

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Sumario

- PUESTA AL DÍA
- 391 La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab). Una panorámica a través de la medicina basada en la evidencia
J. González de Dios, C. Ochoa Sangrador
- ORIGINALES
- 405 Análisis retrospectivo de los aspectos epidemiológicos y clínico-evolutivos de la diabetes mellitus tipo 1 en la infancia en una población de 381 pacientes
M.T. Bono Safont, J. Argente Oliver
- 415 Evolución y causas de mortalidad infantil en Castilla-La Mancha (1980-1998)
J.J. Criado-Álvarez, C. Romo Barrientos
- 422 Cardiopatías en una consulta pediátrica de Atención Primaria. Revisión de los últimos siete años
J.L. Poyato Domínguez, M Sánchez Espejo, M. Poyato Domínguez, R. Cañete Estrada
- 425 ¿Es hereditaria la apendicitis aguda?
J.E. Barrios Fontoba, A. Marco Macian, J. Quiles Izquierdo, J. Vioque López
- 429 Etiología del eritema nodoso en pediatría: una revisión de 27 casos
M.A. García Cabezas, D. Pérez Tamarit, P. Giralt Muiña, M.C. Otero Reigada, F. Asensi Botet
- 432 Enfermedad periodontal y su relación con estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares en pacientes pediátricos con síndrome de Down
A.J. Pozos-Guillén, J.P. Loyola-Rodríguez, M.A. Santos-Díaz, N. Patiño-Marín
- 439 Comportamiento del paciente asmático que convive con fumadores
C. Coronel Carvajal
- REVISIÓN
- 443 Terapia combinada en el asma infantil. Evaluación basada en la evidencia
A. Andrés Martín, M. Navarro Merino
- COMUNICACIONES BREVES
- 459 Glimatosis cerebri en la edad pediátrica
A. Guillén, J. Vila, J.M. Costa
- 464 Pseudoartrosis congénita de la clavícula. A propósito de un caso
J. Guerrero-Fernández, J. Guerrero Vázquez, C. Collantes García, L. Sánchez-Grande, S. Olmedo Sanlaureano
- 468 Osteosarcoma vertebral
B. Huidobro Labarga, J.M. Merino Arribas, D. García Vaquero, S. Schuffelmann Gutiérrez, J.M. Montero Macarro, M.C. Sánchez Gómez de Orgaz
- 471 CRÍTICA DE LIBROS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Septiembre - Octubre 2003

Volumen 59 - Número 5

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)
J F Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Isidro Claret Corominas
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragoza
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
Federico Martín Sánchez
José M^a Martín Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José M^a Pérez-González
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 Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Alberto Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Ángel 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 Elizaga

© 2003 ERGON

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

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Imprime: Gráficas Monterreina

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

- PUESTA AL DÍA
- 391 La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab).
Una panorámica a través de la medicina basada en la evidencia
J. González de Dios, C. Ochoa Sangrador
- ORIGINALES
- 405 Análisis retrospectivo de los aspectos epidemiológicos y clínico-evolutivos de la diabetes mellitus
tipo 1 en la infancia en una población de 381 pacientes
M.T. Bono Safont, J. Argente Oliver
- 415 Evolución y causas de mortalidad infantil en Castilla-La Mancha (1980-1998)
J.J. Criado-Álvarez, C. Romo Barrientos
- 422 Cardiopatías en una consulta pediátrica de Atención Primaria. Revisión de los últimos siete años
J.L. Poyato Domínguez, M. Sánchez Espejo, M. Poyato Domínguez, R. Cañete Estrada
- 425 ¿Es hereditaria la apendicitis aguda?
J.E. Barrios Fontoba, A. Marco Macian, J. Quiles Izquierdo, J. Vioque López
- 429 Etiología del eritema nodoso en pediatría: una revisión de 27 casos
M.A. García Cabezas, D. Pérez Tamarit, P. Giralt Muiña, M.C. Otero Reigada, F. Asensi Botet
- 432 Enfermedad periodontal y su relación con estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares
en pacientes pediátricos con síndrome de Down
A.J. Pozos-Guillén, J.P. Loyola-Rodríguez, M.A. Santos-Díaz, N. Patiño-Marín
- 439 Comportamiento del paciente asmático que convive con fumadores
C. Coronel Carvajal
- REVISIÓN
- 443 Terapia combinada en el asma infantil. Evaluación basada en la evidencia
A. Andrés Martín, M. Navarro Merino
- COMUNICACIONES BREVES
- 459 Glimatosis cerebri en la edad pediátrica
A. Guillén, J. Vila, J.M. Costa
- 464 Pseudoartrosis congénita de la clavícula. A propósito de un caso
J. Guerrero-Fernández, J. Guerrero Vázquez, C. Collantes García, L. Sánchez-Grande, S. Olmedo Sanlaureano
- 468 Osteosarcoma vertebral
*B. Huidobro Labarga, J.M. Merino Arribas, D. García Vaquero, S. Schuffelmann Gutiérrez, J.M. Montero
Macarro, M.C. Sánchez Gómez de Orgaz*
- 471 CRÍTICA DE LIBROS

Contents

UP-DATING

- 391 Prophylaxis against respiratory syncytial virus with monoclonal antibodies (palivizumab).
An overview through evidence based medicine
J. González de Dios, C. Ochoa Sangrador

ORIGINAL ARTICLES

- 405 Retrospective analysis of the epidemiological and clinical-evolutive aspects of type I diabetes mellitus
in childhood in a population of 381 patients
M.T. Bono Safont, J. Argente Oliver

- 415 Course and causes of child mortality in Castilla-La Mancha (1980-1998)
J.J. Criado-Álvarez, C. Romo Barrientos

- 422 Cardiac disease in a pediatric office of Primary Health Care. Review of the last seven years
J.L. Poyato Domínguez, M. Sánchez Espejo, M. Poyato Domínguez, R. Cañete Estrada

- 425 Is acute apendicitis hereditary?
J.E. Barrios Fontoba, A. Marco Macian, J. Quiles Izquierdo, J. Vioque López

- 429 Etiology of erythema nodosum in pediatrics: a review of 27 cases
M.A. García Cabezas, D. Pérez Tamarit, P. Giralt Muiña, M.C. Otero Reigada, F. Asensi Botet

- 432 Peridontal disease and its relationship with respiratory burst of polymorphonuclear leukocytes in pediatric
patients with Down's syndrome
A.J. Pozos-Guillén, J.P. Loyola-Rodríguez, M.A. Santos-Díaz, N. Patiño-Marín

- 439 Behavior of asthmatic patient living with smokers
C. Coronel Carvajal

REVIEW

- 443 Combined therapy in childhood asthma. Evidence based evaluation
A. Andrés Martín, M. Navarro Merino

SHORT COMMUNICATIONS

- 459 Gliomatosis cerebri in the pediatric age
A. Guillén, J. Vila, J.M. Costa

- 464 Congenital pseudoarthrosis of the clavicle. Based on one case
J. Guerrero-Fernández, J. Guerrero Vázquez, C. Collantes García, L. Sánchez-Grande, S. Olmedo Sanlaureano

- 468 Vertebral osteosarcoma
B. Huidobro Labarga, J.M. Merino Arribas, D. García Vaquero, S. Schuffelmann Gutiérrez, J.M. Montero Macarro, M.C. Sánchez Gómez de Orgaz

- 471 BOOKS

La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab). Una panorámica a través de la medicina basada en la evidencia

J. González de Dios, C. Ochoa Sangrador¹

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

¹Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es la enfermedad de vías respiratorias inferiores más frecuente en lactantes, que precisa ingreso hospitalario con relativa frecuencia para manejar la dificultad respiratoria. Se han descrito distintos grupos de riesgo asociados a formas más graves de bronquiolitis, destacando en este sentido la prematuridad (con o sin enfermedad pulmonar crónica asociada).

La bronquiolitis constituye el prototipo de enfermedad pediátrica en continuo debate, principalmente en relación con las controversias terapéuticas. En octubre de 2001 *Anales Españoles de Pediatría* publicó tres interesantes artículos (dos protocolos terapéuticos basados en la evidencia y un editorial)⁽¹⁻³⁾ de indudable interés en este sentido, y que han tenido importante repercusión en nuestra práctica clínica.

Pero las medidas profilácticas o de prevención han sido menos valoradas en nuestro entorno, al menos desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, lo cual resulta algo paradójico, dado que la aparición de una novedad terapéutica de elevado coste (palivizumab) plantea siempre retos al médico (en términos de eficacia, seguridad y efectividad), al paciente (en términos de satisfacción y aceptabilidad) y al gestor (en términos de eficiencia, accesibilidad y equidad). En este sentido, las dos aproximaciones más consistentes en nuestro país se han planteado a través de dos artículos liderados desde la farmacología clínica.

El primer artículo se planteó fuera del contexto de la pediatría, a través de un artículo especial publicado en el año 2001 en *Medicina Clínica*, bajo el epígrafe “Novedades terapéuticas del año 2000: los retos del médico y gestor”⁽⁴⁾. Se analizan cinco nuevos medicamentos (entre ellos palivizumab, para la prevención de infecciones por virus respiratorio sincitial –VRS– en prematuros), cuyas características comunes son: fármacos con indicaciones muy específicas en procesos con recursos terapéuticos muy limitados, avalados por grandes estudios clínicos; su seguridad a veces presenta interrogantes y son de coste muy elevado. Por ello su aplicación a la práctica clínica plantea retos al médico especialista (que debe integrar la evidencia científica al cuidado del paciente) y al gestor (que debe integrar la evidencia científica en la evaluación económica) y cuyo fin es lograr una terapia racional y coste-efectiva (principalmente a través de guías de práctica clínica “basadas en la evidencia”). Ya en ese primer análisis, se apreciaba que el palivizumab obtenía resultados cuestionables tanto para el médico (alto número de pacientes a tratar –NNT–, como punto clave en el análisis e interpretación de la eficacia) como para el gestor (alto coste-efectividad, tanto en relación con el coste para obtener una unidad de eficacia como con el coste anual esperable), y se comenta la posibilidad de estratificar las indicaciones para hacer un uso más racional del medicamento.

El segundo artículo se planteó en el contexto de la pediatría, a través de una editorial publicada en el año 2002 en *Anales Españoles de Pediatría*, bajo el epígrafe “Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab”⁽⁵⁾, que fue un estudio impactante por sus clarividentes comentarios y que, paradójicamente, no se ha visto refrendado por la discusión y polémica científica oportuna. Esta editorial ya planteaba una visión de la profilaxis con palivizumab a través de la medicina basada en la evidencia (basada en la revisión sistemática de la literatura, que valora principalmente la eficacia individual en la prác-

Palabras Clave: Virus respiratorio sincitial; Anticuerpos monoclonales; Palivizumab.

Correspondencia: Javier González de Dios.
C/ Prof. Manuel Sala 6, 3ºA. 03003 Alicante
Correo electrónico: gonzalez_jav@gva.es
Recibido: Abril 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):391-402

TABLA 1. Pasos a seguir en la práctica de la medicina basada en la evidencia.

Primer paso⁽¹⁾: formular una *pregunta* clara a partir del problema clínico a analizar

Segundo paso⁽¹⁾: *búsqueda* sistemática de las *mejores* pruebas disponibles en la bibliografía para identificar los trabajos relevantes

Tercer paso⁽²⁾: *valoración crítica* de las evidencias científicas encontradas

Cuarto paso⁽²⁾: *aplicabilidad* de los resultados de la valoración a nuestra práctica clínica

¹El primero y segundo paso de la medicina basada en la evidencia son analizados en el apartado *Material y métodos del artículo*. ²El tercero y cuarto paso de la medicina basada en la evidencia son analizados en el apartado *Resultados del artículo*.

tica clínica ideal que supone el ensayo clínico) y de la evidencia basada en la medicina (basada en la experiencia clínica, que valora principalmente la efectividad y la eficiencia en la práctica clínica habitual, siendo el aspecto que más interesa a la sociedad, a través de los estudios de investigación en resultados de salud, programas de gestión de enfermedades y evaluación económica), lo que consideramos una doble perspectiva muy oportuna en la valoración de una intervención sanitaria⁽⁶⁾. Trascibimos sus conclusiones finales, pues sin duda son el mejor argumento para plantear el presente artículo: “De todas formas creemos que en el momento de la autorización en Europa (del palivizumab), las autoridades reguladoras y el propio Sistema Nacional de Salud hubieran podido manifestar una actitud menos pasiva y más acorde con una utilización eficiente de unos recursos que son limitados y que deberían asignarse a intervenciones sanitarias cuyos beneficios documentados sean más relevantes, se obtengan con menos riesgos e inconvenientes, y a cambio de un gasto razonable. Los ajustes posteriores a la comercialización y a las decisiones iniciales sobre financiación son siempre mucho más difíciles”.

El objetivo de nuestro artículo es realizar una revisión crítica de la literatura sobre la profilaxis frente al VRS con anticuerpos monoclonales (palivizumab), utilizando las herramientas disponibles a través de la medicina basada en la evidencia (MBE).

MATERIAL Y MÉTODOS

Siguiendo la metodología propuesta por el *Evidence Based Medicine Working Group*^(7,8), nos planteamos una pregunta clínica de interés a través de la cual realizamos una búsqueda eficiente de las mejores pruebas científicas publicadas en la literatura, realizamos una valoración crítica de los artículos más importantes (analizando la validez científica y la importancia clínica) y, finalmente, intentamos aplicar los resultados a nuestra práctica clínica habitual (Tabla 1).

Desde un punto de vista formal, consideraremos los pasos 1 y 2 de la tabla 1 dentro del apartado Material y métodos, y los pasos 3 y 4 dentro del apartado Resultados. La estructura del artículo sigue el esquema de trabajo de lo que se considera un archivo de temas valorados críticamente (pues se analizan en profundidad sólo aquellos artículos que

consideramos mejores para dar respuesta a una pregunta), y no tiene el objetivo de ser una revisión sistemática (pues no se analiza de forma sistemática, estructurada y explícita todas las pruebas científicas publicadas en la literatura). En este sentido nuestro artículo no ha de ser interpretado como la única respuesta existente a una pregunta; por tanto, está abierto a las oportunas modificaciones que vayan apareciendo sobre el tema y su fin es abrir un debate, máxime en un momento en el que un controvertido artículo ha puesto en tela de juicio la seguridad del palivizumab⁽⁹⁾.

Formular una pregunta clara a partir del problema clínico a analizar

En la actualidad la opción más utilizada para la prevención de la infección por VRS en lactantes de alto riesgo es una preparación de anticuerpos antiglicoproteína F monoclonales murinos humanizados (palivizumab; Synagis[®]). Otras opciones disponibles son menos empleadas en el momento actual (inmunoglobulina policlonal hiperinmune -IgIV-VRS; Respigam[®]-), y todavía no ha sido posible desarrollar una vacuna segura y eficaz frente al VRS⁽¹⁰⁾.

Nos planteamos la siguiente pregunta clínica estructurada: ¿la profilaxis con anticuerpos monoclonales (palivizumab) frente al VRS en prematuros es eficaz, efectiva y/o eficiente?

La eficacia, efectividad y eficiencia son (junto con la aceptabilidad y accesibilidad) componentes fundamentales de la práctica clínica apropiada en la evaluación de nuevas tecnologías sanitarias. Por tanto, otra forma de establecer la pregunta es: ¿la profilaxis con anticuerpos monoclonales (palivizumab) frente al VRS en prematuros es apropiada en la práctica clínica?

Búsqueda sistemática de las mejores pruebas disponibles en la bibliografía

Realizamos una estrategia de búsqueda orientada hacia una pregunta sobre tratamiento y/o prevención, utilizando una versión simplificada de las recomendaciones planteadas para realizar una búsqueda bibliográfica eficiente en pediatría desde la perspectiva de la MBE⁽¹¹⁾.

Utilizamos como palabras clave “*palivizumab OR bronchiolitis*”, sin limitadores de tiempo ni idioma. Con ello pre-

tendemos realizar una búsqueda más sensible (muchos artículos, algunos no pertinentes, pero con escasa pérdida de artículos relevantes); para hacer más específica la búsqueda consideramos el tipo de estudio del que se obtienen los distintos componentes de la pregunta clínica: la eficacia se valora a partir de ensayos clínicos; la efectividad, principalmente de análisis de decisión e investigación en resultados de salud, y la eficiencia, principalmente con los estudios de evaluación económica.

Primer nivel de búsqueda: fuentes de información secundaria (nacidas al amparo de la MBE, se caracterizan por llevar implícita la valoración crítica de los documentos)

1. *Colaboración Cochrane, a través de las distintas bases de The Cochrane Library:*

En la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR) encontramos una revisión sistemática sobre la prevención de la infección por VRS, actualizada a marzo de 1999, en la que se analizan cuatro ensayos clínicos (tres sobre la IgIV-VRS y uno sobre el palivizumab)⁽¹²⁾.

A través del *Centre for Reviews and Dissemination* de la *University of York* realizamos la búsqueda conjunta en otras tres bases (Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad –DARE–, Base de Datos de Evaluación Económica –NHS-EED– y Base de Datos de Evaluación de Tecnología Sanitaria –HTA–), y encontramos 5 documentos *on line* centrados en el tema de búsqueda: uno sobre profilaxis con palivizumab⁽¹³⁾, otros dos con IgIV-VRS^(14,15), otro con ambos⁽¹⁶⁾ y, finalmente, una interesante revisión sistemática sobre los distintos estudios económicos realizados en la profilaxis del VRS⁽¹⁷⁾.

2. *Revistas con resúmenes estructurados:* revisamos ACP Journal Club y Evidence-Based Medicine (que actualmente forman una sola base de datos denominada Best Evidence) y The PedsCCM Evidence-Based Journal Club. No hemos encontrado ningún artículo.

3. *Archivos de temas valorados de forma crítica:* principalmente los promovidos por instituciones universitarias de Estados Unidos (Universidad de Michigan, con su *Evidence Based Pediatrics and Child Health*; Universidad de Washington, con su *Pediatric Evidence Based Medicine*; Universidad de Rochester, con su sección de *Pediatric Topics*; Universidad de Carolina del Norte), o desde otros países (en Australia el *Centre for Clinical Effectiveness*, en Reino Unido el *Aggressive Research Intelligence Facility*, en España el *Archivo de Temas Valorados Críticamente* de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, etc.). Sólo hemos encontrado en el archivo de la Universidad de Washington una valoración del ensayo clínico sobre palivizumab (IMPact Study).

4. *Guías de práctica clínica:* las más importantes en pediatría son las publicadas en la *American Academy of Pe-*

diatrics, en la *Canadian Medical Association* y en la *National Guidelines Clearinghouse*. La única guía de práctica clínica en relación con la bronquiolitis procede de esta última base, siendo su publicación del año 2001 y no aborda el tema de la profilaxis⁽¹⁸⁾.

5. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:* se han consultado tanto los de ámbito nacional (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias –AETS– del Instituto de Salud Carlos III, *Agència d’Avaluació de Tecnologia y Recerca Mèdiques* –AATM–, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía –AETSA–, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco –OSTEBA–) como los de ámbito internacional (principalmente el *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* –INAHTA–, organización que incluye a 25 agencias de países de Europa, América, Asia y Oceanía). No hemos encontrado ninguna publicación.

6. *Bases de datos de MBE:* de indudable interés, constituyen un buen punto de partida para realizar una búsqueda en fuentes de información secundaria (por lo que incluyen buena parte de los artículos ya encontrados en los apartados previos).

TRIP (*Turning Research Into Practice*) es un metabuscador que realiza el rastreo a través de unas 75 bases de datos diferentes relacionadas con la MBE y también en revistas de reconocido prestigio y factor de impacto. Utilizamos las palabras clave en búsqueda “sólo por título”, y nos devuelve la información dividida en los siguientes apartados: enlaces basados en la evidencia (n=22 referencias, encontrando *on line* un artículo de interés⁽¹³⁾), servicios pregunta-respuesta (n=0), revistas revisadas por pares (n= 15, con ningún artículo de interés), guías de práctica clínica (n= 1, ya referido previamente⁽¹⁸⁾), libros de texto electrónico (n=5, en donde el tema de la profilaxis sólo se trata de soslayo).

De otras bases de datos de MBE (BANDOLIER, POEMS, Clinical Evidence on line, etc.), sólo en Clinical Evidence on line, en el subapartado Child Health, existe una información específica sobre la bronquiolitis y la prevención con inmunoglobulinas.

Segundo nivel de búsqueda: fuentes de información primaria (si es necesario, realizar la valoración crítica de los artículos, para analizar su validez científica y la importancia clínica; son las fuentes de información tradicionales, las que hemos utilizado siempre en primer lugar)

1. *Bases de datos tradicionales:* siendo Medline la más utilizada, principalmente a través de PubMed, acceso gratuito en Internet. La búsqueda con “*palivizumab OR bronchiolitis*” nos proporciona 4.690 registros (fecha de consulta: 14-XII-2002); para hacerla más específica utilizamos dos subestrategias de búsqueda: “*palivizumab*” con 143 registros, y “*respiratory syncytial virus AND cost analysis*”

con 95 registros (un buen número de artículos se repiten en ambas búsquedas). Destacar que las mejores pruebas científicas en la búsqueda objetivo de nuestro artículo las obtenemos de esta fuente de información primaria:

- De la estrategia de búsqueda “*palivizumab*” obtenemos como artículo fundamental el *IMPact-RSV Study Group*⁽¹⁹⁾, único ensayo clínico realizado hasta la fecha que evalúa la eficacia y seguridad del palivizumab en la infección por VRS; a partir de él se han derivado distintos estudios observacionales que comparan sus resultados con el *IMPact*, como los obtenidos por el *Palivizumab Outcomes Study Group*⁽²⁰⁾, así como en estudios realizados en Australia⁽²¹⁾, Francia⁽²²⁾, Canadá⁽²³⁾, España^(24,25) etc. También obtenemos, desde esta estrategia de búsqueda, las recomendaciones para la prevención de la infección por VRS publicadas por la *American Academy of Pediatrics*⁽²⁶⁾ y por la Sociedad Española de Neonatología^(27,28).

- De la estrategia de búsqueda “*respiratory syncytial virus AND cost analysis*” obtenemos un buen número de artículos^(13,15,16,29-34), la mayoría de los cuales están recogidos en la reciente revisión sistemática sobre estudios económicos respecto a la profilaxis del VRS en pacientes de riesgo⁽¹⁷⁾, cuyo estudio detallado resulta de indudable interés.

- *Revista médicas tradicionales*: se ha comprobado que una gran proporción (entre el 40 y el 60%) de la mejor evidencia científica en pediatría puede encontrarse en un reducido número de revistas biomédicas, 5 de las cuales corresponden a revistas pediátricas (*Pediatrics*, *J Pediatr*, *Arch Dis Child*, *Pediatr Infect Dis J*, *AJDC*) y 5 a revistas de medicina general (*N Engl J Med*, *Lancet*, *JAMA*, *BMJ*, *J Infect Dis*)⁽³⁵⁾, a las que habría que añadir en nuestro país la publicación *An Esp Pediatr*, como órgano oficial de la Asociación Española de Pediatría⁽³⁶⁾. Del análisis de estas revistas (principalmente a través de sus recursos electrónicos, como índices de revistas, digestores de información y alertas bibliográficas)^(37,38) y de las citas bibliográficas de los principales artículos detectados en la búsqueda previa, recuperamos otros artículos de interés, entre ellos los trabajos del grupo IRIS^(39,40) y algún otro trabajo español⁽⁴¹⁾.

