World Health Organization. New York, NY, WHO / UNICEF, 2002.
14. The State of the World's Children 2002. United Nations Children's Foundation. New York, NY, UNICEF / UN, 2002.
15. Wargo J. Children's Exposure to Diesel Exhaust on School Buses. Environmental Research Institute, University Con-

- necticut. North Haven, CT, Environment & Human Health, Inc; 2002.
16. Bidleman TF. Atmospheric processes. *Environ Sci Technol* 1988; 22: 361-7.
 17. U.S. Environmental Protection Agency. Discussion paper for Clean Air Scientific Advisory Committee-Diesel Health Assessment Issues. National Center for Environmental Assessment. USEPA NCEA / W-0634. Washington, DC, 1999.
 18. Chow JC. Diesel engines: environmental impact and control. *J Air Waste Manag Assoc* 2001; 51: 1258-70.
 19. Manderly JL. Toxicological and epidemiological evidence for health risks from inhaled engine emissions. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl. 4): 165-71.
 20. Scheepers PT, Bos RP. Combustion of diesel fuel from a toxicological perspective. Origin of incomplete combustion products. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 149-61.
 21. Manderly JL. Diesel emissions. Is more health research still need? *Toxicol Sci* 2001; 62: 6-9.
 22. Sydbon A, Blomberg A, Parnia S, et al. Health effects of diesel exhaust emissions. *Environ Respir J* 2001; 17: 733-46.
 23. Morgan WK, Refer RB, Tucker DM. Health effects of diesel emissions. *Ann Occup Hyg* 1997; 41: 643-58.
 24. Ishinishi N, Koizumi A, McClellan R, eds. *Carcinogenic and Mutagenic Effects of Diesel Engine Exhaust*. 1st edition. Amsterdam: Elsevier Science Publ, 1986.
 25. Heinrich U, Muhle H, Takenaka S. Chronic effects on the respiratory tract of hamsters, mice and rats after long-term inhalation of high concentration of filtered and unfiltered diesel engine emissions. *J Appl Toxicol* 1986; 6: 383-95.
 26. Iwai K, Higuchi K, Udagawa T. Lung Tumor induced by long-term inhalation or intratracheal instillation of diesel exhaust particles. *Exp Pathol Toxicol* 1997; 49: 393-401.
 27. Mokler BV, Archibeque FA, Beebe RL. Diesel exhaust exposure system for animal studies. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4: 270-7.
 28. Centers for Disease Control. National Institute for Occupational Safety and Health. *Carcinogenic Effects of Exposure to Diesel Exhaust*. NIOSH Current Intelligence Bulletin 50, Publication N° 88-116. Atlanta, GA: CDC, 1988.
 29. U. S. Department of Health and Human Services. National Toxicology Program. 10th Report on Carcinogens. Research Triangle Park, NC, 2002.
 30. Rosenkranz HS. Mutagenic nitroarenes, diesel emissions, particles-induced mutations and cancer: an essay on cancer causation by a moving target. *Mutat Res* 1996; 367: 65-72.
 31. Strom KA. Response of pulmonary cellular defenses to the inhalation of high concentration of diesel exhaust. *J Toxicol Environ Health* 1984; 13: 919-44.
 32. Walker RE. Trends in lung cancer in London in relation to exposure to diesel fumes. *Environ Int* 1991; 5: 479-83.
 33. Howe GR, Lindsay JP. A follow-up study of a ten percent sample of the Canadian labour force: I. Cancer mortality in males 1965-1973. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 37-44.
 34. Rushton L, Alderson MR, Nagarajah CR. Epidemiological survey of maintenance workers in London Transport Executive bus garages at Chiswick works. *Br J Ind Med* 1983; 40: 340-5.
 35. Wong O, Morgan RW, Kheifets L. Mortality among members of a heavy construction equipment operators union with potential exposure to diesel exhaust emissions. *Br J Ind Med* 1985; 42: 435-48.
 36. Edling C, Anjou CG, Axelson O. Mortality among personnel exposed to diesel exhaust. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 559-65.
 37. Boffetta P, Stellman SD. Association between diesel exhaust exposure and multiple myeloma: an example of confounding. *Prev Med* 1988; 17: 236-7.
 38. Garshick E, Schenker MB, Muñoz A. A retrospective cohort study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 820-5.
 39. Crump KS, Lambert T, Chen C. Assessment of risk from exposure to diesel engine emissions. Clement International Corporation. Prepared for U.S. EPA under contract N° 68-02-4601, 1996.
 40. California Environmental Protection Agency. Health risk assessment for diesel exhaust. Public and Scientific Review Draft. Los Angeles, CA, 1998.
 41. Gustavsson P, Plato N, Lidström EB. Lung cancer and exposure to diesel exhaust among bus garage workers. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 348-54.
 42. Hansen ES. A follow-up study on the mortality of truck drivers. *Am J Ind Med* 1993; 23: 811-821.
 43. Saverling R, Braunlich A, Dahman D. Diesel exhaust and lung cancer mortality in potash mining. *Am J Ind Med* 1999; 36: 415-22.
 44. Hall NEL, Wynder EL. Diesel exhaust exposure and lung cancer: a case-control study. *Environ Res* 1984; 34: 77-86.
 45. Damber LA, Larsson LG. Occupation and male lung cancer: a case-control study in northern Sweden. *Br J Ind Med* 1987; 44: 446-53.
 46. Lerchen ML, Wiggins CL, Samet JM. Lung cancer and occupation in New Mexico. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 639-45.
 47. Garshick E, Schenker MB, Muñoz A. A case-control study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1242-8.
 48. Benhamou S, Benhamou E, Flamant R. Occupational risk factors of lung cancer in a French case-control study. *Br J Ind Med* 1988; 45: 231-3.
 49. Hayes RB, Thomas T, Silverman DT. Lung cancer in motor exhaust-related occupations. *Am J Ind Med* 1989; 16: 685-95.
 50. Steenland NK, Silverman DT, Hornung RW. Case control study of lung cancer and truck driving in the Teamsters Union. *Am J Public Health* 1990; 80: 670-4.
 51. Steenland NK, Deddens J, Stayner L. Diesel exhaust and lung cancer in the trucking industry: exposure response analyses and risk assessment. *Am J Ind Med* 1998; 34: 220-8.
 52. Boffetta P, Harris RE, Wynder EL. Case control study on occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer risk. *Am J Ind Med* 1990; 17: 577-91.
 53. Emmelin A, Nyström L, Walls S. Diesel exhaust exposure and smoking: a case-referent study of lung cancer among Swedish dock workers. *Epidemiology* 1993; 4: 237-44.

54. Swanson GM, Lin CS, Burns PB. Diversity in the association between occupation and lung cancer among black and white men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 313-20.
55. Hansen J, Raaschov-Nielsen O, Olsen JH, et al. Increased risk of lung cancer among different typer of professional drivers in Denmark. *Occup Environ Med* 1998; 55: 115-8.
56. Brüske-Hohlfeld I, Mohner M, Ahrens W, et al. Lung cancer risk in male workers occupationally exposed to diesel motor emissions in Germany. *Am J Ind Med* 1999; 36: 405-14.
57. Bhatia R, Lopipero P, Smith A. Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 1998; 9: 84-91.
58. Lipsett M, Campleman S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Publ Health* 1999; 80: 1009-17.
59. Frumkin H, Thun MJ. Environmental Carcinogens: Diesel Exhaust. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 193-8.
60. Boffetta P, Silverman DT. A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology* 2001; 12: 125-30.
61. Health Effects Institute. Diesel Exhaust: A Critical Analysis of Emissions, Exposure, and Health Effects. A Special Report of the Institute s Diesel Working Group. Cambridge, HEI, 1995.
62. Marano F, Boland S, Bonvallet V, et al. Human airway epithelial cells in culture for studying the molecular mechanisms of the inflammatory response triggered by diesel exhaust particles. *Cell Biol Toxicol* 2002; 18: 315-20.
63. Devouassoux G, Brambilla C. Effect of diesel particles on allergic inflammatory response: cellular targets and molecular mechanisms. *Rev Med Respir* 2002; 19: 467-79.
64. Frumkin H. Urban sprawl and public health. *Public Health Rep* 2002; 117: 201-17.
65. U.S. Environmental Protection Agency. The EPA Children's Health Yearbook. Washington, DC, EPA 1998.
66. Tamburlini G, von Ehrenstein OS, Bertollini R, eds. Children's Health and Environment: A review of evidence. World Health Organization. Regional Office for Europe. Copenhagen, DK, 2002.
67. Hoeck G, Brunekreef B, Goldbuhm S, et al. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherland: a cohort study. *Lancet* 2002; 360: 1203-9.
68. Peden DB. Pollutants and asthma: a role of air toxics. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl. 4): 565-8.
69. Roemer WH, van Wijnen JH. Pollution and daily mortality in Amsterdam. *Epidemiology* 2002; 13: 491.
70. Pandya RJ, Solomon G, Kinner A, et al. Diesel exhaust and asthma: hypotheses and molecular mechanisms of action. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl. 1): 103-12.
71. Brunekreef B, Jansses N, de Hartog J, et al. Air pollution from truck traffic and lung fuction in children living near motorways. *Epidemiology* 1997; 8: 298-303.
72. Bates D. The effects of air pollution in children. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (Suppl. 6): 49-54.
73. Timonen KL, Pekkanen J. Air pollution and respiratory health among children with asthmatic or cough symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 546-52.
74. Ware JM, Ferris BG Jr, Dockery DW, et al. Effects of ambient sulfur oxides and suspended particles on respiratory health of preadolescents children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 834-42.
75. Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, et al. Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 587-94.
76. Schwartz J, Dockery DW, Wear LM, et al. Acute effects of summer air pollution on respiratory symptoms reporting in children. *Am J Respir Crit Case Med* 1994; 150: 1234-42.
77. Pope III AC, Dockery DW. Acute health effects of PM 10 pollution on symptomatic and asymptomatic children. *Am Res Respir Dis* 1992; 145: 1123-8.
78. Braun-Fahrlander C, Ackerman-Lieblich U, Schwartz J, et al. Air pollution and respiratory symptoms in preschool children. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145: 42-7.
79. Pope III AC. Respiratory disease associated with community air pollution and a steel mill, Utah Valley. *Am J Publ Health* 1989; 79: 623-8.
80. Pekkanen J, Timonen KL, Ruuskanen J, et al. Effects of ultrafine and fine particles in urban air on peak expiratory flow among children with asthmatic symptoms. *Environ Res* 1997; 74: 24-33.
81. Oosterlee A, Drijver M, Lebret E, et al. Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup Environ Med* 1996; 53: 241-7.
82. Miyamoto T. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Japan. *Allergy* 1997; 52: 30-4.
83. Hedley AJ, Lam TH. Respiratory Disease. En: Detels R, Holland WW, McEwen J, Owenn GS, eds. *Oxford Textbook of Public Health*. 3rd edition. New York: Oxford Univ Press 1997: 1081-111.
84. Delfino RJ. Epidemiologic evidence for asthma and exposure to air toxic: linkages between occupational, indoor, and community air pollution research. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl 4): 573-89.
85. Von Mutius E. Environmental factor influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (Suppl 6): 525-32.
86. Teague WG, Bayer CW. Outdoor air pollution. Asthma and other concerns. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48: 1167-83.
87. Ortega AN, Calderón JG. Pediatric asthma among minority populations. *Curr Opin Pediatr* 200; 12: 579-83.
88. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Surveillance for asthma-United States, 1980-1999. *MMWR* 2002; 51: 1-13.
89. Northbridge M, Yankura J, Kinney P, et al. Diesel exhaust exposure among adolescents in Harlem: a community driven study. *Am J Public Health* 199; 89: 998-1002.
90. American Council on Science and Health. *School Buses and Diesel Fuel*. New York: ACSM, 2001.
91. National Resources Defense Council. *Coalition for Clean Air. No breathing in the aisles. Diesel exhaust inside school buses*. New York: NRDC / CCA, 2001.
92. Weir E. Diesel exhaust, school buses and children s health. *CMAJ* 2002; 167: 505.
93. Greenland S. Concepts of validity in epidemiological research. En: Detels R, Holland WW, McEwen J, Owenn GS,

- eds. Oxford Textbook of Public Health. 3rd edition. New York: Oxford Univ Press, 1997. p. 597-615.
94. Kriebel D, Tickner J, Epstein P et al. The precautionary principle in the environmental science. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 871-6.
 95. Commission of the European Communities. Communication from the Commission on the Precautionary Principle. Brussels, UE, 2000.
 96. U.S. Supreme Court. *Whitman v. American Trucking Association, Inc.*, N° 99-1257. Washington, DC, February 2001.
 97. Weinhold B. Fuel for the long haul: diesel in America. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 458-64.
 98. U.S. Environmental Protection Agency. Emission Control Air Pollution from 2001 and Later Model Year Heavy Duty Vehicle Engine and vehicles. 65-FR-59895-59978. Washington, DC, 2000.
 99. U.S. Environmental Protection Agency. Control of Diesel Fuel Quality. Advanced Notice of Proposed Rulemaking. 64-FR-26142-26158. Washington, DC, 1999.
 100. U.S. Environmental Protection Agency. Control of Air Pollution from New York Vehicles. 65-FR-35480-35569. Washington, DC, 2000.
 101. California Environmental Protection Agency. Risk Reduction Plan to Reduce Particulate Matter Emissions from Diesel Fueled Engine and Vehicles. Los Angeles, CA, 2000.
 102. European Union. European Commission. Consultation on the Need to Reduce the Sulphur Content of Petrol and Diesel Fuels Below 50 PPM : A Policy Makers Summary. Brussels, Document Restricted-Commercial AEAT / ENV / R / 0372 Issue 5, 2000. Disponible on-line : <http://europa.eu.int/comm/environment/sulphur/-summary.pdf>

Diagnóstico prenatal de las hidronefrosis detectadas por ultrasonido materno-fetal

S. Durán Álvarez, L. Justiz Hernández, S. Álvarez Díaz, B. Vázquez Ríos¹, U. Betancourt González¹, R. Calviac Mendoza²

Servicio de Nefrología, Radiología¹ y Urología². Hospital Pediátrico Docente "William Soler". San Francisco. Altahabana. Habana. Cuba

RESUMEN

Se hace un análisis retrospectivo de los diagnósticos postnatales en niños a los que mediante el ultrasonido materno-fetal se les detectó alguna alteración del tracto urinario. Durante el período de estudio se atendieron 87 pacientes, 1 por alteraciones quísticas bilaterales y los restantes por dilatación hidronefrótica de una o varias pelvis renales. 6 pacientes abandonaron el seguimiento después de haberse confirmado la dilatación pélvica en el período de recién nacido. El paciente con quistes bilaterales, por la imagen ultrasonográfica y los antecedentes familiares, fue diagnosticado como una enfermedad renal poliquística autosómica dominante. De los 80 pacientes restantes, 46 (57,5%) tenían obstrucción ureteropélvica, 12 (15,0%) reflujo vesicoureteral, 4 (5,0%) displasia renal multiquística, 4 (5,0%) doble sistema excretor (2 con ureterocele y 1 con sistema superior obstruido) y 2 pacientes (2,5%) están pendientes de clasificación por tener estudio gammagráfico dinámico dudoso de obstrucción y necesitar un seguimiento más prolongado para definir la conducta.

Palabras Clave: Dilatación pélvica renal; Hidronefrosis prenatal; Hidronefrosis obstructiva; Reflujo vesicoureteral; Displasia renal multiquística; Doble sistema excretor.

ABSTRACT

A retrospective analysis of the postnatal diagnosis was conducted in children who, through mother-fetus ultrasound, some alteration in the urinary tract was found. During the

Correspondencia: S. Durán Álvarez. Servicio de Nefrología. Hospital Pediátrico Docente William Soler. San Francisco 10112. Altahabana, Habana 8 Cuba
nisa@infomed.sld.cu
Recibido: Enero 2003

study, 87 patients were treated: one, because of bilateral cystic alterations and the rest were treated because of hydronephrotic dilatation in one or several renal pelvises. Six patients abandoned the follow-up after the pelvic dilatation was confirmed in the newborn period. The patient with bilateral cysts, due to the ultrasonographic image and family background, was diagnosed as a dominant autosomal polycystic renal disease.

Out of the 80 remaining patients, 46 of them (57.5 %) had ureteropelvic obstruction; 12 (15.0 %), vesicourethral reflux; 4 (5%), multicystic renal dysplasia; 4 (5%), double excretory system (2 with ureterocele and 1 with obstruction in the upper system) and 2 patients (2.5%) are pending classification because the dynamic gammagraphic study has not revealed with certainty whether there is obstruction or not, therefore it takes a more protracted follow-up in order to define the behavior.

Key words: Renal pelvic dilatation; Prenatal hydronephrosis; Obstructive hydronephrosis; Vesicourethral reflux; Multicystic renal dysplasia; Double excretory system.

INTRODUCCIÓN

El ultrasonido materno-fetal ha suscitado muchas interrogantes y retos en el manejo de problemas que sencillamente eran desconocidos pocos años atrás, pero también ha aportado una nueva y magnífica forma de introducirnos en la patofisiología renal humana⁽¹⁾.

Aunque el ultrasonido prenatal es incapaz de detectar todas las anomalías del tracto urinario que pueden presentarse^(2,3), su utilización adecuada ayuda considerablemente a enfrentar las diferentes situaciones antes de que éstas se manifiesten clínicamente.

Por tal motivo se recomienda examinar ultrasonográficamente el tracto urinario fetal en el segundo y tercer tri-

mestres del embarazo, evaluando la vejiga, las áreas renales y el volumen de líquido amniótico. En estos exámenes debe valorarse, además, la forma y el tamaño renales, la ecogenicidad, la presencia o ausencia de dilatación del tracto urinario y la presencia de quistes o cualquier otra alteración asociada⁽⁴⁾.

El 50% aproximadamente de las anomalías encontradas corresponden a hidronefrosis fetales⁽⁵⁾, pero no todas las hidronefrosis se detectan prenatalmente, sobre todo si no se realizan estudios sonográficos después de las 30 semanas de gestación⁽⁶⁾. El ultrasonido prenatal es un pobre predictor de las hidronefrosis fisiológicas⁽⁷⁾.

El propósito de este trabajo es presentar los diagnósticos postnatales que hemos encontrado en los niños en que por ultrasonido materno-fetal se detectó una dilatación pélvica renal.

MÉTODO

Se hace un análisis retrospectivo de los diagnósticos postnatales en niños a los que mediante el ultrasonido prenatal se les detectó dilatación pélvica renal y que fueron remitidos a la consulta de Nefrología del Hospital Pediátrico Docente "William Soler" y cuyos nacimientos ocurrieron entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2001.

Las dilataciones fueron clasificadas según el diámetro anteroposterior de la pelvis con los siguientes criterios⁽⁷⁾:

- Normal: menor de 4 mm
- Dilatación ligera: 4-9 mm
- Dilatación moderada: 10-14 mm
- Dilatación severa: 15 mm o más

En los casos en que el estudio prenatal no logró medir la pelvis renal y sólo se reportó "dilatación", la hidronefrosis fue clasificada por el primer ultrasonido postnatal. En los casos con dilatación bilateral se clasificó por la pelvis más dilatada.

En todos los casos con dilatación severa o moderada, se utilizó profilaxis con antibióticos, inicialmente con amoxicilina o cefalexina, y después de los dos meses de edad se pasó a trimetoprim-sulfametoxazol (sulfaprim) hasta concluir el estudio o realizar el tratamiento quirúrgico en los casos obstruidos. En los casos en que se diagnosticó reflujo vesicoureteral (RVU) se continuó la profilaxis. Para el diagnóstico de RVU se utilizó la uretrocistografía miccional bajo control fluoroscópico de televisión. Para clasificar los RVU se utilizaron los criterios del Estudio Internacional del Reflujo en Niños⁽⁹⁾.

Para determinar obstrucción y estudiar la función renal relativa (FRR) se utilizó gammagrafía renal dinámica con mercapto-acetil-triglicina (Tc 99-MAG 3) y en algunos casos después de los 5 meses de edad, ácido dietilén-triaminopenta-acético (Tc 99m-DTPA) más furosemida. Cuando se demostró RVU se hizo gammagrafía renal estática con ácido dimercapto-succínico (Tc 99m-DMSA).

TABLA 1. Clasificación de las dilataciones hidronefróticas (n=80).

Grado de dilatación	Clasificación Prenatal		Clasificación Postnatal	
	No.	%	No.	%
Ligera	23	(28,75)	30	(37,50)
Moderada	10	(12,50)	22	(27,50)
Severa	12	(15,00)	28	(35,00)
"Dilatada"	35*	(43,75)		

*Cuando no se midió el diámetro pelviano en el estudio prenatal.

Se consideró hidronefrosis no obstructiva cuando la gammagrafía dinámica descartó la obstrucción o cuando la dilatación ligera o moderada se redujo o no progresó evolutivamente.

En los casos con displasia renal multiquística (DRM) se hizo estudio con Tc99m-DMSA.

Para la clasificación de la función renal se utilizaron los siguientes criterios⁽¹⁰⁾:

- Grado 0 (normal) FRR 45-50%
- Grado I (reducción ligera) FRR 40-44%
- Grado II (reducción significativa) FRR 20-39%
- Grado III (reducción severa) FRR 10-19%
- Grado IV (esencialmente no funcional) FRR 0-9%

Fueron evaluados quirúrgicamente los pacientes con patrón gammagráfico obstructivo, dilatación progresiva en el ultrasonido evolutivo y FRR menor del 40%.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se atendieron en la consulta externa de Nefrología 87 niños a los que mediante el ultrasonido materno-fetal se les había diagnosticado hidronefrosis de una o ambas pelvis renales o dilataciones quísticas. La dilatación fue bilateral en 30 y unilateral en 56 para 116 unidades renales dilatadas. En un paciente se reportaron quistes bilaterales, 60 eran varones (70%). Hubo ligero predominio de las dilataciones del lado izquierdo con 64 (55%).

Seis pacientes abandonaron el seguimiento después de haberse confirmado la dilatación postnatal, pero sin concluir su estudio, por lo que tienen que ser excluidos de este análisis. Aunque se incluye en los diagnósticos postnatales, el paciente con quistes bilaterales se excluye del análisis de las dilataciones. Para diagnóstico se analizan 81 pacientes.

De acuerdo con el diámetro anteroposterior de la pelvis las hidronefrosis fueron clasificadas por ultrasonido materno-fetal y los casos "dilatados", por el primer estudio ultrasonográfico postnatal (Tabla 1).

Los diagnósticos postnatales son mostrados en la tabla 2 y figura 1 y los diagnósticos, por sexo en la tabla 3.

TABLA 2. Diagnósticos postnatales de las dilataciones pélvicas encontradas en el ultrasonido prenatal (n-80).

Diagnósticos	No.	%
Hidronefrosis no obstructiva	46	(57,6)
Hidronefrosis obstructiva	12	(15,0)
Doble sistema excretor:	4	(5,0)
Con ureterocele	(2)	
Sin ureterocele	(2)	
Displasia renal multiquistica	4	(5,0)
Obstrucción dudosa	2	(2,5)
Total	80	(100,0)

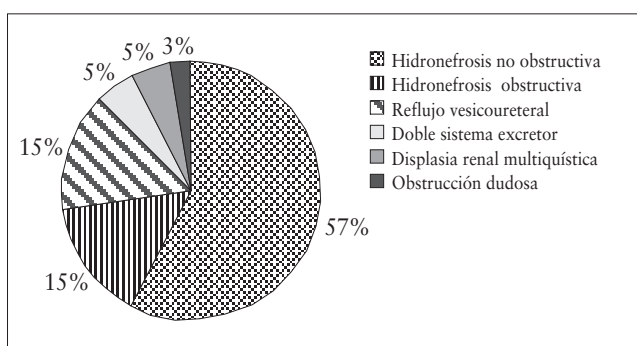


FIGURA 1. Diagnósticos postnatales de las dilataciones pélvicas encontradas en el ultrasonido prenatal (n-80).

Presentaron infección urinaria aguda 3 pacientes con doble sistema excretor -2 con ureterocele y 1 con sistema superior obstruido- 1 paciente con RVU bilateral grado V y 1 paciente con dilatación ligera sin RVU, que a los seis meses de edad, cuando desarrolló el cuadro pielonefrítico agudo, ya no mostraba dilatación pélvica en el estudio ultrasonográfico.

DISCUSIÓN

Una amplia variedad de anomalías urinarias pueden detectarse prenatalmente mediante el ultrasonido materno. La anomalía del tracto urinario que se encuentra más frecuentemente en el ultrasonido materno-fetal es la dilatación de la pelvis renal o hidronefrosis, y ésta puede necesitar tratamiento quirúrgico entre el 15 y 30% de los casos⁽¹²⁾. Cuando la obstrucción urinaria se produce en la vida fetal antes de completarse la nefrogénesis, se distorsiona el patrón de desarrollo renal y puede nacer un niño con riñón displásico, en ocasiones afuncional⁽¹³⁻¹⁵⁾, por lo que es muy importante el seguimiento de estos casos⁽¹⁶⁾, tanto prenatalmente como después del nacimiento.

Ismaili y cols. en el análisis de 200 niños con dilatación pélvica mayor de 7 mm después de las 33 semanas, re-

portan en el estudio postnatal que el 41,0% de los casos fueron normales, el 6,5% tenían hidronefrosis transitoria, el 5,6% doble sistema excretor no complicado y el 4,5% doble sistema excretor complicado; 12,5%, dilatación idiopática; 10,5% estenosis ureteropélvica; 11,5% reflujo vesicoureteral y 7,5% megaureter⁽¹⁷⁾.

Si excluyéramos de nuestra serie a los pacientes con RVU, displasia renal multiquistica (DRM), doble sistema excretor (DSE) y riñón poliquistico nos quedaríamos con 61 pacientes hidronefróticos, de los cuales 12 (19,6%) recibieron o están pendientes de tratamiento quirúrgico. Además nos quedan pacientes pendientes de definir si necesitan o no tratamiento quirúrgico por tener gammagrafías dinámicas de obstrucción dudosas y necesitar un procedimiento más prolongado.

Aunque no utilizamos en la clasificación de nuestros casos criterios idénticos a los de Ismaili y cols.⁽¹⁷⁾ nuestros resultados pueden considerarse similares a los reportados por estos autores. Nuestros datos coinciden con lo señalado por Chettrín y cols.⁽¹²⁾ y lo reportado por la mayoría de los autores revisados por ellos.

Un causa frecuente de hidronefrosis prenatal es el RVU⁽¹⁸⁻²⁰⁾, que en nuestro estudio se encontró en 12 pacientes y que será objeto de análisis particular en otra publicación porque no todos los pacientes fueron sometidos a estudio mediante uretrocistografía miccional.

La DRM se produce cuando la yema ureteral es atrésica falla la inducción y no se desarrolla el riñón normal, formándose una masa desorganizada de tejido que incluye cartilago, quistes y túbulos anormales, que se conocen también como riñón multiquistico. La apariencia sonográfica típica es una masa ecogénica con múltiples quistes de varios tamaños. Raramente esta displasia produce una pequeña cantidad de orina y cuando la anomalía es bilateral resulta incompatible con la vida⁽¹¹⁾.

En nuestro estudio encontramos a 4 pacientes con DRM, todos varones y con afectación en el lado izquierdo en 3 de ellos. En 3 casos el primer diagnóstico prenatal fue dilatación pélvica ligera y en 1 caso con un primer ultrasonido a

TABLA 3. Distribución por sexo de los diagnósticos postnatales (n-81).

Diagnósticos	Masculino	Femenino
Hidronefrosis no obstructiva	34	12
Hidronefrosis obstructiva	9	3
Reflujo vesicoureteral	9	3
Doble sistema excretor	0	4
Displasia renal multiquistica	4	0
Riñón poliquistico	1	0
Obstrucción dudosa	2	0
Total	59	22

las 22 semanas de gestación que no detectó alteraciones, se repitió el mismo durante el trabajo del parto y se diagnosticó la DRM. Este último paciente tenía asociada una imperforación anal. En el seguimiento ultrasonográfico de estos casos se pudo apreciar que en un paciente los quistes desaparecieron al año de edad en el paciente con ano imperforado no se observan quistes ni masa renal a los dos años de edad, en otro, a los 16 meses, los quistes han aumentado de tamaño y en el último paciente a los 6 meses la imagen se mantiene sin variaciones apreciables.

El doble sistema excretor (DSE) se produce cuando dos yemas ureterales se originan en el conducto mesonéfrico del mismo lado de la cloaca y ambas migran hacia el blastema metanéfrico ipsilateral. Cada yema se divide independientemente, produciéndose una masa renal con polos superior e inferior separados^(11,21). En esta anomalía el uréter del polo superior penetra más inferiormente en la vejiga (ureterocele ectópico), uretra, vagina o epidídimo. El polo superior tiende a obstruirse y el inferior es propenso al reflujo⁽¹¹⁾.

En nuestro estudio se diagnosticaron 4 pacientes del sexo femenino con DSE, 2 de cada lado; 2 tenían ureterocele asociado y 1 obstrucción del sistema superior. En ningún caso se demostró RVU mediante la uretrocistografía miccional.