RESULTADOS

De la exhaustiva y sistemática búsqueda bibliográfica realizada seleccionamos los artículos que consideramos más importantes a la hora de responder a nuestra pregunta clínica estructurada:

- En términos de eficacia: *Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group*⁽¹⁹⁾, publicado en septiembre de 1998 en *Pediatrics*. Ensayo clínico en fase III (evaluación terapéutica de eficacia y seguridad), multicéntrico y multinacional (139 centros distribuidos entre

EE.UU., Reino Unido y Canadá), aleatorizado, doble ciego, controlado (dos sujetos con tratamiento –n= 1002– por un control –n= 500–) y con placebo; es el único ensayo clínico realizado hasta la fecha sobre palivizumab en la infección por VRS.

- En términos de efectividad y eficiencia: *cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among pre-term infants*⁽²⁹⁾, publicado un año después que el *IMPact Study*, en septiembre de 1999 en *Pediatrics*. Primer estudio económico publicado (tipo coste-efectividad), que compara tres estrategias preventivas (palivizumab, IgIV-VRS y no profilaxis) en distintos subgrupos de riesgo de prematuros, y que se acompañó de un comentario editorial interesante⁽⁴²⁾. Constituye, por sus características, el mejor de los seis estudios económicos realizados sobre el palivizumab^(13,16,29,30,32,33), según la reciente revisión sistemática publicada al respecto⁽¹⁷⁾.

A continuación se abordan los pasos 3 y 4 de la tabla 1, correspondiente a la metodología de trabajo del Evidence-Based Medicine Working Group^(7,8).

Valoración crítica del ensayo clínico sobre palivizumab⁽¹⁹⁾ y aplicabilidad de los resultados de la valoración a nuestra práctica clínica

Lectura crítica de un artículo sobre tratamiento y/o prevención basado en el *Evidence-Based Medicine Working Group*^(43,44), cuyo análisis hemos realizado en sendos talleres CASP desarrollados en Zamora (Reunión Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León; junio 2001), Madrid (II Curso de Revisiones Sistemáticas de la Sociedad Española de Neonatología; abril 2002) y Villarreal-Castellón (Reunión de la Sociedad Valenciana de Pediatría; junio 2002).

¿Son válidos los resultados del estudio?

Preguntas “de eliminación”:

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?: sí, pero.

La población de estudio está bien definida, con criterios expresos de inclusión (prematuros <35 semanas de gestación y con menos de 6 meses de vida, y prematuros con menos de 24 meses de vida con diagnóstico de displasia broncopulmonar –DBP– que precisen tratamiento) y exclusión (hospitalización > 30 días y ventilación mecánica; esperanza de vida < 6 meses; infección activa o reciente por VRS; disfunción hepática o renal, convulsiones, inmunodeficiencia, cardiopatía congénita, alergia a los productos IgG; administración de inmunoglobulinas, vacunas u otros tratamientos frente VRS).

La intervención realizada está bien definida (inyección IM con palivizumab a 15 mg/kg cada mes y durante 5 meses, de octubre a marzo, y seguimiento durante 150 días –hasta 30 días después de la última dosis–).

En cuanto a los resultados considerados, la variable principal o *primary end point* (suponemos que se eligió *a priori*) está bien definida (hospitalización por enfermedad respiratoria por VRS). No obstante cabe considerar si es la mejor variable principal: ¿puede aceptarse que las bronquiolitis graves ingresan y por lo tanto una reducción de los ingresos implica una protección de las formas complicadas?; este aspecto tiene importancia ya que los resultados deberían ser consistentes con la existencia de formas más leves entre los tratados respecto a los del grupo placebo (lo que no puede asegurarse después); si, por el contrario, lo que se busca es una reducción de costes (porque los pacientes tratados ingresarían menos) estaría justificado ajustar el beneficio con los costes (por lo tanto debe valorarse la relación coste-efectividad).

Otros objetivos de mayor importancia clínica están relacionados con la gravedad (necesidad de UCI, necesidad de oxigenoterapia y/o ventilación mecánica) y/o mortalidad, los cuáles son considerados entre las variables secundarias o *secondary end points*.

2. ¿Se realizó la asignación de los pacientes a los tratamientos de manera aleatoria?: sí.

El sistema de aleatorización parece que fue enmascarado (sistema sonoro interactivo). Se entiende que la proporción 2/1 (tratamiento/placebo) se ha escogido porque *a priori* se ha considerado que el tratamiento iba a ser más beneficioso.

3. ¿Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el estudio? ¿Se realizó un control evolutivo completo?: aparentemente, sí.

Los autores dicen que hacen análisis por “intención de tratar”, ya que consideran que todos fueron tratados independientemente de que recibieran todas las dosis o no (o fueran retrasadas). El porcentaje de pérdidas es muy pequeño (4 pérdidas prealeatorización y 12 pérdidas post-aleatorización) por lo que no parece que influya en los resultados (luego hacen un ajuste en el análisis de estos casos, asignando a los casos seguidos la tasa de ingresos del grupo control).

Podría plantearse que el seguimiento de los pacientes es corto ya que sólo se sigue hasta 30 días desde la última inyección (fin de la temporada epidémica), aunque a partir de esa época no son previsible muchos casos de bronquiolitis. Una crítica, que no parece importante, es el hecho de que no se estudia más de una temporada (otoño-invierno en los años 1996-97), y no puede inferirse qué comportamiento tendrá el tratamiento respecto al placebo a largo plazo.

Preguntas “detalladas”: dado que las respuestas a las preguntas anteriores son afirmativas, merece la pena continuar en la valoración del artículo.

4. ¿Se ha mantenido un diseño “ciego” respecto al tratamiento, tanto de los pacientes, como del clínico y estadístico?: sí.

Podemos afirmar que al menos es un estudio doble ciego.

5. ¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo? (edad, sexo, gravedad, etc): sí.

La única diferencia significativa es que los pacientes del grupo placebo tienen menor exposición ambiental al tabaco (lo que va en contra de la hipótesis nula, y no influirá en el resultado; en el supuesto contrario, iría a favor de la hipótesis nula y hubiera sido preciso realizar un muestreo estratificado *a priori* o un análisis de sensibilidad a posteriori). Parece que podemos asegurar que los dos grupos tienen igual comorbilidad, lo que es un hecho importante a la hora de valorar la diferente gravedad final de los casos.

6. Aparte de la intervención experimental, ¿se ha tratado a los grupos de la misma forma?: sí.

No obstante, al ser un estudio multicéntrico (con pocos casos por centro) la muestra puede ser heterogénea, con coinervenciones algo diferentes; sin embargo, este aspecto no debería influir en la dirección de los resultados.

¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Cuál es la magnitud del efecto?

Los resultados se expresan como incidencia acumulada y reducción del riesgo relativo (RRR). No consta el cálculo del NNT a partir de la reducción del riesgo absoluto (RRA), lo que no se entiende en un artículo de la magnitud del IMPact Study, pues estos datos son mucho más informativos a la hora de expresar los resultados de un estudio de intervención.

La RRR es del 55%, siendo menos eficaz entre los prematuros más inmaduros o con DBP (precisamente donde más necesario es): la RRR es del 47% en <32 semanas y del 80% en ≥32 semanas; del 39% en pacientes con DBP y del 78% en pacientes sin DBP. La RRA es baja (del 5,8%, porque el riesgo basal es bajo), y por lo tanto el NNT global es alto (17,2): tendríamos que tratar a 17 pacientes para prevenir una hospitalización.

Para las variables secundarias los resultados se expresan como incidencia acumulada y como número de eventos (días de hospitalización o de ventilación mecánica o de UCI, etc.) por cada 100 pacientes. Este último análisis puede inducir a confusión, ya que curiosamente todos los indicadores resultan aparentemente beneficiosos para el grupo tratado, cuando todos ellos (concierten) en que los pacientes tratados que ingresan (aunque sean menos) son más graves. Si se realiza un cálculo del número de días ingresados en UCI, o con ventilación mecánica o con suplementos de oxígeno o con puntuación de infección respiratoria baja ≥3, todos los cálculos son en contra del tratamiento (Tabla 2). Además resulta curioso que, aunque no hay mayor mortalidad global, hubo 2 casos de fallecimiento entre los ingresados siendo los dos del grupo tratado (al parecer uno de ellos murió en un acto quirúrgico no relacionado con la infección VRS). En conclusión, los tratados parece que in-

TABLA 2. Estadística por ingreso realizada a través de la estadística por 100 niños reflejado en el artículo.

Nº de niños/ingresos	Estadística por 100 niños ¹		Estadística por ingreso ²	
	Placebo (500)	Tratado (1002)	Placebo (53)	Tratado (48)
Estancia media (días)	62,6	36,4	5,9	7,6
Altos requerimientos O2 (días)	50,6	30,3	4,8	6,3
Puntuación IRB ≥3 (días)	47,4	29,6	4,5	6,2
Nº ingresos en UCI (nº/%)	15 (3,0%)	13 (1,3%)	15 (28%)	13 (27%)
Estancia media en UCI (días)	12,7	13,3	4,2 ^a	10,5 ^a
Ventilación mecánica (nº/%)	1 (0,2%)	7 (0,7%)	1 (7%) ³	7 (54%) ^a
Tiempo VM (días)	1,7	8,4	8,5 ⁴	12,02 ^b
Mortalidad	5 (1%)	4 (0,4%)	0 (0%)	2 (4,1%)

¹Datos aportados en el artículo del *IMPact Study*⁽¹⁹⁾.

²Datos calculados a partir de los datos del artículo de la siguiente forma: cuenta cuántos niños tuvieron cada complicación en cada grupo, multiplica el número de días reflejado en el artículo por cada 100 niños en cada grupo y divide la cifra resultante –que son días totales– entre la primera cifra de niños con la complicación. Ejemplo:

La estancia media de 5,9 días en el grupo placebo se obtiene de multiplicar la estancia media por 100 niños en el grupo placebo (62,6 días) por 5 (500/100), y dividirlo entre el número de niños ingresados del grupo placebo (53). La estancia media de 7,6 días en el grupo tratado se obtiene de multiplicar la estancia media por 100 niños en el grupo tratado (36,4 días) por 10,02 (1002/100), y dividirlo entre el número de niños ingresados del grupo tratado (48).

³Considerando los ingresados en UCI

⁴Considerando los sometidos a ventilación mecánica

IRB= infección respiratoria baja; UCI= unidad de cuidados intensivos; VM= ventilación mecánica.

gresan menos pero son más graves (Tabla 2), aunque de una primera lectura del artículo respecto a las variables secundarias parece concluirse todo lo contrario.

Los autores se defienden en alguna carta al director⁽⁴⁵⁾ diciendo que hubo un reducido número de casos en el grupo tratado que poseían mal pronóstico por tener comorbilidad importante y que fueron mal (mala evolución según ellos no debida al tratamiento; tres casos comprendieron el 60% de los días de UCI y el 65% de los días de ventilación mecánica), lo que influyó en estas estadísticas. No obstante, estas circunstancias forman parte de las reglas del juego y todo debe contar en un ensayo clínico de la envergadura del *IMPact Study*.

8. ¿Cuán precisos son los resultados?

Se valora a través del intervalo de confianza al 95%, que en el caso de la RRR (55%) es del 38-72% (intervalo amplio si tenemos en cuenta el gran tamaño muestral del ensayo clínico). El cálculo del intervalo de confianza al 95% para los datos calculados en el caso de la RRA (5,8%) es de 2,8 a 8,8% y en el caso del NNT (17) es de 11 a 36.

¿Son los resultados aplicables en tu medio?

9. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?: sí, pero matizados.

Es probable que la eficacia del tratamiento pueda ser aplicada en nuestro medio. Otra cuestión bien distinta es cómo se modificaría esta eficacia en función de diferencias locales en el nivel de riesgo basal de ingreso (en ausencia de tratamiento) y los criterios de hospitalización. Parece que la tasa de ingreso por bronquiolitis en prematuros en España ronda el 13% (datos del grupo IRIS)⁽⁴⁰⁾; esta cifra mejoraría discretamente el cálculo del NNT, siempre que el tratamiento se comportara de igual forma en nuestros pacientes; ya hemos visto que el tratamiento es menos eficaz entre los que más riesgo de ingreso tienen.

Es probable que variables clínicas de gravedad o evolución no sean diferentes en nuestro país, pero sí podrían serlo los criterios de hospitalización, por lo que no podemos asegurar su comportamiento.

10. ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?: no.

Al optar por una variable asistencial (ingreso si/no) como variable principal se quita importancia a otras que, aunque se mencionan en el trabajo como variables secundarias, no se les da la misma importancia. Consideramos variables clínicamente más importantes la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y/o ingreso en UCI, o secuelas a lar-

go plazo; y para estas variables “fuertes” no se han detectado diferencias significativas.

11. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?: sí y no.

Sí, en cuanto a los perjuicios, que parecen pocos (siempre que no se compruebe que los casos no son más graves aunque menos frecuentes entre los tratados), teniendo en cuenta en todo caso que reduce el riesgo de ingreso y de ingreso en UCI, pero no otros indicadores como la ventilación mecánica, mortalidad, etc.

No en cuanto a los costes. En un entorno de limitación de medios, el coste de oportunidad sería claramente desfavorable (dado el elevado precio del producto) y cabe plantearse cuestiones como ¿cuál es la mejor opción en la que se pueden invertir los recursos que se van a invertir en este tratamiento?, ¿cuánta salud se obtiene con este tratamiento?, ¿cuánta se obtendría con otros tratamientos?, etc.

Valoración crítica del estudio de evaluación económica⁽²⁹⁾ y aplicabilidad de los resultados de la valoración a nuestra práctica clínica

Lectura crítica de un artículo sobre evaluación económica basado en el *Evidence-Based Medicine Working Group*^(46,47), cuyo análisis previo hemos realizado en Valencia (V Curso de Doctorado y III Curso de Neonatología: “Avances en Perinatología”; febrero 2002) y en Madrid (II Curso de Revisiones Sistemáticas de la Sociedad Española de Neonatología; abril 2002).

¿Es válida esta evaluación?

Preguntas “de eliminación”:

1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?: sí.

Realizar una evaluación económica tipo coste-efectividad de las dos opciones preventivas frente al VRS (IgIV-VRS-Respigam®- y palivizumab –Synagis®-) frente a la opción de no profilaxis en prematuros.

2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?: sí.

Plantea un árbol de decisión en una hipotética cohorte de prematuros con tres nodos de decisión (se plantean tres estrategias de tratamiento: palivizumab, IgIV-VRS y sin profilaxis) y dos nodos aleatorios en cada rama (hospitalización vs no hospitalización; en la rama de hospitalización se plantean otros dos nuevos nodos aleatorios: muertos o vivos).

La intervención se plantea sobre la necesidad de que los prematuros, dados de alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en los 12 meses previos, reciban inmunoprofilaxis antes del inicio de la estación epidémica del VRS.

Cómo se evalúan costes y consecuencias:

3. ¿Existen pruebas de la efectividad de la intervención o del programa evaluado?: sí.

La eficacia de la IgIV-VRS procede de dos ensayos clínicos aleatorizados en prematuros: un 68% en el estudio del *National Institutes of Allergy and Infectious Disease*⁽⁴⁸⁾ y un 41% en el *Prevent Study*⁽⁴⁹⁾, con una reducción conjunta estimada de la hospitalización del 48%. La eficacia del palivizumab procede del *IMPact Study*⁽¹⁹⁾, con una reducción de la hospitalización del 55% (no se consideró la diferencia entre los subgrupos con o sin DBP). El riesgo de mortalidad en los hospitalizados por VRS se estima combinando los fallecidos en los tres ensayos clínicos^(19,48,49) y se estima en un 1,2% (2 fallecidos en el *IMPact* entre 173 hospitalizados).

La probabilidad de hospitalización por VRS sin profilaxis procede del estudio *KPMCP-NC*⁽⁵⁰⁾, un gran estudio retrospectivo de cohortes sobre prematuros rehospitalizados por VRS, en el que identifica 8 subgrupos de riesgo (de A a H) definidos por la combinación de tres variables: edad gestacional (≤ 32 sem vs $33-36$ sem), tiempo de oxigenoterapia (< 28 días vs ≥ 28 días) y mes de alta de UCIN (diciembre-agosto vs septiembre-noviembre). El grupo de mayor riesgo (A) viene definido como ≤ 32 sem de gestación, ≥ 28 días de oxigenoterapia y alta entre septiembre y noviembre; el grupo de menor riesgo (H) viene definido como $33-36$ sem de gestación, < 28 días de oxigenoterapia y alta entre diciembre y agosto.

4. ¿Los efectos de la intervención (o intervenciones) se identifican, se miden y se valoran o consideran adecuadamente?: sí, de forma matizada.

Los efectos de la intervención (hospitalización y mortalidad) proceden de los tres ensayos clínicos^(19,48,49) y el estudio de cohortes⁽⁵⁰⁾ previamente referidos, tal como se ha analizado en el apartado anterior. Pueden existir ciertas diferencias en los criterios de hospitalización en la infección VRS de los estudios anteriores, pero que no deben suponer un inconveniente importante en la valoración del estudio.

Sin embargo, hay dos decisiones de los autores que resultan más cuestionables. La primera es usar la misma estimación de eficacia en los distintos grupos de riesgo, ya que ésta no es homogénea, siendo para palivizumab menor entre los de mayor riesgo. La segunda es asignar como riesgo de mortalidad en el transcurso de hospitalización al encontrado en los pacientes de los ensayos clínicos, entre los que están desproporcionadamente representados los tratados con palivizumab. Una alternativa más coherente hubiera sido asumir el riesgo de mortalidad por separado para tratados y no tratados (que, como se ha visto previamente, no es el mismo). Debemos advertir que los autores deciden, sin justificarse, vincular el riesgo de hospitalización con la mortalidad, de manera que incrementos en la hospitalización implican aumentos proporcionales de mortalidad.

5. ¿Los costes en que se incurre por la intervención (intervenciones) se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?: sí.

Se hace un análisis económico desde una perspectiva social, teniendo en cuenta costes médicos y costes no médicos, que se valoran exhaustivamente en la metodología del estudio, con datos actualizados al año 1995 y expresados en dólares.

Los costes médicos incluyen precio del fármaco (tanto para IgIV-VRS como para palivizumab se asume la administración de 4 dosis, y no de 5, lo que es un sesgo a favor de la profilaxis, pues supone una reducción de un 20% en el coste de medicación; el estudio se plantea para un peso medio del prematuro de 5 kg, en el momento del inicio de la estación epidémica por VRS), gasto por tiempo de administración del fármaco (en el caso de palivizumab sólo se asumen 2 visitas, pues las otras 2 se plantean coincidiendo con visitas de examen de salud y no se contabilizan), gastos de hospitalización por VRS (basado en el coste medio de 55 niños hospitalizados en el KPMCP-NC⁽⁴⁸⁾, que considera gastos por días de ingreso, días de UCI, días de ventilación mecánica, etc.) y gastos por las visitas previas a la hospitalización (en atención primaria y/o urgencias).

Los costes no médicos incluyen el tiempo que los padres emplean en acudir a la administración de la profilaxis (como hemos visto antes, en el caso del palivizumab sólo se asumen 2 visitas) y por la hospitalización de su hijo afecto de VRS (considerando una media de hospitalización de 5,7 días, según el KPMCP-NC⁽⁵⁰⁾, y sólo considerando para el cálculo, como horas laborales, 8 horas al día y 5 de los 7 días de la semana), en términos de coste económico laboral (asumiendo un precio medio de la hora de trabajo de 11\$). También se considera una característica especial: la pérdida de productividad resultante de la muerte de un niño, asumiendo que la esperanza de vida de un niño de un año en EE.UU. en 1996 es de 75,2 años⁽⁵¹⁾.

Es preciso señalar que los autores reconocen que, ante diversas asignaciones dudosas de costes o probabilidades, trataron de sesgar a favor de la profilaxis, lo que se traduciría en una infraestimación de costes.

6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de las intervenciones/ones?, ¿y a los efectos?: sí.

Queda claramente expresado en la metodología que se aplica una tasa de descuento del 3% por año tanto para las intervenciones como para los efectos. Esta tasa de descuento tiene fundamentalmente repercusión en el cálculo de la pérdida de productividad por mortalidad.

¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?

Los resultados se expresan para el objetivo principal (coste por hospitalización evitada) y para los objetivos secundarios (coste por año de vida salvada y el NNT por hospitalización evitada).

Los resultados se expresan para cada uno de los 8 subgrupos (de A a H), y en todos se obtienen mejores resultados con palivizumab que con IgIV-VRS:

Para el palivizumab los resultados en el grupo A (mayor riesgo) son: coste por hospitalización evitada= 12.000 \$, coste por año de vida salvada= 33.000 \$ y NNT= 7,4; y para el grupo H (menor riesgo) los resultados son 420.000 \$, 1.200.000 \$ y 152, respectivamente.

Para la IgIV-VRS los resultados en el grupo A (mayor riesgo) son: coste por hospitalización evitada= 25.000 \$, coste por año de vida salvada= 70.000 \$ y NNT= 8,5; y para el grupo H (menor riesgo) los resultados son 690.000 \$, 1.900.000 \$ y 170, respectivamente.

8. ¿Se realizó un análisis incremental de las consecuencias y costes de cada alternativa?: No.

No se relacionan los costes generados por el uso de una alternativa en vez de otra con los efectos, utilidades o beneficios adicionales. Aunque podrían calcularse a partir de los resultados encontrados se han realizado algunas asunciones globales que cuestionarían parcialmente su validez.

9. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?: Sí.

Se realizó un análisis de sensibilidad para el objetivo principal (coste por hospitalización evitada) para ambos fármacos (palivizumab e IgIV-VRS) y para todos los subgrupos (de A a H), pero sólo se expresan en el artículo los resultados del palivizumab en prematuros de £32 semanas (grupos A a D). Los parámetros considerados en este análisis fueron distintas estimaciones de eficacia (alrededor del 55%⁽¹⁹⁾), coste de tratamiento (coste medio por dosis: 675\$), riesgo de hospitalización y coste de hospitalización (coste medio por hospitalización: 850 \$).

¿Ayudarán los resultados a la compra o implantación de servicios para nuestra población o nuestros pacientes?

10. ¿Sería el programa igualmente efectivo en mi medio?: Sí, pero matizadamente.

Pueden existir algunas diferencias entre EE.UU. y España respecto a los criterios de hospitalización por bronquiolitis, así como en la facilidad de acceso y distancias a los centros sanitarios, pero cabe asumir que no son inconvenientes importantes para considerar el programa igualmente efectivo en nuestro medio.

11. ¿Serían los costes trasladables a tu medio?: Sí, pero matizadamente.

Deberíamos actualizar los costes en nuestro entorno para el año 2002 y en euros, pero se asume que la distribución en costes de intervenciones y efectos no modificaría sustancialmente los resultados. En consonancia con el punto anterior, se podrían observar algunas diferencias en temas de hospitalización y tiempo de acceso a centros sanitarios.

12. ¿Vale la pena aplicarlos a tu medio?: sí.

En general podemos asumir que los resultados de este estudio, con algunas objeciones planteadas previamente,

son aplicables a nuestro medio. En nuestro sistema sanitario (sistema público, plena cobertura, sin sistemas de copago) los planteamientos de costes pueden ser menos problemáticos que en otros países; no obstante, no podemos pasarlo por alto, tanto desde una perspectiva clínica, como desde una perspectiva de gestión o planificación sanitaria, de ahí el interés de esta valoración crítica.