La enfermedad poliquística autosómica dominante puede ser asintomática durante varios años y las técnicas modernas de ultrasonido son capaces de detectar los quistes entre el 60 y 90% de los casos antes de los 20 años de edad^(22,23) y muchos portadores no empiezan a mostrar quistes hasta cumplir 30-35 años⁽²⁴⁾. La dilatación quística de los tubos colectores y glomérulos produce riñones agrandados ecogénicos bilateralmente con quistes visibles en el ultrasonido⁽¹¹⁾. Aunque esa enfermedad pueda o no manifestarse hasta la tercera o cuarta década de la vida, se han reportado casos diagnosticados prenatalmente⁽²⁵⁾.

Nuestro paciente tenía el antecedente de madre y abuela materna con enfermedad renal poliquística.

Por sólo haberse presentado infección urinaria en los dos casos con ureterocele, el doble sistema con obstrucción, un RVU grado V bilateral y un paciente con dilatación ligera sin protección profiláctica, mantenemos el criterio de utilizar profilaxis con antibióticos en todos los casos con dilatación severa o moderada.

Si bien la mayoría de las dilataciones hidronefróticas detectadas prenatalmente no son obstructivas y se resuelven espontáneamente, consideramos que todos los niños en que se encuentre esta alteración deben seguirse ultrasonográficamente durante el embarazo y el período de recién nacidos y lactantes para diagnosticar lo antes posible las hidronefrosis obstructivas susceptibles de tratamiento quirúrgico, así como precisar las condiciones asociadas que requieran observación prolongada o una conducta médica particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Merocharch RA, Cilecto B, Zahorian S, Badgett C, Walter R, Atala A. A noninvasive test for vesicoureteral reflux in children. *BJU Int* 2001; 87: 467-72.
2. Alconcher L, Tombesi M. Primary vesicoureteral reflux detected prenatally and congenital renal damage associated. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(8): C102, P177.
3. Jaswon MS, Dibble L, Puri S, Davis J, Young J, Dave R. Pelvis dilatata. *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed*, 1999; 8°: F135- F138.
4. Chambers T. An Essay on the consequence of childhood urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 178-9.
5. Tulus A. Mechanisms of renal damage. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(7): C39, 02,01.
6. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1171-90.
7. Blachar A, Blachar Y, Levine PM, Zurkouski L, Pelet D, Mogilner B. Clinical outcome and follow-up of prenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 30-5.
8. Lebowitz RL, Obling H. International System of Radiographic grading of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 105-9.
9. Nitzche EV, Zimmerhacki LB, Hawkins RA. Correlation of ultrasound and renal scintigraphy in children with unilateral hydronephrosis in primary workup. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 138-42.
10. Elder JS. Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 570.
11. Marra G, Barbieri G, Agnola G, Secco E, Melzi ML, Caccamo ML, et al. Prenatal damage associated with primary vesicoureteral reflux in males. *Pediatr Nephrol* 1993; 7(5): C43, P74.
12. Yueng CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon T, Duffy FG, Ransley PG. The characteristics of primary vesicoureteral reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 8: 319-27.
13. Dudley JA, Haworth JM, McGraw ME, Frank JD, Tizard EJ. Clinical relevance and implications of antenatal hydronephrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed* 1997; 76: F31-F34.
14. Oktem F, Bilge I, Sirin A, Emre S, Mayir A, Auder H, et al. Clinical features and therapy results of children under one year of age with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (6): C86, P157.
15. González Matías A. Infección urinaria aguda en el niño. Trabajo para optar por el título de Especialista de Primer Grado en Pediatría, Ciudad de la Habana, 1979.
16. Wennerström M, Hausson S, Jodal U, Stokland E. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 879-83.
17. Becker N, Avner Ed. Congenital Nephropathies and uropathies. *Pediatr Clin North Am*, 1995; 42: 1319-41.
18. Coret A, Morag B, Katz M, Lotan D, Hertz M. The impact of fetal screening on indications for cystourethrography in infants. *Pediatr Radiol*, 1994; 24: 516-8.
19. Donmez O, Memes A, Koksak N, Balkan E, Alper E, Kimya Y. Clinical outcome of newborn with prenatal renal pelvic dilatation. *Pediatr Nephrol*, 2001; 16(8): C65, p32.

20. Marra G, Secco E, Melzi ML, Guez S, Tadini B, Barbieri G. Clinical outcome of mild hydronephrosis: A follow-up study in 79 cases. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:(4) C143. P79.
21. Escobar Casas R, Gómez Trinchet S, Dyce Gurdon E, Álvarez Curtis J. Diagnóstico de reflujo vesicoureteral en niños con diagnóstico prenatal de hidronefrosis congénita. Resúmenes IV Congreso ALANEFÉ, Ciudad de la Habana, Noviembre 18-22, 1996. p. 101.
22. Sarojini S, Subrayania MD, Janaki S, Tamicarasi V. Analysis of congenital urinary tract anomalies in fetus by ultrasonography. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(8): C26, P34.
23. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992; 148: 1743-5.
24. Ismaili K, Avni FE, Guissard G, Gassart M, Massez A, Vermeulen D. Systematic Cystourethrography in antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. *Pediatr Nephrol*, 2001; 16(8): 064, P28.
25. Ewans MI. In utero sonographic diagnosis of vesicoureteral reflux by percutaneous vesicoinfusion. *Ultrasound Obstet Gybecel* 1995; 6: 386-9.

Influencia de la edad gestacional y el peso al nacer en los niveles de tiroxina, hormona estimulante del tiroides, fenilalanina y galactosa en recién nacidos

N. Marrero-González, E. González-Reyes¹, A. Frómeta-Suárez¹,
A. Baloy-Nodarse¹, E. Castells-Martínez¹, D. Herrera-Vallejera¹

Laboratorio de errores innatos del metabolito. Centro Nacional de Genética Médica. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana.

¹Laboratorio de cribado neonatal. Centro de Inmunoensayo. Ciudad de La Habana. Cuba

RESUMEN

Los avances indiscutibles de la medicina moderna han propiciado una reducción progresiva de la mortalidad en niños prematuros, por lo cual resulta de especial interés conocer las concentraciones de los marcadores empleados en el diagnóstico neonatal de diversas patologías. En este estudio, se realizaron las determinaciones de tiroxina total (T4), hormona estimulante del tiroides (TSH), fenilalanina (Phe) y galactosa total (Gal) en muestras de sangre de talón de recién nacidos colectadas en papel de filtro S&S 903, empleando los estuches de reactivos UMELISA“ T4 Neonatal, UMELISA“ TSH Neonatal, el UMTEST“ PKU y el UMTEST“ GAL. Se procesaron 1.038 muestras; los valores promedio de edad gestacional y peso al nacer fueron de 39,5 semanas (EEM \pm 0,002) y 3027,4 g (EEM \pm 6,2), respectivamente. El 8,9% de los neonatos tamizados nacieron pretérmino (1,1% entre 29-32 semanas y 7,8% entre 33-36 semanas de gestación), y el 91,1% a término (41,3% de 37-39 semanas y 49,8% \geq 40 semanas de gestación). El 1,7% de los neonatos fueron de muy bajo peso al nacer, el 15,9% de bajo peso, el 81,4% tuvieron peso normal y el 1% tuvieron sobrepeso. Los niveles de concentración de T4, TSH, Phe y Gal se modifican con la edad gestacional materna, siendo

inferiores en los recién nacidos prematuros (<37 semanas) y varían de acuerdo con el peso al nacer, siendo inferiores para los recién nacidos muy bajo peso al nacer (<1.500 g).

Palabras Clave: Tamizaje neonatal; Tiroxina (T4); Hormona estimulante del tiroides (TSH); Fenilalanina (Phe); Galactosa (Gal); Hipotiroidismo congénito; Fenilcetonuria y galactosemia.

ABSTRACT

The unquestionable advances of modern medicine have provoked a progressive reduction of mortality in premature babies, that's why it's of great importance to know the concentrations of the markers used for neonatal diagnosis of various pathologies. Determination of total thyroxine (T4), thyroid stimulating hormone (TSH), phenylalanine (Phe) and total galactose (Gal) was done to newborns' heel blood samples collected on filter paper S&S 903 using the reagent kits UMELISA T4 Neonatal, UMELISA“ TSH Neonatal, UMTEST“ PKU and UMTEST“ Gal. 1038 samples were processed and the mean gestational age and weight when being born were 39.5 weeks (ASE \pm 0.002) and 3027.4 g (ASE \pm 6.2) respectively. 8.9 % of newborns screened was born before time (1.1 % between 29-32, and 7.8 % between 33-36 weeks of pregnancy) and 91.1 % was born in time (41.3 % between 37-39 and 49.8 % \geq 40 weeks of pregnancy). 1.7 % of newborns was very low weight when being born, 15.9 % was low weight, 81.4 % was normal weight and 1 % was overweight. T4, TSH, Phe, and Gal concentration levels vary with gestational age, being lower in premature newborns (< 37 weeks), and they also vary according to the newborn weight at the time of delivery, being lower in newborns with a very low weight when being born (< 1500 g).

Correspondencia: MSc. Neivis Marrero-González
Laboratorio de errores innatos del metabolismo, Centro Nacional de Genética Médica. Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de Enfoques Genéticos en la Promoción de Salud. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Calle 146 No. 3102 esq Ave 31, Playa, Ciudad Habana, CP 11600, Cuba.
e-mail: neivis@infomed.sld.cu

Recibido: Octubre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(2):153-158

Key Words: Neonatal screening, thyroxine (T4); Thyroid stimulating hormone (TSH); Phenylalanine (Phe); Galactose (Gal); Congenital hypothyroidism; Phenylketonuria and galactosemia.

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo son enfermedades monogénicas, en su mayoría de herencia autosómica recesiva. Comprenden el 1% de las admisiones en hospitales pediátricos y se ha calculado una incidencia global de 2,5 por mil recién nacidos. Esta cifra resulta al calcular la totalidad de las enfermedades metabólicas en conjunto, puesto que cada una en particular es infrecuente⁽¹⁾.

En este momento, existe consenso en que el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria constituyen modelos teóricos y prácticos en el tamizaje neonatal para enfermedades metabólicas. Han sido los programas más extendidos en el mundo y cuentan con una experiencia de tres décadas de funcionamiento⁽²⁾. Actualmente, en diferentes países del mundo se realizan programas de tamizaje neonatal que incluyen otros errores innatos del metabolismo, entre los que se encuentran: galactosemia, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, anemia drepanocítica, enfermedad de la orina olor a jarabe de arce, aminoacidopatías, acidurias orgánicas, trastornos de la beta oxidación y enfermedades lisosomales⁽³⁻⁶⁾.

Los avances en la medicina neonatal y perinatal han sido asociados con una reducción progresiva de la mortalidad de los niños prematuros y un aumento en el número de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer que sobreviven en unidades de terapia intensiva, por lo cual resulta de especial interés estudiar los niveles de los marcadores bioquímicos empleados en el diagnóstico neonatal de las enfermedades metabólicas. En muchos casos se produce un gran número de resultados falsos positivos al tamizaje primario, lo cual genera trabajo extra en los programas de seguimiento, encarece el costo de los mismos y además produce ansiedad en los padres y profesionales de la salud. También se producen resultados falsos negativos, debido a que los niños prematuros no toleran una cantidad adecuada de alimentación proteica oral⁽⁷⁾.

En el presente estudio se evaluó la influencia de la edad gestacional y el peso al nacer en los niveles de tiroxina total (T4), hormona estimulante del tiroides (TSH), fenilalanina (Phe) y galactosa total (Gal) en muestras de sangre de talón de neonatos colectadas en papel de filtro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población estudiada

Del 25 de junio al 26 de septiembre del 2001, se colectaron muestras de sangre de talón de niños nacidos en el

Hospital de Ginecología y Obstetricia "Eusebio Hernández" de Ciudad de La Habana.

La sangre se obtuvo de la porción media o lateral de la superficie planta del talón del neonato. El sitio de punción se limpió con un algodón con solución de alcohol al 70% y el exceso de alcohol se eliminó con una gasa estéril y se dejó secar al aire. La primera gota se eliminó con una gasa estéril y la siguiente se aplicó en el papel, hasta llenar los 4 círculos impresos en la tarjeta de papel de filtro S&S 903. Las muestras se colocaron en posición horizontal evitando el contacto con la superficie y se dejaron secar durante 3 horas a temperatura ambiente (20 °C-25 °C). Los sobres de papel que contenían las muestras se guardaron en bolsas de nylon con sílica gel como desecante y se conservaron a -20° C hasta su análisis.

Ensayos

Las determinaciones de T4, TSH, Phe y Gal para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y galactosemia se realizaron empleando los estuches de reactivos UMELISA® T4 Neonatal, UMELISA® TSH Neonatal, UMTEST® PKU y UMTEST® GAL⁽⁸⁻¹²⁾, respectivamente.

Análisis de la edad gestacional y el peso al nacer

La edad gestacional (EG) fue determinada por historia menstrual confiable y por ultrasonido, y el peso al nacer fue medido en una balanza. Para estudiar la influencia de la EG en las concentraciones de T4, TSH, Phe y Gal, los recién nacidos fueron repartidos en 4 grupos: 29-32 semanas, 33-36 semanas, 37-39 semanas y ≥ 40 semanas. Para el estudio del peso se repartieron en 4 grupos: muy bajo peso: < 1.500 g, bajo peso: $1.500-2.499$ g, normopeso: $2.500-4.299$ g y sobrepeso: ≥ 4.300 g.

Análisis estadístico

Los datos fueron almacenados y procesados por computadora, empleando la hoja de cálculo Microsoft Excel 2000. Se calcularon la media, el error estándar de la media (EEM), la desviación estándar (DE), el coeficiente de variación (CV) y el porcentaje.

RESULTADOS

Se colectaron 1.040 muestras y se procesaron 1.038 muestras lo cual representa una cobertura del 68,8% de los nacimientos ocurridos en el hospital durante ese período. La media de edad de toma de muestra fue de 53,1 horas ($EEM \pm 2,1$) y el tiempo promedio entre la toma de la muestra y su procesamiento en el laboratorio fue de 4,4 días ($EEM \pm 0,02$).

Efecto de la edad gestacional

La edad gestacional estuvo en el rango de 29 a 43 semanas, con un valor promedio de 39,5 semanas ($EEM \pm 0,002$).

TABLA 1. Datos de los recién nacidos de acuerdo con la edad gestacional.

Grupos por EG (semanas)	29-32	33-36	37-39	≥ 40
n	11	81	429	517
Edad (horas)	205,1 (84,5)	125,2 (14,1)	45,3 (1,5)	45,0 (1,6)
Peso (g)	1576,7 (142,4)	2148,7 (61,3)	2930,3 (24,8)	3276,5 (20,6)
EG (semanas)	31,6 (0,3)	35,1 (0,1)	39,0 (0,04)	41,0 (0,04)
T4 (nmol/L)	213,1 (23,6)	271,1 (9,9) ¹	324,5 (3,7) ²	325,2 (3,5) ³
TSH (mUI/L)	0,4 (0,2)	1,5 (0,3)	3,0 (0,2)	2,8 (0,1)
Phe (μmol/L)	36,3 (8,6)	54,6 (2,6)	59,3 (1,2)	58,4 (1,0)
Gal (mmol/L)	0,03 (0,009)	0,04 (0,006)	0,04 (0,003)	0,04 (0,003)

Valores presentados como la media ± EEM; EG: edad gestacional; ¹n=75, ²n=397, ³n=474.

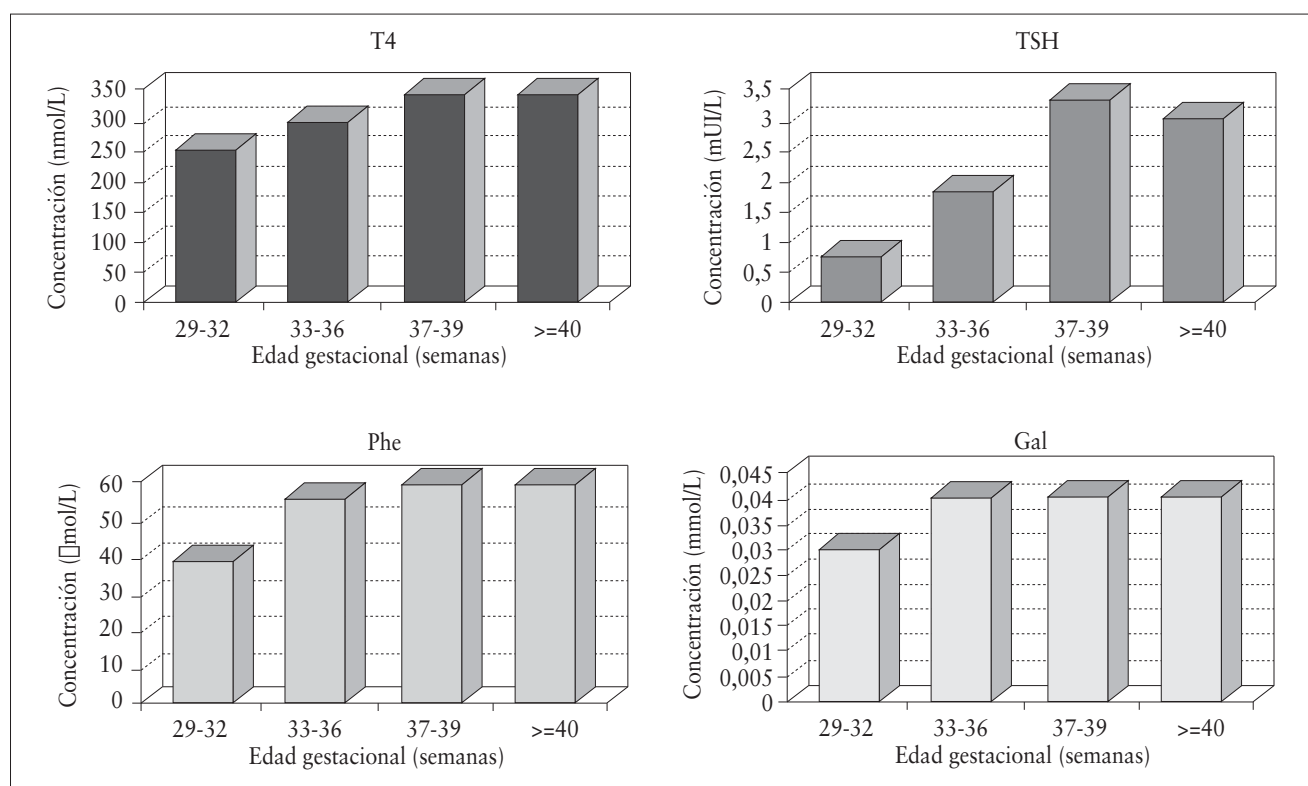


FIGURA 1. Concentraciones de T4, TSH, Phe y Gal de los recién nacidos de acuerdo con la edad gestacional.

En la tabla 1 se resumen los datos de los recién nacidos de acuerdo con la edad gestacional. El 8,9% de los neonatos tamizados nacieron pretérmino (1,1% entre 29-32 semanas y 7,8% entre 33-36 semanas de gestación), y el 91,1% a término (41,3% de 37-39 semanas y 49,8% ≥ 40 semanas de gestación). La media por grupo fue de 31,6, 35,1, 39,0 y 41,0 semanas, respectivamente.

El peso al nacer aumentó con la edad gestacional para los grupos de 29-32, 33-36, 37-39 y ≥ 40 semanas (1.576,7,

2.148,7, 2.930,3 y 3.276,5 g, respectivamente); mientras que la edad de toma de muestra tiene una clara tendencia a la disminución con la edad gestacional (205,1, 125,2, 45,3 y 45,0 horas). Lo cual resulta lógico si tomamos en cuenta que los niños pretérmino pasan estadios más largos en el hospital.

En la figura 1 se muestran las concentraciones de T4, TSH, Phe y Gal de los recién nacidos por grupos de acuerdo con la edad gestacional al nacimiento.

TABLA 2. Datos de los recién nacidos de acuerdo con el peso.

Grupos por peso (g)	< 1.500	1.500-2.499	2.500-4.299	≥ 4.300
n	18	165	845	10
Edad (horas)	233,3 (58,4)	76,4 (6,2)	44,9 (1,2)	40,8 (6,6)
Peso (g)	1346,1 (25,7)	2145,0 (16,1)	3216,6 (13,6)	4631,3 (60,9)
EG (semanas)	33,5 (0,5)	37,5 (0,2)	40 (0,05)	40,2 (0,7)
T4 (nmol/L)	237,4 (20,2) ¹	290,6 (6,9) ²	327,0 (2,6) ³	315,9 (23,5) ⁴
TSH (mUI/L)	1,2 (0,9)	2,7 (0,3)	2,8 (0,1)	2,3 (0,9)
Phe (μmol/L)	41,5 (6,9)	58,2 (1,9)	58,5 (0,8)	66,5 (6,7)
Gal (mmol/L)	0,04 (0,02)	0,05 (0,006)	0,04 (0,002)	0,04 (0,002)

Valores presentados como la media ± EEM; EG: edad gestacional; ¹n=17; ²n=156; ³n=775; ⁴n=9.

Efecto del peso al nacer

En la tabla 2 se resumen los datos de los recién nacidos clasificados en 4 grupos (muy bajo peso, bajo peso, normopeso y sobrepeso) según el peso al nacer.

El peso promedio de los recién nacidos tamizados fue de 3.027,4 g (EEM ± 6,2), en un rango de 910 a 5.000 g. En la tabla se muestra que el 1,7% de los neonatos tamizados fueron muy bajo peso al nacer, el 15,9% bajo peso, el 81,4% tuvieron peso normal y el 1% fueron sobrepeso; con una media de peso por grupo de 1.346,1, 2.145,0, 3.216,6 y 4.631,3 g respectivamente. La edad gestacional aumentó con el peso, siendo de 33,5 semanas para los neonatos con un peso inferior a 1.500 g y de 37,5, 40 y 40,2 semanas para los de bajo peso, normopeso y sobrepeso respectivamente. Existe una estrecha relación entre prematuridad y peso al nacer, sobre todo en los niños clasificados como muy bajo peso al nacer, pues los bajo peso pueden ser por crecimiento intrauterino retardado y haber nacido a término. La edad de toma de muestra tiene, igual que en el caso de la edad gestacional, una clara tendencia a la disminución (233,3, 76,4, 44,9 y 40,8 horas).

En la figura 2 se muestran las concentraciones de T4, TSH, Phe y Gal de los recién nacidos por grupos de acuerdo en el peso al nacer.

Las concentraciones de T4 fueron menores en los grupos de muy bajo peso y bajo peso al nacer (237,4 y 290 nmol/L, respectivamente). En el grupo con peso normal fue de 327,0 nmol/L y en los niños con sobrepeso de 315,9 nmol/L.

Para los neonatos con muy bajo peso la concentración de TSH fue inferior a 1,2 mUI/L, mientras que fue superior para los de bajo peso, normopeso y sobrepeso (2,7, 2,8 y 2,3 mUI/L, respectivamente).

Los niveles de Phe mostraron un valor de 41,5 μmol/L para los recién nacidos que pesaron menos de 1.500 g, valores muy similares de 58,2 y 58,5 μmol/L para los niños del grupo de 1.500-2.499 g y 2.500-4.299 g respectivamente, y un ligero incremento (66,5 μmol/L) para los que pesaron 4.300

g o más. Sin embargo los niveles de Gal fueron de 0,04 mmol/L para los grupos de niños de muy bajo peso, normopeso y sobrepeso, y fue de 0,05 mmol/L para el grupo de bajo peso.

Las concentraciones de T4, TSH y Phe fueron más bajas para el grupo de niños con un peso inferior a 1.500 g y en el caso de Gal no puede verse una tendencia pues el valor obtenido para este grupo coincide con el obtenido para los de normopeso y sobrepeso.

DISCUSIÓN

Efecto de la edad gestacional

A pesar de que las concentraciones de T4 en todos los niños prematuros se incrementa progresivamente con la edad postnatal⁽¹³⁾, en nuestro estudio encontramos que las concentraciones de T4 fueron menores en los 2 grupos de neonatos que nacieron pretérmino y cuyas muestras fueron tomadas con una edad promedio mayor de 5 días (213,1 y 271,1 nmol/L), mientras que en los niños nacidos entre 37-39 y ≥ 40 semanas de gestación fueron mayores y muy similares entre sí (324,5 y 325,2 nmol/L, respectivamente).

El comportamiento de las concentraciones de TSH mostró, al igual que lo reportado por Adams y colaboradores⁽¹⁴⁾, valores de TSH significativamente más bajos para los niños prematuros (0,4 y 1,5 mUI/L), que en los niños a término (3,0 y 2,8 mUI/L). Los niveles de Phe fueron de 36,3 μmol/L para los niños en el grupo de edad gestacional de 29-32 semanas y valores de 54,6, 59,3 y 58,4 μmol/L para los niños de los grupos de 33-36, 37-39 y ≥ 40 semanas. Para Gal fueron de 0,03 mmol/L para el primer grupo y de 0,04 mmol/L para el resto.

Los resultados obtenidos en este estudio para los 4 análisis muestran que los niveles de concentración son más bajos para los niños prematuros, en especial para los nacidos con menos de 33 semanas de gestación.

La inmadurez del eje hipotalámico-hipofisiario y de la glándula tiroidea y la privación de la contribución mater-

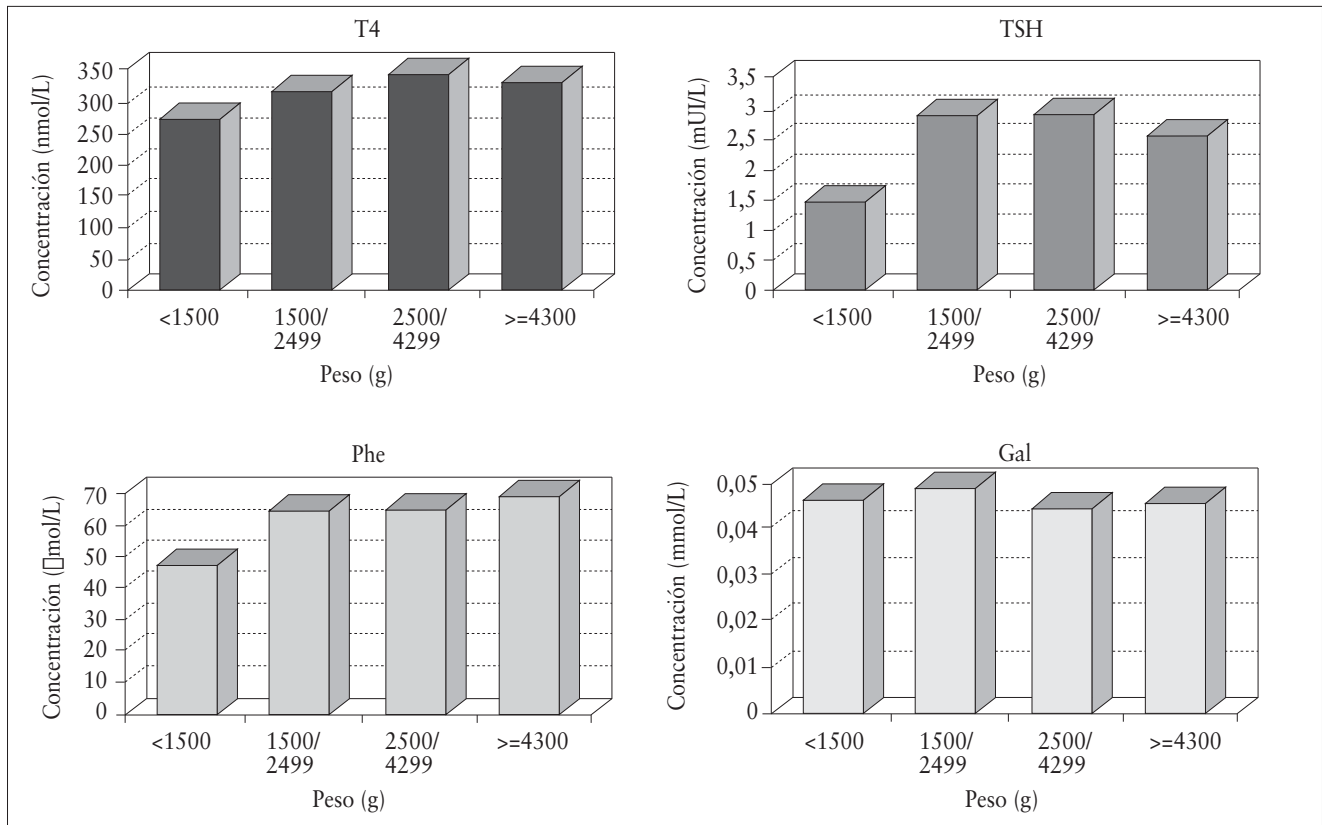


FIGURA 2. Concentraciones de T4, TSH, Phe y Gal de los recién nacidos de acuerdo con el peso.

na de hormonas tiroideas en los niños prematuros lleva a una limitación de la capacidad para acumular yodo y sintetizar T4. Además la cantidad de yodo es insuficiente durante las primeras semanas después del nacimiento porque existe también una inmadurez intestinal que permite la tolerancia de pequeñas cantidades de leche⁽¹⁵⁾. Aparentemente la inmadurez y las enfermedades postnatales pueden deprimir temporalmente el usual incremento de las concentraciones de TSH que ocurren en el hipotiroidismo congénito mientras la severa hipotiroxinemia transitoria en niños pretérmino ha sido evaluada como una fuente de falsos positivos en el tamizaje y ésta ha sido asociada con un alto riesgo de parálisis cerebral y retraso mental para estos niños⁽¹⁶⁾. Se ha reportado además la posibilidad de falsos negativos para fenilcetonuria en niños prematuros, quienes no son capaces de tolerar una cantidad adecuada de alimentación proteica oral⁽⁷⁾. Además en las primeras semanas después del nacimiento debido a inmadurez intestinal estos niños pueden sólo tolerar bajas cantidades de leche⁽¹⁵⁾.

Los resultados de estos metabolitos no alcanzan probablemente los valores normales de la población hasta unas semanas después del nacimiento, lo cual guía sin dudas a recomendar que a que a estos niños se les realicen estas

determinaciones durante la primera semana, a las 2 semanas y a las 4-6 semanas de vida.

Efecto del peso al nacer

Se ha reportado una incidencia de hipotiroidismo transitorio 15 veces más alta en niños de muy bajo peso al nacer⁽¹⁷⁾.

Los niveles de concentración de T4, TSH, Phe y Gal se modifican con la edad gestacional materna, siendo inferiores en los recién nacidos prematuros (<37 semanas) y varían de acuerdo con el peso al nacer, siendo inferiores para los recién nacidos muy bajo peso al nacer (<1500 g).

El incremento de la sobrevivencia de niños prematuros y bajo peso al nacer ha aumentado la importancia de determinar, en estas poblaciones, los niveles de los diferentes analitos que son medidos en los programas de tamizaje neonatal y compararlos con los rangos de referencia para recién nacidos a término. El establecimiento de valores de corte acordes con las características del recién nacido pueden contribuir a un diagnóstico rápido y certero de las enfermedades.

AGRADECIMIENTOS

A todos los médicos, investigadores y técnicos del laboratorio de tamizaje neonatal del Centro de Inmunoensayo

y del servicio de Neonatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Eusebio Hernández"; por su valiosa ayuda en la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allende RA, Curotto LB. Bases moleculares y cromosómicas de las enfermedades genéticas. En: Colombo CM, Cornejo EV, Raimann BE, eds. Errores innatos en el metabolismo del niño. 1ª ed. Santiago de Chile: Editorial Universitaria, 1999. p. 25-43.
2. Marrero N, Frómata A, Coto R, Villegas L. Medición de TSH, T4 y Phe en muestras de sangre del cordón umbilical en papel de filtro: impacto en el tamizaje neonatal. *Biomed Colombia* 2000; 20: 30-41.
3. Webster D, ed. Neonatal screening in the nineties. Proceeding of the 8th internacional neonatal screening symposium 1991; november 12-15 New South Wales. International society for neonatal screening, 1991.
4. Farriaux JP, Dhondt JL, eds. New horizons in neonatal screening. Proceeding of the 9th international screening symposium 1993; september 13-17 Lille. International society for neonatal screening, 1993.
5. Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, eds. Proceedings of third meeting of the international society for neonatal screening 1996; october 20-23 Boston. New England regional newborn screening program 1996.
6. Book of abstracts 4th meeting of the international society for neonatal screening 1999; june 13-16 Stockholm. Stockholm convention bureau, 1999.
7. Saslow J, Post EM, Southard CA, Stuart GM, Fernandes D, Souza M. Thyroxine screening values in premature infants. *J Pediat Endocrinol Met* 1998; 11(2): 235-9.
8. Almenares P, Lechuga MF, Marrero N, Solís RL, Frómata A, Robaina R, et al. Development of UMELISA T4 Neonatal for the early diagnosis of congenital hypothyroidism. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, eds. Proceedings of third meeting of the international society for neonatal screening 1996; october 20-23 Boston. New England regional newborn screening program, 1996. p. 240-1.
9. Frómata A, Lechuga MF, Pérez PL, Marrero N, Solís RL, Robaina R, et al. Development of an UMELISA TSH Neonatal for the quantification of thyroid stimulating hormone (TSH) in blood spot collected on filter paper. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, eds. Proceedings of third meeting of the international society for neonatal screening 1996; october 20-23 Boston. New England regional newborn screening program, 1996. p. 238-9.
10. Frómata A, Lechuga MF, Pérez PL, Marrero N, Urquiza HD, Coto R, et al. Desenvolvimento do UMELISA TSH Neonatal para dosagem de TSH em sangue coletado em papel filtro. *Rev Brasileira An Clin* 1996; 28(4): 202-4.
11. Machado C, Solís RL, Bécquer D, Cazanave J, Fernández JL. The ultramicroanalytical system (SUMA) as a new approach to the newborn screening for hyperphenylalaninemias. In: Levy HL, Hermos RJ, Grady GF, eds. Proceedings of third meeting of the international society for neonatal screening 1996; october 20-23 Boston. New England regional newborn screening program, 1996. p. 238-239.
12. Torres E, Baloy A, Frómata A, González E, Pérez P, Fanego N, et al. UMTEST GAL: Ensayo enzimático y fluorimétrico para la cuantificación de galactosa total en sangre seca sobre papel de filtro. Libro de resúmenes III congreso latinoamericano de errores innatos del metabolismo y pesquisa neonatal 2001; 21-24 de octubre Cartagena-Colombia. Pontificia Universidad Javeriana 2001. p. 64.
13. Fisher DA. Editorial: The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Met* 1997; 82(6): 1701-3.
14. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function test in premature infants. *J Pediat* 1995; 126(1): 122-7.
15. Van Wassenaer AG, Kok JH, Briët JM, van Baar AL, de Vijlder JJM. Thyroid function in preterm newborns; is T4 treatment required in infants <27 weeks' gestational age? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105(4): 12-8.
16. Reuss ML, Leviton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine values from newborn screening of 919 infants born before 29 weeks' gestation. *Am J Pub Health* 1997; 87(10): 1693-7.
17. Klein RZ, Carlton EL, Faix JD, Frank JE, Hermos RJ, Mullaney D, et al. Thyroid function in very low birth weight infants. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 411-7.

Experiencia clínica en niños con enfermedad de Crohn severa tratados con Infliximab

L. Ortiz Paranza, M.C. Valladares Gómez, A. Sojo Aguirre, J. Ituarte, J.C. Vitoria Cormenzana

Departamento de Pediatría. Sección de Gastroenterología. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. Bilbao

RESUMEN

La enfermedad de Crohn (EC) es un cuadro inflamatorio crónico del tubo digestivo. En la mucosa intestinal de los pacientes afectos, existe un aumento de la concentración del factor de necrosis tumoral alfa (TNF). El Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF, parece ser efectivo en el tratamiento al bloquear esta citoquina pro inflamatoria. Su utilización en la población adulta está indicada para aquellos pacientes con afectación moderada-severa y refractarios al tratamiento convencional o con enfermedad fistulizante. La experiencia con esta medicación en la edad pediátrica es limitada, por lo que el objetivo de esta presentación es exponer nuestra experiencia clínica con el uso de Infliximab en 3 niños con EC.

Palabras Clave: Enfermedad de Crohn; Factor de necrosis tumoral alfa; Infliximab.

ABSTRAC

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease. Several studies have shown that TNF production in the intestinal mucosa is increased in patients with Crohn's disease. Infliximab, a chimeric monoclonal antibody to TNF alpha, is capable of neutralising this cytokine and is extremely valuable in the treatment of Crohn's disease. Clinical efficacy of Infliximab has been shown in adults patients with moderate to severe illness that are refractory to conventional treatment as well as in patient with fistulous Crohn's disease. Clinical experience in paediatric age is limited. The aim of this report is to present our experience with Infliximab in three children with Crohn's disease.

rience with Infliximab in three children with Crohn's disease.

Key Words: Crohn's disease; Alfa tumor necrosis factor; Infliximab.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es un cuadro inflamatorio crónico del tubo digestivo. Se caracteriza por un compromiso transmural y segmentario, con afectación de cualquier tramo del tracto gastrointestinal⁽¹⁾. Su complejidad etiopatogénica es debida a su origen multifactorial así como a su heterogeneidad genética e inmunológica⁽²⁾. Evoluciona por brotes y está asociado a un alto porcentaje de recaídas. Hasta la fecha no existe un tratamiento curativo. Por tanto, actualmente el objetivo de la terapéutica es inducir y mantener la remisión durante el mayor tiempo posible, con los mínimos efectos colaterales de la medicación utilizada⁽³⁾.

La inflamación crónica de la mucosa en la EC se explica en parte por el incremento en la producción de citoquinas inflamatorias, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)⁽⁴⁾. El Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF α , derivado de ADN recombinante humano y murino, que se utiliza para neutralizar el TNF α . De esta manera, se logra interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediada por esta citoquina^(2,5). La aparición de este fármaco en el mercado, producto de la ingeniería genética, representa un gran paso en el manejo de esta compleja enfermedad^(2,6).

El uso del Infliximab ha sido aprobado para aquellos pacientes con EC refractaria al tratamiento convencional y en aquellos con enfermedad fistulosa que no presentan abscesos^(6,7,8). La respuesta favorable se ha evidenciado no sólo por la mejoría clínica y disminución de los parámetros biológicos de inflamación, sino también por la mejoría en-

Correspondencia: J.C. Vitoria Cormenzana. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Pza. Cruces s/n 48903 Bilbao. Vizcaya. e-mail: jcvitoria@hcr.u.osakidetza.net
Recibido: Septiembre 2002

oscópica e histológica (disminución del infiltrado de polimorfonucleares y de células mononucleares), hecho que no se observa con otras drogas⁽⁹⁻¹¹⁾. Por otra parte, hasta la fecha es la única droga que muestra eficacia en el tratamiento de la EC fistulizante⁽¹²⁾. La experiencia con esta medicación en la edad pediátrica es limitada. Se han publicado diversas series que incluyen un número reducido de pacientes, con una eficacia que parece ser superponible a la obtenida en adultos^(1,13-16). Pero su uso sigue siendo de carácter restringido en la población pediátrica. En España, se ha autorizado su empleo a partir de los 17 años, antes puede usarse como terapia compasiva.

El objetivo de esta presentación es exponer nuestra experiencia con el uso del Infliximab en 3 niños con EC refractaria y fistulizante.

CASO 1

Paciente de sexo femenino de 9 años de edad, con antecedentes de 6 meses de evolución, de dolor durante la defecación. A raíz de lo cual, empieza a retener heces y disminuye el ritmo intestinal a una deposición de características normales cada 3-5 días. Al examen físico se objetiva la presencia de 2 excrecencias cutáneas perianales (*skin tags*), sin otras anomalías destacables. Analítica que incluye parámetros inflamatorios, con resultados normales. Recibe tratamiento tópico y medidas higiénico-dietéticas con lo que mejora el cuadro. Tras suspender el tratamiento tres meses más tarde, recae nuevamente con las molestias perianales. Presentando además, en este momento, dolor abdominal, febrícula y presencia de algunas aftas bucales. En la palpación abdominal presenta dolor en fosa ilíaca izquierda, epigastrio e hipogastrio. La analítica persiste con valores dentro de la normalidad. El enema opaco presenta afectación del patrón mucoso en la región del colon sigmoide y el descendente. En la gammagrafía con leucocitos marcados con indio 111 se observa mayor captación a nivel de recto y sigma. En la rectoscopia se aprecian ulceraciones rectales. El diagnóstico anatómico-patológico es de una rectitis granulomatosa. En ese momento, el índice de actividad de la EC (PCDAI)⁽¹⁷⁾ fue de 30 puntos, actividad leve. En el transcurso de su evolución, recibe tratamiento con: alimentación enteral, 5-ASA, corticoides en enemas y vía oral, azatioprina y metronidazol a las dosis habituales recomendadas. Aunque se logra un control bastante bueno de la actividad de la enfermedad, manteniendo un excelente ritmo de crecimiento, se produce un empeoramiento progresivo de la afectación perianal con aparición de fístulas persistentes, úlceras de gran tamaño en el rafe medio y bartolinitis a repetición, que requirieron drenaje quirúrgico en varias ocasiones. A la edad de 15 años y ante la mala respuesta de este cuadro a los tratamientos, se decide la utilización de Infliximab, previo consentimiento informado. En ese momento presenta un PCDAI de 5 puntos, correspon-



FIGURA 1A. Fístula previa al tratamiento con Infliximab en el caso n° 1.

diendo dicha puntuación exclusivamente a la afectación perianal. La paciente recibió 3 dosis de Infliximab a 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas en 4 h de infusión, con monitorización continua de las constantes vitales antes de la infusión y cada 30 minutos hasta 2 horas después de acabada la administración. Se mantuvo el tratamiento previo con azatioprina. En una primera fase presentó mejoría clara, evidenciada por el cierre parcial de las fístulas (Figs. 1a y 1b) y la disminución de tamaño de la úlcera. A los seis meses de finalizado el tratamiento, las fístulas se repermeabilizaron y la úlcera ha vuelto a su tamaño previo (Fig. 2).

CASO 2

Niña de 8 años de edad, con antecedentes de 7 meses de evolución, de dolor abdominal acompañado de vómitos, anorexia, pérdida de peso y aumento del número de deposiciones, algunas de ellas con hilos de sangre. Al examen físico, presenta dolor a la palpación en fosa ilíaca derecha. Se observan 3 aftas bucales y una fisura anal. La analítica evidencia aumento de parámetros inflamatorios. El tránsito intestinal y la gammagrafía con indio 111 son normales. En la colonoscopia se observa la presencia de una fisura anal, sin otras anomalías destacables. La biopsia de las lesiones aftosas de mucosa oral muestra la presencia de granulomas no caseificantes. En el curso de su



FIGURA 1B. Fístula parcialmente cerrada, 4 semanas después de la primera dosis con Infliximab.

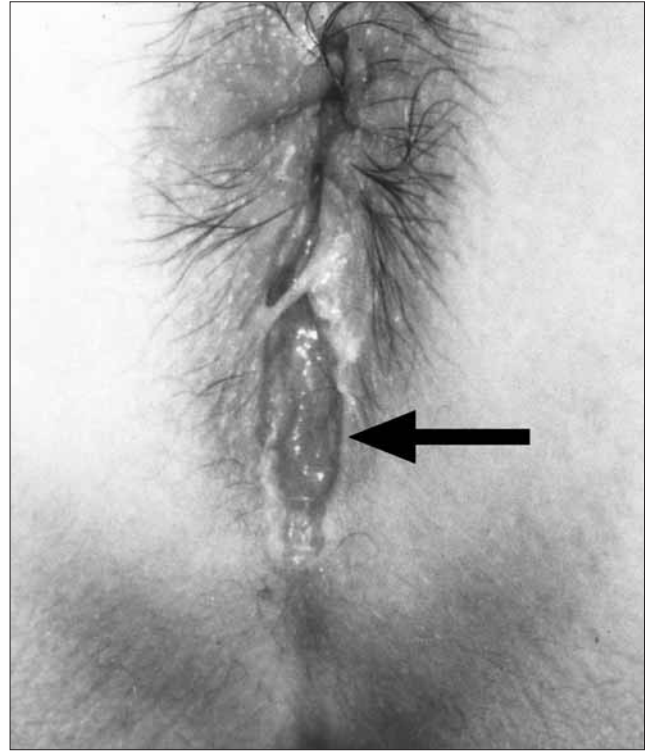


FIGURA 2. Úlcera perianal reabierto 6 meses después del tratamiento con Infliximab en el caso n° 1.

evolución, presenta períodos de exacerbación, caracterizados principalmente por intenso dolor abdominal, constatándose estenosis intestinales (Fig. 3) y fístulas enteroentéricas que precisan resecciones y plastias intestinales en varias ocasiones. A pesar de la cirugía, persiste una estenosis a nivel del íleon terminal y PCDAI de 35 (actividad moderada/severa). Ha recibido a lo largo de su evolución tratamiento con alimentación enteral, corticoides, 5-ASA y azatioprina con escasa mejoría. Ante esta situación se plantea tratamiento con Infliximab. Se administra el fármaco con el mismo esquema propuesto para el caso anterior, con respuesta inmediata a la terapéutica. El PCDAI disminuyó de 35 a 10 puntos, en la primera semana post tratamiento. Pero tras 8 meses de finalizado el mismo, volvió a presentar frecuentes recaídas menores, que no llegaron a un PCDAI de actividad moderada como anteriormente.

CASO 3

Paciente de sexo masculino de 10 años de edad, con antecedentes de un año de evolución de deposiciones semifluidas en número de 5-6 al día, que en los últimos meses se acompaña de rectorragia. Presenta además febrícula, dolor abdominal, así como pérdida de peso y apetito. A la exploración, buen estado nutricional, lesiones aftosas en mucosa oral y pequeñas excrecencias perianales. En la analítica, se observa un aumento de reactantes de fase aguda. El

enema opaco, evidencia falta de haustración con imágenes de edema y espiculación a nivel del ciego, colon transverso y descendente. El tránsito intestinal presenta estrechamiento e irregularidad de la pared del colon sigmoide. Y en la Colonoscopia, se observan hemorroides externas así como orificio de fístula anal. Ano estenosado con friabilidad y moderada ulceración superficial. En sigma, existe de nuevo área estenosada, con ulceraciones de borde irregular y mal definidas. El informe anatómo-patológico describe las muestras biópsicas como de colitis indeterminada. El PCDAI al diagnóstico fue de 22,5 (actividad leve). Durante su evolución, recibe tratamiento con alimentación enteral, 5-ASA por vía oral y enemas, corticoides tópicos y sistémicos, metronidazol, ciprofloxacina y azatioprina. La afectación perianal fue empeorando progresivamente, con abscesos y supuraciones persistentes al nivel de las fístulas, razón por lo que se plantea a los 15 años de edad tratamiento con Infliximab. El PCDAI entonces es de 10 puntos, correspondiendo dicha puntuación exclusivamente a la afectación perianal. Recibe la medicación con la misma pauta descrita en los pacientes anteriores y, durante la administración de la tercera dosis, el paciente presenta reacción urticarial aguda acompañada de disnea, por lo que se suspende la infusión con alivio inmediato de los síntomas. La respuesta en este caso fue poco efectiva, no evidenciándose mejoría alguna a nivel de las fístulas perianales.



FIGURA 3. Estenosis yeyuno-iliales en el caso n° 2.

DISCUSIÓN

Por su curso crónico asociado a frecuentes recaídas, el manejo de la EC a largo plazo representa un desafío para el especialista⁽⁴⁾. La terapéutica médica estándar presenta una eficacia limitada^(4,18), por lo que uno de los principales objetivos es encontrar un régimen terapéutico que controle rápidamente la actividad y mantenga la remisión durante el mayor tiempo posible, con mínimos efectos adversos.

Numerosos estudios placebo-control en la población adulta han demostrado la eficacia del Infliximab en el tratamiento de la EC, tanto endoluminal como fistulizante⁽¹⁹⁾. Aun así, en la práctica clínica quedan muchas preguntas por responder.

La experiencia con Infliximab en la población infantil es hasta ahora limitada. No existen estudios controlados acerca del uso de esta medicación en niños, ni seguimiento a largo plazo de un número considerable de pacientes. No obstante, algunos autores sostienen que el empleo de este agente biológico en la edad pediátrica podría ser igual de beneficioso que en los adultos^(1,14-16). En un estudio realizado en 3 centros de referencia de EC pediátrica⁽¹⁾, que reúne a 19 pacientes, 7 corticorresistentes y 12 corticodependientes, los resultados post tratamiento con Infliximab mues-

tran importante mejoría clínica. Los pacientes recibieron una dosis única de Infliximab a 5 mg/kg. Se constata descenso del PCDAI, de una media de 42 a 10 puntos, a las 4 semanas, con un nuevo empeoramiento de los síntomas en 8/19 pacientes, a las 8 semanas siguientes post tratamiento, pero sin llegar a la severidad inicial. La media del PCDAI a las 12 semanas pudo mantenerse en 26,8 puntos y la dosis diaria de prednisona ser reducida considerablemente (de 28 a 8 mg a las 8 semanas post tratamiento). Se observaron efectos adversos en 1 de ellos, manifestados por disnea y *rush* eritematoso difuso.

En el caso publicado por Baravino y cols.⁽²⁰⁾, de una niña con enfermedad fistulosa que recibió una dosis única de Infliximab, también observaron rápida respuesta post tratamiento. La misma se evidenció por el cierre de la fístula que permanece asintomática tras 7 meses de seguimiento. Kugathasan y cols.⁽¹³⁾ estudian a 15 pacientes, todos ellos refractarios a corticoides, a quienes se administró una dosis única de Infliximab a 5/mg/k. El 94% de los pacientes presentaron excelente respuesta clínica en las siguientes 4 semanas post tratamiento. Hay que resaltar que 3/6 niños con EC reciente mantuvieron la remisión clínica durante 12 meses, mientras que ninguno de los pacientes con historia de larga evolución tuvo períodos de remisión tan largos.

En otro estudio, Nouali⁽²¹⁾ incluye a un total de 13 niños, 6 con fístula perianal y otros 7 corticodependientes, 5 de ellos también con afectación perianal concomitante. Los niños recibieron 3 dosis de Infliximab a los 0-15 y 45 días. La tolerancia a la medicación fue excelente. Hubo descenso significativo en los valores del PCDAI así como cierre mantenido de las fístulas en todos los casos hasta los 3 meses de seguimiento. No obstante, en 4 de estos pacientes, que fueron seguidos por más de 3 meses, se constatan recaídas entre los 3 y los 6 meses a pesar de mantener el tratamiento inmunosupresor con azatioprina o 6 mercaptopurina. En otros estudios⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, que incluyen un total de 113 pacientes de diferentes centros, la respuesta al tratamiento con Infliximab es similar a la descrita hasta la fecha. Los pacientes presentan mejoría rápida con descenso del PCDAI, disminución de las dosis de corticoides y cierre de las fístulas, aunque no especifican exactamente el tiempo transcurrido en que vuelven a recaer. En algunos casos refractarios al tratamiento convencional, se observa mejor respuesta en aquellos pacientes con afectación del intestino delgado o ileo-cólica, que en aquellos con compromiso colónico exclusivo (100 frente al 67%, respectivamente).

Nuestros resultados no difieren mucho de lo descrito en la literatura. En el caso 1, la respuesta clínica favorable fue evidente en un primer momento, constatándose el cierre parcial de la fístula recto-cutánea (Figs. 1a y 1b) así como disminución de tamaño de la lesión ulcerosa perianal, a las 4 semanas de iniciado el tratamiento. Pero tras 6 meses de la última dosis administrada, las fístulas se han repermea-

bilizado. En el caso 2, el PCDAI disminuyó notablemente a la semana de la primera dosis de Infliximab, de un valor de 35 a 10 puntos, equivalente a inactividad. Pero, tras 8 meses de finalizado el tratamiento, presenta nuevamente frecuentes recaídas. Estos datos coinciden bastante con los de otras publicaciones. Así Sample y cols., describen una media de inicio de respuesta al tratamiento de 2 semanas (rango de 1 a 6)⁽²⁴⁾. En el caso 3, la respuesta al Infliximab fue poco efectiva, sin mejoría alguna de las fístulas perianales. Fue el único de los tres casos que presentó una reacción adversa durante la administración del fármaco, con disnea y *rush* difuso que ceden tras interrumpir la infusión. Estos efectos colaterales están ampliamente descritos y aparecen en alrededor del 5-17 % de los casos^(11,22). Por lo general, no impiden la administración de infusiones posteriores, ya que la mayoría de las veces se trata de reacciones leves^(2,11). No obstante, debemos mencionar que existen descritos algunos casos de reacciones severas, alguno de los cuales requirió incluso desensibilización progresiva con el fármaco⁽²⁵⁻²⁶⁾. Estos casos severos parecen ocurrir con más gravedad en el retratamiento de la población adulta que en los niños⁽²⁷⁾. Por otro lado, no utilizamos de rutina la premedicación con esteroides o antihistamínicos antes de la administración del Infliximab⁽²³⁾, aunque existen autores que sí la recomiendan⁽²⁶⁾. Ninguno de nuestros pacientes desarrolló anticuerpos anti nucleares tras el tratamiento, como ha sido descrito en algún caso⁽¹⁾. Los anticuerpos anti-TNF no fueron investigados en nuestros pacientes, pero se ha descrito su presencia en algunos pacientes tratados con Infliximab^(1,4), aunque se desconoce hasta la fecha si los títulos elevados tienen relevancia clínica. Debemos mencionar también que la administración de Ac anti-factor de necrosis tumoral se ha asociado con una mayor incidencia de aparición de ciertas infecciones oportunistas así como TBC. Keane⁽²⁸⁾, en su trabajo, describe que de los 70 casos reportados, 64 pacientes pertenecían a ciudades con una incidencia ínfima de la enfermedad. Por ello se recomienda que, antes de indicar la medicación, se realice un exhaustivo examen para descartar una infección latente.

En conclusión, nuestra experiencia con la utilización de Infliximab en la edad pediátrica es bastante similar a las series publicadas. Los efectos, aunque favorables e inmediatos, parecen ser transitorios, con frecuentes recaídas, a pesar de mantener el tratamiento inmunosupresor. Estos resultados, hoy por hoy, aparentemente no mejoran mucho los logros obtenidos con otras drogas utilizadas. Tampoco hay ventajas evidentes en la relación coste-beneficio, pues no debemos dejar de mencionar el elevado costo económico que representa la utilización de esta medicación⁽²⁹⁾. Actualmente se plantean estrategias con dosis adicionales, que podrían ser efectivas para el mantenimiento a largo plazo. Así, existen evidencias, según la experiencia en pacientes adultos, que 4 dosis adicionales, administradas con inter-

valos de 8 semanas, después de la mejoría inicial, podrían contribuir a mantener la remisión de la enfermedad por un mayor período de tiempo^(1,4). No obstante, sería necesaria la realización de estudios multicéntricos, con suficiente número de pacientes que permitiese un seguimiento a largo plazo, para poder valorar de forma más precisa el verdadero papel de esta medicación en la terapéutica de la EC en el niño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hyams JS, Markowitz J, Willie R. Use of Infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 192-6.
2. González Lara V. Introducción. En: González Lara V, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Tratamiento Médico en el año 2000*. Madrid: Ediciones Ergon, 2001. p.1-3.
3. Hanauer SB, Meyers S. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 559-66.
4. Rutgeerts P, Haens G D, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti tumor Necrosis Factor Antibody (Infliximab) to maintain remission in Crohn's Disease. *Gastroenterol* 1999; 117: 761-9.
5. Russell D, Tsang, J, Sthepen B. Infliximab in Crohn's Disease: First Anniversary Clinical Experience. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3469-77.
6. Farrel R MD, Samir S MD, Parag J MD, et al. Clinical Experience with Infliximab Therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3490-7.
7. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's disease cA2 Study group. *N England J Med* 1997; 337: 1029-35.
8. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of Fistulas in patient with Crohn's Disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 1398-405.
9. D'haens G, Van Deventer S, Van Hogenzan R, et al. Endoscopic and histological healing with Infliximab anti tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterol* 1999; 116(5): 1029-34.
10. Sninsky C. Alternating the natural history of Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2001; (Suppl. 1): S34-9.
11. Cohen RD. Efficacy and safety of repeated Infliximab Infusions for Crohn's disease: 1 year clinical experience. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7 (Suppl. 1): S17-22.
12. Panacione R. Infliximab for treatment of Crohn's disease: Review and indications for clinical use in Canada. *Can J Gastroenterol* 2001; 15(6): 371-5.
13. Kugathasan S, Werlin SL, Martínez A, et al. Prolonged duration of response to Infliximab in early but not late Pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11): 3189-94.
14. Baldassano R, Vasiliauskis E, Braeger CP, et al. A multicenter study of Infliximab (anti TNF Alfa antibody) in the treatment in children with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116: A665.
15. Kugathasan S, Rivera MT, Martínez A, et al. Treatment of pediatric Crohn's disease with anti tumor necrosis factor Al-

- fa chimeric monoclonal antibody (Infliximab). *Gastroenterology* 1999; 116: A755.
16. Vasilaukas EA, Thomas DW, Schafer S, et al. Collaborative experience of open label anti TNF alpha chimeric monoclonal antibody, Remicade in pediatrics patient with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 116: A 584.
 17. Hyams JS, Ferry GD, Kibor PM, et al. Development and validation of e Pediatric Crohn's disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-47.
 18. Baldassano R. Surpassing Conventional Therapies: The role of Biologic Therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S19-S26.
 19. Hyams J. Use of Infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S36-S39.
 20. Baravino A, Castellano E, Gandullia P, et al. A girl with severe fistulizing Crohn's disease. *Diges Liver Dis* 2000; 32(9): 792-94.
 21. Nouali N, Talbotec C, Hugot JP, et al. Efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors in pediatrics Crohn's disease. *ESPGHAN Abstrac Book* 2001; 45.
 22. Schaible TF. Long term safety of Infliximab. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 (Suppl. c): 29C-3 2C.
 23. Ricart E, Panaccione R, Loftue E, et al. Infliximab for Crohn's disease in Clinical practice at the Mayo Clinic: The first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 722-29.
 24. Sample C, Bayley RJ, Todoruk De, et al. Clinical experience with Infliximab for Crohn disease: the first 100 patient in Edmonton, Alberta. *Can J Gastroenterol* 2002; 16(3): 165-70.
 25. Puchnerr TC, Kugathasan S, Kelly KJ, et al. Successful desensitization and Therapeutic use of Infliximab in adult and Pediatric Crohn's disease patient with prior anaphylactic reaction. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(1): 34-7.
 26. Diamanti A, Castro M, Papadatou B, et al. Severe anaphylactic reaction to Infliximab in Pediatric patient with Crohn disease. *J Pediatr* 2002; 140(5): 636-37.
 27. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn disease: risk factor for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6): 1408-14.
 28. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralising agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1098-104.
 29. Arsenau K, Cohn S, Comonelli F, et al. Cos-utility of initial medical management for Crohn disease. *Gastroenterol* 2001; 120(7): 1640-56.