DISCUSIÓN

La casi simultánea publicación del ensayo clínico IM-pact Study⁽¹⁹⁾ y las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría⁽²⁶⁾ sobre la utilización del palivizumab en prematuros de alto riesgo permitió su aprobación en EE.UU. en 1998 y en Europa en 1999, de forma que hoy en día se utiliza en más de 45 países⁽⁵²⁾. También los anticuerpos monoclonales frente al VRS se han convertido en un tratamiento preventivo habitual en nuestro país, refrendado por las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología^(27,28).

Cada día se pone mayor énfasis en la necesidad de tomar decisiones en salud basadas en las mejores “evidencias” o pruebas científicas, que conduzcan a una práctica clínica apropiada (en base a la eficacia, efectividad, eficiencia, seguridad, etc.). Asimismo, igual importancia se da a la evaluación económica de las nuevas tecnologías sanitarias en base a la limitación de recursos en sanidad, que implica que el mal uso de estos recursos repercute sobre todo el sistema sanitario; de forma intuitiva es lo que se denomina “coste de oportunidad”: el sacrificio de realizar una intervención es aquella otra que se dejará de hacer, de ahí la importancia de asignar los recursos a aquella que sea más efectiva.

En base a estos supuestos nos planteamos una panorámica de la profilaxis frente al VRS con anticuerpos monoclonales (palivizumab) a través de la MBE. El núcleo fundamental del trabajo es la valoración crítica de los artículos que consideramos más importantes a la hora de responder a nuestra pregunta clínica estructurada, con el fin de valorar su validez científica (proximidad a la verdad y rigor científico) e importancia clínica (y, en consecuencia, potencial validez para el lector en su condición de clínico), y su aplicabilidad en nuestra práctica clínica.

La eficacia la valoramos con el único ensayo clínico que existe sobre el palivizumab (IM-pact Study)⁽¹⁹⁾, que es metodológicamente correcto, pero con importantes deficiencias respecto a los resultados y aplicabilidad: no se han considerado todos los resultados clínicamente importantes (la variable principal es la hospitalización, y se relegan a variables secundarias la mortalidad y/o gravedad de la infección por VRS), hay una insuficiente expresión de la magnitud de efecto en la variable principal (se expresa la RRR, y se omite la RRA y NNT), las variables secundarias se presentan de forma confusa (el artículo plantea efectos beneficiosos del palivizumab respecto a los criterios de gravedad, pero

el cálculo razonable por ingreso nos ofrece efectos en contra del tratamiento, por lo que los tratados ingresan menos pero son más graves), y los beneficios del palivizumab parecen merecer la pena frente a los perjuicios (según el artículo, pero deberemos estar atentos a ciertos informes sobre reacciones adversas⁽⁹⁾), pero no frente a los costes (no se aborda en el artículo pero, dado que el objetivo principal es que los pacientes tratados ingresen menos, en realidad lo que trata es buscar una reducción de costes). Existe un debate abierto sobre la conveniencia de usar o no el palivizumab, en el que se han esgrimido razones a favor y en contra, que resumimos en la tabla 3. A pesar de la demostrada eficacia del palivizumab en la práctica clínica ideal del ensayo clínico, hay estudios que confirman que el uso de la medicación en la práctica clínica habitual (fuera del ensayo clínico) disminuye la efectividad y los costes sobrepasan los beneficios⁽³⁴⁾.

Tras la publicación del IM-pact Study ha proliferado la publicación de estudios económicos, la mayoría modelos teóricos, con el objetivo de analizar mejor la eficiencia. Kamal-Bahl y cols.⁽¹⁷⁾ han publicado recientemente una interesante revisión sistemática de los distintos estudios económicos publicados sobre la inmunoprofilaxis (palivizumab y/o IgIV-VRS) frente al VRS; en todos ellos se ha estimado que el tratamiento presenta un alto coste por episodio prevenido: unos autores han realizado cálculos más benévolos que otros, pero todos concluyen que el tratamiento es caro y por eso debe restringirse a los grupos de mayor riesgo (en los que el cálculo es más favorable).

La valoración crítica del estudio coste-efectividad de Joffe y cols.⁽²⁹⁾, el más sólido de los publicados hasta la fecha⁽¹⁷⁾, nos demuestra que es una evaluación económica correcta, si exceptuamos ciertas asunciones favorables a la profilaxis, con una aceptable evaluación de costes y consecuencias (costes médicos y costes no médicos, aplicando tasas de descuento), adecuada expresión de los resultados (con análisis de sensibilidad) y aplicable en nuestra práctica clínica. El estudio coste-efectividad es el método de evaluación económica más utilizado en el campo de la salud; en él los costes se miden en unidades monetarias y los resultados son unidades naturales de efectividad, como los casos evitados, la mortalidad o los años de vida ganados.

En este análisis económico se presenta una relación coste-efectiva como “correcta”, en relación a los costes por hospitalización por VRS evitada, sólo en el grupo de máximo riesgo (<32 semanas, con necesidad de oxígeno durante más de 28 días y dados de alta entre septiembre y noviembre) y para los tratados con palivizumab (la IgIV-VRS tiene peores resultados económicos en todos los subgrupos analizados); sin embargo, no existen estándares de calidad (*benchmarking*) respecto al coste que se considera aceptable para evitar una hospitalización por VRS. Aun asumiendo una valoración económica sesgada a favor de la profilaxis, no se

TABLA 3. Razones a favor y en contra sobre el uso de palivizumab en la prevención de la infección VRS en prematuros.

A favor	En contra
- Eficacia reducción nº ingresos en términos relativos (RRR= 55%)	- Discreta reducción del nº ingresos en términos absolutos (RRA= 5,8%)
- Reduce nº ingresos en UCI	- No reduce mortalidad ni uso de ventilación mecánica (¿podría aumentarlo?)
- Por su alto coste, resulta útil limitar su uso a grupos de mayor riesgo	- No previene la infección VRS, sólo modifica el curso
- Existen otras intervenciones ya aceptadas que tampoco tienen una adecuada relación coste-beneficio	- Entre los grupos de mayor riesgo (<32 semanas y con DBP) resulta menos efectivo
- El criterio de usar o no tratamiento no debe sustentarse sólo en estudios de coste-efectividad. Por otra parte éstos deberían ser metodológicamente rigurosos y contemplar todos los costes, no sólo los de hospitalización (familiares, laborales, sociales, etc.)	- Su coste-efectividad es demasiado alto (12.000 \$ por ingreso evitado en grupo de mayor riesgo y 420.000 \$ en grupo de menor riesgo ⁽¹⁹⁾)
- La valoración de la utilidad del tratamiento para los pacientes y familiares mejoraría el análisis económico	- Con la información disponible no parece que podamos hablar que el tratamiento ahorre costes en años de vida o calidad
- La eficacia del tratamiento se ha visto penalizada por la disminución del riesgo de ingreso en la muestra estudiada (efecto educacional); un riesgo basal más alto favorecería el NNT y el coste-efectividad	- Existe riesgo de adquisición de infecciones en las sesiones organizadas para la aplicación del palivizumab
- En un estudio posterior no controlado sobre 1839 pacientes tratados sólo el 2,3% precisaron ingreso por infección respiratoria baja por VRS ⁽²⁰⁾	- Considerando la reducción del riesgo basal de ingreso observado en el ensayo clínico, otras intervenciones, fundamentalmente educativas, al margen del palivizumab podrían reducir los ingresos en una proporción similar a la propia intervención (de un 20% teórico a un 10,6%)

encuentra una buena relación coste-efectividad. Por otro lado las estimaciones de efectividad en cuanto a años de vida ganados no son asumibles ya que parten de asunciones incorrectas (2 fallecidos de 173 hospitalizados, pero los dos en el grupo que recibía palivizumab).

En base a estos datos (y los estudios económicos más recientes no aportan información contraria), ya en 1999 Moller concluía en su editorial⁽⁴²⁾: *“an ounce of prevention” does not result in “a pound of cure” based on currently available information.*

Es importante plantear los retos ante una novedad terapéutica cara (como el palivizumab) con una doble perspectiva⁽⁴⁾:

- Los retos del médico implican integrar la evidencia científica al cuidado del paciente; uno de los mejores indicadores es el NNT.

- Los retos del gestor implican integrar la evidencia científica en la evaluación económica; uno de los mejores indicadores son los estudios de coste-efectividad, en los que siempre se deberán plantear análisis de sensibilidad en subgrupos de riesgo.

Todo lo anterior nos lleva a plantear una terapia racional, y dichos conceptos deben incorporarse en la realización

de protocolos y guías de práctica clínica. Ante esta perspectiva, cabe replantear las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Pediatría⁽²⁶⁾ y de la Sociedad Española de Neonatología^(27,28) como excesivamente amplias, y demostrar una práctica clínica apropiada (eficacia, efectividad, eficiencia, seguridad, etc.) inicialmente en los subgrupos de mayor riesgo; este planteamiento ya ha sido referido antes por otros autores^(3-5,21,24,34).

No podemos concluir nuestras reflexiones sin entrar en la controversia entre la investigación científica y la industria farmacéutica, pues puede existir un conflicto de interés a la hora de comunicar los resultados^(53,54). En la revisión sistemática sobre los estudios económicos realizados en la inmunoprofilaxis del VRS es bien patente esta conclusión⁽¹⁷⁾: en los 4 trabajos con participación más directa de la industria farmacéutica en la autoría del artículo, todos los estudios encontraron una relación coste-efectividad adecuada en el análisis de sensibilidad, mientras que en los restantes 8 estudios no relacionados con la industria farmacéutica, ninguno encontró una relación favorable.

La industria farmacéutica es clave y fundamental para llevar adelante proyectos de investigación a gran escala

del tipo de ensayos clínicos multicéntricos, pero se deben evitar las posibles confrontaciones entre la opinión científica “basada en la evidencia” y la “basada en la industria farmacéutica”.

Para lograr un verdadero uso racional de los medicamentos y que éstos puedan demostrar su valor social intrínseco como una de las intervenciones sanitarias más coste-efectivas, los profesionales sanitarios, los gestores, las administraciones sanitarias, la industria farmacéutica y los pacientes deberán asumir cada uno su responsabilidad en relación con la utilización correcta del medicamento y todas las actividades que giren en torno a su promoción⁽⁵⁵⁾.

Si queremos que nuestro sistema sanitario siga siendo equitativo, universal y con un amplio catálogo de prestaciones, es necesario maximizar el principio de que “lo más importante no es gastar menos sino gastar mejor”, incrementando la calidad en toda la cadena asistencial del paciente. Para ello es necesario un cambio de mentalidad en todas las partes involucradas en la atención sanitaria, y en el tema de la profilaxis frente al VRS con palivizumab deberíamos empezar a plantear una polémica científicamente válida.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Manuel Moya, por la revisión y lectura crítica del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínón Torres F, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez JM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basado en la evidencia. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 345-54.
2. González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 355-64.
3. Bonillo Perales A. Bronquiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 297-9.
4. Puigventós Latorre F. Novedades terapéuticas del año 2000: los retos del médico y del gestor. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 465-8.
5. Danés Carreras I, Arnau de Bolós JM. Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 289-91.
6. González de Dios J. De la medicina basada en la evidencia a la evidencia basada en la medicina. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 429-39.
7. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
8. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature. I. How to get started. *JAMA* 1993; 270: 2093-5.
9. Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age [en línea] [fecha de consulta: 5-XII-2002]. *Pediatrics electronic* 2002; vol 110. URL disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/5/e53>.
10. Meissner HC. Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. *Pediatrics* 2001; 108: 1000-3.
11. Buñuel Álvarez JC. Medicina basada en la evidencia: una nueva manera de ejercer la pediatría. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 440-52.
12. Wang EEL, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 4, 2002*. Oxford: Update Software.
13. Lofland JH, O'Connor JP, Chatterton ML, Moxey ED, Paddock LE, Nash DB, et al. Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk infants: a cost effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000; 22: 1357-69.
14. Atkins JT, Karimi P, Morris BH, McDavid G, Shim S. Prophylaxis for respiratory syncytial virus with respiratory syncytial virus-immune globulin intravenous among preterm infants of thirty-two weeks gestation and less: reduction in incidence, severity of illness and cost. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 138-43.
15. Barton LL, Grant KL, Lemen RJ. Respiratory syncytial virus immune globulin: decisions and costs. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 20-8.
16. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 55-61.
17. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants. A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1034-41.
18. Evidence based clinical practice guidelines for the infant with bronchiolitis. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2001 [en línea] [fecha de consulta: 5-XII-2002]. URL disponible en: http://www.guidelines.gov/FRAMESETS/guideline_fs.asp?view=full_summary&guideline=002339&search_string=bronchiolitis
19. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *IMPact-RSV Study Group. Pediatrics* 1998; 102: 531-7.
20. Sorrentino M, Powers T and The Palivizumab Outcomes Study Group. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 1068-71.
21. Vogel A, Lennon D, Broadbent R, Byrnes C, Grimwood K, Mildenhall L, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38: 550-4.
22. Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B, French Pediatricians' Group of Synagis Patients' Name-Based Programs. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 181-8.
23. Oh PI, Lanctjt KL, Yoon A, Lee DS, Paes BA, Simmons BS, et al. The Composs Investigators. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 512-8.

24. Lapeña López de Armentia S, Castañón López L, Martínez Badás JP, Álvaro Iglesias E. Hospitalización por bronquiolitis aguda, edad de gestación y palivizumab. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 378.
25. Grupo de Hospitales Benazuza. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 293-7.
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IVIG. *Pediatrics* 1998; 102: 1211-6.
27. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 372-4.
28. Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 334-6.
29. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-27.
30. Marchetti A, Lau H, Magar R, Wang L, Devercelli G. Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: potential for savings. *Clin Ther.* 1999; 21: 752-66.
31. Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, Hodinka RL, Bell LM. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics* 2000; 106: 520-6.
32. Thomas M, Bedford-Rusell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants-implications for use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000; 83: 122-7.
33. Numa A. Outcome of respiratory syncytial virus infection and a cost-benefit analysis of prophylaxis. *J Pediatr Child Health* 2000; 36: 422-27.
34. Shireman TI, Braman KS. Impact and Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis for Kansas Medicaid's High-Risk Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1251-5.
35. Birken CS, Parkin PC. In wich journals will pediatricians find the best evidence for clinical practice? *Pediatrics* 1999; 103: 941-7.
36. González de Dios J. Información y publicaciones en biomedicina: Pasado, presente y futuro. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (supl 6): 255-9.
37. Aguillo IF. Herramientas avanzadas para la búsqueda de información médica en el web. *Aten Primaria* 2002; 29: 246-53.
38. Bravo Acuña J, Merino Moína M. *Pediatría e Internet.* *Aten Primaria* 2001; 27: 574-8.
39. Carbonell-Estrany X, Quero J and IRIS Study Group. Re-hospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study. *IRIS Study Group. Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 592-7.
40. Carbonell-Estrany X, Quero J, and IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 874-9.
41. Bonillo Perales A, Díez-Delgado Rubio J, Ortega Montes A, Infante Márquez P, Jiménez Liria MR, Batllés Garrido J, et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 527-32.
42. Moler FW. RSV immune globulin prophylaxis: is an ounce of prevention worth a pound of cure? *Pediatrics* 1999; 104: 559-60.
43. Guyatt GH, Sackett FL, Cook DJ. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention: A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270: 2598-601.
44. Guyatt GH, Sackett FL, Cook DJ. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention: B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 59-63.
45. Connor EM, Carlin D, Top FH, Weishman LE. Who shall not receive palivizumab? *Pediatrics* 2000; 106: 866-7.
46. Drummond MF, Richardson WS, O'Brien B, Levine M, Heyland D. User's guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice: A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1997; 277: 1552-7.
47. O'Brien BJ, Heyland D, Richardson WS, Levine M, Drummond MF. User's guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice: B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1997; 277: 1802-6.
48. Groothuis JR, Simoes EA, Hemming VG. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1995; 95: 463-7.
49. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99: 93-9.
50. Joffe S, Escobar GJ, Armstrong MA, Black SB, Lieu TA. Re-hospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics* 1999; 104: 894-9.
51. Kranczer S. Mixed life expectancy changes. *Stat Bull* 1996; 77: 29-36.
52. Simoes EA. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res* 2002; 3 (supl 1): S26-S33.
53. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Nichols MG, Hoey J, Hojgaard L, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med* 2001; 345: 825-7.
54. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002; 287: 612-7.
55. Soto J, Olivella P. ¿Son los medicamentos una inversión económicamente rentable para el sistema nacional de salud en España? *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 622-4.

Análisis retrospectivo de los aspectos epidemiológicos y clínico-evolutivos de la diabetes mellitus tipo 1 en la infancia en una población de 381 pacientes

M.T. Bono Safont, J. Argente Oliver

Departamento de Pediatría. Servicio de Pediatría y Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Universidad Autónoma. Madrid

RESUMEN

La aproximación epidemiológica a la diabetes mellitus tipo 1 es la mejor manera de buscar las causas subyacentes de esta enfermedad; por ello, se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico sobre 381 pacientes investigando: edad, estadio Tanner al inicio de la enfermedad, sexo, tipo lactancia recibida, forma clínica de inicio, HLA de clase II asociado, antecedentes familiares, enfermedades autoinmunes asociadas, complicaciones agudas y crónicas, grado de control metabólico y determinación de los niveles de anticuerpos anti-islole (ICA), entre otros. Detectamos que el 56,1% de los pacientes presentan como forma clínica más frecuente de inicio de la enfermedad la cetoacidosis diabética (CAD); los haplotipos HLA de clase II más frecuentemente encontrados han sido: DR3 (64,1%) y DR4 (62,9%). El 72,2% de los pacientes presentan anticuerpos anti-isloles (ICAs) positivos al diagnóstico de la enfermedad. La duración media de la luna de miel en los niños es de 10 meses, mientras que en las niñas es de 6,8 y, además, la duración de la misma en los pacientes que iniciaron la clínica en forma de CAD es menor (6,5 meses). Se advierte la tendencia a la disminución y desaparición con el tiempo de los ICA. Los valores del lipidograma a lo largo de la evolución de la enfermedad no varían. La duración de la luna de miel se acorta en los pacientes menores de cinco años, particularmente si han iniciado su clínica en forma de CAD.

Palabras Clave: Diabetes mellitus tipo 1; HLA; Anticuerpos anti-islole pancreático; Hemoglobina glicosilada; Cetoacidosis; Autoinmunidad.

Correspondencia: Jesús Argente. Hospital Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid
E-mail: argentefen@terra.es
Recibido: Abril 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):405-414

ABSTRACT

The epidemiologic approach to type 1 diabetes mellitus is the best way to look for underlying causes of this disease. For this reason, an epidemiologic study of 381 diabetic children was carried out. We have taken into consideration age, Tanner stage, sex, breast-feeding, clinic picture at the onset of the disease, class II HLA, family history, associated autoimmune diseases, chronic and acute associated complications, degree of metabolic control, anti-islet autoantibody (ICA) determination, etc. We found that ketoacidosis (CAD) was the most common (56,1%) clinical finding at onset and DR3 and DR4 as the most frequent HLA haplotypes, in 64,1% and 62,9% of the patients, respectively. At the onset of diabetes, 72,2% of the children were positive for ICA. The mean duration of the "honeymoon period" among boys was 10 months, but among girls it was 6,8 months; moreover, its duration among patients who started their symptoms by way of CAD is less than 6,5 months. We observed that ICA levels have a tendency to decrease during the course of the time. The honeymoon duration is minor in children younger than 5 years of age, particularly, if their diseases appeared by way of CAD. Lipid levels do not change in the course of the time.

Key Words: Type 1 diabetes mellitus; HLA; Anti-islet autoantibody; Glycosilated haemoglobin; Ketoacidosis; Autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia⁽¹⁾. En el momento actual, puede estimarse que la incidencia en la Comunidad Autónoma de Madrid se sitúa en torno a 15,9/100.000 niños menores de 15 años.

Es una enfermedad crónica, de base autoinmune, que asienta sobre un fondo de predisposición genética. Se ca-

racteriza por la destrucción progresiva y selectiva de las células β del páncreas, conduciendo a una progresiva disminución paulatina de la secreción de insulina, con la consiguiente presencia de hiperglucemia y tendencia a la cetosis. Para ser compatible con la vida, esta enfermedad requiere la administración diaria de insulina exógena. No obstante, a pesar de disponer de la insulina, todavía no se ha logrado evitar la aparición de las complicaciones crónicas, tales como la macroangiopatía, la microangiopatía y la neuropatía diabéticas. La aparición de estas complicaciones tiene relación con el trastorno metabólico, por lo que un buen control metabólico puede retrasar su aparición y desarrollo⁽²⁾.

La búsqueda de las causas subyacentes de esta enfermedad es uno de los propósitos más importantes de cualquier estudio epidemiológico. La aproximación epidemiológica a la diabetes mellitus ha demostrado ser la mejor manera de evaluar la importancia mundial de esta enfermedad.

Uno de los aspectos más interesantes de la epidemiología de la DM tipo 1 es la amplia heterogeneidad geográfica⁽³⁾ que presenta a escala mundial (mayor que en cualquier otra enfermedad crónica); que fluctúa entre países como Finlandia, que posee la tasa de incidencia más elevada con 45 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año⁽⁴⁾, y países como Corea⁽⁵⁾ con una incidencia de 0,6/100.000, la más baja del mundo.

En los últimos años, se han ido publicando datos de incidencia en diversas áreas geográficas españolas. Los dos primeros estudios epidemiológicos realizados de manera independiente en España (Madrid y Cataluña) rompieron la tendencia descendente norte-sur en cuanto a incidencia de la enfermedad, que después se ha ido confirmando, como antes se indicaba, en otros países de Europa. El primer estudio citado fue el realizado en la Comunidad de Madrid por Serrano Ríos y cols.⁽⁶⁾ en 1990, conformando el primer registro estandarizado en España. Recientemente, se ha emitido un informe del registro de incidencia de DM tipo 1 de la Comunidad de Madrid⁽⁷⁾, indicando que la tasa de incidencia media anual, en el período de octubre de 1996 a septiembre de 2000, ha sido de 15,9/100.000 en niños menores de 15 años. Una incidencia mayor de la esperada para un país del sur de Europa y que, además, coincide con un índice de prevalencia mayor, lo que implica una situación prolongada en las tasas elevadas de incidencia.

Los objetivos de este estudio van a ser los siguientes, a saber: efectuar un estudio epidemiológico sobre la diabetes mellitus tipo 1 en la infancia y la adolescencia, estudiar los haplotipos del sistema HLA, así como la presencia de anticuerpos anti-islole en el debut de la enfermedad, analizar la presencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas, determinar la incidencia de hipoglucemias durante el tratamiento y evaluar la posible existencia de complicaciones crónicas asociadas.

PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio se ha llevado a cabo en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Dicho trabajo es un estudio epidemiológico descriptivo sobre 381 niños y adolescentes con DM tipo 1, estudiados en dicho hospital desde 1989.

El análisis se inició en enero de 1999, comenzando con un estudio retrospectivo de los pacientes y realizando un seguimiento prospectivo de dos años sobre dichos pacientes y sobre los pacientes que iban acudiendo al Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital al iniciar su diabetes. El análisis y reclutamiento finalizaron en diciembre del año 2000.

Se han investigado la edad y estadio de Tanner de los pacientes en el momento del inicio clínico de la enfermedad, sexo, predominio estacional, el tipo de alimentación recibida por los pacientes durante el período de lactancia, así como la forma clínica inicial de dichos pacientes (cetoacidosis [CAD], hiperglucemia y cetosis e hiperglucemia aislada).