Programa de educación nutricional: comedores escolares

E. Pérez Blasco, M. Martínez Zamora¹

Pediatría del Área de Salud del Consejo Municipal de Bienestar Social de Torrejón de Ardoz. ¹Médico de Familia. Coordinadora del Área de Salud del Consejo Municipal de Bienestar Social de Torrejón de Ardoz

RESUMEN

Los cambios socioeconómicos de los últimos años han traído como consecuencia que los niños se escolaricen a una edad temprana aumentando el uso del comedor, especialmente en aquellos con mayores necesidades sociales.

Consolidar el comedor escolar en su dimensión educativa y social dentro del proyecto educativo del centro escolar es el objetivo del programa cuyas actuaciones se estructuran en: *a) dietéticas*: elaboración mensual del menú con recomendación de cena; se planifica una dieta atractiva, variada y equilibrada, introduciendo platos regionales para conocer nuestra gastronomía y la de otros países para favorecer su integración; *b) coordinación*: reuniones con directores, *catering* y AMPAS; *c) formativas*: talleres dirigidos a la comunidad educativa; y *d) elaboración de material educativo*: distribución de folletos y recetas con información nutricional.

La cobertura actual es del 88,2%. Utilizan el comedor el 29,3% de los alumnos/as y el 7,6% desayunan. El 9,3% de niños/as son extranjeros, acudiendo al comedor el 41,0%. El 24,5% de los niños/as están becados. Las actividades divulgativas y formativas se desarrollan en todos los centros.

Los Servicios de Salud de los ayuntamientos hacemos un enorme esfuerzo para promocionar la salud de la población infanto-juvenil por ser la institución más idónea para coordinar todos los recursos. El comedor escolar es el escenario ideal para desarrollar estos programas reduciendo las diferencias socioeconómicas en salud ante el elevado número de niños/as y extranjeros que hacen uso del mismo.

Correspondencia: Esther Pérez Blasco.
Consejo Municipal de Bienestar Social.
Avda. Virgen de Loreto, 2.
28850 Torrejón de Ardoz. Madrid
e-mail: asm-cmbst@terra.es

Recibido: Octubre 2002

Palabras Clave: Comedores escolares; Menús; Educación nutricional.

ABSTRACT

The last socioeconomic changes have brought an early schooling that has increased the use of school dining room, especially in those with more social needs.

The aim of this nutritional program is to consolidate the school dining room in its educational and social dimension within the School Educational Project. Its activities are structured in the following way: *a) dietetics*: monthly menu planning with a dinner recommendation; diet must be attractive, varied and balance, introducing typical Spanish dishes to allow the knowledge of our gastronomic richness as well as other country s and to improve their nutritional integration; *b) coordination*: meetings with headmasters, catering staff and parents; *c) training*: workshops directed towards the educative community; *d) creation of didactic material*: folders and menus with nutritional information.

The actual coverage program reaches the 88.2%. The school dining room is used by the 29.3% of the pupils and 7.6% of them have breakfast in school. The 9.3% of the children are immigrants; the dining room is attended by the 41.0% of them. The 24.5% are schoolship holders. The spread and educational activities are developed in all schools centres.

The Council Health Service is doing a huge effort to promote the school-age health because it's the aptest institution in order to coordinate all the resources The school dining room is the ideal setting to develop these programs, reducing the socioeconomic differences in health when there is a raised number of immigrant children who use it.

Key Words: School dining room; Menu's assessment; Nutrition educational program.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe evidencia de que la dieta mediterránea puede contribuir a prevenir la aparición de un importante número de enfermedades crónicas y que la adecuación de los hábitos alimentarios es uno de los elementos más importantes en las estrategias de promoción de la salud⁽¹⁾.

Durante la última mitad del siglo XX se ha modificado, en los países industrializados, el patrón de morbi-mortalidad, siendo la cardiopatía isquémica, el cáncer y las enfermedades cerebrovasculares las primeras causas de muerte⁽²⁻⁴⁾. La obesidad, la dislipemia, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina configuran el síndrome metabólico cardiovascular en el adulto, quedando ya demostrada la tendencia que desde la infancia tienen dichos factores a agregarse y a presentar fenómenos de *tracking* o de permanencia en un determinado percentil a lo largo de los años, siendo favorecedores de presentación de las enfermedades cardiovasculares⁽⁵⁻¹³⁾.

Se admite que estas enfermedades están causadas por factores de riesgo exógenos, específicos, asociados a determinados estilos de vida que actúan sobre un individuo genéticamente susceptible⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Según los datos epidemiológicos más recientes y la observación experimental, se deduce que la nutrición prenatal y postnatal juega un papel predominante en la etiopatogenia de estas enfermedades⁽¹⁸⁾.

Los cambios socioeconómicos han traído como consecuencia modificaciones en las pautas de actividad física, con un aumento del sedentarismo y dietéticas con una menor dedicación a la cocina, aumento del consumo de platos preparados y de las comidas realizadas fuera del hogar, siendo muchos los niños que se escolarizan a una edad temprana y deben realizar varias de las comidas del día sin supervisión familiar. Es este colectivo el que más ha notado las modificaciones de la dieta mediterránea ya que numerosas encuestas reflejan que, durante la etapa escolar, los niños/as realizan un desayuno insuficiente con una incorrecta distribución de alimentos durante el día; su dieta es monótona con escaso consumo de verduras, ensaladas, frutas, pescado y legumbres; prefieren los alimentos fritos y el consumo de grasas de origen animal; la ingesta de proteínas es excesiva; abusan de golosinas y *snacks*, consumen de forma abusiva refrescos y además disponen de una mayor autonomía para comprar alimentos seleccionados por ellos⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Paralelamente a estas modificaciones en los hábitos, hay que destacar el incremento que el sobrepeso, la obesidad infanto-juvenil y la diabetes mellitus tipo 2⁽⁶⁾ están teniendo en nuestro país como reflejan diversos trabajos⁽²²⁾, presentando un 26,3% de los niños/as sobrepeso y un 13,9% obesidad⁽²³⁾.

Resulta, por lo tanto, de esencial interés la creación de unos hábitos alimentarios saludables durante la infancia y adolescencia, ya que constituyen un factor decisivo, no sólo

para lograr un estado de salud y un desarrollo psicosomático óptimo, sino como establecimiento de elementos protectores frente al desarrollo de las enfermedades anteriormente citadas. En la creación de los mismos, juega un importante papel el centro escolar, convirtiéndose en un instrumento de educación sanitaria.

El *comedor escolar* surgió, sobre todo, como una ayuda a familias desfavorecidas que recibían gratuitamente la comida del mediodía, o para aquellos niños cuyo domicilio se encontraba muy alejado del centro. En la selección de los beneficiarios del mismo, el factor más valorado era el bajo nivel de ingresos familiares. En la actualidad, es cada vez mayor el número de niños que lo utilizan sobre todo en las zonas urbanas. Aunque las becas de comedor se han mantenido para responder a necesidades sociales concretas, el comedor ha pasado a ser un servicio complementario de carácter educativo que contribuye a la mejora de la calidad de la enseñanza, desempeñando una destacada función social y educativa⁽²⁴⁾. Estos comedores deben ofrecer una dieta variada y equilibrada, no sólo en la cantidad, sino en la calidad de sus componentes.

En España existe una gran riqueza gastronómica con múltiples y variados platos que responden a las peculiaridades de los pueblos que la conforman. Las distintas formas de alimentarse son el fruto de la tradición, del marco geográfico, económico y social, de la religión y actualmente de la presión ejercida por la publicidad. Los nuevos conocimientos en nutrición recomiendan la reincorporación de los platos típicos, abandonados por los cambios en los estilos de vida, moderando el tamaño de las raciones, el contenido de grasa, el exceso de proteínas o el sazonado para mejorar nuestra salud.

Simultáneamente con el movimiento inmigratorio a nivel nacional, desde mediados de los años ochenta va aumentando, progresivamente en nuestro municipio, el número de personas procedentes de otros países hasta representar en el último censo municipal casi un 10% de la población. Este incremento también se ha reflejado en la escuela, donde cada año el número de hijos/as de inmigrantes escolarizados va incrementándose. Esta pluriculturalidad la enriquece ya que aporta hábitos de vida y nutricionales, costumbres, creencias y religiones distintas. Son niños/as con más dificultades para alcanzar los objetivos educativos por diversos factores y al mismo tiempo con una mayor necesidad de uso del comedor escolar debido, entre otros factores, a tratarse de familias monoparentales, en los que el cuidado del niño no puede compartirse, con amplios horarios laborales y escasos recursos económicos.

Debido a todo ello, se elaboró este programa en el año 1995, que ha constado de dos fases: una primera cuyo objetivo fue conocer la idoneidad de los menús aportados en los centros educativos públicos y ofrecer una planificación alimentaria, y una segunda fase para consolidación del co-

medor escolar en su dimensión educativa y social dentro del proyecto educativo del centro escolar; planificar una dieta que, además de atractiva, sea variada, equilibrada y saludable, introduciendo platos típicos de nuestra cocina regional para posibilitar el conocimiento de nuestra riqueza gastronómica y, asimismo la de otros países con ánimo de facilitar la integración cultural de los inmigrantes; potenciar la colaboración de los profesores, padres y responsables de las empresas de restauración colectiva en dicho proyecto y ampliar la cobertura a todos los centros del municipio, incluyendo las escuelas infantiles (0-3 años), por ser una edad de esencial interés para la creación de los hábitos alimentarios.

MÉTODO

Torrejón de Ardoz es un municipio de la corona metropolitana de Madrid con una población de 103.967 habitantes (padrón municipal junio/2002), de los cuales el 15,7% son menores de quince años. La población extranjera supone un 10%.

El municipio cuenta con 19 colegios públicos, 4 colegios concertados, 1 colegio privado, 3 escuelas infantiles públicas y 17 escuelas infantiles privadas todas con comedor escolar.

El Área de Salud del Consejo Municipal de Bienestar Social ha ido desarrollando progresivamente este proyecto desde el curso 1995/1996 hasta la integración durante el curso 2001/2002 de la totalidad de los colegios y escuelas públicas así como la de un colegio concertado y 13 de las escuelas infantiles privadas.

Este programa se encuentra estructurado en las siguientes actuaciones:

1. Dietéticas. Se elabora mensualmente el menú escolar único que se acompaña de las siguientes recomendaciones: se aconsejan alimentos estacionales y naturales por ser más ajustados al presupuesto y de mayor valor nutritivo; se intenta adaptar, lo más posible, la dieta a las preferencias gastronómicas de los niños, compensando platos de difícil aceptación con los más deseados; la dieta resulta muy variada, sin que suela existir repetición de un mismo plato durante el mes, siguiendo el modelo mediterráneo; se controla la cantidad de sal y grasa, en especial la saturada; en los primeros y segundos platos existe un reparto equitativo entre legumbres, pastas, verduras, patatas, carnes, huevos y pescados, con una gran variedad de alimentos y formas culinarias de elaboración; las verduras están incluidas por lo menos una vez a la semana, elaboradas al inicio del curso de forma que sean fácilmente aceptadas por los niños, en purés, cremas, tortillas, sopas, para posteriormente comerlas de forma natural. Cuando finaliza el curso han conocido todas las verduras estacionales; los segundos platos se acompañan preferentemente de ensaladas o guarniciones sobre las patatas; como postre habitual incluye fruta su-

TABLA 1. Programa de educación nutricional.

1. Dietéticas
Alimentos estacionales y naturales
Dieta variada compensando platos de difícil aceptación con otros preferentes
Control de sal y grasa sobre todo saturada
Reparto equitativo en primeros y segundos platos de legumbres, pastas, verduras, patatas, carne, huevos y pescados
Verduras por lo menos una vez a la semana, elaboradas a principio de curso en forma de purés, cremas, tortillas, ... para comerlas posteriormente de forma natural
Segundos platos acompañados de ensalada o guarnición preferentemente sobre las patatas fritas
Postre habitual fruta suplementado en ocasiones por batidos
Desde el curso 1999/2000, inclusión una vez al mes de un plato regional y de otros países
2. Coordinación
Reuniones periódicas con directores de los centros, catering y AMPAS para analizar la aceptación, calidad y cantidad de los platos servidos, forma de presentación, etc.
3. Formativas
Talleres dirigidos al personal que cuida el comedor, profesores de educación infantil y padres
4. Elaboración de material educativo
Elaboración de folletos informativos sobre: comedor escolar, recomendación de cena, desayuno y merienda y chucherías, así como distribución de las recetas que se introducen el menú escolar mensualmente

plementada con leche y a veces en forma de batidos; excepcionalmente un dulce, para compensar el día en que la comida sea más difícil de aceptar.

Desde el curso 1999/2000, una vez al mes, el menú incluye un plato regional y de otros países. Durante este último curso escolar se ha procurado su coincidencia con la celebración de la fiesta en la respectiva comunidad autónoma, para su mejor utilización didáctica. A lo largo del curso también prueban cocina de otros países representativos del mayor número de niños escolarizados, para un mayor enriquecimiento cultural y facilitar la integración de los mismos (Tabla 1).

2. Coordinación. Para controlar y valorar el buen funcionamiento del programa, se establecen reuniones periódicas con los directores escolares, los distintos *catering* y las AMPAS de algunos colegios.

Se analizan los problemas que surgen en el comedor escolar como son: la aceptación, calidad, cantidad y tem-

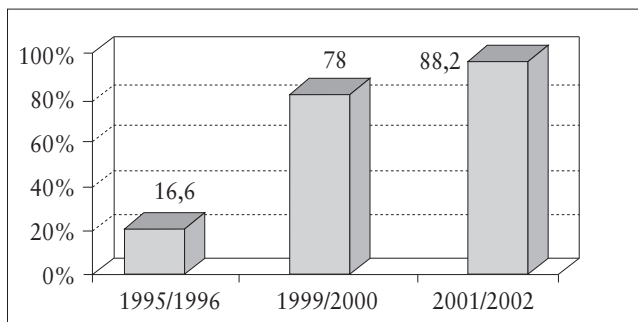


FIGURA 1. Cobertura del programa.

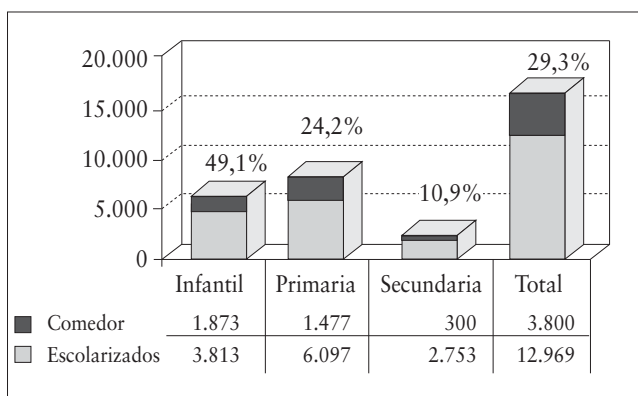


FIGURA 2. Niños escolarizados/niños comedor.

peratura de los platos servidos, su forma de presentación, la dificultad de elaboración, el estudio de los niños con alergias o que precisan dietas especiales, los problemas con el personal que cuida el comedor, las quejas familiares, etc.

3. *Formativas.* Para que la educación nutricional sea aceptada y coordinada por todos los implicados en la misma, se organizan talleres formativos, dirigidos al personal que cuida del comedor escolar, profesores de educación infantil y padres, con el fin de aumentar su información, interés y formación.

4. *Elaboración de material educativo.* Para apoyar el trabajo y dado que no siempre los padres pueden acudir a los talleres formativos, se ha elaborado un material educativo que se distribuye a las familias de los niños que utilizan el comedor sobre los siguientes temas: comedor escolar, recomendación de desayuno y merienda, chucherías, recomendación de las cenas.

Todos los meses y durante los dos últimos cursos escolares, junto con el menú se les ha entregado una receta incluida en ese mes en el menú, que nos iba facilitando el personal de cocina de los distintos colegios y escuelas que participan en el programa. Esta receta se acompaña de educación nutricional.

Los menús escolares se elaboran siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria y la Sociedad Española de Arterioesclerosis⁽¹⁾. Las grasas deben aportar un 30-35% de las calorías totales, con una cantidad de grasa saturada inferior al 10%, los hidratos de carbono el 50-55%, las proteínas el 15% y la ingestión de colesterol ha de ser inferior a 300 mg/día. Se sigue el modelo de dieta mediterránea, por estar basada en productos vegetales, incluyendo por lo menos un día a la semana las verduras y debiendo estar acompañados los segundos platos con guarniciones vegetales y ensaladas. El postre debe consistir en fruta y los dulces sólo se consumen de forma ocasional. La principal grasa culinaria es el aceite de oliva. En la elección del menú mensual regional, así como en la de los platos típicos de otros países, que sean representativos de la mayoría de los niños escolarizados, también se suelen seleccionar platos que se adapten al modelo de alimentación mediterránea.

RESULTADOS

Desde su inicio durante el curso 1995-1996, la cobertura del programa se ha incrementado desde un 16,6% (3 comedores pertenecientes a las escuelas infantiles) al 88,2% (14 de los colegios públicos y 13 de las 17 escuelas infantiles) (Fig. 1).

Un 29,3% de alumnos de un total de 12.969 alumnos escolarizados en las escuelas infantiles y colegios, utilizan el comedor escolar (Fig. 2). Además, el 7,6% desayunan y sólo un 0,7% meriendan.

El porcentaje de niños extranjeros que utilizan el comedor es del 41,0% (Fig. 3). El 24,5% de los niños que utilizan el comedor están becados.

Las reuniones mantenidas con los directores y *catering* han tenido una periodicidad mensual, bimestral o trimestral dependiendo de las características de cada centro escolar.

El material educativo se ha distribuido a todos los niños/as del comedor. Las recetas, junto con el menú, con la recomendación de cena, se han distribuido mensualmente.

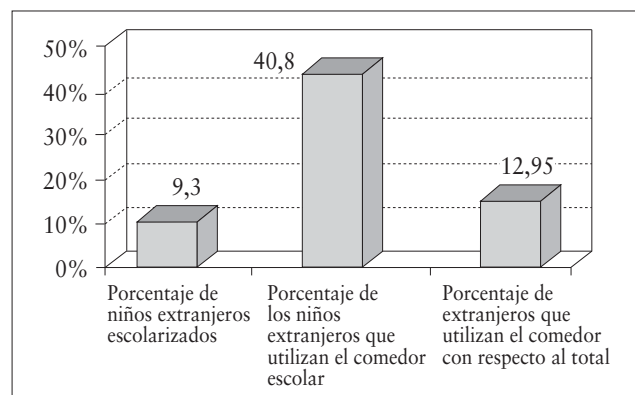


FIGURA 3. Extranjeros escolarizados/niños comedor.

Cada mes, el menú contenía un plato típico de la gastronomía de una comunidad autónoma, procurando durante este último curso que fuera coincidente con la celebración de la fiesta propia de cada una.

Se han realizado talleres dirigidos a personal docente de educación infantil, empresas y padres, sin haber podido abarcar la etapa de 0-3 años.

DISCUSIÓN

Existen numerosas evidencias de la relación entre la dieta y la salud, y en muchos países se acepta cada vez más la necesidad de actuaciones encaminadas a la prevención de las enfermedades crónicas.

En el niño, la alimentación se encuentra sometida a aprendizaje, y según Lever debe comenzar apenas recién nacido. Así como aprende a hablar o a caminar, debe aprender a comer. La preferencia por determinados alimentos se determina durante la primera infancia, mediante la observación y la imitación en un principio familiar y posteriormente en la escuela y a través de los medios de comunicación. Además, la reiteración de un alimento conlleva su aceptación⁽²⁵⁾.

Los cambios sociales sufridos en España durante los últimos años, con la mayor integración de la mujer en el mundo laboral y el aumento de la población inmigrante, han traído como consecuencia que el comedor escolar sea cada vez más utilizado en las poblaciones urbanas para realizar, por lo menos, una de las comidas del día. Por lo tanto, el menú escolar debe ajustarse a las recomendaciones actuales, circunstancia que no se daba en los comedores escolares de este municipio⁽²⁶⁾ ni en otros estudios^(27,28), ya que los criterios de planificación de los menús están más condicionados por ofertar platos bien aceptados por la mayoría de los escolares y por los costes que por una dieta equilibrada y saludable.

Las intervenciones de salud dirigidas a los grupos socioeconómicos más bajos tienen un importante impacto en la reducción de las diferencias socioeconómicas en salud. Estos grupos presentan tasas de mortalidad relativamente más altas y una mayor discapacidad que aquellos que tienen un nivel socioeconómico más elevado. Aparte de las condiciones materiales, como la vivienda, las privaciones y la situación laboral, su dieta alimentaria se encuentra más alejada de la considerada como saludable^(4,29-31).

Los primeros programas de intervención en educación nutricional dirigidos a la comunidad estaban enfocados a reducir los factores de riesgo de las ECV. Estos estudios tenían un enfoque multifactorial, no siendo posible diferenciar la aportación del cambio dietético de los efectos producidos por las modificaciones introducidas en los otros factores de riesgo, aunque sí se sabe por ensayos clínicos aleatorios realizados sobre individuos de alto riesgo, que los logros que se consiguen mediante los cambios dietéticos en la incidencia de las enfermedades crónicas son considerables⁽³²⁻³⁵⁾,

sobre todo cuando se desarrollaban en grupos no muy numerosos y conexionados, con una intervención prolongada y cuyos efectos se conseguían a corto plazo.

Los programas de educación nutricional basados en los centros docentes que más éxito han alcanzado⁽³⁶⁻³⁹⁾ son aquellos que tienen un enfoque integral y conllevan una mejora del comedor, la educación del personal docente y cuidador, junto con la implicación de los padres, los docentes y la industria⁽⁴⁾.

Por todo lo expuesto, el comedor escolar es el marco ideal para desarrollar con éxito estos programas de intervención alimentaria ya que, como se ha evidenciado en los trabajos anteriormente citados, reúnen las siguientes circunstancias:

- Se trata de un grupo significativo, pero controlable. En nuestro programa participan 3.890 niños y adolescentes que representan el 29,3% de los escolarizados en el municipio, datos concordantes con otros a nivel nacional⁽⁴⁰⁾.

- La edad de participación es muy temprana cuando todavía no se han establecido los hábitos alimentarios, ya que el programa abarca las escuelas infantiles y los colegios del municipio con niños escolarizados desde 0-3 años de edad.

- La intervención es universal, dirigida a todos los niveles sociales, en especial a los más desfavorecidos y con una mayor prevalencia de factores de riesgo. En nuestro programa un 41% de los niños que utilizan el comedor escolar son inmigrantes y un 24,5% tienen beca de comedor.

- Los logros obtenidos son inmediatos con la buena aceptación de los cambios que se establecieron en el menú escolar y la satisfacción y colaboración de los padres, comunidad educativa y personal de *catering*, sin que olvidemos su papel preventivo en la salud infantil y en la calidad y expectativa de vida del adulto. Esto se refleja en la cobertura del programa, que ha pasado del 16 al 88,2%.

- La intervención es prolongada, ya que son muchos los niños que hacen uso del comedor, reforzándose los hábitos a lo largo de los distintos cursos escolares.

- Un 7,6% de los escolares desayunan en el centro educativo; esta cifra ha ido en aumento en los últimos cursos al ampliarse este servicio ya que cada vez es mayor el número de padres cuyo horario laboral no coincide con el escolar. Según estudios recientes, la población infantil acude al colegio sin desayunar o realizando un desayuno nutricionalmente insuficiente; este servicio, por lo tanto, ayuda a la creación de este hábito que tanta importancia tiene en la alimentación y aprendizaje del niño.

- El comedor sirve de apoyo a los programas escolares que se desarrollan en el aula y no debe ser considerado como algo al margen del proyecto educativo. En el comedor también se tienen en cuenta otros aspectos como la tolerancia, la convivencia y un conjunto de hábitos de comportamiento como masticar despacio, comer sentado, adecuada

utilización de los cubiertos, etc., y las prácticas higiénicas del lavado de las manos y el cepillado de los dientes, que también deben formar parte de las actividades educativas del comedor. El material educativo y formativo contribuye en el desarrollo de su función educativa, así como la inclusión del menú regional y la cocina de otros países.

- La imitación y la reiteración de los distintos alimentos ayudan en el aprendizaje alimentario. También es importante la presión del grupo controlada por personal formado, así como la cohesión y entusiasmo de todos los que participan en el programa, dando un enfoque integral en todas las actividades que se desarrollan en el mismo.

CONCLUSIONES

- Los programas de intervención nutricional han de potenciarse por tener un papel preventivo no sólo durante la infancia sino en la edad adulta, mejorando la salud pública a unos costes menores que el tratamiento de las patologías con que se relacionan.

- Los centros escolares son el marco ideal para consolidar unos hábitos alimentarios saludables porque permiten acceder a todos los niños independientemente de su nivel socioeconómico y se llevan a la práctica los conocimientos teóricos desarrollados en el aula.

- El aprendizaje alimentario debe iniciarse lo más pronto posible, resultando de gran interés la participación de las escuelas infantiles, primero porque cuanto más pequeño es el niño, la madre es más receptiva a una educación sanitaria y, segundo, porque los hábitos alimentarios establecidos durante la primera infancia van a ser más difíciles de modificar en edades posteriores y por la influencia que ejercen los compañeros en dicho aprendizaje.

- Es aconsejable enseñarles, dependiendo de su nivel cognitivo, los efectos que a corto y largo plazo se derivan de una dieta saludable y de la adquisición de las habilidades para modificarla.

- El menú debe ser variado y equilibrado no sólo en la cantidad sino en la calidad de los componentes y que aporte, complementando la dieta familiar, las sustancias nutritivas que el niño necesita para un óptimo desarrollo y estado de salud; es conveniente que el menú escolar se acompañe de recomendación de cena.

- No hay que olvidar el ambiente físico; debe ser el adecuado, que el niño pueda comer sin ruido, sin prisas y con una presentación agradable ya que es importante el papel placentero que desempeña la alimentación.

- La colaboración y coordinación de las familias, comunidad educativa y personal del *catering* son fundamentales para conseguir el buen funcionamiento de este programa. El resultado sería más exitoso si se reforzara con la industria alimentaria y las autoridades sanitarias.

- La inclusión en los menús escolares de platos típicos de otras comunidades autónomas y países sirve para au-

mentar la variación, la cultura gastronómica y la integración intercultural.

- El papel preventivo de la dieta se potencia si se acompaña de una actividad física o deportiva regular.

- El Servicio de Salud del Ayuntamiento está haciendo un enorme esfuerzo para promocionar la salud de la población infanto-juvenil por ser la institución más idónea para coordinar los recursos a ellos destinados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serra Majem LL, Aranceta Bartrina, et al. Objetivos nutricionales para la población española. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. En: SENC. Guías alimentarias para la población española. Recomendaciones para una dieta saludable. Madrid: IM & C-SENC, 2001. p. 345-51.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arterioesclerosis. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Rev Esp Salud Pública 2000; 74: 215-53.
3. Organización Mundial de la Salud. Salud 21. Salud para todos en el siglo XXI. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1999.
4. Informe de la Unión Internacional de Promoción de la Salud y Educación para la Salud para la Comisión Europea. La Evidencia de la Eficacia de la Promoción de la Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000.
5. Tojo R, Leis R, Vázquez-Donsión M. Obesidad y sus comorbilidades. El estudio GALINUT. An Esp Pediatr 1999; 129: 93-4.
6. Dietz WH. Overweight and precursors of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Editorial. J Pediatr 2001; 138: 453-4.
7. Guo SP, Chumba WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. Am J Clin Nutr 1999; 70 (Suppl.): 1455-48.
8. Must A, Strauss RS. Risks and consequences of childhood and adolescents obesity. Int J Obes 1999; 23 (Suppl.): 2-11.
9. Freedman DS, et al. The relation of overweight to cardiovascular risks factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics 1999; 103: 1175-82.
10. Serdula MK, Ivery D, Coate RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. Prev Med 1993; 22: 167-77.
11. Pérez Blasco E, González Rodríguez G, Fernández Pinilla C, Martell Claros N. Distribución de la Presión Arterial en la primera infancia. Hipertensión 1995; 12: 40-1.
12. Siervogel RM, Roche AF, Guo S, Mukherje ED, Chumlea WC. Patterns of change in weight/stature² from 2 to 18 years: findings from long-term serial data for children in the Fles Longitudinal Growth Study. Int J Obes 1991; 15: 479-85.
13. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. N Engl J Med 1992; 327: 1350-135.
14. Rodríguez Artalejo F, Banegas Banegas JR, Oya Otero M. Dieta y enfermedad cardiovascular. Med Clin (Barc) 2002; 119(5): 180-8.

15. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360: 861-68.
16. Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. *Lancet* 1994; 344: 169-71.
17. Rey J, Bresson JL, Abadie V. La nutrition, un modèle d'interaction entre les facteurs génétiques et les facteurs d'environnement. *Arch Pediatr* 1994; 1: 5-10.
18. Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis? *Acta Pediatr Esp* 2001; 59: 573-80.
19. Serra Majem LI, Aranceta Bartrina J. Desayuno y equilibrio alimentario. Estudio enKid. Barcelona: Masson, 2000.
20. Rodríguez Artalejo F, Garcés C, Gorgojo L, López García E, Martín-Moreno JM, Benavente M, et al. Dietary patterns among children aged 6-7 y in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 141-48.
21. López Nomdedeu C. Educación nutricional de niños/as y adolescentes. En: Serra LI, Aranceta J, eds. Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid. Barcelona: Masson, 2002. p. 61-8.
22. Martínez Zamora M, Gil Miguel A, Rey Calero J. Tendencia de las variables antropométricas en población escolar de Torrejón de Ardoz entre 1983 y 1993. *Pediatría* 1998; 18: 20-6.
23. Serra Majem LI, Ribas L, Aranceta J. Epidemiología de la obesidad en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid. Serra LI, Aranceta J. Barcelona: Masson, 2001. p. 81-108.
24. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. Orden 917/2002, de 14 de marzo, de la Consejería de Educación, por la que se regulan los comedores colectivos escolares en los centros docentes públicos no universitarios de la Comunidad de Madrid. BOCAM nº 77, de 2 de abril de 2002.
25. Martín E, Prieto MT, Arija V. et al. Desarrollo del gusto alimentario y su influencia sobre el estado nutricional. Estudio longitudinal durante la pubertad. Barcelona. Societat Catalana de Pediatría, 1991.
26. Pérez Blasco E, Martínez Zamora M. Comedores escolares: instrumento de formación. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56(6): 459-65.
27. Maldonado R, Villalbí JR. Educación nutricional y comedor escolar. ¿Concordancia o discrepancia? *An Esp Pediatr* 1995; 42(2): 100-14.
28. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Valoración Nutricional del menú ofertado en los comedores escolares de centros docentes que imparten enseñanza primaria en la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Comunidad de Madrid, 2001; 7: nº 12.
29. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez C. Diferencias y desigualdades en salud en España. Madrid: Díaz de Santos, 1994.
30. James WP, Nelson M, Ralph A, Leather S. Socio-economic determinants of health. The contribution of nutrition to inequalities in health. *BMJ* 1997; 314: 1545-9.
31. Gutiérrez-Fisac JL, Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Socio-economic status is the main determinant geographical variations in body mass index and obesity in Spain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 342-7.
32. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. The North Karelia Project: 20 year results and experiences. Helsinki: National Institute of Public Health, 1995.
33. Maccoby N, Farquhar JW, Wood PD, Alexander J. Reducing the risk of cardiovascular disease: effects of a community based campaign on knowledge and behaviour. *J Comm Health* 1977; 3: 100-14.
34. The Multiple Risk Factor Intervention trial research Group. Mortality rates after 10.5 years for participants in the Multiple Risk Intervention Trial. Findings relates to a priori hypothesis of the trial. *JAMA* 1990; 263: 1795-801.
35. Hjermmann I, Byre KV, Hølem I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. *Lancet* 1991; ii: 1303-10.
36. Parcel GS, Simons Morton B, O Hara NM, Baranowski T, Wilson B. School promotion of healthful diet and physical activity: impact on learning outcomes and self reported behaviour. *Health Educ Q* 1989; 16: 181-99.
37. Lytle LA, Stone EJ, Nichaman MZ, Perry CL, Montgomery DH, Nicklas TA, et al. Changes in nutrient intakes of elementary school children following a school based intervention. Results from the CATH Study. *Prev Med* 1996; 25: 465-77.
38. Walter HJ, Hofman A, Vaughan RD, Wynder EL. Modification of risk factors for coronary Herat disease. Five year results of a school based intervention trial. *N Engl J Med* 1988; 28: 1093-100.
39. Johnson CC, Nickias TA, Arbeit ML, Harsha DW, Mott DS, Hunter SM, et al. Cardiovascular intervention for high risk families: the Heart Smart Program. *South Med J* 1991; 84: 1305-12.
40. Serra Majem LI, Ribas Barba L, García Closas R, Pérez Rodrigo C, Peña Quintana L, Aranceta Bartrina J. Hábitos alimentarios y consumo de alimentos en la población infanto-juvenil española (1998-2000): variables socioeconómicas y geográficas. En: Serra LI, Aranceta J, eds. Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid. Barcelona: Masson 2002. p. 13-28.

Furosemida: una opción terapéutica en la exacerbación del asma bronquial

C. Coronel Carvajal

Especialistas I Grado Pediatría

RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica pulmonar que cursa con períodos de exacerbación. Se realizó una investigación explicativa y experimental en una muestra de 80 pacientes asmáticos menores de 15 años, en el Servicio de Pediatría del Hospital Docente General "Armando E. Cardoso" de Guáimaro, Camagüey, en el período comprendido entre enero del 2001 y septiembre del 2002, con el objetivo de evaluar la efectividad de la furosemida como broncodilatador en el tratamiento de las exacerbaciones del asma bronquial en sustitución de los beta dos agonistas. Los pacientes incluidos en la investigación recibieron la furosemida por nebulización a 20 mg diluidos en 2 ml de cloruro de sodio al 0,9% cada 6 horas. Las variables estudiadas fueron: grupo de edad, tipo de crisis, de reacción asmática y efectos adversos.

Los resultados encontrados: la efectividad fue superior al 80% en los tres grupos de edades. En el 87,3% de los pacientes con crisis leve y en el 70,6% con moderada fue efectiva la furosemida inhalada. En el 84,6% de las reacciones asmáticas tempranas y en el 83,3% de las tardías resultó efectiva la furosemida inhalada. El único efecto adverso encontrado fue el aumento de la diuresis en el 52,5% de los pacientes. *La furosemida inhalada es una opción efectiva en el tratamiento de las exacerbaciones de asma bronquial en sustitución de los beta-agonistas.*

Palabras clave: Asma; Reacciones adversas; Tratamiento.

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that occurs with periods of exacerbations. An explanatory

Correspondencia: Carlos Coronel Carvajal.
Hospital Docente General "Armando Cardoso"
Carretera Central Oeste Guáimaro 72600 Camagüey. Cuba
Recibido: Octubre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(2):172-175

and experimental study in a sample of 80 children under 15 years with asthma exacerbation was performed in the General Teaching Hospital "Armando E. Cardoso", in Guáimaro, Cuba, in the period between January 2001 and September 2002, with the objective to know the effectiveness of the furosemide in the exacerbation treatment in substitution of the beta agonists. The patients included in the investigations were treated with inhaled furosemide a doses of 20 mg dilutes in 2 ml of sodium chloride 0.9% each 6 hours. The variables studied were: age, kind of crisis and asthmatic reaction and side effects.

The principal results found were: an effective higher than 80% in the three groups. The furosemide inhaled were effective in the 87.3% from the patients with mild and in the 70.6% of the moderate exacerbation.

In the 84.6% of the early asthmatic reaction and the 83.3% late asthmatic reaction were effective. The diuresis increase was the only side effects found. It was concluded that the inhaled furosemide was a effective option in exacerbation treatments in substitution of the beta-agonists.

Key words: Asthma; Side effects; Treatment.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica pulmonar asociada a una obstrucción variable y reversible al flujo aéreo, en que coexisten condiciones como: estrechamiento excesivo de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, hipersecreción de las glándulas mucosas, infiltrado inflamatorio y cierto grado de daño epitelial y microvascular. Estos cambios anatomopatológicos se deben al efecto de mediadores químicos sobre los receptores a nivel de las células diana⁽¹⁾.

El tratamiento farmacológico de este padecimiento se basa en dos grupos de medicamentos: los broncodilatadores, fundamentalmente drogas beta-agonistas de acción rá-

vida, y los antiinflamatorios, entre los que se encuentran los esteroides, quienes actúan en la fase inflamatoria tardía de la enfermedad de la crisis^(2,3). Estos medicamentos pueden causar peligrosos efectos adversos⁽⁴⁻⁷⁾.

El asma bronquial puede coexistir con otras enfermedades, como cardiopatías congénitas, miocardiopatías, insuficiencia cardíaca, entre otras; casos en que el tratamiento de las crisis con beta dos agonistas puede ser peligroso, ya que el aumento de la frecuencia cardíaca causado por el uso de éstos, puede descompensar la enfermedad de base y complicar la evolución de la exacerbación del asma bronquial.

Teniendo en cuenta que es imprescindible el uso de un broncodilatador en el tratamiento de las exacerbaciones de asma bronquial, y los beta-2-agonistas, los más utilizados, frecuentemente causan reacciones adversas, que pueden ser peligrosas en pacientes con otras enfermedades asociadas; y conociendo otros fármacos, como la furosemida, con propiedades broncodilatadoras, hemos decidido evaluar su efectividad como una alternativa terapéutica en sustitución de los beta-2-agonistas.

MÉTODOS

Se realizó una investigación explicativa experimental en una muestra de 80 pacientes asmáticos menores de 15 años, en el Servicio de Pediatría del Hospital Docente General "Armando E. Cardoso", de Guáimaro, Camagüey, en el período comprendido entre enero del 2001 y septiembre del 2002, con el objetivo de evaluar la efectividad de la furosemida como broncodilatador en el tratamiento de las exacerbaciones del asma bronquial en sustitución de los beta-2-agonistas.

El grupo estudiado recibió la furosemida por nebulizaciones a 20 mg diluidos en 2 ml de cloruro de sodio al 0,9% cada 6 horas, en sustitución del salbutamol, en algunos casos solo o acompañado de las otras drogas antiasmáticas que forman parte del tratamiento actual del asma bronquial.

1. Los *pacientes incluidos* en la investigación debieron reunir los criterios siguientes:

- Pacientes diagnosticados como asmáticos anteriormente.
- Haber tenido más de tres episodios de dificultad respiratoria caracterizados por disnea sibilante reversible por acción de medicamentos antiasmáticos o episodios repetidos de tos nocturna, disnea o tos después del ejercicio.
- Presentar manifestaciones compatibles con una crisis de asma bronquial.
 - Manifestaciones de crisis leve o moderada.
 - Conformidad del tutor del paciente a participar en el estudio, previa información detallada.

2. Fueron *excluidos* aquellos pacientes que:

- No cumplieron con los criterios anteriores.

- No cumplieron el tratamiento indicado, por abandono o necesidad de cambio por evolución desfavorable.

- Manifestaciones de crisis severa.

La respuesta al tratamiento fue evaluada por un especialista en pediatría (autor) a través de una ficha de seguimiento confeccionada para la investigación que incluyeron las variables:

- *Edad*. Se expresó en años y por grupos etarios.

- *Tipo de crisis*. Se clasificó en:

- Leve: tos frecuente, escasa sibilancia.
- Moderada: tos frecuente, abundantes sibilancias, polipnea, agitación.
- Severa: tos continua, sibilancias generalizadas, pulso paradójico, marcada dificultad para respirar, cianosis, postración, agitación o depresión.

- *Tipo de reacción asmática*. Se clasificó en:

- Reacción asmática *inmediata*: obstrucción de la vía aérea que aparece a los pocos minutos después del contacto con el agente desencadenante, no se acompaña de pródromos, es de intensidad leve.
- Reacción asmática *tardía*: la obstrucción de la vía aérea aparece pasadas las cuatro horas de haber contacto con el agente precipitante, hay pródromos, es de moderada a severa intensidad.

- Efectos adversos.

Los resultados se analizaron por el método cuantitativo del porcentaje y se expusieron en tablas.

RESULTADO

En la tabla 1 se aprecia que la efectividad fue superior al 80% en los tres grupos de edades analizados.

En el 87,3% de los pacientes con crisis leve y en el 70,6% con moderada fue efectiva la furosemida inhalada (Tabla 2).

En la tabla 3 se aprecia que en el 84,6% de las reacciones asmáticas tempranas y en el 83,3% de las tardías resultó efectiva la furosemida inhalada.

El único efecto adverso encontrado fue el aumento de la diuresis en el 52,5% de los pacientes.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la exacerbación del asma bronquial requiere de fármacos que actúen rápidamente sobre el broncoespasmo, como las amina-simpaticomiméticas con acción beta-2 específica, que causan alivio inmediato, y con otros beneficios en el tratamiento del asma como el aumento de la actividad mucociliar y cierto efecto inhibitorio de la liberación de los mediadores⁽¹⁻³⁾.

El inconveniente está en los efectos indeseables (similares para todos los preparados con acción beta-2, independientemente de su vida media), entre los que sobresalen el aumento de la frecuencia cardíaca, la posibilidad de crear tolerancia o subsensibilidad por uso prolongado, por lo que debe indicarse sólo para resolver la exacerbación y no en forma de

TABLA 1. Efectividad por grupos de edades.

Grupo de edad	Efectivo		No efectivo		Total #
	#	%	#	%	
Menos de 5 años	27	81,8	6	18,2	33
Entre 6-10 años	24	82,7	5	17,3	29
Entre 11-15 años	16	88,9	2	11,1	18
Total	67	83,75	13	16,25	80

Fuente: ficha de seguimiento.

TABLA 2. Efectividad según tipo de crisis.

Tipo de crisis	Efectivo		No efectivo		Total #
	#	%	#	%	
Leve	55	87,3	8	12,7	63
Moderada	12	70,6	5	19,4	17
Total	67	83,75	13	16,25	80

Fuente: ficha de seguimiento.

TABLA 3. Efectividad según tipo de reacción asmática.

Reacción asmática	Efectivo		No efectivo		Total #
	#	%	#	%	
Temprana	22	84,6	4	15,4	26
Tardía	45	83,3	9	16,7	54
Total	67	83,75	13	16,25	80

Fuente: ficha de seguimiento.

sostén o preventivo, el daño funcional de los linfocitos y el incremento de la mortalidad por uso indiscriminado^(4,6).

El aumento de la frecuencia cardíaca es la reacción adversa más frecuente, generalmente transitoria, y cede espontáneamente; en pacientes sin otra enfermedad asociada ésta no genera mayores problemas, pero en pacientes con cierto grado de insuficiencia cardíaca o en ciertas cardiopatías congénitas o adquiridas, el aumento de la frecuencia cardíaca puede empeorar la hipoxemia y complicar la evolución de la enfermedad. En estos casos es necesario un medicamento con acción broncodilatadora, que no modifique la frecuencia cardíaca, y estudios recientes han comunicado que la furosemida, un diurético de asa, tiene propiedades broncodilatadoras.

En nuestra investigación se encontró que la furosemida inhalada fue efectiva en el 84,6% de los pacientes tratados con reacción asmática precoz, evento en que predomina el broncoespasmo. Este resultado coincide con otros aspectos que señalan que la inhalación de este diurético inhibe el estrechamiento de la vía aérea y mejora las pruebas de función pulmonar sin afectar a la actividad mucociliar^(8,9).

Estudios comparados con broncodilatadores como el salbutamol y salbutamol^(8,10-12), y la capacidad de atenuar los efectos broncoconstrictores inducidos por diversos agentes como el propranolol⁽¹³⁾, agua destilada^(14,15), metabisulfito de sodio^(16,17), bradiquinas⁽¹⁸⁾ y el adenosín monofosfato⁽¹⁹⁾ son otras pruebas que ponen de manifiesto el efecto broncodilatador de este fármaco, que se ha relacionado con la capacidad de interferir en la activación de la neurotransmisión⁽²⁰⁾.

Se utilizó unido a la teofilina endovenosa y en el asma severa que no ha respondido a la terapia convencional con buenos resultados^(21,22).

También la furosemida ha sido comparada con esteroides como la hidrocortisona, señalándose que, al igual que éstos, disminuye los niveles de interleuquinas 6, 8 y de TNF (factor de necrosis tumoral); esta propiedad de disminuir los niveles de citoquinas le confiere acción antiinflamatoria, que se ha relacionado con la actividad inmunosupresora sobre monocitos debido a un efecto citotóxico directo y a la inhibición en la producción y liberación de mediadores químicos^(10,23,24), y es la que justifica la mejoría de los pacientes con reacción asmática tardía, ya que en este tipo de reacción asmática hay un predominio del componente inflamatorio.

Se ha demostrado su actividad antiinflamatoria en estudios en que ha sido comparada con antiinflamatorios tópicos (cromonas) como el nedocromil sódico y el cromoglicato disódico, y se han encontrado efectos protectores similares en el asma por ejercicios y alérgenos^(14,16,23,25,26).

Se considera segura por los escasos efectos adversos encontrados, menos que los producidos por los agonistas beta-2 (β -2)^(21,26); los señalados son pérdida de peso, disminución del pulso e incremento de la diuresis^(10-12,14); sólo este último fue el encontrado en el 52,5% de los pacientes y que favorece la evolución del paciente asmático, en quienes se ha encontrado una liberación inadecuada de la hormona antidiurética (ADH), responsable en ocasiones de la evolución desfavorable de la crisis de asma bronquial. La vía inhalada fue la utilizada en el estudio y ha sido la más usada en la mayoría de los estudios^(8-11,14,16,23-26) y las dosis señaladas por los autores son 20^(21,22); ésta fue la indicada a los 80 pacientes incluidos en el estudio, 28⁽²⁷⁾, 30⁽¹⁴⁾, 40 mg⁽⁹⁾, 1 mg/kg⁽⁸⁾ y 20 mg/m² s.c.⁽²⁶⁾ por dosis en todos los casos, alcanzando en adultos hasta los 100 mg⁽¹¹⁾.

La efectividad encontrada en los dos tipos de reacción asmática (precoz y tardía) y las escasas reacciones adversas son propiedades que favorecen su utilidad y le conceden un espectro más amplio que los beta-2-agonistas.

Los resultados de esta investigación nos permiten designar a la furosemida como una alternativa terapéutica de las exacerbaciones de asma bronquial en pacientes con limitación para el uso de los broncodilatadores beta-2-agonistas en que el aumento de la frecuencia cardíaca pueda empeorar la evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez R, Álvarez R, Fernández E, Rodríguez F. Mediadores inflamatorios en el asma. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1995; 11(2): 1681-71.
2. Sienra JJ, Baeza MA, Serrano A. Tratamiento del asma. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52 (7): 443-50.
3. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (MD). National Asthma Education and Prevention Program. National Institutes of Health, 1997. Report No: NHI-97-4051.
4. Álvarez R. Beta-agonistas y asma. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1994; 10(4): 405-6.
5. Álvarez R. Beta-2-agonistas y linfocitos. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1994; 10(4): 403-4.
6. Álvarez R, Álvarez R, Álvarez M. Broncodilatadores en el tratamiento del asma crónica. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1995;11(4): 375-7.
7. Shapiro GG. Steroids and asthma. *Pediatr* 1995; 96(2): 347-8.
8. Chin T, Franchi L, Nusbaum E. Reversal of bronchial obstruction in children with mild stable asthma by aerosolized furosemide. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18(2): 93-8.
9. Hassani A, Pavía D, Spiteri MA, Yeo CT, Agnew JE, Clark UK. Inhaled furosemide doesn't affect lung mucociliary clearance in healthy and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994; 7(8): 1497-500.
10. Rodríguez JC, Pino PP, Gassiot C, Páez I. Usefulness of inhaled furosemide in a bronchial asthma attack. *J Investing Allergy Clin Immunol* 1998; 8(5): 290-3.
11. Rodríguez JC, Pino PP, Gassiot C, Páez I, Fernández E. Assessment of the bronchodilatador effect of inhaled furosemide compared to salbutamol in asthmatic patients. *J Investig Allergy Clin Immunol* 1998; 8(2): 115-8.
12. Pendino JC, Nanrini LJ, Chapman KR, Sulsky A, Molfino NA. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. *J Asthma* 1998; 35(1): 89-93.
13. Myers JD, Higham MA, Shakur BH, Wickremasinghe M, Ind PW. Attenuation of propranolol induced bronchoconstriction by furosemide. *Thorax* 1997; 52(10): 861-5.
14. Siffredi M, Mastropasqua B, Peluci H, Chiesa M, Marazzini L, Foresi A. Effect of inhaled furosemide and cromoglycol on bronchoconstriction induced by ultrasonically nebulized distilled water in asthmatic subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(2): 238-43.
15. Blanco S, Robusshi M, Vaghi A, Pieroni MG, Sestini P. Protective effect of inhaled piretanide on the bronchial obstructive response to ultrasonically nebulized water. A dose response study. *Chest* 1993; 104(1): 185-8.
16. Nichol GM, Parson GH, Chung KF. Effect of metabisulphite on bronchial blood flow in conscious sheep: pharmacological modulation. *Br J Pharmacol* 1994; 111(3): 918-22.
17. Oconnor BJ, Barnes PG, Chung KF. Inhibition of sodium metabisulphite induced bronchoconstriction by furosemide in asthma: role of cicloxygenase products. *Thorax*; 307-311.
18. Rajakulasingam K, Polosa R, Church MK, Howarth PH, Holgate ST. Effect of inhaled furosemide on response of airway bradykinin and adenosine 5 monophosphate in asthma. *Thorax*; 485-491.
19. Polosa R, Rajakulasingam K, Prosperini G, Church MK, Holgate ST. Relative potencies and time course of change in adenosine 5 monophosphate airway responsiveness with inhaled furosemide and bumetanide in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92(2): 288-97.
20. Crimi N, Prosperini G, Ciamarra I, Mastruzzo C, Magri S, Polosa R, et al. Changes in neurokinin A airway responsiveness with inhaled furosemide in asthma. *Thorax*; 775-779.
21. Ono T, Kondo Y, Tanigaki T, Otha Y. Furosemide given by inhalation ameliorates acute exacerbation of asthma. *J Asthma* 1997; 34(4): 283-9.
22. Tanigaki T, Kondo Y, Hayashi Y, Kato H, Kamio K, Urano T, et al. Rapid response to inhaled furosemide in severe acute asthma with hypercapnia. *Respiration* 1997; 64(1): 108-10.
23. Yuenqsriqui A, Chin TW, Nussbaum E. Immunosuppressive and cytotoxic effect of furosemide on human peripheral blood mononuclear cells. *Ann Allergy Immunol* 1999; 83(6): 559-66.
24. Echazarreta AL, Gómez FP, Rivas J, Ascharal M, Barbera JA, Roca J et al. Effect of inhaled furosemide on platelet: activating factor challenge in mild asthma. *Eur Respir J* 1999; 4(3): 616-21.
25. Novembre E, Frongia G, Lombardi E, Veneruso G, Vieruci A. The preventive effect of nedocromil or furosemide alone or in combination on exercise induced asthma in children. *J Allergy Immunol* 1994; 94(2): 201-6.
26. Melo RE, Sole D, Napitz CK. Comparative efficacy of inhaled furosemide and disodium cromoglycate in the treatment of exerciseTMinduced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(2): 204-9.
27. Roger A, Botey J, Eneveri JI, Marin A. Prevention of exercise induced asthma in children using low doses of inhaled furosemide. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993; 3(6): 300-3.

Monitorización ambulatoria de la presión arterial en la nefropatía por reflujo

R. Pardo de la Vega, M^a.T. Pérez Menéndez, F.Á. Ordóñez Álvarez, V. Martínez Suárez, F. Santos Rodríguez, S. Málaga Guerrero

Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo

RESUMEN

Es conocida la relación entre nefropatía por reflujo (NR) y un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA). La demostración de HTA leve o alteraciones del ritmo circadiano de presión arterial (PA) que, en ocasiones, constituyen la primera manifestación de los pacientes hipertensos puede ser difícilmente objetivable mediante una medición aislada de la PA.

Objetivo. Estudiar el comportamiento de la PA en una población de pacientes con NR mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).

Pacientes y métodos. En 19 pacientes con NR se llevó a cabo MAPA durante 24 horas, con un monitor oscilométrico Spacelabs® 90207 y manguitos adecuados a su talla y edad. Los pacientes desarrollaron su actividad diaria habitual, a excepción de ejercicio físico. Se consideró período de actividad de 8 a 22 horas y período de reposo de 0 a 6 horas. Se excluyeron los pacientes cuyo porcentaje de mediciones correctas era menor del 70%. Para cada paciente se calcularon los valores medios de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en cada período. Se definió como HTA la presencia de valores de PAS o PAD por encima del percentil 95 para su sexo y edad. Para determinar la variabilidad circadiana de la PA se empleó el cociente PA actividad/PA reposo para la PAS y PAD, respectivamente. Los resultados se compararon de forma individual con estándares de MAPA en niños normotensos.

Resultados. Diecisiete mediciones fueron válidas (edad media $10,8 \pm 1,8$ años), con una PAS media de $112,12 \pm 6,74$ mm Hg y PAD media $66,76 \pm 4,87$ mm Hg. Los valores medios en la población estudiada fueron muy similares al valor medio de la población de niños normotensos. No se hallaron pacientes con HTA. No se encontraron diferencias en cuanto a la variabilidad circadiana de PAS y PAD con respecto a la población de control.

Conclusiones. Los valores medios de PA en el grupo de pacientes con NR estudiados fueron similares a los de una población control de niños normotensos, si bien la MAPA permitió identificar a aquellos sujetos con valores de PA en límites altos de la normalidad. Es importante el seguimiento continuado prolongado de estos pacientes, para detectar precozmente la presencia de HTA.

Palabras Clave: Presión arterial ambulatoria; Nefropatía por reflujo; Hipertensión arterial.

ABSTRACT

It is well-known the incidence of hypertension as a complication of reflux nephropathy. Mild hypertension or uncommon circadian blood pressure variations may be difficult to demonstrate with casual BP.

Objective. To evaluate blood pressure and to search for hypertension in a group of patients with reflux nephropathy (RN) by ambulatory blood pressure monitoring (ABP).

Patients and methods. ABP was performed in 19 patients with RN using a Spacelabs® 90207 monitor and an appropriately sized armband. Activity period was 8:00 am to 10:00 pm and resting period was midnight to 6:00 am. Those monitorings with a percentage of righteous readings minor than 70% were excluded. The mean systolic and diastolic blood pressure value for each period were calculated. Hypertension were defined as values of blood pressure higher than percentile 95 related to age and sex. The circadian varia-

Correspondencia: Rafael Pardo de la Vega.
Departamento de Pediatría.
Hospital Central de Asturias.
C/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo. Asturias.
e-mail: rparado@hcas.insalud.es
Recibido: Diciembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(2):176-180

bility was determined by the ratio between active and resting systolic and diastolic blood pressure. Results were compared to ABP values of healthy children.

Results. Seventeen ABP were validated (men age 10.8 ± 1.8 years), with a mean systolic ABP of 112.12 ± 6.74 mm Hg and a mean diastolic ABP of 66.76 ± 4.87 mm Hg. Mean values of ABP were similar to P50 value for each patient according to their sex and age. No hypertensive patients were found. Circadian variability in patients group was similar to controls.

Conclusions. Mean ABP values in our group of patients with RN was quite similar to those of healthy children. ABP allows to identify patients with high blood pressure values. It is important a long-life follow up of these patients to prevent hypertension.

Key Words: Ambulatory blood pressure; Reflux nephropathy; Hypertension.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por reflujo (NR) es un proceso de cicatrización renal secundario a un daño irreversible del parénquima renal, que tiene su génesis en la asociación de reflujo vesicoureteral (RVU) e infección del tracto urinario (ITU)⁽¹⁾. La NR es causa de insuficiencia renal terminal hasta en el 15% de los niños y adultos jóvenes que se incorporan a programas de diálisis o trasplante renal⁽²⁾. Es conocida la relación entre NR y un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial, estimándose que un 10-14% de los niños y un 30-38% de los adultos diagnosticados de NR son hipertensos⁽³⁾.

La demostración de HTA leve o de alteraciones del ritmo circadiano que, en ocasiones, constituyen la primera manifestación de los pacientes hipertensos puede ser difícilmente objetivable mediante una medición aislada de la presión arterial (PA). Frente a ella, la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) ofrece ventajas en el diagnóstico y control clínico de la HTA, derivada de las múltiples medidas de PA obtenidas automáticamente en las condiciones habituales de vida del paciente⁽⁴⁾.

La aplicación clínica de la MAPA en la edad pediátrica es relativamente reciente; sin embargo, han aparecido numerosas publicaciones relacionadas fundamentalmente con grupos de poblaciones sanas, con el fin de determinar valores normales en función de la edad, peso o talla^(5,6). Existen escasas investigaciones acerca del comportamiento de la MAPA en pacientes con NR^(7,8).

El objetivo del presente estudio ha sido estudiar el comportamiento de la PA en una población de pacientes con NR mediante MAPA y su comparación con una población de niños sanos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 19 pacientes con NR; 15 de ellos presentaban NR unilateral y función renal normal, 2 niños NR bilateral y función renal normal y 2 NR uni/bilateral y otros 2 insuficiencia renal crónica (IRC), definida como un aclaramiento de creatinina menor de $70 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Se consideró NR la presencia de áreas permanentes de hipocaptación cortical en la gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico Tc99 (DMSA). En 6 pacientes se había realizado cirugía para corrección de su RVU. A todos los pacientes y padres se les explicaron los métodos y objetivos del estudio y se solicitó su consentimiento por escrito.

Métodos

Se realizó un examen físico completo, así como determinación de talla, peso y medida de PA casual, siendo ésta la media de tres determinaciones obtenidas con un esfigmomanómetro de mercurio (Erkameter®) separadas 5 minutos y en posición de sentado. La PA sistólica se tomó coincidiendo con la fase I de Korotkoff y la PA diastólica con la fase V.