Los criterios empleados para definir la CAD han sido los siguientes⁽⁸⁾: glucemia > 250 mg/dl, pH sanguíneo $< 7,3$ y/o bicarbonato < 15 mEq/l. Se ha realizado un análisis de los pacientes que han presentado al inicio una acidosis grave (pH $\leq 7,1$), relacionándose dicha acidosis con el estadio Tanner al diagnóstico y con el sexo del paciente.

Otro aspecto estudiado ha sido la determinación de antígenos HLA de clase II⁽⁹⁾ llevada a cabo mediante microlinfocitotoxicidad sobre poblaciones enriquecidas de de linfocitos B. El tipaje HLA de clase II de baja resolución por biología molecular (PCR-SSP) se ha llevado a cabo sobre muestras de sujetos en los que la serología no ha sido practicable. Diversos estudios⁽¹⁰⁾ han mostrado la existencia de una mayor susceptibilidad genética cuando el aminoácido situado en la posición 57 de la cadena DQ β es distinto del aspártico o cuando el aminoácido situado en la posición 52 de la cadena DQ α es la arginina, lo cual ha sido analizado en el Laboratorio de Histocompatibilidad del Centro de Transfusiones de Madrid por JL Vicario y cols.

Han sido recogidos los antecedentes familiares del paciente en relación a otras patologías autoinmunes asociadas, DM tipo 1 o DM tipo 2. El estudio se ha basado en la valoración de los familiares de primero (padres y hermanos) y segundo grado (tíos y abuelos) de cada paciente.

Se han determinado los niveles de anticuerpos anti-islole pancreático (ICA), en cortes de páncreas humano. Dichas determinaciones han sido llevadas a cabo: al inicio clínico, al año del diagnóstico, a los dos años, a los tres y tras más de tres años del mismo. Ha sido considerado un margen de ± 3 meses en cada período.

La determinación de los AAI se realiza al inicio clínico de la enfermedad y se cuantifican mediante quimioluminiscencia con un IMMULITE (EURO/DPC).

Se han analizado las enfermedades autoinmunes más frecuentemente asociadas a dichos pacientes. A la hora de estu-

diar las complicaciones agudas asociadas a la DM tipo 1, investigamos los episodios de hipoglucemia leve, grave y nocturna. Se definen, siguiendo los criterios del DCCT⁽¹¹⁾, como la glucemia en sangre capilar inferior a 54 mg/dl. Se entiende por hipoglucemia grave cuando ésta se acompaña de alteraciones de la conciencia y/o crisis convulsivas.

La microalbuminuria ha sido cuantificada mediante nefelometría continua (IMAGE- Beckman). Se entiende por microalbuminuria cuando la excreción de albúmina se sitúa entre 20-200 mcg/min o 30-300 mg/día. Ello debe analizarse en orina de 24 horas o en muestras de orina de la noche (conociendo los horarios de las micciones). Para diagnosticar a un paciente de microalbuminuria, ésta debe ser persistente, lo que se comprobará haciendo tres determinaciones separadas, al menos un mes entre ellas, verificando que los resultados son todos patológicos.

Se han recogido los pacientes que presentan una microalbuminuria persistentemente elevada, siendo controlados y tratados por el Servicio de Nefrología del Hospital Niño Jesús. Se ha relacionado a dichos pacientes con el tiempo medio de evolución de la diabetes, con los niveles lipídicos, con los niveles de los factores de crecimiento y con el control metabólico.

A cada paciente se le realiza un estudio oftalmológico, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Niño Jesús, de manera anual. El examen del fondo de ojo permite detectar la existencia de lesiones precoces. Han sido recogidos en los casos en los que se ha detectado una retinopatía: sus características (retinopatía no proliferativa o proliferativa) y el tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de la diabetes hasta la aparición de dicha retinopatía.

El análisis del lipidograma de los pacientes se ha realizado tanto al inicio de la enfermedad como durante la evolución de la misma de forma anual. Se han analizado los siguientes parámetros: colesterol total [mediante química seca de vitros sobre un Ektachem 750: método enzimático con colesterol éster hidroxilasa, colesterol oxidasa y peroxidasa. Reactivos multicapa sobre soporte de poliéster (orto-clinical diagnostics, Johnson and Johnson)]; triglicéridos [mediante química seca de vitros sobre un Ektachem 750: Método enzimático con lipasa, glicerolfosfatooxidasa y peroxidasa. Reactivos multicapa sobre soporte de poliéster (orto-clinical diagnostics, Johnson and Johnson)]; Colesterol HDL [mediante medición directa por método inmunoquímico (LX20-Beckman)]; colesterol LDL y VLDL calculados según ecuación de Friedewald-Fredrickson: C-LDL = CT - (C-HDL + TG/5). Esta ecuación es válida si los triglicéridos séricos son menores de 300 mg/dl.

Las determinaciones de HbA1c han sido llevadas a cabo en el momento del diagnóstico de la enfermedad y en cada revisión trimestral. Hasta noviembre del año 1997, los valores de HbA1c eran determinados en sangre venosa a través de cromatografía de HPLC sobre cromatógrafo DIAMAP, BIO-RAD. A partir de dicha fecha, se ha determinado la HbA1c capilar,

a través de un DCA 2000 + (Bayer®). Las variaciones intra e interensayo de la HPLC son, respectivamente, <2,5% y <3,4%.

Han sido considerados un buen control metabólico valores inferiores al 8% en los prepúberes menores de 5 años y valores inferiores a 7,5 en el resto de pacientes. Han sido consideradas un mal control metabólico cifras superiores a los valores descritos en cada grupo.

RESULTADOS

La distribución de los pacientes por grupos de edad al diagnóstico ha sido la siguiente: entre 0 y 4 años el 32,3% (n=123), entre 5 y 9 años el 37,8% (n=144), entre 10 y 14 años el 27,4% (n=104) y entre 15 y 18 años el 2,5% (n=10). Hay que destacar que el 2,1% (n=8) del total han sido diagnosticados por debajo del año de edad.

Del total de niños y adolescentes diabéticos se determinó el estadio de Tanner en el que se encontraban en el momento del diagnóstico clínico de la enfermedad. La distribución ha sido la siguiente: Tanner I (78,6%), Tanner II (7,9%), Tanner III (5,2%), Tanner IV (4,6%) y Tanner V (3,7%).

La distribución por sexos de la población diabética estudiada es muy similar; a saber: varones (52,5%) y mujeres (47,5%).

La distribución por estación del año en el momento del diagnóstico ha sido la siguiente: en invierno un 30,8%, en otoño un 25,3%, en primavera un 23,2% y en verano un 20,7%; siendo la distribución por mes al debut como sigue: enero (8,8%), febrero (11%), marzo (11%), abril (7%), mayo (9,5%), junio (6,7%), julio (7,6%), agosto (6,7%), septiembre (6,4%), octubre (9,8%), noviembre (7,6%) y diciembre (7,9%).

El 75,8% de los pacientes recibieron lactancia materna. De ellos, el 59,8% lo hicieron durante un período ≤ a 3 meses y el 40,2% durante más de 3 meses; mientras que el 24,2% recibieron sólo lactancia artificial.

La distribución según las diversas formas clínicas de inicio de la diabetes ha sido la siguiente: cetoacidosis (CAD) (56,1%), hiperglucemia y cetosis (31,7%), e hiperglucemia aislada (12,2%). De los pacientes que debutaron en forma de CAD, el 76,8% presentaron una acidosis grave, con valores de pH ≤ 7,1.

No se han observado diferencias a la hora de valorar la forma clínica de presentación según el sexo y el estadio de Tanner de los pacientes en el momento del diagnóstico (χ^2 : p > 0,05).

Los haplotipos HLA de clase II más comúnmente encontrados han sido: DR3, en un 64,1% (n = 211), y DR4, en un 62,9% (n = 207). El 92,4% presentan un haplotipo u otro. Del total de pacientes estudiados (n = 329), el alelo que con más frecuencia se repite, en un 64,1% (n = 211), es DR3-DQ2. Los pacientes cuyos dos alelos HLA de clase II son DR3-DQ2 y DR4-DQ8, representan el 34,9%.

Hay que destacar que ningún paciente presenta el haplotipo DR2 ni el DR5 como parte de su composición alélica.

En cuanto al análisis de los aminoácidos situados en la posición 52 de la cadena a y en la 57 de la cadena b de los alelos DQ, observamos que el 82% (n = 251) de los pacientes estudiados son homocigotos no-Asp57/no-Asp57, y que el 60,8% (n = 200) son homocigotos Arg52/Arg52.

El 59,1% de los pacientes tenían antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, de DM tipo 2 o de diabetes gestacional. La distribución de dichas patologías fue la siguiente: diabetes mellitus tipo 2 (38,1%), diabetes mellitus tipo 1 (19,5%), psoriasis (2,7%), diabetes gestacional (2,4%), tiroiditis autoinmune (1,2%), enfermedad celíaca (0,6%), vitiligo (0,6%), dermatitis atópica (0,3%) y enfermedad de Addison (0,3%).

El 19,5% presentaban antecedentes de DM tipo 1, de los cuales el 54% correspondían a familiares de primer grado. El progenitor que más frecuentemente asociaba DM tipo 1 era el padre (el doble que la madre); mientras que en el caso de la DM tipo 2, no existían diferencias entre ambos.

La distribución de las frecuencias de los ICA al diagnóstico queda reflejada de la siguiente manera: el 72,2% presentan valores de ICAs positivos y el 27,8% son negativos. Los valores medios resultantes, en unidades JDF, de los pacientes que poseen los ICA positivos al diagnóstico, son: $74,4 \pm 68,4$ DE.

Al año del diagnóstico, el 49,4% continúan siendo ICA positivos, con un valor medio, en unidades JDF, de 38 ± 30 DE. A los 2 años, el 39,2% siguen con valores positivos, con una media de 38 ± 33 DE y a los 3 años, el 34,1% continúan positivos, con una media de 24 ± 21 DE.

En el momento del diagnóstico clínico de la enfermedad se determinaron los niveles de AAI; del total de pacientes en los que fueron determinados (n = 174), el 59,9% (n = 103) presentaron AAI positivos. La media de los valores de los mismos fue de $20,4 \pm 14,5$ (media \pm DE). La distribución de los AAI en relación al estadio de Tanner de los pacientes al inicio de la enfermedad refleja que no existen diferencias significativas entre los diferentes estadios al inicio clínico de la enfermedad (χ^2 : p = 0,1).

Las patologías autoinmunes más frecuentemente asociadas a los sujetos con DM tipo 1 son las siguientes: tiroiditis autoinmune (17,1%), dermatitis atópica (3,6%), enfermedad celíaca (3,1%), enfermedad de Addison (0,6%), psoriasis (0,3%) y vitiligo (0,3%).

Los síntomas más frecuentemente asociados a los episodios de hipoglucemia por los pacientes son los siguientes: temblor (21,6%), hambre (20%), mareos (13,1%), sudoración (11,3%), cansancio (8,4%), palidez (8,2%), debilidad (5,7%) y cefalea (3,7%), entre otros.

El 8,5% (n = 28) de los pacientes estudiados ha padecido algún episodio de hipoglucemia grave. El número de episodios de hipoglucemia grave por año se sitúa en $0,2 \pm 0,2$ DE. La mayoría de los pacientes, el 85,7%, presentaron un solo episodio; el 10,7% presentaron 3 episodios y sólo

hubo un caso de un paciente, que supone el 3,6%, que presentó 6 episodios de hipoglucemia grave.

Los resultados indican que el 70,4% de los pacientes con mal control metabólico padecen hipoglucemias graves.

El porcentaje de niños y adolescentes que han padecido algún episodio de hipoglucemia nocturna conocida se sitúa en el 80,8%. La media de episodios por año de dichas hipoglucemias está en $1,1 \pm 0,6$ DE. Al estudiar la frecuencia de las mismas según la edad, observamos que son menos frecuentes en los prepúberes que en los púberes, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ellos (ANOVA, p < 0,001).

El número de pacientes que han presentado una CAD a lo largo de la evolución de su enfermedad se sitúa en el 10,2%.

Del total de sujetos estudiados, 3 pacientes, que suponen el 0,9% del total, se encuentran bajo tratamiento farmacológico con IECAs. Dichos pacientes no presentan una nefropatía propiamente dicha; es decir, no mostraron albuminuria persistente (> 200 μ g/min), disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular e incremento de la tensión arterial. No obstante, reciben tratamiento debido a la existencia de una microalbuminuria (MA) elevada y persistente en tres determinaciones mensuales, con el fin de intentar evitar su progresión hacia una nefropatía diabética manifiesta.

De los pacientes con tratamiento, uno se encontraba en estadio IV de Tanner en el momento de inicio de dicho tratamiento, y los otros dos, en estadio V. El tiempo medio de evolución, expresado en años, desde el diagnóstico de la diabetes hasta el inicio del tratamiento en estos pacientes se sitúa en $4,8 \pm 2,9$ años.

La tensión arterial (TA) sistólica y diastólica, en DE, de los pacientes en tratamiento con IECAs es de $-0,8$ para la sistólica y de $-1,0$ para la diastólica; no mostrando diferencias significativas (U de Mann-Whitney, p > 0,05) con los niveles de TA de los pacientes sin tratamiento.

Si analizamos los niveles lipídicos de los pacientes en tratamiento en relación con los que no la tienen, observamos que no existen diferencias significativas (U de Mann-Whitney, p > 0,05) entre ellos. Por último, al observar los niveles de HbA1c, en porcentajes, de los pacientes con tratamiento, la media se sitúa en $9,0 \pm 1,4$ DE.

En nuestro estudio, muestran retinopatía 10 pacientes, que suponen el 3% del total de los estudiados. Todos ellos presentan una retinopatía no proliferativa, con observación de microaneurismas y exudados algodonosos. El tiempo medio de evolución, en años, desde el diagnóstico de la diabetes hasta la aparición de la retinopatía, en estos pacientes, se sitúa en $6,7 \pm 3$ años. Por último, al estudiar los niveles de HbA1c en relación a los pacientes con retinopatía, observamos una media de HbA1c de $9,2 \pm 1,51$ DE.

La distribución de los pacientes con retinopatía según el estadio Tanner en el momento del diagnóstico de la retinopa-

tía es la que sigue: en Tanner I (10%), Tanner II (10%), Tanner IV (10%) y Tanner V (70%).

Otro hecho interesante a destacar es que los niveles lipídicos en estos pacientes no presentan diferencias significativas con los de los pacientes que no asocian retinopatía (ANOVA, $p > 0,05$).

A todos los pacientes en el momento del diagnóstico se les realizó un lipidograma, cuyos valores medios, expresados en mg/dl, han sido los siguientes: colesterol total (162,1; rango: 83-277), triglicéridos (90,3; rango: 33-378), C-HDL (44,2; rango: 15-103), C-LDL (100,9; rango: 23,2-199), C-VLDL (17,8; rango: 6,6-56,4), apoproteína A1 (117,5; rango: 74-162), apoproteína B100 (84,2; rango: 50-117) y apoproteína B (87,8; rango: 35-142). En dos casos los pacientes mostraron niveles muy elevados de colesterol total y triglicéridos, que se normalizaron a los pocos meses del diagnóstico de la diabetes.

Los valores del lipidograma tras el debut han sido determinados de forma anual. Se ha analizado el promedio de los valores de cada paciente estudiado, a excepción de los que poseen hiperlipemia y que suponen un 1,5% ($n = 5$) del total de diabéticos. Por otro lado, el estudio refleja que no existen variaciones en los valores del lipidograma con los años; además, se ha comprobado que la pubertad no tiene efectos sobre los niveles lipídicos.

El período de luna de miel aparece en el 39,1% de pacientes estudiados. La duración media de dicho período, expresado en meses, se sitúa en torno a $8,7 \pm 7,1$ meses. Han sido observadas diferencias significativas entre sexos (t de Student, $p = 0,003$) a la hora de valorar la duración de la luna de miel; ya que, en las niñas, la duración media es de 6,8 meses y, en los niños, es de 10 meses.

No han sido encontradas diferencias significativas (ANOVA, $p > 0,05$) en la duración media de la luna de miel por estadio de Tanner en el momento de debut de la diabetes. Se observa que los pacientes que debutan en forma de CAD tienen una duración media de su luna de miel de 6,5 meses, los que debutan en forma de hiperglucemia y cetosis, de 10 meses, y los que debutan en forma de una hiperglucemia aislada, de 10,4 meses. Se aprecian diferencias significativas (ANOVA, $p < 0,05$) entre dichas medias.

La determinación de los valores de HbA1c, en porcentaje, en el momento del diagnóstico de la enfermedad es la siguiente: $11,5 \pm 2,4$ (media \pm DE).

La distribución de dichos valores según el sexo y el estadio de Tanner muestra que no existen diferencias significativas entre sexos ni entre los estadios de Tanner al diagnóstico (ANOVA, $p > 0,05$). Tras un año del inicio del tratamiento insulínico, los valores de HbA1c quedan reflejados de la siguiente manera: $8,3 \pm 1,2$ DE. Se ha observado una disminución significativa de los valores de Hb A1c en el tiempo (t de Student, $p < 0,001$), observándose un descenso lineal de dichos valores ($p < 0,001$).

Los valores de HbA1c tras un año del inicio de la diabetes en función del sexo son la media de los valores de HbA1c por paciente durante ese año: en las niñas ($8,4 \pm 1,1$ DE) y en los niños ($8,3 \pm 1,2$ DE). No han sido observadas diferencias significativas a la hora de valorar los niveles de Hb A1c con el tiempo, en función del estadio de Tanner del paciente (MLG, $p > 0,05$).

Los valores de la HbA1c en función del sexo y del estadio de Tanner tras un año de tratamiento con insulina, en relación al control metabólico, no muestran diferencias significativas (χ^2 : $p > 0,05$).

DISCUSIÓN

Como se observa en nuestro estudio, existe un importante porcentaje de pacientes que se diagnostican antes de los 5 años de edad (32,3%), siendo muy próximo a los porcentajes de las edades que clásicamente aparecían como las de mayor incidencia de la diabetes (entre 10 y 14 años). Estos hallazgos coinciden con estudios realizados en otros países que muestran una tendencia a que la enfermedad se inicie más precozmente. Entre ellos, se encuentran los realizados en Cerdeña⁽¹²⁾, Finlandia⁽¹³⁾, Suecia⁽¹⁴⁾, Inglaterra⁽¹⁵⁾ o Kuwait⁽¹⁶⁾, entre otros.

En España, el informe de incidencia realizado por la Comunidad de Madrid⁽⁷⁾ también muestra un aumento en la incidencia de la enfermedad en los menores de 5 años. Sin embargo, dichos resultados contrastan con los registros de incidencia establecidos en Navarra⁽¹⁷⁾ o Cataluña⁽¹⁸⁾, que no muestran tal aumento.

Esta tendencia hace pensar en la posibilidad de la existencia de factores que actuarían, ya intraútero, ya en la etapa postnatal precoz. Este aumento es difícil de explicar por cambios genéticos, ya que este incremento ha sido rápido en el tiempo.

El período de mayor incidencia, en nuestro estudio, se sitúa entre los 5 y 9 años, lo cual no coincide con diversos estudios en los que se destaca una mayor incidencia en el grupo de edades comprendido entre 10 y 14 años, consecuencia, presumiblemente, de la existencia de un componente de insensibilidad a la insulina durante el período puberal que podría desencadenar la clínica de la diabetes.

Por otra parte, nuestros datos corroboran el hecho de que la incidencia de DM tipo 1 en los menores de 1 año es muy baja (2,1%), en consonancia con todos los estudios realizados y referidos con anterioridad.

La distribución por sexos de esta serie coincide con la mayor parte de los estudios realizados internacionalmente, que muestran que las diferencias en la incidencia en relación con el sexo son modestas. Aunque algunos autores señalan un ligero predominio de los varones, esto no es estadísticamente significativo, como lo indica el estudio publicado por el EURODIAB⁽¹⁹⁾, que refleja que en la mayoría de los países de la zona mediterránea la relación varón/mujer está en alrededor de 1, con un ligero predominio

masculino, pero sin la existencia de diferencias significativas entre ellos.

En España, los resultados no son concluyentes. El informe sobre el registro de incidencias de DM tipo 1 de la Comunidad de Madrid⁽⁷⁾ muestra también una relación alrededor de 1, aunque con un ligero predominio femenino (15,5/16,3= 0,95), si bien no significativo.

En algunas publicaciones se señala que la enfermedad tiene una mayor incidencia en los meses fríos del año⁽²⁾. Pero este hecho no siempre se confirma, ya que, estudios realizados en Japón⁽²⁰⁾, muestran una mayor incidencia en primavera y, en zonas como Cerdeña, no se observan variaciones estacionales. Nuestros resultados muestran una mayor incidencia de la enfermedad en los meses fríos del año (invierno y otoño), aunque la diferencia con respecto a las otras estaciones del año no es significativa. En España, los estudios realizados muestran una mayor incidencia de diabetes durante el otoño y el invierno y una menor incidencia en verano⁽²¹⁾. Esta incidencia estacional sugirió, en su momento, que las infecciones víricas, que son más frecuentes en los meses fríos del año, podrían ser el desencadenante de la enfermedad. Sin embargo, los datos tan dispares expuestos anteriormente confirman el hecho de que las infecciones no son el único factor desencadenante de la diabetes.

A pesar de que una gran variedad de estudios, como el realizado por Karjalainen y cols.⁽²²⁾, han apuntado la posibilidad de que la introducción precoz de la leche de vaca sea un factor desencadenante de la DM tipo 1 en sujetos genéticamente predispuestos, otros no corroboran dicha circunstancia⁽²³⁾. En efecto, Gerstein⁽²⁴⁾ llevó a cabo un importante estudio en el que observó una asociación modesta, pero estadísticamente significativa, entre la introducción precoz de la leche de vaca, antes de los 3 meses, y la aparición de diabetes en la infancia. Además, indicó que la lactancia materna prolongada, aun no protegiendo totalmente de la enfermedad, retrasa la edad de su aparición.

Nuestros resultados revelan que en más de la mitad de nuestros pacientes la duración de la lactancia materna fue inferior a 3 meses; sin embargo, estos datos no aportan elementos de juicio suficientes para apoyar el efecto protector de la lactancia materna en relación con la diabetes mellitus. Por lo tanto, se requieren investigaciones dirigidas a definir mejor la posible correlación entre el tipo de alimentación recibida por el lactante y el desarrollo de DM tipo 1. En espera de dichas investigaciones, la ADA recomienda durante el primer año de vida que los niños reciban lactancia materna, evitando la utilización de la leche de vaca intacta.

Existen tres formas clínicas de comienzo de la DM tipo 1; a saber: cetoacidosis diabética (CAD), hiperglucemia más cetosis o hiperglucemia moderada asintomática.

Aunque, según diversos estudios⁽²⁵⁾ el inicio en forma de CAD se produce en alrededor del 30% de los sujetos diabéticos en edad pediátrica, en nuestros pacientes, el porcentaje

ha sido mayor, siendo la forma clínica de diagnóstico más frecuente. Además, una gran parte de dichos pacientes ha presentado una acidosis grave al diagnóstico, requiriendo su ingreso en cuidados intensivos.

No hemos observado diferencias en la forma de inicio de la enfermedad en nuestra serie, en relación al sexo y edad del paciente. Sin embargo, en un estudio realizado en Oxford⁽²⁶⁾ sobre niños menores de 5 años, se observó que la CAD como forma de comienzo lo era con más frecuencia en dicho grupo de edad. Por el contrario, un reciente estudio, llevado a cabo por MJ. Alcázar y cols.⁽²⁷⁾, describe como forma de diagnóstico más frecuente en los menores de 5 años, la hiperglucemia más cetosis.

En la DM tipo 1 existe una susceptibilidad individual de herencia poligénica. Multitud de estudios ponen de manifiesto que los haplotipos más frecuentemente asociados a la DM tipo 1, en la población caucásica, son el DR3 y el DR4. Nuestros resultados corroboran dichos datos; coincidiendo además con los referidos en la literatura que señalan que alrededor del 95% de las personas enfermas caucásicas presentan los haplotipos DR3 y/o DR4, en comparación con la población general en que se sitúa, alrededor del 45%.

Diversos estudios especulan sobre la existencia de unos haplotipos "protectores": DR2 y DR5. En nuestra serie, ningún paciente los presenta como parte de su composición alélica.

Por otro lado, se ha observado en una gran variedad de estudios⁽²⁸⁾ asociaciones de alelos DR y DQ que aparecen más frecuentemente en la población diabética. Dichas asociaciones son: DR3-DQ2 y DR4-DQ8. En nuestra serie, dichas asociaciones son las más frecuentes.

Estudios en la población caucásica⁽²⁹⁾ han demostrado que existe mayor susceptibilidad a la DM tipo 1 cuando el aminoácido de la posición 57 de la cadena DQβ es distinto del aspártico, y que más del 80% de los diabéticos son homocigotos no-Asp57/no-Asp57, frente a un 2% de la población no diabética. En nuestra población, la mayor parte de los pacientes estudiados son homocigotos no-Asp57/no-Asp57 (82%).

Junto a ello, otros trabajos reflejan que la existencia del residuo arginina en la posición 52 de la cadena DQα parece estar asociada a un aumento del riesgo de padecer la enfermedad, mientras que la presencia de otros aminoácidos tendría un papel protector. El estudio de dichos residuos en nuestra población corrobora tales datos. Los alelos DQ más frecuentes hallados en nuestro estudio, a saber: DQ2 y DQ8, presentan en su estructura la asociación Arg52/no-Asp57.

En la Comunidad de Madrid⁽³¹⁾ (1992) fue realizado un estudio que reveló lo anteriormente expuesto, es decir, que los marcadores más fiables de diabetes mellitus eran no-Asp57 en DQβ y Arg52 positivo en DQα. Por tanto, una combinación de HLA-DQβ no-Asp57 y de HLA-DQα Arg52 podría conferir una mayor susceptibilidad a padecer la DM tipo 1⁽³⁰⁾.

No obstante, todo lo expuesto anteriormente no es capaz de explicar todo el riesgo a padecer diabetes asociado al

HLA; ya que, en poblaciones no caucásicas como la japonesa⁽²⁸⁾, la presencia de aspártico en la cadena DQB no confiere protección frente a la diabetes mellitus, debido a que existen unos determinados alelos DQB (ambos Asp57) que están asociados a un cierto riesgo de padecer diabetes. Además, estudios recientes⁽³²⁾ apuntan a que determinados alelos del gen DRB y DP podrían estar relacionados con la enfermedad. Junto a ello, los alelos HLA-DQ no determinan susceptibilidad genética en todos los casos.

En la DM tipo 1 existe una clara asociación familiar. En efecto, cuando uno de los progenitores es diabético, el riesgo de que los hijos padezcan DM tipo 1 antes de los 30 años es mayor que en la población no diabética. El riesgo entre hermanos está próximo al 7% y se acerca al 30% cuando ambos padres son diabéticos⁽³³⁾. Los resultados de nuestro estudio corroboran dichos datos, ya que el 38,1% de los pacientes presentan antecedentes, en familiares de primero o segundo grado, de DM tipo 2 y, en el 19,5%, de DM tipo 1.

En diversos estudios⁽³⁴⁾ se especula sobre el hecho de que la diabetes es transmitida menos frecuentemente a la descendencia por mujeres diabéticas que por hombres diabéticos. Sin embargo, en nuestro estudio el progenitor que asocia más frecuentemente DM tipo 1 es el padre, al igual que muestran los datos del estudio de Warram y cols.⁽³³⁾. De todos modos, se requieren más investigaciones para determinar si esta diferencia refleja realmente un mecanismo genético.

En resumen, en la DM tipo 1, existe una susceptibilidad individual de herencia poligénica, ya que el componente genético de la diabetes no puede ser clasificado de acuerdo a un modelo específico de dominancia, recesivo o herencia intermedia. Estudios amplios del genoma han señalado la presencia de, al menos, 20 regiones cromosómicas que pueden contribuir a la predisposición genética a la diabetes⁽³⁵⁾. Por otro lado, la baja concordancia de DM tipo 1 observada entre gemelos monocigotos indica claramente que los factores genéticos de riesgo son necesarios, pero no suficientes, para que la enfermedad ocurra. Sobre la persona predispuesta genéticamente actúa un factor desconocido que desencadena una respuesta autoinmune.

Al igual que otros estudios realizados al respecto⁽³⁶⁾, en nuestra serie el 72,2% de los pacientes en el momento del diagnóstico presentan valores de ICA positivos. Después de aparecer la diabetes, los títulos tienden a disminuir y desaparecer con el paso del tiempo. En nuestro estudio se observa dicha circunstancia.

Nuestros resultados muestran cómo los AAI son positivos en el 59,9% de diabéticos en el momento del diagnóstico, y que la frecuencia de AAI positivos se correlaciona inversamente con la edad, de forma que los menores de 5 años presentan un porcentaje mayor (76,9%), con un descenso progresivo a medida que aumenta la edad. Dichos resultados coinciden con los de Vardi y cols.⁽³⁷⁾.

Entre las enfermedades autoinmunes, las tiroiditis linfocitarias crónicas son las que con más frecuencia se asocian a los

pacientes con DM tipo 1. Nuestros resultados (17,1%) con respecto al porcentaje de sujetos diabéticos que asocian tiroiditis coinciden con muchos estudios, como el realizado en España por Roldán y cols.⁽³⁸⁾ o el efectuado en Italia por Lorini y cols.⁽³⁹⁾. Sin embargo, algunos estudios internacionales muestran incidencias mayores, como el realizado por Lindberg y cols.⁽⁴⁰⁾.

La prevalencia de la enfermedad celíaca entre los niños y adolescentes diabéticos varía, según diversos estudios⁽⁴¹⁾, entre el 1,1 y el 5,6%. Nuestros datos concuerdan con estos resultados (3,1%), al igual que un estudio realizado en España por Roldán y cols.⁽⁴²⁾, que sitúa la prevalencia en un 3,9%.

La hipoglucemia es la complicación aguda más común en el tratamiento del niño con DM tipo 1, sobre todo desde que se ha introducido la terapia intensiva. Conseguir una glucemia estable en estas edades es más difícil que en el adulto y las consecuencias adversas de las hipoglucemias son mucho más peligrosas a largo plazo.

Nuestro estudio expone los signos y/o síntomas que más frecuentemente presentan los diabéticos durante los episodios de hipoglucemia leve. Dichos datos coinciden con los referidos en la mayor parte de las publicaciones⁽⁴³⁾.

En nuestros pacientes, la frecuencia observada ha sido mayor en los pacientes que recibían mayor número de inyecciones diarias de insulina, como se pone también de manifiesto en el estudio realizado por el DCCT⁽¹¹⁾.

Nuestros datos coinciden con los obtenidos por Laron y cols., mostrando que la prevalencia de hipoglucemias sintomáticas se sitúa alrededor de una media de 0,7 a 2,5 episodios por mes. En los niños pequeños son más difíciles de detectar, por lo que hay que estar muy atentos a síntomas menores como la apatía, la palidez o la agitación.

Hasta el momento, los estudios fiables realizados sobre dichas hipoglucemias muestran resultados muy dispares. En efecto, las cifras en cuanto a su incidencia varían, desde estudios como el realizado por Goldstein y cols.⁽⁴⁵⁾ (4%), pasando por Davis y cols.⁽⁴⁶⁾ (cuyos resultados coinciden con los nuestros) que encontraron episodios severos en el 8,5% de los casos hasta los resultados obtenidos por Bhatia y cols.⁽⁴⁷⁾ que mostraron una incidencia mayor (14,8%).

En España, López y cols.⁽⁴⁸⁾ muestran una incidencia mayor, 13,7%, de la que declaran nuestros pacientes; sin embargo, nuestros datos confirman los resultados presentados por López y cols.⁽⁴⁸⁾, que afirman que los pacientes con un buen control metabólico no tienen una mayor frecuencia de hipoglucemias graves.

En relación con la edad de aparición, según el DCCT⁽⁴⁹⁾, la edad de mayor incidencia de hipoglucemias severas es la adolescencia; sin embargo, hay que tener en cuenta que este estudio no incluía a pacientes menores de 13 años. Dichos resultados coinciden con los obtenidos por nosotros (el 75%, durante la adolescencia). Sin embargo, otros estudios, como el realizado por Goldstein y cols.⁽⁴⁵⁾, han reflejado una mayor

incidencia de las mismas en los menores de 6 años, hecho que no coincide con nuestros resultados, que muestran dichas hipoglucemias en los menores de 5 años, en el 5,6%. López y cols.⁽⁴⁸⁾ no encuentran una correlación entre la incidencia de hipoglucemias severas y la edad de los pacientes.

El 80,8% de nuestros pacientes durante la evolución de su diabetes presentan al menos un episodio de hipoglucemia nocturna. Nuestros resultados muestran que en ningún grupo de edad se supera la media de 1 episodio de hipoglucemia nocturna constatado al año. La prevalencia de dichas hipoglucemias en nuestra serie no puede ser comparada con los resultados obtenidos en otros estudios, ya que el realizado por Beregszaszi y cols.⁽⁵⁰⁾ (47%) se basa en un estudio de una sola noche, o el realizado en España por López y cols.⁽⁵¹⁾ (12-14%), en nueve noches alternas.

Porter y cols.⁽⁵²⁾ determinaron que la frecuencia de hipoglucemias nocturnas aumentaba con la disminución de la edad; sin embargo, nuestros datos apuntan a lo contrario; es decir, los púberes presentan un mayor número de episodios de hipoglucemia nocturna al año que el resto de grupos, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Hay que tener en cuenta, a raíz de estos resultados, que la casi totalidad de los pacientes han requerido un control exhaustivo en algún momento de la enfermedad hasta que las dosis de insulina, su tipo de vida, tipo de ejercicio y alimentación, han podido ajustarse correctamente. Dichos aspectos explicarían la elevada frecuencia de pacientes que las han padecido en algún momento.

La CAD se presentó en el 56,1% de niños diabéticos al diagnóstico. Asimismo, la CAD se presentó en el 10,2% de diabéticos ya diagnosticados, en sus reingresos.

Las posibles causas de dicha descompensación pueden ser una gran variedad de factores; a saber: una dosis inadecuada de insulina, trasgresiones dietéticas, ingesta de alcohol o el estrés agudo, entre otros.

La microalbuminuria (MA) ha demostrado un enorme interés en el seguimiento de los pacientes diabéticos, por cuanto tiene un gran valor predictivo en el desarrollo de la nefropatía diabética, como lo muestran varios estudios de seguimiento⁽⁵³⁾ en los que se observa cómo la MA predice el desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con DM tipo 1 tras un período de 10 años de evolución. Sin embargo, en un estudio reciente realizado por Caramori y cols.⁽⁵⁴⁾, se apunta el hecho de que hay que buscar otros parámetros más precoces porque algunos pacientes presentan cambios renales avanzados e irreversibles en la fase de MA persistente.

En nuestra serie, no existe ningún paciente que presente una nefropatía asociada a su diabetes. Algunos pacientes han presentado, en algún momento de la evolución de su diabetes, niveles transitorios de microalbuminuria superiores a la normalidad. Hay que tener en cuenta que existen diferentes circunstancias que pueden influir en la excreción urinaria diaria de albúmina como son, entre otras, el ejercicio físico inten-

so, las infecciones del tracto urinario, la hipertensión arterial, el sangrado menstrual o cualquier enfermedad febril aguda. Por consiguiente, es menester excluir todas estas causas y disponer de al menos 2 o 3 orinas consecutivas estériles y no cetósicas, en un período de tiempo de 3 a 6 meses, en las que se demuestren niveles de microalbuminuria superiores a 200 µg/min para que se pueda atribuir a un paciente que posee una microalbuminuria positiva. En estas condiciones, podrá hablarse de microalbuminuria persistente y, por consiguiente, de la presencia de un factor de riesgo para padecer nefropatía diabética en el tiempo.

La incidencia de retinopatía en nuestra población de estudio (3%) es menor que la observada por C.W. Ruiz y cols.⁽⁵⁵⁾, en que la incidencia es del 13,75%. Según distintos estudios⁽⁵⁶⁾, la retinopatía diabética es infrecuente en niños prepúberes, como lo demuestran nuestros resultados en los que existe una mayor prevalencia en la pubertad.

En relación a la tensión arterial no se ha observado un aumento de la misma en dichos pacientes, como lo muestran diversos estudios realizados⁽⁵⁷⁾. Otro aspecto a destacar es que estos pacientes no presentan unos niveles lipídicos significativamente superiores a los de los sujetos sin retinopatía. Los lípidos son descritos, por diversos estudios⁽⁵⁸⁾, como factores que influyen en la gravedad de la retinopatía, concretamente del edema de mácula.

Es importante detectar a los pacientes con retinopatía diabética precoz. Por ello, la ADA propone la búsqueda de signos de retinopatía diabética en diabéticos mayores de 10 años de edad, dentro de los 3-5 años después del comienzo clínico de la enfermedad, debiendo repetirse el examen ocular de manera anual.

Las alteraciones lipídicas más frecuentemente descritas tras el diagnóstico de la DM tipo 1 son la hipertrigliceridemia y los bajos niveles de C-HDL. A esta hipertrigliceridemia se asocia, en ocasiones, un aumento menos marcado del colesterol total, debido a una disminución transitoria de la actividad de la lipoproteína lipasa, atribuida a la deficiencia de insulina.

Con el tratamiento insulínico, estas alteraciones del lipidograma suelen ser reversibles. Estos datos coinciden con nuestros resultados, ya que en dos sujetos al diagnóstico aparecen niveles muy elevados tanto de triglicéridos como de colesterol total, volviendo a valores de normalidad en unos meses.

En nuestro estudio, durante la evolución de la diabetes, los niveles de colesterol total, C-HDL, C-LDL y C-VLDL, no presentan variaciones en sus valores, no presentando diferencias por sexo, ni por estadio de Tanner.

El período de luna de miel aparece en el 39,1% de pacientes estudiados. Se han descrito diversos factores que podrían influir en la duración de la luna de miel; a saber: sexo, forma de debut de la enfermedad y estadio puberal de comienzo, entre otros.

En relación al sexo, tanto nuestros resultados como los de la mayoría de los estudios realizados al respecto⁽⁵⁹⁾ apuntan

a la existencia de diferencias significativas entre los varones y mujeres en cuanto a la duración media de su luna de miel, a favor de los primeros.

En nuestra serie, no se observan diferencias por estadios de Tanner de debut, hecho que sí es observado en otros estudios⁽³²⁾. Por otro lado, se muestra en nuestro estudio cómo los sujetos que debutan en forma de CAD presentan una menor duración de su luna de miel, con respecto a las otras formas clínicas de debut. Otros estudios⁽³²⁾, sin embargo, han presentado resultados contrapuestos.

Se ha observado en nuestros pacientes que los niveles de Hb A1c en el momento del inicio clínico de la diabetes, disminuyen tras el inicio del tratamiento insulínico, observándose un descenso lineal de dichos valores con el tiempo. Dichos valores no se ven influidos ni por el sexo del paciente ni por el estadio de Tanner al comienzo clínico de la enfermedad.

CONSIDERACIONES FINALES

Aplicar los métodos epidemiológicos a la diabetes mellitus tipo 1 significa describir su distribución en los diversos grupos poblacionales. La distribución geográfica de esta enfermedad, las variaciones en su frecuencia en distintos momentos y las características específicas de la población afecta, son parte de la descripción básica, por medio de la cual la diabetes es definida y reconocida. Las medidas de la frecuencia de esta patología y de sus patrones de cambio asegurarán la información necesaria para la provisión de recursos de salud que la comunidad necesite. Por tanto, la aproximación epidemiológica a la diabetes ha probado ser la mejor manera de evaluar la importancia mundial de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Diabetes Data Group: Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 683-9.
3. Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1988; 37: 1113-9.
4. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J, Virtala E, Kohtamaki K, Toivanen L, et al. Record-high incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Finnish children. *Diabetologia* 1999; 42: 655-60.
5. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R for the World Health Organization DIAMOND Project Group. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of diabetes mellitus type 1. *Diabetologia* 1993; 36: 883-92.
6. Serrano Ríos M, Moy CS, Martín Serrano R, Minuesa Asensio A, De Tomás Labat ME, Zarandieta G, et al. Incidence of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects 0-14 years of age in the Comunidad de Madrid, Spain. *Diabetologia* 1990; 33: 422-4.
7. Informe del registro de incidencia de DM tipo1 en menores de 15 años de la Comunidad de Madrid. Octubre, 1996-septiembre, 2000.
8. Ros P. Cetoacidosis diabética. En: Barrio R, Pavía C, Yturriaga R. *Diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia*. Madrid: Ed. Díaz de Santos 1997. p. 109-23.
9. Marsh SGE, Bodmer JG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2000. *European Journal of Immunogenetics* 2001; 28: 377-424.
10. Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SGE, Lau M, Maiers M, Kollman C, et al. The HLA Dictionary 2001: A summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Human Immunol* 2001; 62: 826-49.
11. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
12. Bottazzo GF, Cossu E, Cirillo E, Loviselli A, Velluzzi F, Mariotti S, et al. Sardinia: a battlefield approach to type 1 diabetes epidemiology. *Horm Res* 1997; 48 (supl 4): 64-6.
13. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in finnish children has become younger. *Diabetes Care* 1999; 22: 1066-70.
14. Dahlquist G, Mustonen L. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. Swedish Childhood Diabetes Study Group. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1231-7.
15. Gardner G, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale E. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trends analysis. *British Med J* 1997; 315: 713-7.
16. Shaltout AA, Qabazard MA, Abdella NA, LaPorte RE, al Arouj M, Ben Nekhi A, et al. High incidence of childhood-onset IDDM in Kuwait. Kuwait Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabetes Care* 1995; 18: 923-7.
17. Chueca M, Oyarzábal M, Repáraz F, Garagorri JM, Solá A. Incidence of type I diabetes mellitus in Navarre, Spain (1975-1991). *Acta Paediatr* 1997; 86: 632-7.
18. Goday A, Lloveras G ¿Aumenta la incidencia de diabetes tipo 1 en Europa? *Med Clin* 2000; 47: 253-5.
19. Green A, Gale EA, Patterson CC for the EURODIAB ACE Study Group. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. *Lancet* 1992; 339: 905-9.
20. Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, et al. Descriptive epidemiology of IDDM in Hokkaido, Japan. *Diabetes Care* 1998; 21: 1632-6.
21. López Siguero JP, Lora Espinosa A, Martínez Aedo MJ, Martínez Valverde A. Incidencia de IDDM en niños (0-14 a.) en Málaga, 1982-1988. *An Esp Ped* 1992; 37: 485-8.
22. Karjalainen J, Martin J, Knip M, Ilonen J, Robinson B, Savilahti E, et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 302-7.
23. Scott W, Norris M, Kolb G. Milk and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 379-83.
24. Gerstein H. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994; 17: 13-9.
25. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 551-8.

26. Jefferson IG, Smith MA, Baum JD. Insulin-dependent diabetes in under 5 years olds. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1144-8.
27. Alcázar MJ, García F, Alonso MM, Barrio R. Diabetes en el niño menor de 5 años. Características clínico-metabólicas. *Av Diabetol* 2001; 17: 49-54.
28. Djoulah S, Busson M, Sasazuki T, Maillere B, Yasunaga S, Kimura A, et al. A new predictive model for insulin-dependent diabetes mellitus susceptibility based on combinations of molecular HLA-DRB1 and HLA-DQB1 pockets. *Tissue Antigens* 1999; 54: 341-8.
29. Todd JA, Bell JL, McDevitt HO. HLA-DQb contributes to susceptibility and resistance insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; 15-21; 329: 599-604.
30. Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I, et al. A combination of HLA-DQb Asp57-negative and HLA DQa Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85: 1315-9.
31. Gutiérrez-López MD, Bertera S, Chantres MT, Vavassori C, Dorman JS, Trucco M, et al. Susceptibility to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Spanish patients correlates quantitatively with expression of HLA-DQa Arg52 and HLA-DQb non-Asp57 alleles. *Diabetologia* 1992; 35: 583-8.
32. Van der Auwera B, Van Waeyenberge C, Schuit F, Heimberg H, Vandewalle C, Gorus F, et al. DRB1*0403 protects against IDDM in caucasians with the high-risk heterozygous DQA1*0301-DQB1*0302/DQA1*0501-DQB1*0201 genotype. *Diabetes* 1995; 44: 527-30.
33. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 19, 311: 149-52.
34. Rjasanowski I, Heinke P, Michaelis D, Kurajewa TL. The higher frequency of type I (insulin-dependent) diabetes in fathers than in mothers of type I- diabetic children. *Exp Clin Endocrinol* 1990; 95: 91-6.
35. Owertbach D, Gabbay KH. The search for IDDM susceptibility genes: The next generation. *Diabetes* 1996; 45: 544-51.
36. Botazzo JF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldman R. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983; 2: 1115-8.
37. Vardi P, Dib SA, Tuttleman M, Connelly JE, Grinbergs M, Radizabeh A, et al. Competitive insulin antibody assay. Prospective evaluation of subjects at high risk for development of type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1987; 36: 1286-91.
38. Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 27-31.
39. Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and thyroid disease in the paediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 89-94.
40. Lindberg B, Ericsson UB, Ljung R, Ivarsson SA. High prevalence of thyroid autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Sweden children. *J Lab Clin Med* 1997; 130: 585-9.
41. Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L, d'Annunzio G, Avanzini MA, De Giacomo C, et al. Clinical aspects of coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9 (supl 1): 101-11.
42. Roldán MB, Barrio R, Roy G, Parra C, Alonso M, Yturriaga R, et al. Diagnostic value of serological markers for celiac disease in diabetic children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 751-6.
43. Dammacco F, Torelli C, Frezza E, Piccinno E, Tansella F. Problems of hypoglycemia arising in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Study Group of The Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11 (supl 1): 167-76.
44. Laron Z, Feinmesser P, Albag Y, Ofan R, Karp M. Hypoglycemia in newly diagnosed diabetic children and adolescents. *Diabetologia* 1988; 31: 454-8.
45. Goldstein DE, England JD, Hess R, Rawlings SS, Walker B. A prospective study of symptomatic hypoglycemia in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1981; 4: 601-5.
46. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 22-5.
47. Bhatia V, Wolfsdorf JL. Severe hypoglycemia in youth with insulin-dependent diabetes mellitus: frequency and causative factors. *Pediatrics* 1991; 88: 1187-93.
48. López MJ, Oyarzábal M, Rodríguez M, Barrio R, Hermoso F, Blasco L. Hipoglucemia grave en niños y adolescentes diabéticos: factores influyentes. *Endocrinología y Nutrición* 1999; 46: 112-20.
49. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 1991; 90: 450-9.
50. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr* 1997; 131: 27-33.
51. López MJ, Oyarzábal M, Barrio R, Hermoso F, López JP, Rodríguez M, et al. Nocturnal hypoglycaemia in IDDM patients younger than 18 years. *Diabetic Med* 1997; 14: 772-7.
52. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130: 366-72.
53. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Argypoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 26; 1: 1430-2.
54. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399-408.
55. Ruiz CW, Edo A, Gussinyé M, Albisu MA, Yeste D, Vicens E, et al. Retinopatía en enfermos afectos de diabetes tipo 1: disminución de la incidencia con el uso de dos dosis diarias de insulina. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (supl 1): 82.
56. Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickstrom CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 307-10.
57. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989; 149: 2427-32.
58. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-84.
59. Bonfanti R, Boggetti E, Meschi F, Brunelli A, Riva MC, Pastore MR, et al. Residual b-cell function and spontaneous clinical remission in type 1 diabetes mellitus: the role of puberty. *Acta Diabetol* 1998; 35: 91-5.