A todos los pacientes se les extrajo una muestra sanguínea para la determinación de su función renal estimada por la talla según la fórmula de Schwartz⁽⁹⁾. Asimismo, se determinó la presencia de microalbuminuria mediante nefelometría en muestra de orina de 24 horas.

La MAPA se llevó a cabo con un monitor oscilométrico Spacelabs® 90207 y un manguito adecuado a su talla y edad, de forma que cubriera el 60% del grosor del brazo y el 75% de su longitud. Los pacientes desarrollaron su actividad diaria habitual, a excepción del ejercicio físico. La cadencia de medidas de 8 a 22 horas fue de 20 minutos, y el resto de 30 minutos. Se consideró período de actividad el comprendido entre las 8 y 22 horas y período de reposo de 0 a 6 de la mañana. Se excluyeron los pacientes cuyo porcentaje de mediciones correctas era menor del 70%.

Para cada paciente se calcularon los valores medios de la presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD) en cada período, así como la carga tensional, definida como el porcentaje de medidas en cada período que superaba el percentil 95 para su sexo y edad. Se consideraron hipertensos los pacientes con valores de PA por encima del valor P95 para su sexo y edad. Para determinar la variabilidad circadiana de la PA se empleó el cociente PA actividad/ PA reposo para la PAS y PAD, respectivamente. Los resultados se compararon de forma individual con estándares de MAPA en niños normotensos de nuestro mismo medio⁽¹⁰⁾.

Los datos fueron almacenados en base de datos y procesados estadísticamente; los valores se expresaron como media \pm desviación estándar. Se realizó test de Kolmogorov-Smirnov para determinar qué variables seguían una distri-

TABLA 1. Medición de monitorización ambulatoria de presión arterial, expresada en mmHg como media \pm desviación estándar.

	Sistólica	Diastólica
Presión arterial casual	106,64 \pm 13,04	64,64 \pm 12,48
Presión media 24 horas	112,12 \pm 6,74	66,76 \pm 4,87
Presión arterial período de actividad	116,35 \pm 7,84	71,76 \pm 5,77
Presión arterial período de reposo	105,12 \pm 7,13	58,47 \pm 4,95
Carga 24 horas	16,51 \pm 18,60	20,46 \pm 15,86
Carga actividad	18,57 \pm 23,28	25,12 \pm 22,12
Carga reposo	9,82 \pm 15,32	8,7 \pm 10,94
Cociente PA actividad/ reposo	11,08 \pm 5	12,3 \pm 10

bución normal. Para comparar medias se aplicó test de ANOVA o test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Para comparar variables cualitativas se utilizó el test de X². Se estableció como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Fueron estudiados 19 pacientes, con una edad media de $10,8 \pm 1,8$ años, con ligero predominio del sexo femenino (65,3%) y una superficie corporal media de $1,14 \pm 0,38$ m². Se excluyeron 2 pacientes (uno con NR bilateral y otro con RN unilateral, ambos con función renal normal) por bajo porcentaje de medidas satisfactorias obtenidas en la MAPA.

El aclaramiento de creatinina estimado por la talla fue de $92,6 \pm 16$ ml/minuto/1,73 m², presentando dos pacientes IRC. De los 17 estudios válidos, 14 pacientes presentaban formas de RVU unilateral y sólo 3 afectación bilateral. En cuanto a la severidad del RVU, 7 pacientes eran portadores de RVU grados I-III y 10 pacientes de RVU grados IV-V. Dos pacientes presentaron microalbuminuria (un caso de NR unilateral y otro caso de IRC).

Los valores medios de la MAPA en los pacientes estudiados se muestran en la tabla 1. No hemos encontrado ningún caso de HTA. En 3 casos, el porcentaje de carga sistólica excedió del 25%, mientras que 8 casos excedieron del 25% en el caso de la carga diastólica. Ambas cargas fueron mayores en pacientes con RVU bilateral, aunque no fue estadísticamente significativo. Comparando cada valor de forma individual para su sexo y edad (24 horas, actividad y reposo) con estándares en niños normotensos (percentiles 50 y 95), no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

La variabilidad circadiana fue de $11,08 \pm 5$ mm Hg para la PAS y $12,3 \pm 10$ para la PAD, sin encontrar diferen-

TABLA 2. Comparación de resultados con estándares de MAPA ajustados a sexo y edad.

	P50	P95
PAS 24 horas	2,42 \pm 7,3	-13,9 \pm 7,2
PAS actividad	3,64 \pm 8,75	-9,5 \pm 8,64
PAS reposo	3,64 \pm 7,37	-10,5 \pm 6,83
PAD 24 horas	1,28 \pm 5,22	-7,28 \pm 6,7
PAD actividad	2,93 \pm 6,1	-10,5 \pm 6,83
PAD reposo	2,5 \pm 4,75	-9,85 \pm 5,54

Se ha establecido la diferencia entre el valor individual y el valor para su P50 o P95 según sexo y edad. Los valores expresados en la tabla corresponden a la media \pm desviación estándar para todo el grupo estudiado. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

cias con la población de referencia ($11,2 \pm 6,1$ y $12,2 \pm 5,5$ mmHg, respectivamente).

No se encontraron diferencias en los valores de MAPA antes referidos en cuanto a su distribución por sexos, grado de RVU o la presencia de microalbuminuria.

DISCUSIÓN

La cicatrización renal de la NR tiene su génesis en la asociación de RVU e ITU⁽¹⁾. La NR es la causa del fracaso renal hasta en el 15% de los niños y adultos jóvenes que se incorporan a programas de diálisis o trasplante renal⁽²⁾. Según se desprende de varios estudios, parece existir un riesgo aumentado de padecer HTA e IRC en pacientes con NR una vez pasada la infancia^(1,11), de forma que su prevalencia es mayor en la población adulta (hasta un 50%, según las series)⁽¹²⁾. La HTA afecta al menos a un 10-15% de los pacientes que presentan cicatrices renales^(13,14) y es la primera causa infantil de HTA severa. La presencia de HTA está habitualmente asociada a proteinuria e IRC, por lo que la aparición de esta complicación parece estar relacionada fundamentalmente con la severidad de la afectación renal y el tiempo de seguimiento⁽¹¹⁾. Es también importante tener en cuenta que existe también el riesgo de presentar cuadros de hipertensión maligna en pacientes con NR, especialmente en adolescentes y mujeres que toman anticonceptivos orales⁽¹⁵⁾. La incidencia es, asimismo, más alta en mujeres embarazadas, con un riesgo aumentado de muerte fetal⁽¹⁶⁾.

De lo anteriormente expuesto, se deduce la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado de la HTA en los pacientes con NR, ya que su presencia parece acelerar la progresión de la IRC⁽¹⁷⁾. En este sentido, la MAPA ofrece ventajas frente a la determinación casual de PA en el diagnóstico y control clínico de la HTA, deri-

vada de las múltiples medidas de PA obtenidas automáticamente en las condiciones habituales de vida del paciente, por lo que su uso es creciente en la población pediátrica⁽⁴⁾.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de HTA en la NR descritos hasta el momento actual son la edad adulta, sexo masculino, presencia de RVU severo bilateral y cicatrices bilaterales⁽¹⁸⁾. En nuestra serie la presencia de NR bilateral se asocia a una mayor carga sistólica y diastólica, si bien la escasez del tamaño muestral limita esta afirmación. Al contrario de la serie de Jiménez-Hereza y cols.⁽⁷⁾, no hemos podido establecer diferencias en cuanto a la distribución por sexos ni severidad del RVU.

La comparación de nuestros pacientes con valores de MAPA en una población de niños sanos no ofrece diferencias, de forma que las PA en ambos grupos son muy similares. Sí hemos encontrado, sin embargo, a pacientes que presentan valores más elevados de PA, sin llegar a identificar a ningún sujeto con HTA demostrada. Es en estos niños donde la MAPA tiene especial valor, pues detecta a aquellos que se precisan un seguimiento más riguroso y prolongado de su PA, dado que es en la época de adulto joven cuando habitualmente desarrollan la HTA. En 3 casos, el porcentaje de carga sistólica excedió del 25%, mientras que 8 casos excedieron del 25% en el caso de la carga diastólica; esto supone que estos pacientes tengan unas PAS o PAD cercanas al valor P95. En cuanto a la variabilidad circadiana, que investiga la presencia del descenso nocturno de PA, nuestros valores para PAS y PAD han sido similares a los encontrados a la mayor serie de MAPA en niños normotensos de nuestro país⁽¹⁰⁾, con lo que en nuestra muestra los pacientes presentan el descenso nocturno fisiológico de la PA, al igual que el estudio de Pomeranz y cols.⁽⁸⁾.

Los factores que tras el establecimiento de la cicatriz renal contribuyen a la aparición de HTA no son bien conocidos; se han postulado por una parte factores humorales o mecanismos de hiperfiltración⁽¹⁹⁾, que parecen relacionarse con la presencia de lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria⁽²⁰⁾. El sistema renina-angiotensina-aldosterona parece estar también implicado en la génesis de HTA, pues se ha hallado en estos pacientes una actividad aumentada de renina; sin embargo, no puede establecerse una correlación directa de sus niveles plasmáticos con los valores de PA. Se han propuesto alteraciones del transporte de sodio, con una menor actividad renal de bombas Na⁺/K⁺ ATP-asa⁽²¹⁾. Pueden existir también alteraciones vasculares del tipo de estenosis de la arteria renal que pueden conducir a HTA en niños con NR que habitualmente no presentan historia de ITU o RVU⁽²²⁾. Actualmente se investiga el papel de varias sustancias endógenas antihipertensivas de acción opuesta a la renina, como óxido nítrico⁽²³⁾, prostaglandinas⁽²⁴⁾, etc.

Podemos concluir que, en nuestra serie, los valores medios de PA se asemejaron a los de la población de niños normotensos, si bien la MAPA permitió identificar a aquellos sujetos con valores en límites altos. No hemos encontrado ningún caso de HTA, aunque se requieren estudios posteriores con un mayor tamaño muestral para una mejor interpretación de los resultados. Teniendo en cuenta que la prevalencia de la HTA en pacientes con NR es mayor en el adulto, parece aconsejable el seguimiento prolongado de estos pacientes para detectar precozmente la presencia de HTA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker GJ. Reflux nephropathy. *Aust N Z J Med* 1985; 15: 668-76.
2. Stefanidis CJ. Reflux nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl. 6): 117-9.
3. Navarro M, Espinosa L. Nefropatía por reflujo. En: Santos F, García Nieto V. *Nefrología Pediátrica*, Madrid: Ed Aula Medica, 2000. p. 221-9.
4. Lurbe E, Redon J. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: the future. *J Hypertens* 2000; 18: 1351-4.
5. Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS, Álvarez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 1994; 12: 1417-23.
6. O'Sullivan JJ, Derrick G, Griggs P, Foxall R, Aitkin M, Wren C. Ambulatory blood pressure in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1999; 80: 529-32.
7. Jiménez-Hereza JM, Heras-Gironella M, Loris-Pablo C, Garagorri-Otero J, Tardos-Solano MJ. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en un grupo de niños con nefropatía por reflujo de diferente grado. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 461-6.
8. Pomeranz A, Korzets Z, Regev A, Wolach B, Bernheim J. Is greater than normal nocturnal heart rate in children with renal scars a predictor of reflux nephropathy? *Blood Press Monit* 1998; 3: 369-72.
9. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58: 259-63.
10. Lurbe E, Redon J, Tacons J, Álvarez V. Presión arterial ambulatoria en niños normotensos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 6-10.
11. Goonasekera CD, Shah V, Wade AM, Barratt TM, Dillon MJ. 15-year follow-up of renin and blood pressure in reflux nephropathy. *Lancet* 1996; 347: 640-3.
12. Jungers P. Reflux nephropathy and pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994; 8: 425-42.
13. Bailey RR, Lynn KL, McRae CU. Unilateral reflux nephropathy and hypertension. *Contrib Nephrol* 1984; 39: 116-25.
14. Wallace DM, Rothwell DL, Williams DI. The long-term follow-up of surgically treated vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1978; 50: 479-84.

15. Ravat SH, Ravat HK, Shah MD, Pahlajani DB. Malignant hypertension due to reflux nephropathy in an adolescent (a case report). *J Postgrad Med* 1991; 37: 173-6, 176A.
16. Jungers P, Houillier P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 593-9.
17. Gusmano R, Perfumo F, Raspino M, Ginevri F, Verrina E, Ciardi MR. Natural history of reflux nephropathy in children. *Contrib Nephrol* 1988; 61: 200-9.
18. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995; 108: 142-4.
19. Arant BS, Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 491-511.
20. Hinchliffe SA, Kreczy A, Ciftci AO, Chan YF, Judd BA, Van Velzen D. Focal and segmental glomerulosclerosis in children with reflux nephropathy. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 327-38.
21. Goonasekera CD, Jardim H, Shah V, Dillon MJ. Abnormalities of erythrocyte sodium transport in reflux nephropathy. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 473-6.
22. de Jong PE, Van Bockel JH, de Zeeuw D. Unilateral renal parenchymal disease with contralateral renal artery stenosis of the fibrodysplasia type. *Ann Intern Med* 1989; 110: 437-45.
23. Tikkanen I, Fyhrquist F. Nitric oxide in hypertension and renal diseases. *Ann Med* 1995; 27: 353-7.
24. Klahr S, Purkerson ML. Eicosanoids: role in experimental renal disease. *Adv Exp Med Biol* 1989; 259: 249-74.

Mejores medicinas para los niños. Acciones reguladoras sobre los medicamentos pediátricos

Documento de consulta de la Comisión Europea

Bruselas, 28 de febrero de 2002

RESUMEN

Antes de que un adulto sea tratado con un medicamento, puede tener la certeza de que es seguro, eficaz y de alta calidad para su empleo.

Una asunción similar puede no ser necesariamente correcta en el caso de las medicinas infantiles. En efecto, se estima que más del 50% de éstas, particularmente las empleadas en medicina especializada, nunca han sido estudiadas para su empleo en niños. La ausencia de medicamentos autorizados correctamente para tratar enfermedades en niños que hayan sido analizados y evaluados es un hecho que ha preocupado desde hace tiempo. Como consecuencia de ello, las medicinas de la Unión Europea (UE) frecuentemente no proporcionan información sobre seguridad y eficacia en las poblaciones pediátricas. Todo ello conduce al empleo de productos médicos no autorizados y/o al empleo de medicinas para indicaciones no descritas en el proceso de la droga en cuestión, lo que puede generar riesgos significativos, que incluyen: ausencia de eficacia y/o efectos secundarios inesperados, con el resultado incluso de fallecimiento. Este hecho ha preocupado a reguladores, Estados miembros, miembros del Parlamento Europeo, pediatras y padres. En diciembre de 2000, el Consejo Europeo de Salud (*European Health Council*) solicitó a la Comisión Europea tomar las correspondientes medidas para remediar este problema.

Este documento esboza algunos de los elementos sugeridos para afrontar la ausencia de medicamentos convenientemente adaptados. Asimismo, examina un número de

posibilidades para incentivar la protección de la propiedad intelectual, al tiempo que propone la creación de un grupo europeo de expertos, así como una red europea de pediatras con competencia específica en la vigilancia y supervisión de ensayos apropiados en niños.

Se analizan los elementos de información y transparencia, así como la necesidad de asegurar los máximos estándares éticos como queda establecido en la directiva de la UE sobre Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practices*) cuando se efectúa cualquier ensayo en niños.

Finalmente, se analizan las fuentes de financiación para la investigación de los medicamentos en niños, que no están asociadas con ninguna protección de propiedad intelectual, explorándose algunas opiniones al respecto. Este manuscrito representa una de las primeras etapas en el cumplimiento de la obligación de la Comisión para afrontar este problema, en respuesta a una excelente reunión con los Estados miembros en el marco del Comité Farmacéutico de la Comisión (*Commission's Pharmaceutical Committee*), celebrada en noviembre de 2001.

ABSTRACT

Before an adult is treated with a drug, you can be sure that it is safe, effective and has a high quality for its use.

A similar assumption may not necessarily be correct in the case of children's medicines. In fact, it is estimated that more than 50% of them, especially those used in specialized medicine, have never been studied for their use in children. The absence of correctly authorized drugs to treat diseases in children, that have been analyzed and assessed, is a fact that has been of concern for some time. As a consequence of this, the medicines of the European Union (EU) frequently do not provide information on safety and efficacy in the pediatric populations. All of this leads to the use of non-authorized medical products and/or to the use of drugs for indications that are not described in the condition of the drug in question, which can generate significant risks,

Correspondencia: Rue de la Loi 200, B-1049
Bruxelles/Wetstraat 200, B-1049 Brussel-Belgium-Office:
AN88, 1/56 Telf.: +32 2 295 8274, switchboard 299.11.11
Fax: 295-1520. Telex: COMEU B 21877.

Dirección telegráfica: COMEUR Brussela.
e-mail: emer.cooke@cec.au.int

Recibido: 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(2):181-187

that include: absence of efficacy and/or unexpected side effects, even with the result of death. This fact has concerned the regulators, member States, members of the European Parliament, pediatrics and parents. In December 2000, the European Health Council requested the European Commission to take the corresponding measures to solve this problem.

This document outlines some of the elements suggested to face the absence of adequately adapted drugs. Furthermore, it examines a number of possibilities to encourage the protection of intellectual property, while proposing the creation of a European group of experts as well as a European network of pediatrics with specific responsibility in the control and supervision of appropriate trials in children.

An analysis is made of the elements of information and transparency as well as the need to assure the maximum ethical standards, as is established in the EU guidelines on Good Clinical Practices when any trial is performed in children.

Finally, the financial sources for the investigation of drugs in children, that are not associated with any intellectual property protection, are analyzed, examining some opinions in this regards. This manuscript represents one of the first stages in the fulfillment of the obligation of the Commission to face this problem, in response to an excellent meeting with the member States in the framework of the Commission's Pharmaceutical Committee held in November 2001.

INTRODUCCIÓN

Antes de que cualquier sujeto adulto reciba un tratamiento médico, dicha droga ha sufrido toda suerte de controles y estudios, incluyendo pruebas preclínicas y ensayos clínicos, al objeto de demostrar que es seguro, de alta calidad y eficacia para su empleo en dicha población adulta. Lo mismo puede no ser cierto en el caso de las medicinas empleadas en los niños. En efecto, se estima que el 50% o más de los medicamentos que se utilizan en la práctica clínica no han sido nunca estudiados en niños, representando éstos una población vulnerable con desarrollos fisiológico y psicológico diferentes al de los adultos.

Estas diferencias relacionadas con la edad y el desarrollo hacen que la investigación sea de particular relevancia. La ausencia de medicamentos autorizados correctamente para tratar enfermedades en niños es un hecho que ha preocupado durante algún tiempo. Este hecho es el resultado del fracaso de las compañías farmacéuticas para realizar las pruebas y ensayos necesarios para adaptar los medicamentos a las necesidades de los niños. Ello conduce al uso de productos no autorizados, al empleo de medicamentos en

indicaciones no establecidas en sus respectivos prospectos, y a riesgos de ineficacia y/o efectos secundarios y, por consiguiente, a una preocupación seria de salud pública. Este hecho ha sido analizado por reguladores, Estados miembros, miembros del Parlamento Europeo, y por pediatras. Estas preocupaciones se han expresado también a través de la adopción, el 14 de noviembre de 2000, de un Consejo de Resolución de Salud (*Health Council Resolution*) sobre los medicamentos pediátricos.

Esta resolución obligó a la Comisión a efectuar propuestas en forma de incentivos, medidas reguladoras u otros instrumentos de apoyo en relación con la investigación clínica y el desarrollo al objeto de garantizar que, tanto los nuevos medicamentos, como los ya existentes en el mercado, se encuentran completamente adaptados a las necesidades de los niños.

ANTECEDENTES

Situación actual

En la Unión Europea, la población de niños de 0-16 años representa alrededor de 75 millones de personas; es decir, un 20% o un quinto de la población total. Aunque esta población sea aparentemente amplia, la mayoría de los medicamentos todavía se encuentran básicamente adaptados para los adultos. Este hecho se complica aún más si se tiene en consideración que la población de 0-16 años puede subdividirse en grupos específicos desde neonatos a adolescentes, con características distintas de desarrollo y de conducta, lo que necesita ser tenido en consideración.

Se estima que entre el 50 y el 90% de los medicamentos, dependiendo de las áreas terapéuticas, se emplean en la infancia sin haberse evaluado nunca específicamente para su empleo en niños. Este rango reflejado por estos datos representa la diferencia entre cifras en no especialistas y especialistas, respectivamente, pudiendo también reflejar diferencias entre diferentes Estados miembros.

Reticencia de la industria y problemas derivados para los niños

Las compañías farmacéuticas han estado poco dispuestas tradicionalmente a invertir en el desarrollo de tratamientos específicos, o a adaptar medicamentos ya existentes, a las necesidades de los niños, fundamentalmente debido al hecho de que el mercado es pequeño y, por consiguiente, de menor prioridad para ellas, además de que los riesgos asociados con tratamientos pediátricos son generalmente mayores (por ejemplo: necesidad de un largo seguimiento para los efectos secundarios).

Junto a ello, los estudios clínicos específicos pueden ser difíciles de diseñar, más costosos, y el beneficio del desarrollo de productos pediátricos no se percibe que justifique el coste de los ensayos clínicos. Sin embargo, en general, se

requiere efectuar ensayos clínicos específicos en la población pediátrica, debido a las diferencias relacionadas con la edad en la manipulación del medicamento o en los efectos del mismo, lo que puede conducir a requerimiento de dosis diferentes para conseguir una eficacia adecuada o evitar efectos secundarios. Además, la industria farmacéutica tiende a no desarrollar formulaciones pediátricas específicas. Este hecho puede causar problemas, especialmente en los niños de menor edad; por ejemplo: los derivados de la dificultad para ingerir tabletas comparado con las preparaciones líquidas, o los riesgos de inhalación inadecuada. Aún más significativamente, pueden producirse errores importantes de cálculo al ajustar formulaciones del adulto al niño. Finalmente, otros problemas que se derivan de la ausencia de medicamentos adaptados apropiadamente incluyen:

1. Información inadecuada de dosificación, que conduce a un incremento de los riesgos de reacciones secundarias, incluyendo la muerte.
2. Tratamiento no eficaz por infradosificación.
3. No disponibilidad para los niños de avances terapéuticos.
4. Formulaciones impropias para niños que pueden tener una biodisponibilidad muy disminuida o inconsistente.

Actividades reguladoras previas de la UE y ejemplos internacionales

La Comisión organizó en 1997 una mesa redonda en la sede de la EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) para analizar este hecho. Una de las conclusiones en aquel momento fue que era menester fortalecer la legislación, en particular, mediante la introducción de un sistema de incentivos. En 1998 la Comisión apoyó la necesidad de que se efectuara un análisis internacional sobre la realización de ensayos clínicos en niños y una conferencia internacional (*International Conference on Harmonisation* -discusiones sobre armonización de las necesidades reguladoras entre la UE, EE.UU. y Japón-), estableciéndose unas normas que, posteriormente, fueron adoptadas como unas “pautas o guías europeas” en julio de 2000. La normativa 2001/20/EC sobre “Buena Práctica Clínica”, que también fue adoptada en abril de 2001, muestra algunas preocupaciones sobre la realización de ensayos clínicos en niños y, en particular, establece los criterios para su protección en dichos ensayos clínicos. Sin embargo, incluso aun existiendo una clara necesidad terapéutica de un medicamento, no existe en la actualidad ninguna disposición legal que obligue a realizar estos estudios si la compañía no presenta el medicamento para su uso en la población pediátrica.

Ejemplo de regulación de productos medicinales huérfanos

Existen similitudes entre la ausencia de investigación sobre medicamentos para niños y la ausencia de investigación

sobre tratamientos para enfermedades raras, lo que condujo a la Comisión a la proposición de regulación de productos medicinales huérfanos, subsiguientemente adoptada en diciembre de 1999. Por tanto, existen elementos de esta regulación que podrían ser tomados como modelo para futuras actividades.

Ejemplos internacionales

En Estados Unidos se establecieron reglas específicas para la realización de ensayos clínicos en niños, introducidas bajo la denominación de “norma pediátrica” y “exclusividad pediátrica”, adoptadas en 1998 y 1997, respectivamente. Estos elementos de legislación son complementarios.

La “norma pediátrica” permite a la *US Food and Drug Administration (FDA)* requerir a las compañías la realización de dichos estudios y/o desarrollar formulaciones pediátricas para drogas nuevas y algunas ya existentes en el mercado, si se presume que el medicamento va a ser empleado en un número sustancial de pacientes en edad pediátrica o si pudiera proporcionar un beneficio terapéutico significativo para pacientes pediátricos sobre los tratamientos ya existentes.

La “exclusividad pediátrica” proporciona un incentivo (seis meses adicionales de exclusividad o protección de patente sobre la media activa) para las compañías que realizan ensayos clínicos en niños, con independencia de los resultados de estos estudios, aunque con la condición de que dichos estudios cumplan con los criterios establecidos por la FDA para implantar normas y una “lista pediátrica”; por ejemplo, una lista de medicamentos para los que la información pediátrica adicional se espera sea beneficiosa. Tras tres años de funcionamiento, la disposición de “exclusividad pediátrica” ha sido revisada por el Congreso de los Estados Unidos.

Debido a que se ha percibido un éxito en la estimulación de nuevos estudios sobre medicamentos para tratar a niños de diferentes grupos de edad (21 cambios de etiquetado y más de 400 estudios iniciados en tres años) se ha prorrogado con ligeras modificaciones. Por el contrario, la “lista pediátrica” no se ha considerado adecuada y, por consiguiente, no se mantiene. En particular, se ha creado un fondo dedicado al estudio de medicamentos sin patente para uso en niños, con una asignación de 200 millones de dólares americanos anualmente.

OBJETIVOS DE NUEVAS INICIATIVAS REGULADORES DE LA UE SOBRE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

Los requisitos para cualquier acción reguladora europea tendente a resolver los problemas identificados incluyen la necesidad de asegurar que las medidas adoptadas beneficiarán a los niños europeos de la Comunidad. Por tanto, es necesario hacer énfasis sobre la importancia de una completa

aproximación europea, garantizando que cualquier estudio realizado en niños cumpla correctamente con los principios éticos establecidos en la normativa 2001/20/EC sobre “Buena Práctica Clínica”. Disposiciones específicas y adicionales para proteger a los niños en esta normativa incluyen la necesidad de garantizar un adecuado consentimiento informado, respetar los deseos del niño, practicar medidas para minimizar el dolor y la angustia, y que el comité ético responsable desarrolle experiencia específica en pediatría.

Pueden describirse seis grupos de objetivos:

1. *Incrementar la disponibilidad* de medicamentos autorizados, apropiadamente adaptados a las necesidades de los niños de diferentes grupos de edad mediante:

- Estimular la realización de estudios pediátricos adecuados para garantizar que los nuevos medicamentos puedan ser seguros y eficaces en los niños de los diferentes grupos de edad.

- Estimular el desarrollo de estudios pediátricos adecuados sobre los medicamentos existentes autorizados, en los casos en los que se considere una necesidad terapéutica en la población pediátrica, para poder garantizar que se encuentran correctamente adaptados a las necesidades de los niños de los diferentes grupos de edad.

- Estimular el desarrollo de formulaciones adaptadas apropiadamente.

- Facilitar la realización de estudios pediátricos apropiados, proporcionando consejo científico sobre cómo deben realizarse los estudios y/o caminos alternativos de presentación del medicamento; por ejemplo, una nueva formulación.

- Estimular la transparencia en la información sobre los medicamentos y tratamientos empleados en la actualidad en niños, mediante el establecimiento de una base de datos, incluyendo también información sobre aquellos estudios que den lugar a resultados contradictorios u otras restricciones para su empleo en niños.

- Facilitar la colaboración internacional y el intercambio de información reguladora.

2. *Asegurar la adaptación de los mecanismos de farmacovigilancia* para detectar posibles efectos a largo plazo en casos específicos. Debe considerarse si hay una necesidad de desarrollar obligaciones específicas post-autorización para medicamentos específicos a emplear en niños.

3. *Facilitar evitar estudios innecesarios* a través de la publicación de detalles de ensayos clínicos ya iniciales y mejorar el intercambio de información.

4. *Establecimiento de una lista de prioridades para la investigación* sobre productos medicinales existentes y autorizados de acuerdo con las necesidades de salud pública y que pueden incluir prioridades en diferentes clases terapéuticas.

5. *Desarrollo de investigación europea de excelencia, desarrollo y valoración de ensayos clínicos* para medicamen-

tos pediátricos, a través de la creación de un comité específico o grupo de expertos en la Agencia de Evaluación Europea del Medicamento (*European Medicines Evaluation Agency -EMA-*) y mediante la promoción y creación de una red pediátrica europea para la realización de estudios pediátricos.

6. Asegurar el cumplimiento de los *máximos criterios éticos*, como se encuentra establecido en las provisiones específicas para la protección de los niños en la reciente *normativa 2001/20/CE, sobre Buena Práctica Clínica*, como se describió anteriormente.

VÍAS A EXPLORAR O MEDIOS PROPUESTOS PARA ALCANZAR ESTOS OBJETIVOS

Se ha sugerido que podría ser necesario un nuevo grupo de disposiciones legislativas para alcanzar los objetivos planteados. En la reunión de noviembre de 2001 de los Estados miembros, tuvo lugar la organización del Comité Farmacéutico de la Comisión (*Commission's Pharmaceutical Committee*), indicándose la importancia de delinear una estructura europea, teniendo en consideración elementos de mercado y eficiencias de desarrollo.