Evolución y causas de mortalidad infantil en Castilla-La Mancha (1980-1998)

J.J. Criado-Álvarez¹, C. Romo Barrientos²

¹Sección de Epidemiología Enfermedades No Transmisibles. ²Unidad Infantojuvenil de Salud Mental. Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha. Consejería de Sanidad. Talavera de la Reina (Toledo)

RESUMEN

Antecedentes. La mortalidad infantil en España, al igual que en el resto de países desarrollados, ha experimentado un extraordinario descenso a lo largo del siglo XX, siendo la reducción más intensa en el período neonatal que en el postneonatal.

Objetivos. Describir las tendencias de la mortalidad infantil y sus tipos entre los años 1980 y 1998 en Castilla-La Mancha (España), y presentar las principales causas de muerte.

Métodos. Los datos se han obtenido del Registro de Mortalidad de Castilla-La Mancha comprendiendo todas las defunciones ocurridas entre 1980 y 1998 en menores de 1 año, estando los datos codificados según la CIE-9. Se han calculado los indicadores definidos por la OMS, y se ha estudiado su evolución temporal, así como las causas de defunción del paciente.

Resultados. La tasa de mortalidad infantil en Castilla-La Mancha ha disminuido desde el 12,53 por 1.000 en 1980 hasta el 3,56 por 1.000 en 1998, sin diferencias entre provincias. Esta tendencia descendente se aprecia en todas las tasas, siendo menos marcada en la mortalidad neonatal tardía y la postneonatal. Las principales causas son las "Enfermedades, síntomas y estados morbosos mal definidos" y las "Anomalías congénitas".

Conclusiones. Castilla-La Mancha presenta una tendencia descendente en sus tasas de mortalidad, y tiene una de las tasas más bajas de España.

Palabras Clave: Mortalidad Infantil; Mortalidad Neonatal; Evolución; Castilla-La Mancha.

ABSTRACT

Background. In XX century, infant mortality in Spain has decreased a lot, like the rest of developed countries; neonatal period has decreased more than postneonatal period.

Objectives. It is to describe infant mortality and its types between 1980 and 1998 in Castilla-La Mancha (Spain), and to present the causes of death in this population.

Methods. The data have been obtained from the Registry of Mortality of Castilla-La Mancha, these data has been codified follow the ICD-9. The data includes all the deaths between 1980 to 1998 in infant under one year old. WHO's indicators and its temporal evolution have been calculated, and the causes of death.

Results. The rate of infant mortality in Castilla-La Mancha has decreased from the 12.53 per 1,000 in 1980 to the 3.56 per 1,000 in 1998, and there isn't differences between the provinces. All the rates have a decreasing trend, the lowest decreasing are the later neonatal mortality and the postneonatal mortality. The most important causes of death are "Illness and symptoms non-defined" and "Congenital anomalies".

Conclusions. The rate of infant mortality in Castilla-La Mancha have a decreasing trend, this rate is one of the lowest in Spain.

Key Words: Infant Mortality; Neonatal Mortality; Evolution; Castilla-La Mancha (Spain).

Correspondencia: Juan José Criado-Álvarez. Sección de Epidemiología Enfermedades No Transmisibles. Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha. Consejería de Sanidad. Ctra. de Extremadura p.k. 114. 45600 Talavera de la Reina (Toledo). E-mail: jjcriado@jccm.es
Recibido: Enero 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):415-421

INTRODUCCIÓN

La Estadística de Defunciones según la Causa de la Muerte constituye una de las fuentes de información más importantes en el campo de la salud. Una de las mayores ne-

cesidades de la Salud Pública es conocer lo más aproximadamente posible las características de salud y enfermedad de la población. Las defunciones son consecuencia de un conjunto de causas de tipo biológico, económico, sanitario y social. Por ello, es preciso disponer de información, no sólo del número de fallecimientos que se producen en una comunidad en un determinado período, sino también de todas aquellas circunstancias que rodean el acontecimiento para facilitar la actuación de la Administración Sanitaria y del resto de fuerzas sociales y económicas. Este hecho, unido a la escasa disponibilidad de indicadores fiables y exhaustivos para evaluar el nivel de salud de la población, ha motivado que siga incrementándose la demanda de estos datos⁽¹⁻³⁾.

El sistema de registro de mortalidad es una fuente de datos exhaustiva, representativa en todos los ámbitos geográficos y que recoge información desde un largo período de tiempo. La solidez de este sistema lo convierten en una fuente de información completa, universal y de gran tradición, permitiendo la realización de las estadísticas de mortalidad. La calidad, fiabilidad y utilidad de las estadísticas de mortalidad dependen de la exactitud en la certificación, por parte del médico notificador, de la enfermedad o enfermedades que han producido el fallecimiento. La mortalidad infantil es considerada como uno de los indicadores sanitarios y de nivel socioeconómico más valiosos para una comunidad, siendo utilizado asimismo como indicador de la calidad de los servicios sanitarios^(1,2,4,5). En España se ha abandonado el patrón epidemiológico caracterizado por una elevada mortalidad (sobre todo infantil) de principios del siglo XX, con las enfermedades infecciosas como principales causas de muerte, a favor de un perfil en que ha descendido mucho la mortalidad y son las enfermedades no infecciosas las principales causas de defunción⁽⁶⁾.

El objetivo de este trabajo es analizar la evolución y el cambio en las tasas de mortalidad infantil desde 1980 a 1998 en Castilla- La Mancha (CLM).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tradicionalmente en las estadísticas del Movimiento Natural de la Población se utilizaba el criterio legal de nacido vivo que se recoge en el Código Civil en su artículo 30. Por consiguiente, en el colectivo de defunciones no estaban incluidos los nacidos con vida y fallecidos antes de las 24 horas, ya que, siguiendo la definición anterior, en el Registro Civil éstas se inscribían como criaturas abortivas. Aunque el criterio legal sigue manteniéndose inalterable, a partir de 1975, las estadísticas de nacimientos y defunciones se ajustan a los conceptos demográficos reconocidos internacionalmente. A partir de este momento, se considera nacido vivo a todo el que biológicamente nace con vida y que, por tanto, se contabiliza como fallecido al que nace con vida y fallece después, con independencia de las horas que haya vi-

vido. Este cambio de criterio no influye sustancialmente en las cifras globales de defunciones, pero sí modifica considerablemente algunas tasas específicas de mortalidad (infantil, neonatal, perinatal...) de forma que antes de 1975 estos indicadores sanitarios estaban dando una versión deformada de la realidad^(1,2,7,8).

Los indicadores que se calculan son⁽¹⁻³⁾:

Las tasas se expresan en defunciones por 1.000 nacidos vivos y año. Se han empleado las poblaciones facilitadas para cada uno de los años por el Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad, obteniendo el grupo de edad de menores de 1 año del número de nacidos vivos.

- Tasa de mortalidad infantil (TMI)

$$TMI = \frac{\text{n}^\circ \text{ de nacidos vivos muertos } < 1 \text{ año}}{\text{Total de nacidos vivos para ese año}} \times 1.000$$

- Tasa de mortalidad neonatal (TMN)

$$TMN = \frac{\text{n}^\circ \text{ de nacidos vivos muertos } < 28 \text{ días}}{\text{Total de nacidos vivos para ese año}} \times 1.000$$

- Tasa de mortalidad neonatal precoz (TMNP)

$$TMNP = \frac{\text{n}^\circ \text{ de nacidos vivos muertos } < 7 \text{ días}}{\text{Total de nacidos vivos para ese año}} \times 1.000$$

- Tasa de mortalidad neonatal tardía (TMNT)

$$TMNT = \frac{\text{n}^\circ \text{ de nacidos vivos muertos } > 6 \text{ días y } < 28 \text{ días}}{\text{Total de nacidos vivos para ese año}} \times 1.000$$

- Tasa de mortalidad postneonatal (TMP)

$$TMP = \frac{\text{n}^\circ \text{ de nacidos vivos muertos } > 27 \text{ días y } < 1 \text{ año}}{\text{Total de nacidos vivos para ese año}} \times 1.000$$

Otra variación importante se refiere a la clasificación de las defunciones por lugar de residencia y no por lugar de fallecimiento como se venía haciendo con anterioridad⁽¹⁻²⁾.

Los datos de mortalidad para el período de estudio se han obtenido del Registro de Mortalidad de CLM, dependiente de la Consejería de Sanidad y situado en el Instituto de Ciencias de la Salud en Talavera de la Reina (Toledo), su ámbito territorial es autonómico, comprendiendo todas las muertes, estando los datos codificados por personal experto según la CIE-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión).

La evolución temporal se analiza mediante el cálculo del incremento porcentual medio anual de las tasas de mortalidad para todo el período (1980-1998), y en cuatro períodos de cuatro años. Para este cálculo se ha aplicado la siguiente fórmula: $[(Ti - Tf) * 100] / Tf / n$, donde Tf = Tasa del

TABLA 1. Mortalidad infantil en Castilla-La Mancha, 1980-1998.

	Sexo	MI		MN		MNP		MNT		MP	
		n	Tasa	n	Tasa	n	Tasa	n	Tasa	n	Tasa
1980-1983	V	640	13,41	456	9,55	377	7,90	79	1,65	184	3,85
	M	415	9,53	281	6,45	217	4,98	64	1,47	134	3,08
	T	1.055	11,55	737	8,07	594	6,51	143	1,57	318	3,48
1984-1987	V	414	9,74	283	6,66	242	5,69	41	0,96	131	3,08
	M	298	7,54	208	5,26	158	4,00	50	1,26	90	2,28
	T	712	8,68	491	5,98	400	4,88	91	1,11	221	2,69
1988-1991	V	285	7,15	192	4,82	147	3,69	45	1,13	93	2,33
	M	224	6,03	135	3,64	107	2,88	28	0,75	89	2,40
	T	509	6,61	327	4,25	254	3,30	73	0,95	182	2,36
1992-1995	V	230	6,20	136	3,66	105	2,83	31	0,84	94	2,53
	M	166	4,77	98	2,81	75	2,15	23	0,66	68	1,95
	T	396	5,50	234	3,25	180	2,50	54	0,75	162	2,25
1996-1998	V	122	4,76	76	2,97	54	2,11	22	0,86	46	1,80
	M	105	4,34	66	2,73	31	1,28	35	1,45	39	1,61
	T	227	4,56	142	2,85	85	1,71	57	1,14	85	1,71
% cambio	V		64,47		68,94		73,30		48,10		53,41
	M		54,46		57,73		74,29		1,58		47,62
	T		60,57		64,69		73,77		26,95		51,01

Sexo: V (Varón); M (Mujer); T (Ambos sexos); n: número de defunciones; Tasa: tasa por 1.000 nacidos vivos; MI: mortalidad infantil; MN: mortalidad neonatal; MNP: mortalidad neonatal precoz; MNT: mortalidad neonatal tardía; MP: mortalidad postneonatal; % cambio: cambio porcentual de tasas desde el período 1980-1983 hasta el 1996-1998.

último año del período, T_i = Tasa del año inicial del período y $n = n^\circ$ de años del período.

RESULTADOS

El número de muertes en menores de 1 año en CLM ha pasado de las 295 en 1980 a las 58 en 1998. Las TMI en CLM han disminuido desde el 12,53 por 1.000 en 1980 (11,55 por 1.000, período 1980-83) hasta el 3,56 por 1.000 en 1998 (4,56 por 1.000, período 1996-98) (Tabla 1). Esta tendencia descendente se aprecia en todas las tasas, siendo menos marcada en la mortalidad neonatal tardía y la postneonatal (Fig. 1), tampoco existen diferencias significativas entre provincias (Fig. 2).

Las cifras y tasas que se tienen en el período 1996-1998 son debidas al descenso en las TMI de cuatro causas principales, como son en primer lugar las “Otras enfermedades del feto y del recién nacido” con tasas de 1,75 por 1.000 (que incluye las enfermedades, síntomas y estados morbosos mal definidos con tasas de 1,24 por 1.000), las “Anomalías congénitas” con tasas de 1,04 por 1.000 (las anomalías cardiocirculatorias son la principal causa con 0,52 por 1.000), las “Otras afecciones y las mal definidas del pe-

ríodo perinatal” y los “Trastornos relacionados con la duración corta de gestación” con tasas de 0,38 y 0,36 por 1.000, respectivamente, entre estas últimas destaca la “Inmadurez extrema” con tasas de 0,3 por 1.000 (Tabla 2). En el caso de las TMN las causas son las mismas que en la mortalidad infantil, manteniendo en el caso de las “Otras afecciones y las mal definidas del período perinatal” y los “Trastornos relacionados con la duración corta de gestación” tasas similares de 0,34 y 0,36 por 1.000, respectivamente, incluida la “Inmadurez extrema” con tasas de 0,3 por 1.000. En la TMN la primera causa son las “Anomalías congénitas” con 0,64 por 1.000 de las que la mitad son debidas a anomalías cardiocirculatorias (0,36 por 1.000). En el grupo de “Otras enfermedades del feto y del recién nacido” que suponen la segunda causa en importancia destaca el descenso en las tasas de las enfermedades y síntomas mal definidos con tasas de 0,2 por 1.000 frente al 1,24 por 1.000 de la mortalidad infantil (Tablas 2 y 3). Las diferencias entre las TMNP y TMNT son escasas, destaca la mayor tasa de mortalidad por “Inmadurez extrema” en el período neonatal precoz con tasas de 0,24 por 1.000 frente al 0,06 por 1.000 en el neonatal tardío.

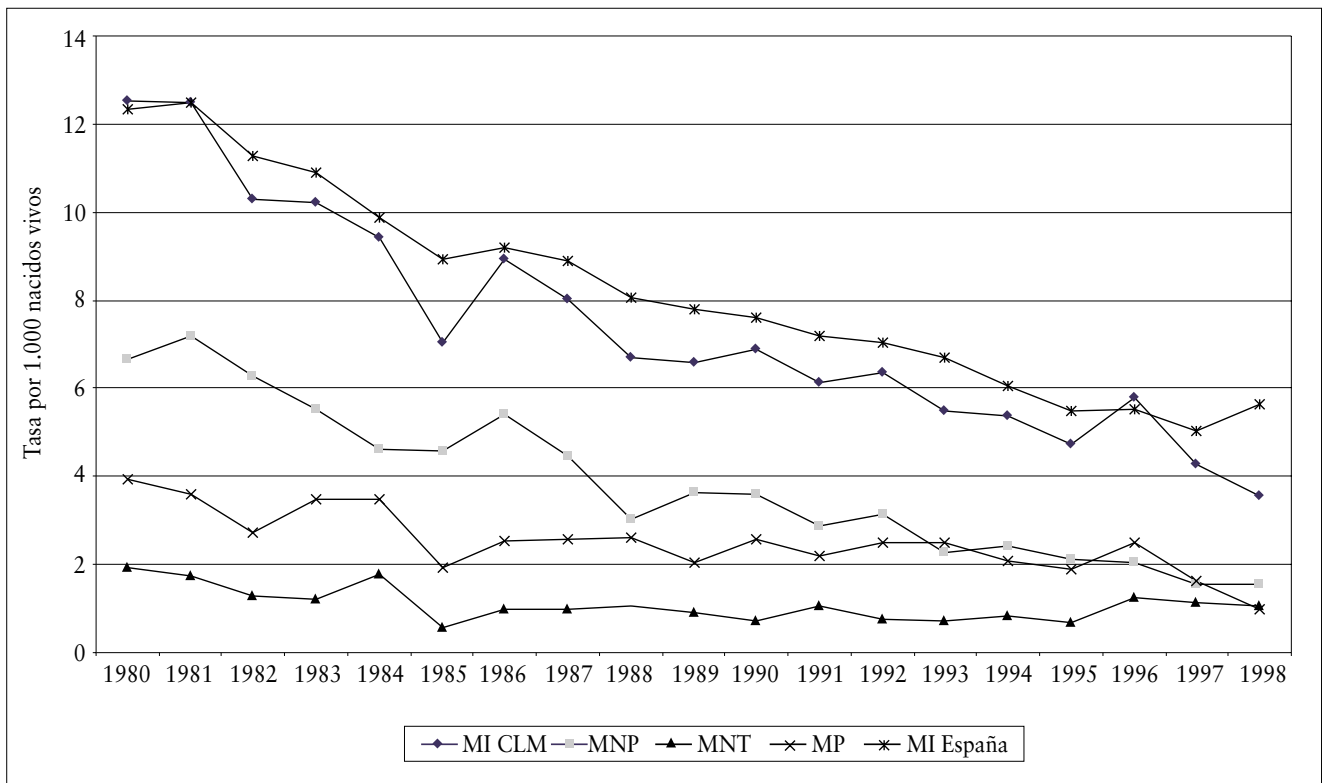


FIGURA 1. Evolución de las tasas de MI, MNP y MP en Castilla-La Mancha y España, 1980-1998.

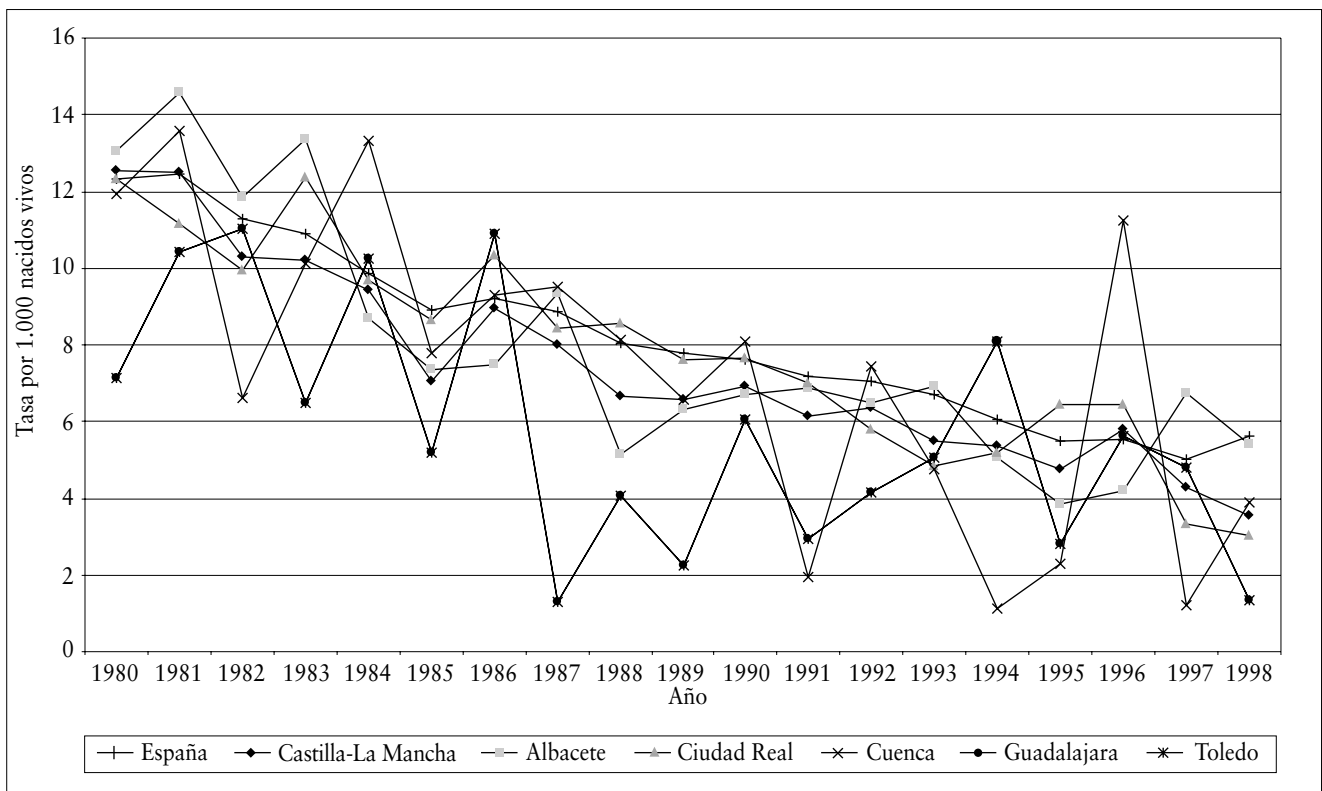


FIGURA 2. Evolución de las tasas de MI por provincias en Castilla-La Mancha y España, 1980-1998.

TABLA 2. Tasas de Mortalidad Infantil según causa de muerte en Castilla-La Mancha, 1980-1998.

CIE-9	Causa de muerte	Sexo	1980-1983	1984-1987	1988-1991	1992-1995	1996-1998
I-XXIV	Todas las causas	V	13,41	9,74	7,15	6,20	4,76
		M	9,53	7,54	6,03	4,77	4,34
		T	11,55	8,68	6,61	5,50	4,56
VI.	Trastornos relacionados con la duración corta de gestación y otra forma de peso bajo al nacer	V	2,01	1,11	0,45	0,38	0,31
		M	1,10	0,94	0,32	0,37	0,41
		T	1,58	1,02	0,39	0,38	0,36
XXI.	Otras afecciones y las mal definidas que se originan en el período perinatal	V	0,94	0,68	0,83	0,32	0,43
		M	0,57	0,86	0,73	0,29	0,33
		T	0,77	0,77	0,78	0,31	0,38
XXII.	Anomalías congénitas	V	2,60	1,86	1,58	1,641,33	
		M	1,93	1,24	1,56	1,72	0,74
		T	2,28	1,56	1,57	1,68	1,04
XXIII.	Otras enfermedades del feto y del recién nacido	V	3,27	2,73	2,16	1,89	1,80
		M	2,41	2,07	2,13	1,26	1,69
		T	2,86	2,41	2,14	1,58	1,75

Tasas por 1.000 nacidos vivos; Sexo: V (Varón), M (Mujer), T (Ambos sexos); CIE-9: clasificación de las causas de muerte según la lista reducida de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión.

TABLA 3. Tasas de mortalidad neonatal según causa de muerte en Castilla-La Mancha, 1980-1998.

CIE-9	Causa de muerte	Sexo	1980-1983	1984-1987	1988-1991	1992-1995	1996-1998
I-XXIV	Todas las causas	V	9,55	6,66	4,82	3,66	2,97
		M	6,45	5,26	3,64	2,81	2,73
		T	8,07	5,98	4,25	3,25	2,85
VI.	Trastornos relacionados con duración corta de gestación y otra forma de peso bajo al nacer	V	2,01	1,08	0,45	0,35	0,27
		M	1,10	0,89	0,32	0,37	0,41
		T	1,58	0,99	0,39	0,36	0,34
XXI.	Otras afecciones y las mal definidas que se originan en el período perinatal	V	0,94	0,68	0,83	0,30	0,43
		M	0,57	0,86	0,73	0,29	0,29
		T	0,77	0,77	0,78	0,29	0,36
XXII.	Anomalías congénitas	V	1,57	0,99	0,95	1,05	0,86
		M	1,24	0,86	0,70	0,86	0,41
		T	1,41	0,93	0,83	0,96	0,64
XXIII.	Otras enfermedades del feto y del recién nacido	V	1,38	1,20	0,90	0,51	0,51
		M	0,90	0,73	0,94	0,43	0,66
		T	1,15	0,98	0,92	0,47	0,58

Tasas por 1.000 nacidos vivos; Sexo: V (Varón), M (Mujer), T (Ambos sexos); CIE-9: clasificación de las causas de muerte según la lista reducida de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión.