Incentivos para la investigación

En la Unión Europea, como en los Estados Unidos, es un hecho demostrado que las “fuerzas de mercado” son inadecuadas para estimular los estudios necesarios en niños. Por consiguiente, es menester establecer un sistema de incentivos de la Comunidad, tanto para estimular los estudios apropiados en niños sobre medicamentos ya existentes en el mercado, como para garantizar nuevas aplicaciones de autorizaciones de mercado que incluyan los estudios necesarios para asegurar que están adaptados a las necesidades de los niños de los diferentes grupos de edad.

En este sentido, podrían considerarse un número de incentivos posibles. Éstos no se excluyen mutuamente:

1. Estimular la realización de estudios apropiados para los productos médicos para los que existe protección intelectual.

Esto se propone para introducir un período adicional de exclusividad en el mercado como una recompensa para efectuar uno o más estudios clínicos en niños de uno o más grupos de edad. Este período de exclusividad de mercado se aplicaría al final del período existente de patente o mediante un certificado de protección suplementario.

Hasta que este último período se haya completado, las autoridades competentes no deberían aceptar ningún tipo de solicitud para un medicamento genérico similar al producto que se trata de proteger.

Junto a ello, se podría desarrollar un mecanismo similar para el método de “solicitud escrita” en EE.UU., con el objeto de garantizar que los estudios efectuados son útiles y apropiados. Una posibilidad consistiría en solicitar a las

compañías un plan de desarrollo, siempre dirigido por un grupo de expertos de la UE antes de que se considere aceptable para efectuar estudios clínicos según la legislación vigente. Además, podría establecerse un mecanismo para predefinir los criterios que eviten estudios innecesarios.

2. Estimular la realización de estudios apropiados para los medicamentos ya existentes en el mercado para los que no existe protección intelectual.

- *Introducción de un período de protección de datos*: para la obtención de una indicación de mercado en el niño (similar a la de exclusividad) provista en las indicaciones “huérfanas” de la UE para los medicamentos huérfanos) a través de la creación de un nuevo tipo de autorización de mercado *kid*.

La protección sería válida para la combinación de sustancia activa/indicación. Para que esto funcione en la práctica, sería posible crear una nueva clase de autorización de mercado, posiblemente con un prefijo o sufijo específico; por ejemplo, “Kid-Medicamento XYZ” [*Kid-XYZ (drug)*] o “Medicamento-Paed” (*Paed-drug*). De este modo, se facilitaría la distinción con una autorización de mercado ya existente, ayudando a asegurar que los nuevos datos pediátricos estuvieran protegidos y, por consiguiente, supusiera un valor de comodidad. Todo ello sería aplicable a medicamentos en los que no exista derecho de propiedad intelectual. Además, ello permitiría a compañías farmacéuticas que no fueron las originales, la explotación de medicamentos conocidos y el desarrollo de formulaciones específicas apoyadas en estudios específicos. Únicamente la indicación pediátrica se beneficiaría de la protección de datos.

- *Creación de un mecanismo que permitiera la obtención de recursos económicos para la investigación pediátrica clínica y no clínica*: las estimaciones actuales del Instituto Nacional de la Salud (NIH) norteamericano indican que un estudio de seguridad y eficacia puede costar entre 1 y 7,5 millones de dólares, dependiendo del número de niños participantes y el tipo de medicamento empleado. Las fuentes de la industria establecen unas estimaciones superiores (entre 5 y 35 millones de dólares). Para los 400 estudios iniciados en Estados Unidos entre 1997 y 2001, esto representa un gasto a *grosso modo* de 670 millones de dólares. La nueva normativa norteamericana dispone de 200 millones de dólares anualmente. En Europa, sobre la estimación media de 5 millones de dólares por estudio, podrían realizarse 20 estudios anualmente por un coste de alrededor de 100 millones de dólares.

A pesar de las variaciones en estas estimaciones, la realidad es que se requiere una cantidad significativa de recursos económicos en cualquier área en la que el incentivo es pequeño para efectuar estudios y que, por tanto, es menester encontrar recursos económicos para financiar estos estudios. Una posibilidad consistiría en el empleo de los procedimientos de beneficios adicionales obtenidos mediante

la prórroga de la propiedad intelectual o mediante provisiones de exclusividad de mercado para crear una fuente económica, que podría ser empleada para realizar estudios adicionales en medicamentos ya existentes en el mercado.

- *Estudio de fuentes de recursos nacionales y comunitarias para proyectos de investigación*: en las provisiones del capítulo sobre *Strengthening the Foundations of the European Research Area*, en el texto del sexto programa marco, se efectúa mención específica a los esfuerzos para coordinar las actividades investigadoras en el área de salud, incluyendo aspectos de salud en niños. Adicionalmente, podría existir una posibilidad de efectuar ensayos clínicos en niños en el área de investigación del cáncer, o en otras áreas como la diabetes y enfermedades raras, haciendo que los ensayos incorporen algún aspecto de “genómica”.

Algunos países miembros de la CE, en particular Alemania y Reino Unido, han comenzado a efectuar inversiones para la realización de proyectos de investigación orientados según los comentarios arriba reseñados. Por ejemplo, en Alemania, existe la posibilidad de obtener financiación del Ministerio Federal de Educación e Investigación (BMBF), suficiente para poder cubrir uno o dos estudios anualmente.

Nuevas aplicaciones para autorizaciones de mercado- Estipulaciones legales para los ensayos clínicos en niños

Se ha sugerido una aproximación similar a la adoptada en el contexto de lo realizado en EE.UU. para los niños; es decir, la necesidad rutinaria de practicar estudios en poblaciones pediátricas, como parte necesaria para la autorización de mercado. Un requisito imprescindible para las correspondientes estudios debería ser el de presentar los resultados de los estudios hechos para su validación. Los posibles estudios pediátricos deberán valorarse por un grupo experto europeo, el cual determinará si los estudios son o no aceptables en principio (por ejemplo, si corresponden o no a los criterios predefinidos). Acto seguido, la realización de los estudios estará en función de la autorización de mercado adecuada. En caso de que no exista necesidad de aplicación a poblaciones pediátricas (por ejemplo: enfermedad de Alzheimer, algunas anomalías cardíacas) podría aplicarse una cláusula específica de renuncia. Naturalmente, será responsabilidad de quien solicite la realización del estudio justificar la necesidad de dicha cláusula de renuncia. En ciertos casos puede ser posible diferir la finalización de los estudios hasta después de que la aplicación para la población adulta se haya solicitado, siempre sobre la base de un plan de desarrollo y justificación adecuados proporcionados por el solicitante del estudio.

En cualquier caso, debe asegurarse el correcto cumplimiento de la normativa 2001/20/CE sobre ensayos clínicos y principios éticos.

Transparencia-Creación de una base de datos

- *Datos existentes sobre medicamentos (incluyendo el uso en niños sin figurar en el prospecto).*

Aunque los datos publicados indican que la mayoría de los medicamentos empleados para tratar poblaciones pediátricas nunca han sido estudiados en los sujetos a quienes van dirigidos, existe una cierta experiencia publicada (habitualmente mal documentada) con el empleo de algunos medicamentos en niños, en especial en el área de cuidados intensivos y tratamientos especializados. Un intento de recoger este tipo de información podría ser necesario para determinar las prioridades futuras y/o asegurar que la misma información y posibilidades de tratamiento están disponibles en la Unión Europea. Es menester indicar que, aunque no disfruten de un apoyo oficial, los “formularios pediátricos” se han unificado en varios países, como el *British Formulary on Medicines in Children* en Reino Unido y el *Vidal pédiatrique* en Francia.

Se ha sugerido que debería realizarse una base de datos central para asegurar el que esta información esté correctamente recogida y disponible. Asimismo, también debería recogerse y estar disponible la información sobre las nuevas indicaciones aprobadas y sobre los resultados negativos de ensayos.

- *Empleo de la base de datos de la normativa 2001/20/CE para la información sobre ensayos clínicos.*

Para evitar la posible repetición de estudios en niños que no añadan nada nuevo a nuestros conocimientos, deberá aplicarse siempre el artículo 11 de la normativa 2001/20/CE a la base de datos europea en el contexto de ensayos clínicos en niños. Debe desarrollarse un método para evitar este tipo de repetición antes del inicio de cualquier estudio.

Desarrollo de excelencia europea-Establecimiento de un grupo científico experto

Una de las ventajas que los Estados Unidos poseen sobre la Unión Europea en el área de los ensayos clínicos consiste en el hecho de que disponen de mecanismos de regulación a través del IND (*Investigational New Drug*) desde el momento inicial del desarrollo del producto. Esto contribuye también al desarrollo y mantenimiento de la experiencia reguladora específica. Aunque tradicionalmente la Unión Europea ha sido menos intervencionista en el diseño de ensayos clínicos, el crecimiento del “consejo científico” en el proceso de autorización en el mercado europeo y la solicitud de protocolos de asistencia en el contexto del desarrollo de medicamentos huérfanos demuestra claramente que existe un crecimiento de apoyo para la intervención reguladora de la UE desde el momento más precoz de desarrollo del producto.

Se ha propuesto la creación de un grupo experto o grupo de trabajo de la UE en la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (*Europea Medicines Evaluation*

Agency -EMA-) con responsabilidad específica en todos los aspectos relacionados con el desarrollo, disponibilidad y seguimiento de los medicamentos pediátricos.

Estimular la realización de ensayos clínicos en Europa que hayan sido aceptados internacionalmente

La exclusividad pediátrica en Estados Unidos hasta la fecha (enero de 2002) ha estimulado la realización de unos 400 estudios específicos, lo que ha proporcionado una amplia cantidad de información sobre el uso pediátrico, así como 21 cambios en prospectos. Hasta la fecha, hay una escasa evidencia de que se haya solicitado la aprobación a la Unión Europea para la realización de estos estudios y/o cambios en los prospectos de los medicamentos que ya han sido autorizados por la Unión Europea.

Si un estudio clínico se ha realizado de acuerdo con las normas aceptadas internacionalmente según las buenas prácticas clínicas estándar y, de acuerdo con las pautas sobre medicamentos en niños (ICH E11), cabe esperar que este estudio clínico debería ser aceptado con mínimos requerimientos adicionales para información. Si se considera aceptable y los estudios realizados son suficientemente sólidos, no sería éticamente justificable ni repetir dichos estudios ni requerir datos adicionales significativos.

Idealmente, cualquier estudio que se haya realizado fuera de la UE debería utilizarse para proporcionar información de interés, en especial para apoyar o contraindicar las indicaciones pediátricas de medicamentos que se encuentran en el mercado de la UE. Todo ello dependerá de los estudios remitidos como parte de una autorización de mercado, variación o solicitud de prórroga a las autoridades reguladoras de la UE. Por consiguiente, es importante disponer de un mecanismo que asegure que estos estudios se remitirán como parte de una solicitud para su autorización en la UE y se efectúen de forma armónica.

Elementos de post-autorización. Necesidad posible de seguimiento a largo plazo

Aunque existe la necesidad de comunicar los efectos secundarios de los medicamentos empleados en los tratamientos aplicados, del mismo modo que ocurre en el caso de los adultos, la realidad es que la existencia de un amplio porcentaje de medicamentos no autorizados o indicaciones no reflejadas en sus prospectos conduce, presumiblemente, a que el número de efectos secundarios sea significativamente menor al que de hecho acontece en la práctica clínica. Todo ello, combinado con el tamaño reducido de muchas poblaciones pediátricas tratadas, plantea la pregunta de si un sistema espontáneo de notificación de efectos secundarios es el único mecanismo apropiado para actuar adecuadamente sobre el riesgo de los medicamentos empleados en niños.

Debe considerarse la posibilidad de exigir estudios de farmacovigilancia de seguimiento para algunos medica-

mentos de alto riesgo. En aquellos casos en los que puedan anticiparse efectos secundarios concretos, podría exigirse la realización de estudios específicos para poder monitorizarlos convenientemente.

Una preocupación adicional en relación con los medicamentos empleados en los niños pequeños radica en su futuro desarrollo y madurez. Como con todos los medicamentos, siempre debe efectuarse un balance cuidadoso entre los beneficios y riesgos a obtener. Sin embargo, para analizarlo correctamente en el caso de los medicamentos para los niños, podemos tener la necesidad en casos específicos de monitorizar a los niños tratados a largo plazo y, en algunos casos, durante toda su vida.

Esta actitud sería inevitablemente difícil y muy costosa para las compañías que la efectúen.

Creación de una red paneuropea de excelencia clínica para la realización de estudios pediátricos

Los ensayos clínicos en niños pueden requerir experiencia específica, metodología específica y, en algunos casos, infraestructura específica. Uno de los retos para la creación de un sistema que incremente el número de ensayos clínicos para desarrollar o adaptar medicamentos para uso en niños radica en la necesidad de asegurar que estos estudios sean llevados a cabo convenientemente, con infraestructuras adecuadas y con investigadores y pediatras apropiados. En la

actualidad, ya se han desarrollado iniciativas para crear redes de pediatras en naciones europeas; por ejemplo, ya se han adoptado iniciativas en Francia, Alemania y Reino Unido, aunque aún no se ha planteado una colaboración internacional amplia. Por tanto, debe considerarse la creación de una red paneuropea que enlazaría con redes nacionales ya existentes, al objeto de construir las competencias necesarias en Europa y facilitar la cooperación, al tiempo que evitando la duplicación.

CONCLUSIÓN

Es menester adoptar con urgencia medidas similares a las efectuadas en Estados Unidos para los niños europeos. Éstas deben efectuarse de acuerdo con las especificaciones y estructura del mercado y sistema regulador farmacéutico de la Comunidad. Conseguir la combinación correcta de incentivos y obligaciones reguladoras asegurará que, tanto los medicamentos ya existentes como los nuevos, sean adecuadamente adaptados a las necesidades de las poblaciones pediátricas en la Comunidad de una forma eficaz. Todo ello conforma un reto que debe conseguirse para asegurar los tratamientos mejores y más seguros para los niños.

El objetivo de este manuscrito es el de analizar las opciones potenciales para dirigir este reto mediante una nueva legislación farmacéutica.

Bocio multinodular gigante por defecto de síntesis de tiroglobulina

S. Sadino Vallvé, D. Yeste Fernández, M. Clemente León, M. Gussinyer Canadell, A. Carrascosa Lezcano

Servicio de Endocrinología y Medicina del Adolescente. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Los defectos de la síntesis de tiroglobulina son una causa poco frecuente de hipotiroidismo congénito. El diagnóstico neonatal de esta entidad puede escapar a los programas de *screening* por la existencia de niveles normales de hormonas tiroideas y discretamente elevados de TSH. Se presenta el caso clínico de una niña que consulta a los 14 años por bocio muy voluminoso (grado 3) y disfagia a sólidos. El estudio de la función tiroidea mostró concentraciones muy bajas de tiroglobulina y de T₄, valores normales de T₃ y elevación moderada de los niveles de TSH, hipercaptación tiroidea y respuesta negativa al test de descarga de perclorato. El *screening* neonatal para hipotiroidismo congénito fue negativo. Se diagnostica a los 3 años de hipotiroidismo por bocio difuso (grado 1b). No recibió tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea por decisión familiar, siguiendo tratamiento naturalista con aminoácido l-tirosina, zinc y suplementos vitamínicos. El desarrollo pondoestatural y psicomotor fue normal.

En resumen, el desarrollo precoz de bocio en niños con *screening* neonatal normal y en estado de eutiroidismo debe hacernos sospechar la existencia de una dishormonogénesis, y entre ellas la producida por defecto de la síntesis y secreción de tiroglobulina.

Palabras Clave: Hipotiroidismo; Screening neonatal; Tiroglobulina; Bocio multinodular; Infancia.

Correspondencia: Diego Yeste Fernández.
Servicio de Endocrinología y Medicina del Adolescente.
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.
Paseo de la Vall d'Hebron 119-129.
08035 Barcelona
e-mail: dyeste@cs.vhebron.es
Recibido: Noviembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(2):188-192

ABSTRACT

Thyroglobulin synthesis defects are a rare cause of congenital hypothyroidism. In the neonatal period, this entity may slip through screening programmes owing to normal thyroid hormone levels and slightly raised TSH.

The clinical case of a 14 year old girl seen for a huge goitre (grade 3) and dysphagia to solids is presented. Thyroid function showed very low thyroglobulin, low thyroxine and normal T₃ serum concentrations. TSH values were in the upper normal range. Thyroid scan showed contrast enhancement and a negative response to the perchlorate discharge test. Neonatal screening for hypothyroidism was negative. At the age of 3 the patient was diagnosed of hypothyroidism due to a diffuse goitre (grade 1b). On the decision of the family, thyroid hormone replacement therapy was not administered. She continued with l-tyrosine aminoacid, zinc and vitamin supplements. Height, weight and psychomotor development have been normal.

In summary, the early development of goitre in children with negative neonatal screening and euthyroidism should raise the suspicion of a dishormonogenesis, particularly that produced by defect in thyroglobulin synthesis and secretion.

Key Words: Hypothyroidism; Neonatal screening; Thyroglobulin; Multinodular goitre; Childhood.

INTRODUCCIÓN

Los defectos en la síntesis y secreción de tiroglobulina son una causa poco frecuente de hipotiroidismo congénito. Se estima su incidencia en 1/40.000 recién nacidos. El diagnóstico neonatal de esta entidad puede escapar a los programas de *screening* por la existencia de un hipotiroidismo parcialmente compensado por secreción preferencial de T₃. Sin tratamiento hormonal sustitutivo estos

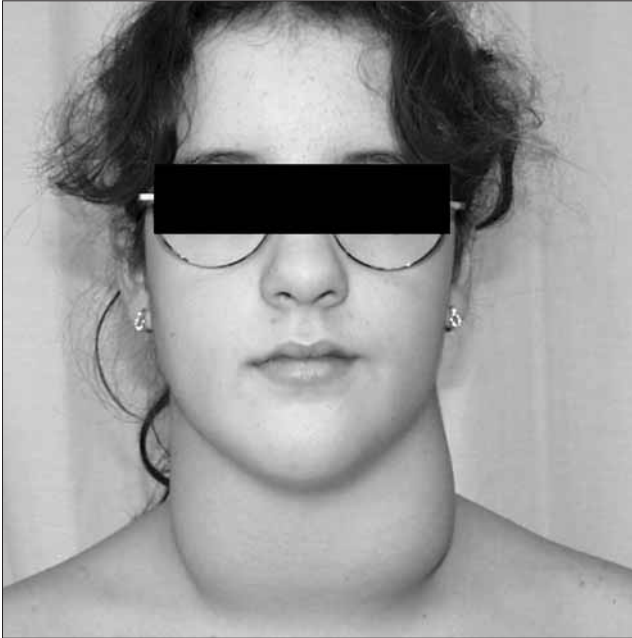


FIGURA 1. Aspecto de la paciente al diagnóstico del bocio multinodular gigante.

pacientes desarrollan durante la infancia y la adolescencia bocios voluminosos aunque clínicamente permanecen eutiroideos.

Presentamos el caso clínico de una paciente diagnosticada a la edad de 3 años de hipotiroidismo congénito, con *screening* neonatal de hipotiroidismo congénito negativo, que dejada a la evolución natural, sin efectuar tratamiento sustitutivo, desarrolla un bocio multinodular gigante.

CASO CLÍNICO

Niña de 14 años nacida de padres jóvenes, naturales de Extremadura, no consanguíneos y sin historia familiar de bocio. No se recogen antecedentes obstétrico-perinatales de interés. El *screening* neonatal para hipotiroidismo congénito es negativo. Consulta a la edad de 3 años a otro centro por presentar bocio difuso. Se diagnostica de hipotiroidismo y se recomienda tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea que nunca ha llegado a recibir. Ha seguido tratamiento por medicina naturalista, recibiendo comprimidos que contienen aminoácido l-tirosina, zinc y suplementos polivitamínicos.

Desarrollo pondoestatural y psicomotor normal. Menarquía: 13 5/12 años. En la actualidad consulta por presentar bocio muy voluminoso, disnea de esfuerzo y disfagia a sólidos.

Examen físico: peso: 68 kg (+2,4 SDS) talla: 161 cm (+0,79 SDS) IMC: 26 (+2,2SDS)

Tanner: S4 P4 A2, normocoloreada, normotensa. Se aprecia bocio voluminoso a expensas de ambos lóbulos (grado 3),

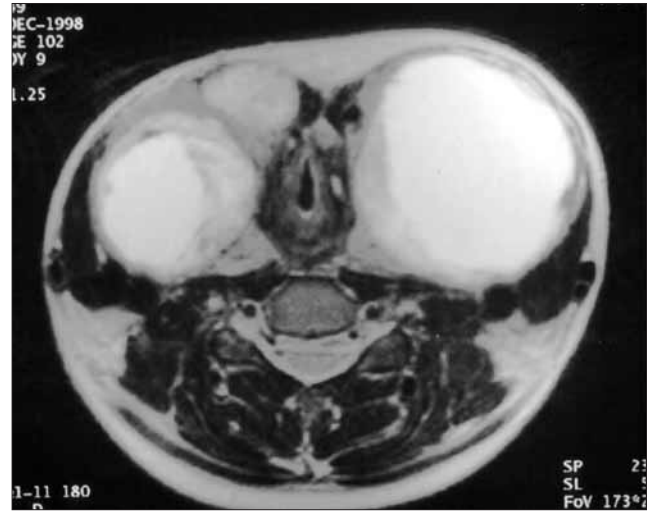


FIGURA 2. Resonancia magnética de región cervical. Presencia de múltiples quistes tiroideos de contenido líquido, vía aérea preservada.

de consistencia blanda y elástica (Fig. 1), sin otros hallazgos exploratorios a destacar.

Exploraciones complementarias: hemograma y bioquímica sanguínea: normal a excepción de colesterol: 224 mg/dl. Analítica hormonal tiroidea: TSH: 6,79 μ UI/ml (v.n.: 0,3-4,0 μ UI/L); T₄ total: 2,7 μ g/dl (v.n.: 5-12 μ g/dL); T₄ libre: 0,53 ng/dl (v.n.: 0,69-1,55 ng/dL); T₃ total: 2,30 ng/ml (v.n.: 0,6-2,0 ng/mL); proteína transportadora de tiroglobulina (TBG): 29,3 ng/ml (v.n.: 14,5-30 ng/mL) tiroglobulina: < 0,5 ng/ml (v.n.: 2-30 ng/ml). Ac antitiroglobulina y antimicrosomales: negativos. Ecografía tiroidea: se visualiza un incremento muy importante del tamaño de ambos lóbulos tiroideos, así como del istmo, con grandes colecciones quísticas de contenido coloideo y paredes calcificadas. Gammagrafía tiroidea: tiroides aumentado de tamaño con presencia de dos grandes nódulos fríos. Valores de captación yódica muy elevados (2 h: 59%, 24 h: 52,4%). Test de descarga de perclorato: negativo, siendo la descarga de 7% a la hora (v.n.: < 5-10%). Resonancia magnética cervical: aumento notable de ambos lóbulos e istmo tiroideos, de apariencia multinodular, formando quistes de gran tamaño, 7 cm el del lóbulo izquierdo y 4 cm el del lóbulo derecho (Fig. 2). La vía aérea está preservada sin evidencia de estenosis que sugiera compresión extrínseca de la misma, y sin apreciarse extensión mediastínica. Se inicia tratamiento sustitutivo con l-tiroxina a dosis de 100 μ g/día con normalización de los valores de hormonas tiroideas. Se practica tiroidectomía total. El postoperatorio transcurre sin incidencias.

Anatomía patológica pieza operatoria: glándula tiroidea de 325 gramos con superficie externa multilobulada. Al corte múltiples nódulos con extensas áreas quísticas. En los

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis tiroideas (modificado de referencia 3).

Anormalidad	Prevalencia	Bocio	T4	TSH	Tg	Captación I ¹²³	Test descarga perclorato	Anomalía molecular
Defecto de respuesta o insensibilidad a la TSH	Rara	No	↓	↑	↓	Disminuida o nula	-	Mutación gen del receptor de TSH
Defectos de captación y transporte de yodo	Rara	Sí	↓	↑	↑	Disminuida o nula, en glándula salival cociente saliva/suero < 10 (normal >20)	-	Mutación gen de proteína NIS (I/Na symporter)
Defecto de la organificación del yodo	1/40.000	Sí	↓	↑	↑	Aumentada	Positivo	Mutación gen de TPO, generación defectuosa H ₂ O ₂
Defecto de síntesis y secreción de Tg	1/40.000	Sí	↓	↑	↓o↑	Aumentada	Negativo	Mutación gen de la Tg
Defecto de yodotirosina deyodasa	Rara	Sí	↓	↑	↑	Aumentada	Negativo	Presumible mutación gen yodotirosina deyodasa

nódulos folículos de tamaños variables, muchos de ellos quistificados o con zonas de fibrosis colágena densa.

Microscopia: escasez pronunciada de coloide tiroideo. Grandes espacios foliculares alineados por células cuboides con frecuentes atipias celulares (indicativas de la ausencia de tiroglobulina y de la estimulación crónica por TSH).

DISCUSIÓN

La escasa expresividad clínica de los estados de hipotiroidismo congénito durante los primeros meses de vida, a excepción del cuadro clásico del cretinismo congénito, junto a la evidencia de que el diagnóstico y tratamiento precoces del hipotiroidismo evitan el retraso mental, impulsaron el desarrollo de los programas de detección precoz, sistemática y universal del hipotiroidismo congénito.

Esta metodología se basa en la medición de la concentración de TSH en sangre total obtenida del talón de los recién nacidos a las 48-72 h de vida postnatal, habiéndose establecido el nivel de corte en 10 µUI/ml⁽¹⁾. No obstante, algunos trastornos de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas pueden escapar a estos programas de *screening*.

El hipotiroidismo congénito primario permanente, cuya causa radica en la propia glándula tiroidea, se clasifica en dos grandes grupos etiológicos: las disgenesias tiroideas y las dishormonogénesis tiroideas. Las disgenesias tiroideas constituyen la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito primario permanente (80-90%), e incluyen las agenesias o atiroisias, las hipoplasias y las ectopias glandulares (las más frecuentes). Las dishormonogénesis tiroideas constituyen un grupo heterogéneo de errores congéni-

tos que son el resultado del bloqueo total o parcial de cualquiera de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas⁽²⁾, que van desde los defectos en la captación del yodo circulante por la célula folicular, hasta trastornos en la oxidación del yodo por la actividad de las tiroperoxidasas, en la síntesis de la tiroglobulina, en la formación de yodotirosinas (MIT y DIT), en su acoplamiento para formar T₄ y T₃, y en su posterior liberación por proteólisis a la circulación sanguínea. La expresión clínica de estos defectos es muy variable. En la mayoría de los casos puede detectarse como bocio congénito al nacimiento, aunque en algunos pacientes el desarrollo de bocio es de aparición más tardía⁽³⁾. Las dos causas más comunes de dishormonogénesis son el defecto de organificación del yodo y el defecto de síntesis y secreción de tiroglobulina⁽⁴⁾. En estos defectos los niveles de hormonas tiroideas pueden ser normales o estar disminuidos, aunque invariablemente los valores de TSH se sitúan en el límite superior del nivel de corte del *screening*⁽⁵⁾. En la tabla 1 se muestra el diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis tiroideas.

El primer estudio a realizar ante la sospecha de una dishormonogénesis tiroidea es la captación de I¹²³. En condiciones normales a las 24 horas se capta el 15-30% del trazador, a las 6 horas el 50% de la captación de las 24 horas y a las 2 horas el 25% de la captación de las 24 horas. Esta captación se encuentra disminuida en la insensibilidad a la TSH y en los defectos de captación-transporte del yodo y está normal o aumentada en los trastornos de organificación, en la síntesis y secreción de tiroglobulina y en el déficit de la actividad de yodotirosina desyodasa⁽²⁾.

El diagnóstico de insensibilidad a la TSH se basa en el hallazgo ecográfico de un tiroides normal o atrófico, con captación gammagráfica disminuida y valores plasmáticos de TSH elevados y normales o descendidos de tiroglobulina. En los defectos de captación-transporte de yodo la tiroglobulina se halla elevada. Este dato, junto con la disociación entre la gammagrafía que no detecta tiroides y la ecografía que pone de relieve la existencia de un tiroides normosituado, hacen sospechar su diagnóstico. Característicamente en este trastorno, hay una disminución del cociente saliva/suero de yodo inferior a 10 (normal superior a 20)⁽²⁾.

En los defectos de organificación del yodo, la captación del yodo por el tirocito es normal, pero es incapaz de unirlo a la tiroglobulina, situación que determina las concentraciones muy elevadas de yodo intraglandular. El uso de inhibidores competitivos del transporte activo de yodo como el perclorato permite identificar la salida del yodo intratiroides a la circulación sanguínea⁽²⁾.

La prueba consiste en la administración de Tc⁹⁹ o I¹²³ y administración de perclorato potásico 1-2 h después⁽⁶⁾. Se considera normal o negativa cuando la descarga es inferior al 5-10% a la hora y positiva cuando la descarga de yodo es superior al 60-70% al cabo de una hora. La positividad del test orienta el diagnóstico hacia un defecto en la organificación del yodo, en el que las concentraciones de tiroglobulina están aumentadas.