La mortalidad postneonatal presenta diferencias en tasas y principales causas de muerte (Tabla 4). La TMP en el período 1996-1998 es de 1,71 por 1.000 pudiéndose atribuir más de la mitad a las “Otras enfermedades del feto y

del recién nacido” con tasas de 1,16 por 1.000, cuya principal causa codificada son las enfermedades y trastornos mal definidos con tasas de 1,10 por 1.000, debido principalmente a la muerte súbita infantil. Destaca en tercer lu-

TABLA 4. Tasas de mortalidad postneonatal según causa de muerte en Castilla-La Mancha, 1980-1998.

CIE-9	Causa de muerte	Sexo	1980-1983	1984-1987	1988-1991	1992-1995	1996-1998
I-XXIV	Todas las causas	V	3,85	3,08	2,33	2,53	1,80
		M	3,08	2,28	2,40	1,95	1,61
		T	3,48	2,69	2,36	2,25	1,71
XIII.	Otras enfermedades infecciosas y parasitarias del recién nacido	V	0,44	0,21	0,13	0,13	0,00
		M	0,34	0,13	0,11	0,09	0,08
		T	0,39	0,17	0,12	0,11	0,04
XXII.	Anomalías congénitas	V	1,03	0,87	0,63	0,59	0,47
		M	0,69	0,38	0,86	0,86	0,33
		T	0,87	0,63	0,74	0,72	0,40
XXIII.	Otras enfermedades del feto y del recién nacido	V	1,89	1,53	1,26	1,37	1,29
		M	1,51	1,34	1,19	0,83	1,03
		T	1,71	1,44	1,22	1,11	1,16

Tasas por 1.000 nacidos vivos; Sexo: V (Varón), M (Mujer), T (Ambos sexos); CIE-9: clasificación de las causas de muerte según la lista reducida de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión.

gar las “Otras enfermedades infecciosas y parasitarias del recién nacido” con un 0,04 por 1.000, de las que la mitad son debidas a “Septicemia” con un 0,02 por 1.000; pese a la magnitud de las cifras de las enfermedades infecciosas, éstas son la causa que ha presentado un descenso más pronunciado desde el período 1980-1983 en que tenía tasas de 0,39 por 1.000 con un 89%.

En todas las tasas y según la causa de la muerte aparece una sobremortalidad de los varones sobre las mujeres (Tablas 1 a 4).

DISCUSIÓN

Las TMI se han reducido hasta un tercio de las cifras de hace 20 años. Las TMI en CLM son inferiores a las encontradas en España y otras comunidades autónomas como La Rioja, Aragón o Murcia, durante el mismo período, aunque también muestran un descenso. En 1980 la tasa era de 12,34 en España (frente al 12,53 de CLM, 15,4 de La Rioja, 12,7 en Aragón, y 14,45 en Murcia) y pasó a 4,85 en 1998 (frente al 3,56 de CLM, 5,9 de La Rioja, 5,08 en Aragón y 6,31 en Murcia en el año 1997)^(2,5,9). La mortalidad está sometida a una constante evolución, el aumento de los niveles de desarrollo socioeconómico, la mejora de la alimentación y de las condiciones de la vivienda, la puesta en marcha de medidas de higiene general, con el consiguiente descenso de la mortalidad por enfermedades infecciosas, unidos a los avances realizados en la cobertura y atención a la salud, la mejora en la atención obstétrica y las nuevas técnicas para el tratamiento de los recién nacidos han colaborado en el descenso de la mortalidad en las primeras fases de la vida^(3-5,9).

Las cifras de mortalidad infantil y muy en especial las neonatales deben ser valoradas con cautela, ya que una mejor notificación y registro o la utilización de diferentes criterios puede dar lugar a diferencias, aunque la calidad de los datos del Registro de Mortalidad de CLM puede obviar esta limitación⁽⁷⁻¹⁰⁾. Los picos que se observan en las tasas (Figs. 1 y 2) se deben a la variabilidad que se produce en los distintos años, justificado sólo por el escaso número de fallecimientos totales (como el caso de las nulas diferencias de TMNT en mujeres entre 1980-83 y 1996-98), y no porque corresponda a actuaciones o hechos concretos que puedan explicar las diferencias, quizás la introducción de nuevos respiradores en 1992 o el cambio de postura del recién nacido en relación con la muerte súbita del lactante⁽⁹⁾. Pese a todo se reconoce que entre los problemas ligados a las estadísticas de mortalidad en nuestro país y que sigue sin encontrar una solución satisfactoria se encuentran la falta de cumplimentación adecuada de la ocupación, el tratamiento de las causas múltiples de muerte, y el tratamiento de la mortalidad perinatal^(1-3,11). Se ha observado en diferentes estudios que la infradeclaración de la mortalidad perinatal se encuentra sobre todo en los que viven menos de 24 horas, aunque esta subnotificación está disminuyendo con el paso del tiempo y la creación de grupos específicos de trabajo^(7,8,12,13).

Estudiando las causas de mortalidad en los diferentes momentos de la vida, vemos que en el neonato la principal causa son las “Anomalías congénitas” (0,64 por 1.000) lo que supone más de la mitad de las debidas por esta causa en todo el primer año de vida (1,04 por 1.000); pese a todo y a la gravedad de las mismas existe un descenso del

60% desde 1980-1983, con cifras muy inferiores a otras comunidades autónomas y países europeos⁽²⁾. Los recién nacidos con “Inmadurez extrema” suelen fallecer en el 80% de los casos en la primera semana de vida con TMNP de 0,24 por 1.000, frente al 0,06 por 1.000 de TMNT (TMI de 0,3 por 1.000). En el período postneonatal, la principal causa de muerte son las enfermedades, síntomas y estados morbosos mal definidos con tasas de 1,10 por 1.000; entre ellas está la muerte súbita infantil. Vemos que estas enfermedades tienen en el período neonatal una escasa relevancia con tasas de 0,2 por 1.000 frente al 1,10 por 1.000 del período postneonatal, siendo la primera causa de muerte de la mortalidad infantil con tasas de 1,24 por 1.000. Pese a los cambios sanitarios y epidemiológicos ocurridos en el último siglo en España⁽⁶⁾, merece la pena señalar que la tercera causa de muerte en este grupo lo componen las enfermedades infecciosas y parasitarias, de las que la mitad son debidas a sepsis (0,02 por 1.000).

La mortalidad infantil, tanto en España como en CLM, hace años que alcanzó los objetivos de Salud Para Todos en el año 2000 (objetivo revisado en 1991: TMI inferior a 10 por 1.000). En un siglo se ha pasado de las 204 muertes por 1.000 nacidos vivos del año 1900 en España, hasta la actualidad con cifras del 2,6 por 1.000 en CLM según datos provisionales del INE para el año 2.000 (cifra inferior a los mejores indicadores mundiales y España con 3,9 por 1.000)^(2,5,6,14). Esto nos lleva a pensar que nos encontramos en límites difícilmente mejorables, y que sitúan a la región castellanomanchega en una situación de óptima calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Regidor E. Fuentes de información de mortalidad y morbilidad. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 183-7.
2. Cirera Suárez L, García Rodríguez J. Mortalidad perinatal e infantil en la Región de Murcia 1980-1997. Murcia: Consejería de Sanidad y Consumo, Consejería de Economía y Hacienda, 2001.
3. Domínguez Berjón MF, Benach J, García Arcal MD, Borrell C. Infant and perinatal mortality in Spain 1.91-1991: Interprovincial variations in Autonomous Communities with extreme economic levels. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 723-9.
4. Gutiérrez JL, Regidor E. Evolución de la mortalidad en el primer año de vida en España : (1975-1988). *Gac Sanit* 1993; 7: 110-5.
5. Esteban Pradas M, Gutiérrez V. Evolución de la mortalidad infantil en Aragón. Años 1975-1999. *Boletín Epidemiológico de Aragón* 2.002; 2: 26-30.
6. Robles González E, García Benavides F, Bernabéu Mestre J. La transición sanitaria en España desde 1900 a 1990. *Rev Esp Salud Pública* 1996; 70: 221-33.
7. Castilla Catalán J, Moreno Iribas C, Eguino Sasiáin E. Validez de las estadísticas de mortalidad infantil en Navarra. *Gac Sanit* 1992; 6: 153-6.
8. Tosca Segura R, Aguilera Olmos R, Bellido Blasco J, Grupo de Estudios Neonatales de la Comunidad Valenciana. Causas de mortalidad neonatal en la Comunidad Valenciana. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 565-9.
9. Llanos de la Torre Quiralte M, Garijo Ayestarán MC, Poch Olivé ML. Evolución de la mortalidad infantil de La Rioja (1980-1998). *An Esp Pediatr* 2001; 55: 413-20.
10. Olivera Olmedo JE, Moreno Iribas C, Polo Urtasun P, Ezcurdia Gurpegui M, Sobejano Tornos I, Sánchez- Valverde F. Mortalidad Infantil y mortalidad por muerte súbita infantil en Navarra 1985-1996. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 348-52.
11. Abad Díez JM, Carreter Ordóñez C. Indicadores Sanitarios por comunidades autónomas. En: Cabasés JM, Villalbí JR, Aibar C (eds). *Informe SESPAS 2002, Invertir para la salud. Prioridades en Salud Pública (5ª edición)*. Valencia: Escuela Valenciana de Estudios de la Salud; 2002. p. 21-45.
12. Mosquera Tenreiro C, González Rico M. Calidad del registro de muertes perinatales. Asturias, 1986-1990. *Gac Sanit* 1994; 8: 112-6.
13. Ferrando J, Borrell C, Ricart M, Plasencia A. Infradeclaración de la mortalidad perinatal: la experiencia de 10 años de vigilancia activa en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 330-5.
14. Consejería de Economía y Hacienda. Castilla-La Mancha, de cerca. *Anuario Estadístico de Castilla-La Mancha*. Toledo: Consejería de Economía y Hacienda, Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, 2001.

Cardiopatías en una consulta pediátrica de Atención Primaria. Revisión de los últimos siete años

J.L. Poyato Domínguez¹, M. Sánchez Espejo², M. Poyato Domínguez¹, R. Cañete Estrada²

¹Centro de Salud de Aguilar de la Frontera. Córdoba. ²Hospital Infantil Reina Sofía. Córdoba

RESUMEN

Presentamos una recopilación de las cardiopatías (cardiopatías congénitas y arritmias fundamentalmente) que han sido diagnosticadas en los últimos siete años, pertenecientes a una población de 1.400 niños, de edades comprendidas entre 0 y 10 años, correspondientes al cupo de un pediatra de atención primaria que ejerce su labor en un pueblo de aproximadamente 20.000 habitantes.

Palabras Clave: Cardiopatía; Arritmia; Pediatría rural.

ABSTRACT

We report a heart disease summary, diagnosed in the last seven years, belonging to 1,400 children population, between the ages of 0 and 10, corresponding to a country paediatrician, that work in the population of 20.000 inhabitants.

Key words: Heart disease; Arrhythmia; Country paediatrician.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas se presentan en el 0,5-0,8% de los recién nacidos vivos⁽¹⁾. La gravedad varía en gran medida entre los niños con alteraciones cardíacas congénitas: aproximadamente 2 o 3 lactantes de cada 1.000 recién nacidos presentan una cardiopatía congénita sintomática en el primer año de vida^(2,3). El pediatra de atención primaria (EBAP) debe estar familiarizado con esta patología, tanto en su detección como en su seguimiento. La incidencia de

las arritmias sintomáticas y de las cardiopatías adquiridas son, afortunadamente, infrecuentes⁽⁴⁾. El objetivo de esta comunicación no es otro que el de compartir con otros compañeros la vivencia de este tipo de patologías, que de vez en cuando nos sobresaltan en una consulta a menudo demasiado rutinaria.

CASOS CLÍNICOS

Cardiopatías congénitas

Caso clínico 1. Cardiopatía compleja cianótica diagnosticada al nacer, en tratamiento con propranolol. Actualmente tiene 6 años, presenta buena evolución (sólo tiene cierta limitación al realizar ejercicio físico intenso) y está pendiente de intervención quirúrgica. Durante su vida no ha tenido incidencias de interés, salvo dos crisis sincopales en los últimos dos meses, por las que se ha indicado la intervención.

Caso clínico 2. Comunicación interventricular (CIV) diagnosticada al nacer, buena evolución. A los tres meses de vida desaparece el soplo que presentaba desde el nacimiento. En una ecocardiografía realizada a los pocos días se confirma su curación espontánea.

Caso clínico 3. Lactante de dos meses de vida que presenta un soplo holosistólico sobre el borde esternal inferior izquierdo. En la revisión del recién nacido y en la primera revisión a los 20 días de vida no se apreció. Resto de exploración normal. Se deriva al hospital y se confirma una CIV. Actualmente el niño tiene 13 meses y continúa con el defecto septal, aunque no ha tenido ninguna incidencia de interés.

Caso clínico 4. Comunicación interauricular (CIA) diagnosticada al nacer. Actualmente tiene 2 años. Evolución favorable, sin incidencias de interés. Pendiente de corrección quirúrgica.

Caso clínico 5. Lactante de 1 mes que presenta en la auscultación cardiopulmonar un soplo continuo localizado

Correspondencia: Jose Luis Poyato Domínguez. Paseo de la Victoria 37 piso 5º. 14004 Córdoba
Recibido: Mayo 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):422-424

en el segundo espacio intercostal izquierdo. No fue diagnosticado al nacer. Tras derivación urgente al servicio de cardiología, se diagnostica de persistencia del conducto arterioso. La paciente no presentó incidencias hasta los dos años de vida donde a través del cateterismo cardíaco se realizó el cierre sin mayores complicaciones.

Caso clínico 6. Lactante de 1 mes de vida que presenta un soplo sistólico en borde esternal izquierdo. Destacaba igualmente en la exploración, unos pulsos saltones en brazos y cuello, mientras que los pulsos femorales eran inexistentes. Se deriva a cardiología pediátrica donde se confirma el diagnóstico de coartación de aorta. Actualmente la niña tiene 30 meses y destaca, aparte de los signos propios de su cardiopatía, un importante retraso en su desarrollo estaturponderal. Durante estos 30 meses de vida no ha tenido más incidencias que las de un niño sano, salvo el retraso mencionado. Digoxina y nifedipina han sido su tratamiento desde el diagnóstico. Pendiente de corrección quirúrgica.

Caso clínico 7. Neonato que a las 48 horas de vida se le diagnostica una cardiopatía compleja y fallece como consecuencia de ello a los 4 días del diagnóstico.

Arritmias

Caso clínico 1. Alteraciones del ritmo apreciables a la auscultación y confirmados con EKG en una niña sana de 4 años tratada con claritromicina por proceso bronquial y un niño de 2 años tratado con mepifilina por proceso similar. En ambos casos al retirar los fármacos desaparecieron las alteraciones del ritmo cardíaco y se normalizó el electro.

Caso clínico 2. Lactante de 6 meses que consulta por crisis de llanto intensas e irritabilidad, acompañándose de vómitos y deposiciones diarreicas aisladas, de 5-6 horas de evolución (el cuadro se inició de madrugada). A la inspección destaca la irritabilidad y palidez del lactante. En la exploración se aprecia una frecuencia cardíaca muy elevada, que se confirma con un EKG caracterizado por un QRS fino y una frecuencia de 260 l/mi y que orienta el diagnóstico hacia una taquicardia supraventricular paroxística (TSV). Resto de la exploración sin hallazgos de interés. Tras la aplicación de maniobras vagotónicas (colocación de una bolsa de hielo sobre la cara) cede el episodio y se traslada al hospital de referencia, confirmando el diagnóstico y descartando cardiopatía asociada a la arritmia. Actualmente tiene 5 años, tras un período de 2 años en tratamiento con digoxina y después con amiodarona, la paciente está asintomática y no recibe tratamiento alguno.

Cardiopatías adquiridas

Ningún caso.

DISCUSIÓN

Para un pediatra de Atención Primaria, el informar a unos padres de que su hijo presenta una alteración en su co-

razón, es un acontecimiento demasiado importante y que resalta entre la rutina diaria de la consulta.

Con respecto a la edad de su diagnóstico, en el 40-50% de los pacientes se realiza en la primera semana de vida (generalmente dentro de las primeras 24-48 horas y en el hospital), mientras que la otra mitad se diagnostica dentro del primer mes de vida^(5,6). En estos casos, el pediatra de Atención Primaria tiene un papel fundamental a la hora del diagnóstico. Así, en nuestro caso, de los seis casos de cardiopatía congénita expuestos, tres (50%) venían sin diagnosticar del centro de maternidad, y su detección fue realizada por el pediatra EBAP. Se recordará que los datos básicos para sospechar una cardiopatía congénita en el niño siguen siendo la aparición de un soplo cardíaco y cianosis. Se trata de una situación clínica relativamente frecuente y de gran responsabilidad, ya que cualquier error por defecto o por exceso puede entrañar consecuencias graves para el paciente y también para la misma familia, dada la conmoción psicológica que a menudo ocasiona.

Con respecto a su frecuencia relativa, la CIV supone un 25%, la CIA (6-8%), conducto arterioso persistente (8%)... En nuestra recopilación se confirma esta frecuencia, ya que 2 casos son CIV, uno CIA y otro un ductus arterioso persistente.

El papel del pediatra en la detección de las arritmias cardíacas es igualmente importante y, aunque su frecuencia es baja, debe saber reconocerlas y en su caso derivarlas hacia un servicio especializado para su diagnóstico definitivo y tratamiento^(7,8). En nuestro caso, durante los siete años que abarca la recopilación, sólo detectamos una arritmia sintomática (taquicardia supraventricular paroxística) y dos alteraciones del ritmo cardíaco asintomáticas, secundarias a tratamientos farmacológicos.

La presencia de cardiopatías adquiridas (miocardiopatías, pericarditis, endocarditis...) son, afortunadamente, infrecuentes en nuestros días, lo cual no implica que el pediatra no esté en situación de alerta para saber reconocerlas^(9,10). Nosotros no detectamos ningún caso en los siete años que abarca el trabajo.

En conclusión, el papel del pediatra de EBAP es fundamental en este tipo de situaciones, ya que en ocasiones debe diagnosticar la cardiopatía, debe conseguir que los padres acepten de la forma menos traumática la nueva situación. Asimismo, una vez conocido el problema cardíaco tiene que hacer el seguimiento de ese niño en su más amplio aspecto, para que en su día pueda ser intervenido si lo precisa, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garson A, Bricker JT. The science and practice of pediatric cardiology. Filadelfia: Ed Lea-Febriger; 1990.
2. Ardura J et al. Un niño con cardiopatía congénita. Aspectos extrahospitalarios. Medicina Integral 1990; 14: 337-42.

3. Woodron Benson D. Nuevas tendencias ante las cardiopatías congénitas. *Pediatrics (Ed. Esp.)* 1990; 27: 296-7.
4. Perry JC, Garzón A. Diagnosis and treatment of arrhythmias. *Adv Pediatr* 1999; 36: 177.
5. Weidman WH, Blount SG. Clinical course in ventricular septal defect. *Circulation* 1997; 56: 156.
6. Ing FF, Griffiths SP. Early diagnosis of coarctation of the aorta in children: a continuing dilemma. *Pediatrics* 1996; 98: 378.
7. Zimetbaum P, Josphson ME. Evaluation of patient with palpitations. *N Engl J Med* 1998; 338: 1369.
8. Wals EP, Friedman JK. Management of arrhythmias in pediatric and young adult patients. *J Pediatr* 1997; 131: 878.
9. Martin JM, Neches WH. Infective endocarditis: 35 years of experience at a children's hospital. *Infect Dis* 1997; 24: 669.
10. Griffiths SP, Gersony WM. Rheumatic fever. *J Pediatr* 1990; 116: 882.

¿Es hereditaria la apendicitis aguda?

J.E. Barrios Fontoba¹, A. Marco Macian², J. Quiles Izquierdo³, J. Vioque López³

¹Hospital de la Ribera. Alzira. ²Hospital Infantil La Fe. Valencia. ³Departamento de Salud Pública. Universidad Miguel Hernández de Elche. San Juan de Alicante

RESUMEN

Antecedentes/Objetivos. La etiología de la apendicitis aguda (AA) es desconocida. El objetivo del presente trabajo es determinar si la apendicitis aguda se puede heredar.

Métodos. Se realizó un estudio de casos y controles durante un período de 18 meses en niños entre 4 y 14 años. Los casos fueron 147 niños intervenidos de apendicitis aguda con confirmación anatomopatológica. Los controles fueron 161 niños hospitalizados por otras causas. Se comparó el sexo, la edad, el índice de masa corporal y los antecedentes de AA en familiares de primer y segundo grado, estimándose el riesgo relativo de AA mediante el cálculo de la *odd ratio* con el intervalo de confianza del 95%.

Resultados. Las niñas (OR=1,83) y los pacientes entre 9 y 11 años (OR=1,84) presentaron un mayor riesgo de AA; por el contrario, los niños con alto índice de masa corporal (OR=0,64) presentaron menor incidencia. En el 65% de los casos había antecedentes familiares de AA frente al 55% de los controles, siendo la *odd ratio* de 1,50. El riesgo de AA era más alto cuando el familiar intervenido de AA era de primer grado (OR=1,32), y mucho mayor cuando eran dos los familiares intervenidos (OR=2,47).

Conclusiones. Los niños con antecedentes familiares de AA tienen mayor riesgo de sufrirla, pero nuestros resultados no han podido establecer si el mecanismo de transmisión es hereditario o por compartir en familia una exposición continuada a los mismos factores ambientales.

Palabras Clave: Apendicitis aguda; Estudio casos-controles, antecedentes familiares; Hereditario.

ABSTRACT

Background/Purpose. The aetiology of acute appendicitis (AA) is unknown. The purpose of the present study was to investigate if there is a relationship between heredity and AA.

Methods. A case-control study was carried out during 18 months including children between 4 and 14 years old. Cases were 147 children who underwent an appendectomy with histologic confirmation of AA. Controls were 161 children hospitalised by others causes. Comparisons were made between the two groups, and Odds Ratios with 95% confidence interval were estimated for gender, age, body mass index and family histories of AA on first and second-degrees relatives.

Results. Girls (OR=1.83) and children between 9-11 years old (1.84) showed higher risks of AA and in children with high body mass index have lower rates (0.64). A positive parental history of AA was reported by 65% of cases and 55% of controls (OR=1.50). The odds ratio was higher when the relatives with AA were of first-degree (OR=1.32), and when two relatives were affected (OR=2.47).

Conclusions. Our study gives some evidence that children with a family history of AA are at higher risk of AA, but we cannot assure whether the higher risk is due to an heredity transmission or to a shared exposure in the same family environmental factors.

Key Words: Acute appendicitis; Case-control study; Family history; Heredity.

Correspondencia: José E. Barrios Fontoba.
Paseo de la Pechina 35-13. 46008 Valencia
E-mail: jebarrrios@hospital-ribera.com
Recibido: Noviembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):425-428

INTRODUCCIÓN

A pesar los avances científicos realizados en los últimos años en aspectos tan importantes como el diagnóstico, tratamiento y complicaciones de la apendicitis aguda (AA), sus

causas permanecen desconocidas⁽¹⁾. Las hipótesis etiológicas basadas en estudios observacionales y epidemiológicos sugieren la existencia de múltiples agentes, entre los que cabría destacar factores dietéticos, infecciosos, socio-económicos, raciales y familiares⁽²⁻⁵⁾.