En el defecto de la síntesis y secreción de tiroglobulina la captación de I¹²³ está aumentada. El test de descarga con perclorato es negativo y los niveles de tiroglobulina son bajos (déficit cuantitativo de síntesis) aunque algunos pacientes presentan concentraciones normales o aumentadas (déficit cualitativo).

Por último, en el déficit de yodotirosina de yodasa la clave diagnóstica consiste en demostrar la pérdida aumentada de yodo por orina, en cuyo caso las concentraciones de DIT (diyodotirosina marcada) en orina y en suero están elevadas, mientras que el nivel sérico de tiroglobulina está aumentado⁽²⁾.

El estudio de la función tiroidea de nuestra paciente, con unas concentraciones muy bajas de tiroglobulina y de T₄, normalidad de los valores de T₃, elevación moderada de los niveles de TSH, hipercaptación tiroidea y una respuesta negativa al test de descarga del perclorato nos hicieron sospechar la existencia de un defecto de la síntesis de tiroglobulina como causa del bocio.

La tiroglobulina es una glucoproteína de elevado peso molecular (660 kDa) sintetizada y secretada específicamente por el tirocito hacia la luz folicular donde es almacenada en el coloide. Funciona como matriz para la síntesis de T₃ y T₄, y sirve como depósito de la forma inactiva de hormona tiroidea y yodo. Está codificada por un gen de gran extensión (300 kb aproximadamente) localizado en el cromosoma 8q24, cuya expresión y transcripción están reguladas por la TSH⁽⁵⁾.

La tiroglobulina se organiza en forma de homodímero y para alcanzar su estado funcional precisa de las actividades de glucosilación, fosforilación y sulfatación. Estas modificaciones postranscripcionales que tienen lugar en el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi de la célula tiroidea están catalizadas por distintas chaperonas (proteínas de membrana localizadas en el retículo endoplásmico) que actúan secuencialmente en el proceso de maduración de la tiroglobulina⁽²⁾.

La síntesis de las hormonas tiroideas precisa de un proceso metabólico complejo que depende de la integridad de la estructura de la tiroglobulina, facilitando el eficiente acoplamiento de los precursores hormonales MIT y DIT para formar T₃ y T₄. También puede actuar como depósito de yodo y de hormonas tiroideas, permitiendo su liberación a la sangre a un ritmo variable en función de las necesidades. Esta capacidad reguladora de la tiroglobulina permite al organismo, que es habitualmente deficitario en yodo, adaptarse a las fluctuaciones en el aporte del mismo⁽⁵⁾.

Hasta la actualidad han sido descritas diversas mutaciones del gen que codifica para la tiroglobulina, como deleciones del exón 4 que codifica el ARN_m de la tiroglobulina; sustitución de glutamina por histidina en el exón 10 del gen de la Tg; expresión reducida del factor de transcripción específico del tiroides (TTF-1) que determina una disminución de la secreción de Tg y alteraciones del transporte de la tiroglobulina en el retículo endoplásmico rugoso, entre otros⁽²⁾. La mayoría de estas anomalías son de herencia autosómica recesiva, registrando una alta prevalencia de consanguinidad en las familias afectas. Predominan las alteraciones cuantitativas sobre las cualitativas.

Clínicamente, los defectos de la síntesis y secreción de tiroglobulina pueden manifestarse como un bocio congénito e hipotiroidismo o menos frecuentemente como un bocio de presentación postnatal tardía, pudiendo hacerse más evidente en la pubertad por el incremento fisiológico de las demandas de hormonas tiroideas en esta fase de la vida. Las concentraciones de TSH se encuentran moderadamente elevadas y los niveles de T₄ en el límite bajo de la normalidad. Los niveles de T₃ séricos están dentro de límites normales, debido a que la exigua cantidad de tiroglobulina disponible facilita la hidrólisis de la T₃ fijada a su estructura, siendo ésta la causa por la que estos defectos pueden escapar al *screening* neonatal del hipotiroidismo congénito⁽⁵⁾.

La determinación plasmática de tiroglobulina está disminuida en los defectos cuantitativos y puede estar normal o incluso elevada en los cualitativos. El test de TSH bovina ayuda al diagnóstico diferencial entre ambos⁽⁵⁾. En los defectos de síntesis de tiroglobulina, la captación de I¹²³ por la glándula tiroidea está elevada indicando una activación de los mecanismos de concentración del yodo, probablemente debido a una estimulación crónica de la TSH. El test de descarga con perclorato es negativo (<15% del yodo atrapado tras la ad-

ministración de perclorato potásico vía oral), mientras que la ecografía y gammagrafía tiroideas muestran hallazgos similares a los del bocio multinodular o hiperplásico⁽⁵⁾.

Los pacientes con defectos en la síntesis de tiroglobulina presentan un hipotiroidismo parcialmente compensado por secreción preferencial de T₃ que mantiene los niveles de TSH en el rango alto de la normalidad, lo que determina la escasa repercusión clínica de estos defectos en el crecimiento y en el desarrollo de las capacidades cognitivas superiores de los pacientes afectados⁽⁵⁾.

El diagnóstico definitivo de estos defectos puede efectuarse en la actualidad mediante el estudio del gen que codifica la tiroglobulina^(7,8). El gran tamaño y número de exones que lo integran dificultan su estudio⁽⁹⁾. En un futuro próximo la descripción de nuevas mutaciones podrá facilitar un diagnóstico más preciso de estos pacientes.

En resumen, el hallazgo de bocio en niños con *screening* neonatal normal y en estado de eutiroidismo debe hacernos sospechar la existencia de una dishormonogénesis, y entre ellas la producida por defecto de la síntesis de tiroglobulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayayo E, Ferrández-Longás A, Labarta JI. Interpretación de las pruebas tiroideas. *A Esp Pediatr* 2002; 56: 42-52.
2. Mayayo E, Santisteban P, Vicens-Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcana A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma, 2000. p. 647-700.
3. Fisher D. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: *Pediatric Endocrinology* Sperling. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders, 1996. p. 51-69.
4. Medeiros-Neto G, Bunduki V, Tomimori E, Gomes S, Knobel M, Martin RT, et al. Diagnosis and treatment of dyshormonogenetic fetal goiter due to defective thyroglobulin synthesis. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 4239-42.
5. Medeiros-Neto G, Tagorvnik H, Vassart G. Defective thyroglobulin synthesis and secretion causing goiter and hypothyroidism. *Endocrine Rev* 1993; 14: 165-83.
6. Rodríguez Hierro F, Valls C. Aproximación al paciente pediátrico en patología tiroidea. En: Fernández García JM. *Coord. Patología Tiroidea*. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) Barcelona: J & C, 1998. p. 19-44.
7. Gillan M, Kopp P. Genetic regulation of thyroid development. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 358-63.
8. Gillan M, Kopp P. Genetics defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 364-72.
9. Mendive F, Rivolta C, Moya C, Vassart G, Tagorvnik H. Genomic organization of the human thyroglobulin gene: the complete intron-exon structure. *Eur J Endocrinol* 2001; 45: 485-6.

Curación de un síndrome PFAPA

A. Tagarro García, F. Alonso Falcón

Unidad de Inmunodeficiencias Primarias. Servicio de Medicina Pediátrica. Hospital Infantil "La Paz". Madrid

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña de 23 meses que presentaba episodios febriles con una periodicidad de 22+/-4 días. Se realiza diagnóstico diferencial entre las causas de fiebre periódica. Con el diagnóstico de síndrome PFAPA (fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis cervical), se trata con adenoide-amigdalectomía, obteniéndose un resultado excelente.

Palabras Clave: Síndrome PFAPA; Fiebre Periódica; Neutropenia Cíclica; Corticoides; Cimetidina.

ABSTRACT

We report a case of a 23-month-old girl who presented febrile episodes with a periodicity of 22+/-4 days with no clear reason. A differential diagnosis was carried out. With the diagnosis of PFAPA Syndrome (Periodic Fever, Aphthas, Pharyngitis and cervical Adenitis) she was treated with adenoide-tonsillectomy, obtaining an excellent outcome.

Key Words: PFAPA syndrome; Periodic Fever; Cyclic Neutropenia; Corticoids; Cimetidine.

INTRODUCCIÓN

Las fiebres periódicas son aquellas en que los accesos de fiebre se repiten a intervalos regulares y predecibles. Se suele reservar el término para un grupo de enfermedades en que

Correspondencia: Alfredo Tagarro García.
C/ Esteban Mora, 28, 6ºD. 28027 Madrid.
e-mail: atagarro@bsab.com /
alfredotagarro@hotmail.com
Recibido: Noviembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(2):193-195

TABLA 1. Causas de fiebre periódica.

Síndrome PFAPA
Neutropenia cíclica congénita
Fiebres periódicas hereditarias:
Síndrome hiper IgD
Fiebre hiberniana
Fiebre mediterránea familiar
Fiebre reumática
Síndrome de Behçet
Enfermedad de Still
Enfermedad de Crohn
Cáncer de colon
Artritis crónica juvenil
Lupus eritematoso sistémico

los intervalos afebriles son prolongados, de más de dos semanas de duración. Al hablar de fiebres periódicas, se enumeran habitualmente las enfermedades incluidas en la tabla 1⁽¹⁻⁴⁾.

De todas ellas sólo las dos primeras se caracterizan por presentar intervalos apiréticos claramente uniformes⁽¹⁾. Por eso el diagnóstico diferencial de este síndrome, una vez determinada la regularidad de las fiebres, se ciñe al síndrome PFAPA y a la neutropenia cíclica congénita.

El tratamiento del síndrome PFAPA es controvertido⁽³⁾. Se presenta un caso de esta enfermedad que remitió con adenoidecto-amigdalectomía.

CASO CLÍNICO

Niña de 23 meses que acude a la consulta por accesos de fiebre para descartar una inmunodeficiencia primaria. Refiere que a los 16 meses de edad comenzó con episodios de fiebre de hasta 39° C, que cede parcialmente con anti-térmicos. Los episodios febriles no se acompañan de ninguna otra sintomatología. No existe antecedente de neu-

TABLA 2. Evolución clínica y tratamiento.

Número de episodio	Intervalo con el anterior episodio	Diagnóstico	Tratamiento antibiótico
1°		Viriasis	Azitromicina
2°	24 días	Faringitis	Cefaclor
3°	19 días	Faringitis	Amoxicilina
4°	18 días	Faringitis	Amoxi-Clavulánico
5°	16 días	Viriasis	Midecamicina
6°	22 días	Fiebre sin foco	Amoxicilina
7°	26 días	Fiebre sin foco	Cefuroxima
8°	17 días	Faringoamigdalitis (cultivo positivo para <i>S. mitis</i>)	Furantoína Cefixima
9°	22 días	Faringoamigdalitis	-
10°	26 días	Fiebre sin foco	-
11°	32 días	Fiebre sin foco	-
12°	19 días	Faringoamigdalitis	-
13°	26 días	Fiebre sin foco	-

TABLA 3. Pruebas realizadas durante el episodio febril.

Hemograma: hemoglobina 12,6 g/dl, hematíes 4.750.000/mm³, hematocrito 36,5%, VCM 76,9 fl, leucocitos: 13.900/mm³, neutrófilos 9.090 (65,6%), linfocitos 3.710 (26,8%), monocitos 980 (7,1%), Eosinófilos 10 (0,1%), basófilos 60 (0,4%), plaquetas 282.000

Proteína C reactiva 69,9 mg/l

Hemocultivo: estéril

Tira reactiva de orina (Combur 9): normal

Cultivo de frotis faríngeo (en dos ocasiones): flora mixta con *Candida sp.* y flora saprófita

Urocultivo: flora mixta

TABLA 4. Estudio inmunológico.

Inmunoglobulinas: IgG 670 mg%, IgA 31 mg%, IgM 141 mg%, IgE 7 UI/ml, IgD 2,3 mg/dl

Subpoblaciones de linfocitos en sangre periférica: CD3 47%, CD4 30%, CD8 19%, CD19 46%, células NK 3%

Cultivo de linfocitos con mitógenos: respuesta proliferativa normal

Complemento: C3 126 mg%, C4 29 mg%

Anticuerpos: anti-IgA y antinucleares negativos

monías, abscesos, sepsis, ni de infecciones de repetición. Los episodios duran entre 3 y 6 días y se presentan de forma periódica aproximadamente cada tres semanas, con una media de 22 +/- 4 días (Tabla 2). El tratamiento antibiótico no modificó el curso de la enfermedad.

No existen antecedentes de viajes al extranjero, contacto con animales ni con leche o derivados sin tratamiento industrial. La paciente crece y se desarrolla con normalidad.

No hay antecedentes familiares de interés.

En la exploración física en pleno episodio febril, se observaron únicamente amígdalas hipertróficas y una adenopatía cervical derecha de 1,5 por 1,5 cm. El test rápido para detección de *S. pyogenes* fue negativo. En la revisión, tres días después, la fiebre había desaparecido y la niña estaba asintomática.

En la analítica realizada destaca leucocitosis con neutrofilia y aumento de la PCR, y en el estudio inmunológico un aumento de linfocitos B en sangre periférica que fue considerado compatible con el proceso febril (Tablas 3 y 4). Otros exámenes realizados se muestran en la tabla 5.

Se llevaron a cabo hemogramas seriados durante dos de los intervalos, incluyéndose un registro con fiebre. Se recogieron valores normales de neutrófilos (3.140, 3.050, 2.270, 11.080 -con fiebre-, 6.920, 1.490, 9.530/mm³).

Después de un seguimiento clínico durante tres meses, la paciente es adenoidecto-amigdalectomizada.

Tras la intervención, y hasta el momento actual, tres meses y medio después, la paciente no ha vuelto a presentar episodios febriles, los valores analíticos son normales y los linfocitos B han disminuido hasta valores normales.

DISCUSIÓN

Dentro de las enfermedades que cursan con fiebre prolongada, las dos que presentan intervalos apiréticos claramente uniformes son la neutropenia cíclica y el síndrome PFAPA^(5,6). La neutropenia cíclica se descartó porque el estudio de los neutrófilos durante dos intervalos apiréticos y un episodio febril fue normal⁽⁷⁻⁹⁾. Esta enfermedad se caracteriza por neutropenias periódicas que facilitan la instauración de infecciones. Éstas son las que a su vez causan la fiebre de forma regular cada 3 o 4 semanas.

La paciente parece presentar el llamado síndrome PFA-PA. Este nombre es el acrónimo de sus principales caracte-

TABLA 5. Pruebas realizadas sin fiebre.

Hemograma: leucocitos: 7.600/mm³, neutrófilos 2.160 (28,4%), linfocitos 4.510 (59,3%). Resto normal
Velocidad de sedimentación 37,0 mm/h
Bioquímica: normal
Mantoux: negativo
Estudio inmunológico: aumento discreto de linfocitos B pero menor que en el anterior estudio. Normalidad del resto de parámetros
Radiografías de tórax y de senos: normales

rísticas (*Periodic Fever, Aphthas, Pharyngitis and cervical Adenitis*). En los últimos cinco años se han publicado series que suman en total cerca de 150 casos^(2,3). El mayor de los estudios, realizado por Thomas⁽³⁾, presenta 94 casos.

Se especula con que el trastorno obedecería a una alteración en la regulación de las citoquinas⁽¹⁰⁾. Se da en niños de 3 meses a 12 años, con un pico entre los 3 y 5 años. Consiste en accesos bruscos de fiebre de hasta 40,5° C que duran aproximadamente 5 días y se resuelven espontáneamente.

Los intervalos afebriles suelen durar alrededor de 28 días. Es típico que el paciente se encuentre asintomático durante los mismos, con un desarrollo normal. Los intervalos se repiten en cada niño de manera casi exacta. Los accesos se suelen acompañar de faringoamigdalitis con cultivos negativos (72-100%), adenopatía cervical que aumenta y disminuye de tamaño en paralelo a la temperatura (88%) y aftas bucales (67-70%). Se menciona que pueden existir otras manifestaciones, como cefalea, dolor abdominal, artralgias, neuritis craneal, tos, coriza, *rash* y síntomas digestivos entre un 5 y un 65% de los casos.

El pronóstico es excelente. Suele resolverse en 4-8 años sin secuelas. En sólo dos casos se han descrito perforación intestinal, una en un paciente con anemia de Fanconi y otra en relación con dosis altas de corticoides.

El diagnóstico se realiza mediante los criterios clínicos recogidos en la tabla 6. Los antibióticos y los antitérmicos no alteran la historia natural. En nuestro caso, la paciente fue tratada en los primeros episodios con diversos antimicrobianos. Se decidió no pautar antibióticos a partir del octavo episodio (Tabla 2), decisión que no varió el curso de la enfermedad.

En cuanto al tratamiento, la prednisona elimina en cada episodio la fiebre y el resto de los síntomas (siendo las aftas las que peor responden) en el 76% de los casos, pero no evita la aparición de ulteriores episodios, y además puede acortar los intervalos. En nuestra paciente se prefirió no emplearla debido a los potenciales efectos secundarios y a los escasos beneficios.

La cimetidina (150 mg/12h) durante 6 meses es el único fármaco que ha inducido remisiones, y lo hizo en un 30%

TABLA 6. Criterios diagnósticos del síndrome PFAPA (deben cumplirse todos).

-
1. Fiebres recurrentes regulares de comienzo en pacientes menores de 5 años
 2. Síntomas constitucionales sin catarro de vías altas, y uno al menos de los siguientes signos:
Aftas bucales
Linfadenitis cervical
Faringitis
 3. Exclusión de neutropenia cíclica congénita
 4. Paciente completamente asintomático en los intervalos afebriles
 5. Crecimiento y desarrollo normales
-

de los casos. Se rechazó esta opción por presentar una tasa de curación tan baja.

En un 64% de los niños que se sometieron a una adenoidecto-amigdalectomía se eliminaron los episodios febriles, y en un 18% disminuyeron, mientras que en otro 18% no refirieron ninguna respuesta. Se acordó realizar la adenoidecto-amigdalectomía por ser la terapia más resolutive según los escasos datos existentes y la que menos efectos secundarios presenta.

El resultado obtenido ha sido completamente satisfactorio y viene a confirmar el diagnóstico. Asimismo, es congruente con los datos existentes en la bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr-Opin-Pediatr* 2000; 12(6): 563-6.
2. Feder HM. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr-Opin-Pediatr* 2000; 12(3): 253-6.
3. Thomas Kt, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135(1): 15-21.
4. Timmerman RJ, Thompson J, Noordzij HM, Van-der-Meer JW. Psychogenic periodic fever. *Neth J Med* 1992; 41 (3-4): 158-60.
5. Padeh S, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135(1): 98-101.
6. Lee WI, et al. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). *Clin Rheumatol* 1999; 18(3): 207-13.
7. Souid AK. Congenital Cyclic Neutropenia. *Clin Pediatr* 1995; 34(3): 151-4.
8. Wright DC, Dale DC, Fauci AS, Wolff SM. Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine* 1981; 60: 1-13.
9. Dale DC, Hammond WP. Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood Rev* 1988; 2: 178-85.
10. Centola M, Aksentijevich I, Kastner DL. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Hum Mol Genet* 1998; 7(10): 1581-8.

NORMAS DE PUBLICACIÓN

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.

SECCIÓN PROBIÓTICOS

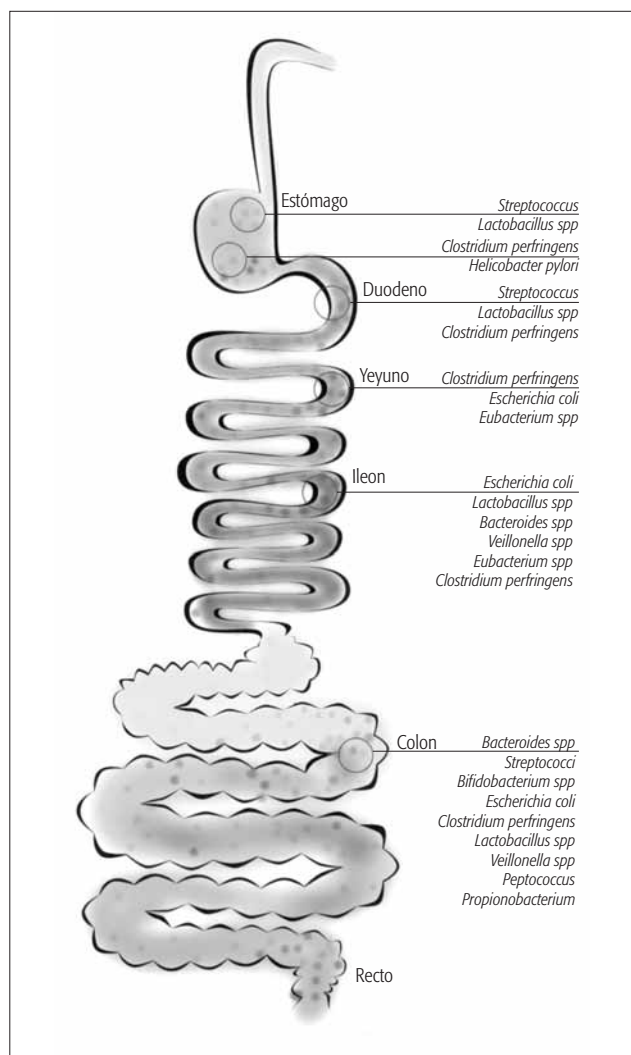
LA MICROFLORA BACTERIANA

M.J. Martínez Gómez

Sección de Gastroenterología. Hospital Universitario de Niño Jesús. Madrid

Introducción

El tracto gastrointestinal del lactante sano se coloniza desde el momento del nacimiento, durante las primeras semanas de vida, y desde la primera toma de alimento, de bacterias intestinales, que van a constituir la flora intestinal normal, generalmente de predominio anaerobio. Inicialmente se produce el contacto con la flora intestinal de la madre y a los pocos días de nacer, la totalidad de niños amamantados al pecho están colonizados por bacterias anaeróbicas. A los 5 días de vida ya están colonizados por bifidobacterias y a los 10 días por una microflora heterogénea.



Se han cultivado más de 400 especies diferentes, pero aunque existen variaciones de la composición de la microflora entre unos individuos y otros, éstas solamente afectan a un pequeño número de especies bacterianas y un mismo individuo tiende a mantener una composición estable a lo largo de su vida.

La colonización por microorganismos no es imprescindible para la vida, pero es cierto que la microflora del tracto gastrointestinal del hombre juega un papel clave en la nutrición y en la salud: completa la digestión mediante un proceso fermentativo, protege frente a bacterias patógenas y estimula el desarrollo del sistema inmune.

La guerra contra las bacterias patógenas ha tenido como principal arma el desarrollo de antibióticos y la administración de una alimentación cada vez más estéril bacteriológicamente, lo que ha conducido a la pérdida del equilibrio entre bacterias patógenas y beneficiosas. Las funciones benéficas de la flora intestinal incluyen el mantener en contacto al organismo con gran número de células procarióticas, mayor que el número de células eucariotas que conforman cada ser humano. La necesidad de mantener una simbiosis con el ambiente microbiano, además de un beneficio es probablemente imprescindible para la supervivencia humana.

Composición de la flora bacteriana en el ser humano

El tipo de dieta, particularmente la alimentación con leche materna, influye en el tipo de microflora que coloniza el intestino, sin embargo una vez que la composición de la flora madura se ha establecido es marcadamente resistente a los cambios dietéticos.

En los niños alimentados con lactancia materna predominan las bifidobacterias y los lactobacilos, mientras en los alimentados con fórmulas artificiales la microflora es muy diversa.

A partir del momento del destete la introducción de alimentación complementaria con todo tipo de alimentos condiciona el perfil de la microflora intestinal que progresivamente va adquiriendo el perfil de los adultos.

Las bacterias que habitan el tracto gastrointestinal humano constituyen un verdadero ecosistema que va variando en cada tramo del intestino, tanto en número como en la composición de las especies bacterianas.

Desde la boca en la que existen gran cantidad de bacterias, éstas pasan al esófago con la saliva y los alimentos y desde allí al estómago donde la acidez gástrica constituye la primera barrera antibacteriana, destruyéndose la mayoría de ellas. La microflora del estómago está formada fundamentalmente

por gérmenes Gram positivos en escasa cantidad. En los tramos altos intestinales persiste un pH relativamente ácido por lo que la colonización es similar a la del estómago. Según se avanza en el intestino delgado disminuye la acidez, estableciéndose un medio alcalino, debido a la dilución de los ácidos y sales biliares, lo que facilita la colonización bacteriana, que aumenta claramente en el colon una vez traspasada la válvula ileocecal, dando lugar a que más de la tercera parte del contenido de la materia seca de las heces sean bacterias.

En el colon existe una flora dominante constituida por: bacterioides, eubacterias, bifidobacterias y peptoestreptococos y una flora satélite formada por: enterobacterias, estreptococos y lactobacilos. El desarrollo de una flora residual constituida por gérmenes oportunistas que pueden causar enfermedad si disminuyen los mecanismos de defensa intestinal o por determinados gérmenes patógenos, dan lugar a un desequilibrio en el ecosistema y a la aparición de enfermedad.

Aproximadamente el 50% de las personas sanas tienen una población de lactobacilos estable que no suele alcanzar el 1%. Las bifidobacterias constituyen entre el 6-11% de la flora bacteriana de un adulto.

El desarrollo de una flora bacteriana normal influye en todos los mecanismos de defensa del organismo humano tanto de tipo inmunológico como no inmunológico y en particular en el desarrollo de la barrera intestinal.

Desarrollo de la barrera intestinal

Existen una serie de factores de protección inespecíficos entre los que se incluyen la acidez gástrica, moco que recubre la pared intestinal, enzimas digestivos y peristaltismo intestinal.

La primera línea de protección del tracto gastrointestinal está formada por las células epiteliales y el mucus que las recubre. El epitelio forma una barrera física al paso de los gérmenes mientras se mantenga la integridad de la mucosa.

El tracto intestinal normal se mantiene en un estado de *inflamación fisiológica* inducido por la flora intestinal. La presencia de bacterias en el tramo gastrointestinal induce la activación, proliferación y el desarrollo completo del sistema inmunológico, que se caracteriza por la presencia en la lámina propia de Inmunoglobulina IgA, producida por las células B y secretada en la superficie de la mucosa por las células del epitelio, lo que da lugar a una barrera protectora frente a antígenos extraños. En su forma polimérica la IgA aglutina antígenos extraños en la luz intestinal, impide la adhesión de las bacterias y la posibilidad de colonización.

Inicialmente se pensaba que estos mecanismos inespecíficos de defensa, eran independientes del desarrollo de las funciones inmunológicas. Sin embargo, se ha demostrado que todos estos factores trabajan sinérgicamente en el intestino delgado para obtener una protección óptima frente a antígenos extraños.

Por otra parte el epitelio intestinal participa activamente en la inmunorespuesta de la mucosa a través de la interac-

ción entre los *microvilli* y las bacterias y antígenos extraños dando lugar a la producción de citoquinas e IL-8, que estimula la migración de polimorfonucleares neutrófilos.

El papel que la colonización bacteriana juega en la función de barrera intestinal es un área de gran interés en el estudio de la inmunología de la mucosa.

Funciones nutricionales de la microflora intestinal

La influencia de la enorme población de microorganismos que coloniza la luz intestinal es importante no solamente como barrera de protección, sino también porque cumplen una serie de funciones nutricionales.

Durante los procesos metabólicos de las bacterias se producen diversas sustancias que son aprovechadas por el organismo hospedador.

1. Síntesis de vitaminas: el ejemplo más claro es la síntesis de vitamina K por las bacterias colónicas que puede ser anulado por el uso de antibióticos que destruyen las mismas.
2. Producción de enzimas: como es el caso de lactasa producida por bacterias acidolácticas y que suple en el caso de los individuos con mal absorción de lactosa, la producción de la misma en la pared del intestino delgado.
3. Transformación de sales biliares: a través de la circulación enterohepática más del 90% de los ácidos y sales biliares son reabsorbidos a la circulación. El 10% restante llega al colon donde se desconjugan perdiendo la glicina y la taurina, precipitando y eliminándose por las heces.
4. Digestión y absorción de nutrientes: existen bacterias fermentadoras que actúan sobre los hidratos de carbono de la dieta para formar ácidos grasos orgánicos (láctico, acético, oxálico, butírico).
5. Nutrición del epitelio intestinal: algunos ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación difunden pasivamente al interior de las células epiteliales del colon donde son metabolizados. Entre el 40-50% de la energía requerida por los enterocitos es suministrada por la flora intestinal del colon. Además estos ácidos grasos estimulan el desarrollo de las vellosidades intestinales.

Bibliografía

1. Boedeker E, Latimer J. Flora of the gut and protective function. En: Pediatric Gastrointestinal Disease. Walker A, Durie P (eds). BC Decker Inc Philadelphia 1991; 1: 281-99.
2. Pérez-Llamas F, Zamora S, Mataix J. Alimentos funcionales. En: Tratado de Nutrición Pediátrica. Tojo R. (ed). Barcelona: Doyma, 2001. p. 275-83.
3. Walter A. Development of the intestinal mucosal barrier. Jour Ped Gastroenterol Nutr 2002; 34: 533-9.
4. Vanderhoof J. Probiotics in Pediatrics. Pediatrics 2002.
5. Saavedra JM. Agentes probióticos y sus aplicaciones clínicas. En: Tratado de Nutrición Pediátrica. Tojo R. (ed). Barcelona: Doyma, 2001. p. 285-8.