Con el objetivo de estudiar la posible influencia de los factores familiares o hereditarios en la etiología de la AA hemos realizado un estudio de casos y controles, analizando los antecedentes familiares de AA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio de casos-controles en 308 niños ingresados en las salas de cirugía de nuestro Hospital durante un período de 18 meses. Fueron considerados casos todos los niños entre 4 y 14 años apendicectomizados de urgencia y para los que se obtuvo confirmación anatómo-patológica. Los controles fueron pacientes de la misma edad seleccionados de las salas de cirugía e ingresados para intervenciones por causas distintas a la apendicitis aguda: politraumatismos, hernias inguinales y umbilicales, criptorquidias, hipospadias, hipertrofias amigdalares y adenoides, que no hubieran sido apendicectomizados con anterioridad.

La recogida de la información se realizó con la historia clínica registrándose en un cuestionario variables como la edad, procedencia geográfica, peso y talla, antecedentes familiares de AA. A partir de estos datos se calculó el índice ponderal de Quetelet o índice de masa corporal (IMC), según la fórmula $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}$.

Para la valoración de las asociaciones entre los factores de exposición y el riesgo de ser apendicectomizado se estimaron en un análisis simple univariante los riesgos relativos crudos, mediante el cálculo de las *odds ratio* (OR) por métodos de máxima verosimilitud. Se estimaron los intervalos de confianza (IC) al 95% para las OR crudas. La variable dependiente o respuesta ha sido apendicitis aguda (no/sí) y las variables independientes han sido: sexo (niño, niña), edad (4-6, 6-8, 9-11, 12-14 años), categoría ponderal según los tertiles de la población estudiada atendiendo al índice de masa corporal (IMC < 16,9, IMC = 16,9-19,8, IMC > 19,8 kg/m²); antecedentes familiares de apendicitis agudas entre padres y hermanos (familiares de primer grado: ninguno, uno, dos o más); antecedentes familiares de segundo grado: tíos, primos hermanos, abuelos, etc. (ninguno, uno, dos, tres o más).

Posteriormente se exploró la posible existencia de factores de confusión y/o interacción de las variables de interés, estimando los efectos independientes en un análisis multivariante en el que se incluyeron aquellas variables cuyos efectos resultaron ser estadísticamente significativos en el análisis univariante ($p < 0,10$), calculando una medida del riesgo relativo, la *odd ratio* ajustada (ORaj) y su correspondiente intervalo de confianza.

RESULTADOS

Durante ese tiempo se han intervenido 151 casos confirmados de AA, de los cuales se obtuvo la colaboración en 147 pacientes. Durante el mismo período se recogieron 161 cuestionarios-controles, correspondientes a pacientes ingresados por diversos motivos distintos de apendicitis aguda. La distribución por sexo entre los casos fue de 86 niños (58,5%) y 61 niñas (41,5%), con una media de edad de 8,9 años (desviación estándar, DE = 2,8). Por grupos de edad, la mayor proporción de pacientes apendicectomizados se observó entre los 9-11 años, concentrando un 34% de los casos; un 66% de los niños con AA tenían entre 6 y 11 años.

Según el género, se observó que las niñas presentaron un mayor riesgo estadísticamente significativo de padecer apendicitis agudas que los niños (OR = 1,83, IC 95%: 1,11-3,12). Este resultado obtenido en el análisis univariante se confirmó posteriormente en el análisis multivariante, obteniendo un riesgo relativo de padecer AA (OR) para las niñas de 1,60 (IC 95%: 0,92-2,79). Por grupos de edad, se encontró un mayor riesgo entre los 9-11 años, OR = 1,84, resultando casi significativo (IC 95%: 0,97-4,54), con un menor riesgo entre los niños menores de 6 años o tanto en el estudio uni como en el multivariante. En referencia a las características antropométricas de los casos, la talla media fue de 1.42 metros (DE=0,19), el peso medio de 34,6 kg (DE=13,1) y la media para el Índice de masa corporal fue de 18,1 kg/m² (DE=3,5). En ningún caso las diferencias observadas para la talla, el peso y el IMC entre los casos y controles resultaron ser estadísticamente significativas, aunque se observó la presencia de una cierta tendencia negativa entre el riesgo de AA y el IMC, de tal manera que los sujetos con IMC superior presentaban menor riesgo de AA.

La existencia de antecedentes familiares de apendicectomía fue del 65% de los casos y del 55% de los controles, quedando la diferencia muy cerca de alcanzar significación estadística ($p = 0,07$). No hubo en el estudio ningún niño adoptado de quien se desconociera la existencia de familiares con AA y que por ello no pudiera ser incluido entre los casos o controles por este motivo.

En la tabla 1 se muestran los resultados del análisis univariante de los factores socio-económicos y familiares. Cuando se comparó con el riesgo de los niños que no tenían antecedentes familiares de apendicectomía, los niños que presentaban el antecedente de uno o dos familiares de primer grado apendicectomizados por AA fueron sucesivamente mayores, OR = 1,32 (IC 95%: 0,92-2,77) y OR=2,47 (IC 95%: 0,79-19,32) respectivamente.

En la tabla 2 se presentan los resultados del análisis multivariante en el que se ajustó simultáneamente por el efecto de aquellas variables que resultaron ser predictores estadísticamente significativos ($p < 0,10$): sexo, antecedentes familiares de primer grado, edad e índice ponderal. El sexo siguió asociándose de forma positiva al riesgo de presen-

TABLA 1. Distribución de los casos de apendicitis y controles por variables de interés. Análisis univariante.

Factores	Controles	Casos	Total	%Casos	OR	IC95%
Sexo						
Niños	116	86	202	42,6%	1,00	
Niñas	45	61	106	57,6%	1,83	1,11-3,12
Grupos de edad						
3-5 años	28	19	47	40,4%	1,00	
6-8 años	55	47	102	46,1%	1,26	0,58-2,62
9-11 años	40	50	90	55,6%	1,84	0,97-4,54
12-14 años	38	31	69	44,9%	1,29	0,62-3,19
Índice de masa corporal						
IMC tercil bajo	47	39	86	45,1%	1,00	
IMC tercil medio	47	37	84	42,9%	0,95	0,40-2,25
IMC tercil alto	56	30	86	35,3%	0,64	0,25-1,31
IMC desconocido	11	41	52	78,8%	1,49	0,70-2,76
Antecedente familiar de AA						
No	71	51	122	41,8%	1,00	
Sí	88	95	183	51,9%	1,50	0,93-2,49
Familiares de 1^{er} grado						
Ninguno	111	90	201	44,8%	1,00	
Uno	42	45	87	51,7%	1,32	0,92-2,77
Dos	4	8	12	66,7%	2,47	0,79-19,32
Familiares de 2^o grado						
Ninguno	105	88	193	45,6%	1,00	
Uno	40	32	72	44,4%	0,95	0,50-1,58
Dos	12	23	35	65,7%	2,29	0,80-2,93

IMC = Índice de masa corporal; OR = odds ratio cruda; IC95% = Intervalo de confianza al 95%.

tar apendicitis, presentando las niñas una ORaj de 1,60 (IC95%: 0,92-2,79). La presencia de familiares de primer grado con AA (padres y hermanos) también se asoció con un mayor riesgo de apendicectomía, observándose además una tendencia positiva ($p < 0,05$), de tal forma que para un familiar se estimó una ORaj de 1,42 (IC95%: 0,79-2,54) y para dos familiares la ORaj observada fue de 3,44 (IC 95%: 0,66-17,94).

DISCUSIÓN

La AA continúa siendo la causa más frecuente de intervención quirúrgica urgente en la infancia⁽⁶⁾, con una incidencia anual de 1,28 casos por 1.000 habitantes, no presentando una distribución uniforme por edades y sexo, siendo más frecuente en la adolescencia⁽⁷⁾ y en varones⁽⁸⁾. Aunque nuestro estudio es de base hospitalaria y no pretendió ser representativo a nivel poblacional, el grupo donde se observó una mayor frecuencia de AA fue el comprendido entre 9 y 11 años, dato que se repite en todas las series, pudiendo ser este hecho consecuencia del gran desarrollo que

alcanza el tejido linfático de la mucosa apendicular a estas edades, y su facilidad para obstruir el apéndice.

El mayor riesgo de AA en las niñas de nuestro estudio es consecuencia probablemente de un sesgo de selección involuntaria de los controles entre pacientes intervenidos por procesos típicos del sexo masculino como criptorquidias, hernias, fimosis o politraumatizados.

Las diferencias observadas para la talla, peso e IMC entre los grupos de casos y controles no fueron estadísticamente significativas, aunque sí se observó en el estudio univariante una asociación entre niños de mayor IMC y menor riesgo de AA, tendencia que también se evidenció en el estudio multivariante y cuyo intervalo de confianza se aproximaba bastante a la significación. No hemos podido encontrar una explicación convincente para esta diferencia de IMC entre los casos y controles que, en cualquier caso, coincide con la obtenida por otros autores⁽⁹⁾.

La apendicitis se presenta con una fuerte agregación familiar^(10,11), de tal manera que habría una predisposición familiar a la AA que sería más importante para familiares

TABLA 2. Odds ratio ajustadas (ORaj) por sexo, edad, IMC, antecedentes familiares de 1^{er} grado. Estudio de casos y controles sobre apendicitis en niños de 3 a 14 años de edad. Análisis multivariante.

Factores	ORaj	IC95%
Sexo		
Niños	1,00	
Niñas	1,60	0,92-2,79
Grupos de edad		
3-5 años	1,00	
6-8 años	1,01	0,46-2,22
9-11 años	1,94	0,84-4,52
12-14 años	1,72	0,68-4,36
Índice de masa corporal		
IMC tertil bajo	1,00	
IMC tertil medio	0,69	0,27-1,75
IMC tertil alto	0,43	0,17-1,09
IMC desconocido	1,17	0,57-2,40
Familiares de 1 ^{er} grado		
Ninguno	1,00	
Uno	1,42	0,79-2,54
Dos	3,44	0,66-17,94

IMC = índice de masa corporal; ORaj = odd ratio ajustada; IC = intervalo de confianza al 95%.

de primer grado que para los de segundo y tercer grados⁽¹²⁾, habiéndose sugerido la existencia de patrones de transmisión de tipo multifactorial o poligénico entre sus posibles explicaciones⁽¹³⁾. Algunos estudios han establecido el riesgo de padecer AA en un 40% cuando ambos padres habían sufrido la enfermedad y en un 20% cuando solamente uno de los dos había sido intervenido de AA⁽¹⁴⁾. Estas variaciones familiares podrían estar influidas por diferencias anatómicas y morfológicas en el apéndice, tales como la longitud, forma, localización y vascularización del apéndice o bien estar relacionadas con factores ambientales: una infección bacteriana específica, ciertos hábitos dietéticos o una diferencia genética a la resistencia a las infecciones. Sheperber⁽¹⁵⁾ publicó en 1986 el hallazgo de una familia en la que todos los hermanos habían sido intervenidos de AA retrocecal, sugiriendo un mecanismo de herencia dominante para la posición retrocecal. En el presente trabajo se observó una mayor incidencia de apendicectomías por AA en los familiares de los casos (65%) frente a los controles (55%), aunque sólo fue marginalmente significativa ($p=0,07$). El riesgo relativo en niños con antecedentes familiares de AA fue de 1,50. Esta asociación con los antecedentes familiares fue más evidente cuando los familiares eran de primer grado, y mucho más, cuando eran dos familiares de primer grado con AA

los afectados ($OR=2,47$), incluso en el análisis multivariante, tras controlar por el posible efecto confundiente de otras variables como el sexo, la edad o el IMC. Esta asociación no se demostró cuando era uno el familiar de segundo grado afectado, aunque sí cuando se notificaron dos o más familiares de segundo grado con apendicitis.

En conclusión, los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren la existencia de un cierto patrón de agregación familiar de la apendicitis aguda, siendo más importante cuando son varios los familiares afectados y cuando éstos son de primer grado. Sin embargo, este estudio no permite establecer si esta asociación es consecuencia de una predisposición genética o debido a la exposición compartida en el ámbito familiar a determinados factores ambientales de índole infecciosa o dietética.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersson R, Hugander A, Thulin A, Nyström PO, Olaison G. Clusters of acute appendicitis: further evidence for an infectious aetiology. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 829-33.
- Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendicectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 910-25.
- Appleby P, Thorogood M, McPherson K, Mann J. Emergency appendicectomy and meat consumption in the UK. *J Epidemiol Comm Health* 1995; 49: 594-6.
- Bredesen J, Lauritzen AF, Kristiansen VB, Sorensen C, Kjersgaard P. Appendicitis and enterobiasis in children. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 585-7.
- Luckmann R, Davis P. The epidemiology of acute appendicitis in California: Racial, Gender and seasonal variation. *Epidemiology* 1991; 2: 323-30.
- Cortés C, Giménez FJ, Corella MD, Talamante S, Calatayud A. Mortalidad y morbilidad por apendicitis en España. *Rev Esp Enf Digest* 1993; 84: 95-9.
- Treutner KH, Schumpelick V. Epidemiology of appendicitis. *Chirurg* 1997; 68: 1-5.
- Pearl RH, Hale DA, Molloy M, Schutt DC, Jacques DP. Pediatric appendectomy. *J Ped Surg* 1995; 30: 173-81.
- Nelson M, Morris J, Barker DJP, Simmonds S. A case-control study of acute appendicitis and diet in children. *J Epidemiol Comm Health* 1986; 40: 316-8.
- Andersson N, Griffiths H, Murphy J, Roll J, Serenyi A, Swann I, et al. Is appendicitis familial? *Brit Med J* 1979; 2: 697-8.
- Gauderer MWL, Crane MM, Green JA, DeCou JM, Abrams RS. Acute appendicitis in Children: The importance of family history. *J Ped Surg* 2001; 36: 1214-7.
- Brender JD, Marcuse EK, Weiss NS, Koepsell TD. Is childhood appendicitis familial? *Am J Dis Child* 1985; 139: 338-40.
- Basta M, Morton NE, Mulvihill JJ, Radovanovic Z, Radojicic C, Marinkovic D. Inheritance of acute appendicitis: Familial aggregation and evidence of polygenic transmission. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 377-82.
- Hiraiwa H, Umemoto M, Take H. Prevalence of appendectomy in Japanese families. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 691-3.
- Shperber Y, Haleny A, Oland J, Orda R. Familial retrocaecal appendicitis. *J Royal Soc Med* 1986; 79: 405-6.

Etiología del eritema nodoso en pediatría: una revisión de 27 casos

M.A. García Cabezas¹, D. Pérez Tamarit², P. Giralt Muiña³,
M.C. Otero Reigada², F. Asensi Botet²

¹Centro de Salud de Almodóvar del Campo. Ciudad Real. ²Sección de infectocontagiosos. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia. ³Servicio de Pediatría. Hospital de Nuestra Señora de Alarcos. Ciudad Real

RESUMEN

Se han estudiado de forma retrospectiva las historias clínicas de 27 pacientes diagnosticados de eritema nodoso (EN) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 2002 con el objetivo de analizar su etiología y los factores clínico-epidemiológicos asociados.

Comprobamos el predominio del sexo femenino en el 62,9% de los casos, en el 60,2 % la fecha de aparición fue durante otoño-invierno, y la edad más frecuente fue entre los 7 y 9 años.

La etiología más frecuente encontrada fue la infección tuberculosa en 11 casos (40,7%), seguida de la infección estreptocócica en 8 casos (29,6%). En un 18,5% de los casos la etiología permanece desconocida. Se presentaron 4 recidivas, todas ellas en pacientes con EN postestreptocócico.

Destacamos la importancia que la tuberculosis tiene como causa responsable del EN pediátrico, que en la actualidad y debido a su resurgimiento, está adquiriendo mayor protagonismo en su etiología.

Palabras Clave: Eritema nodoso; Infancia; Tuberculosis.

ABSTRACT

A retrospective study was made of the clinical histories of 27 patients diagnosed as erythema nodosum (EN) between 1 January 1990 and 31 December 2002 to analyze the etiology and associated clinical and epidemiological factors.

We confirm a predominance of cases in females 62.9 %. A 60.2 % of the cases occur in the fall and winter and the most frequent age of the patients was between 7 and 9 years.

Correspondencia: Miguel Ángel García Cabezas. C/ Aduana, 50, 1°C. 13500 Puertollano. Ciudad Real
Recibido: Enero 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):429-431

The most common etiology was tuberculosis infections, 11 cases (40.7 %), followed by streptococcal infections 8 cases (29.6%). In 18.5 % of cases, cause was unknown, idiopathic erythema nodosum. There were 4 recurrences, all in patients with poststreptococcal erythema nodosum.

Tuberculosis is an important cause of the erythema nodosum in children, more important due to the increasing incidence of this disease.

Key Words: Erythema nodosum; Children; Tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

El eritema nodoso (EN) es un síndrome clínico descrito por Robert Willian en 1807. Se caracteriza por la presencia de nódulos cutáneos y subcutáneos de 1 a 3 cm de diámetro, ligeramente prominentes, firmes, eritematosos, calientes, dolorosos, no ulcerativos, cuya evolución natural es hacia la resolución espontánea sin dejar cicatriz en un plazo de 1 a 3 semanas. Se localizan preferentemente en región pretibial, aunque también en ocasiones en muslos, brazos, antebrazos y otras áreas corporales. Suelen acompañarse de una serie de síntomas generales, tales como fiebre, malestar general y manifestaciones articulares⁽¹⁾.

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y su presentación con las lesiones típicas no precisa de confirmación anatomopatológica. Histopatológicamente es una paniculitis, un proceso inflamatorio a nivel del pániculo adiposo, con afectación predominantemente septal y que cursa sin vasculitis. Se trata de la paniculitis más frecuente en la edad pediátrica. Se acepta que su patogenia es una reacción de hipersensibilidad ante determinados antígenos⁽²⁾.

Su importancia fundamental reside en que puede ser la manifestación de diferentes enfermedades, por lo que una aproximación al diagnóstico etiológico o la búsqueda de una enfermedad asociada es imprescindible⁽³⁾. Se han im-

plicado causas infecciosas, y otras no infecciosas como colagenosis, medicamentos, neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, etc. En un porcentaje de casos, variables según las series, no se encuentra ningún factor etiológico asociado⁽⁴⁾. En pediatría, las causas más frecuentes son las infecciosas, destacando la tuberculosis, actualmente en resurgimiento, seguida de la enfermedad estreptocócica⁽⁵⁻⁶⁾.

Tampoco existe acuerdo respecto a las recidivas, para algunos autores son raras y para otros el EN puede recurrir numerosas veces, dependiendo de la etiología o si el enfermo reanuda precozmente su actividad⁽⁷⁾.

El objetivo de nuestro estudio retrospectivo es conocer la etiología del EN en nuestro hospital y las características clínico-epidemiológicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 27 pacientes menores de 14 años ingresados en el Hospital Universitario La Fe de Valencia con el diagnóstico de EN entre 1 de enero de 1990 y 31 de diciembre de 2002. El diagnóstico se basó en criterios clínicos y, dado que las lesiones eran típicas de EN, no se consideró necesaria la práctica de estudio histopatológico.

En todos los casos hemos analizado datos epidemiológicos como la edad, sexo, signos y síntomas clínicos acompañantes, localización y duración de los nódulos. Las pruebas complementarias realizadas: hemograma, bioquímica, reactantes de fase aguda (VSG, PCR), ASLO, Mantoux, radiografía de tórax, frotis / cultivo faríngeo. El resto de las exploraciones fueron individualizadas según la evolución y los resultados obtenidos.

La etiología se estableció en cada caso según los siguientes criterios diagnósticos:

1. EN tuberculoso: Mantoux positivo con o sin radiología alterada.
2. EN estreptocócico: clínica de infección respiratoria de vías altas en las tres semanas previas a la aparición del EN con ASLO igual o superior a 250 U y/o cultivo positivo al estreptococo beta-hemolítico del grupo A.
3. EN por fármacos: si la ingestión de éstos era el único dato valorable como agente desencadenante.
4. EN asociado a otras enfermedades: cuadro clínico compatible y exploraciones complementarias adecuadas a cada caso.
5. EN idiopático: cuando no se pudo demostrar ningún agente etiológico o enfermedad asociada.

RESULTADOS

Epidemiológicos

De los 27 casos, 17 eran niñas (62,9%) y 10 niños (37,1%). El rango de edad fue comprendido entre los 2 y

TABLA 1. Etiología del eritema nodoso: 27 casos.

1. EN infecciosos	
Tuberculoso (11 casos)	40,7%
Postestreptocócico (8 casos)	29,6%
<i>Salmonella enteritidis</i> (1 caso)	3,7%
2. EN no infeccioso	
Asociado a fármacos (1 caso)	3,7%
Enfermedad de Crohn (1 caso)	3,7%
3. EN idiopático (5 casos)	
	18,5%

los 14 años. La edad media fue de 7,45 años. El mayor porcentaje (55%), correspondiente a 15 casos, ocurrió entre los 7 y los 9 años. Un predominio estacional durante otoño-invierno.

Etiológicos

Los factores etiológicos implicados se detallan en la tabla 1.

Se obtuvo a un diagnóstico etiológico en 22 pacientes (81,5%), quedando los otros 5 pacientes (18,5%) como EN idiopático. Destaca como más frecuente la causa tuberculosa con 11 casos (40,7%), 5 de ellos con enfermedad pulmonar activa, 8 casos (29,6%) postestreptocócico y de los 3 casos restantes (11,1%), 1 caso asociado a gastroenteritis por *Salmonella enteritidis*, 1 paciente con enfermedad de Crohn y 1 caso relacionado con el uso de penicilina previo a la aparición de las lesiones.

Manifestaciones clínicas

Todos los pacientes presentaron nódulos pretibiales bilaterales. En 7 pacientes (25,9%) también presentaban lesiones en otras localizaciones como región glútea y posterior de los muslos, antebrazos y tórax. El tiempo que persistieron las lesiones cutáneas osciló entre 5 y 25 días, con una media de 8,6 días. Todos fueron tratados con antiinflamatorios no esteroideos, además del tratamiento etiológico, cuando este factor fue objetivado. Se presentaron recidivas en 4 pacientes, todos ellos tuvieron relación con infección por estreptococo.

La fiebre se manifestó en 15 pacientes (55%), seguido en orden de frecuencia por artralgias que afectaban preferentemente a grandes articulaciones de extremidades inferiores, especialmente rodillas. No se observó artritis en ningún caso. Otras manifestaciones fueron afectación del estado general y síntomas respiratorios.

Manifestaciones analíticas

En 11 pacientes (40,7%) se encontraron elevación de los reactantes de fase aguda (PCR y VSG); 7 pacientes (25,9%) presentaron leucocitosis.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El objetivo del presente trabajo es valorar las distintas etiologías del EN en la edad pediátrica⁽⁸⁻⁹⁾. Somos conscientes de la cortedad de nuestra serie y, por ello, nuestras conclusiones tienen un valor limitado.

En la actualidad el EN está considerado como un proceso reactivo inmunológico, que puede desencadenarse por infinidad de procesos patológicos, siendo los más frecuentes las causas infecciosas. Otras no infecciosas son colagenosis, medicamentos, neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, etc. En un porcentaje de casos, variables según las series, no se encuentra ningún factor etiológico asociado. Tiene una incidencia máxima a los 20-30 años, con predominio por el sexo femenino.

En nuestra serie de 27 casos pediátricos confirmamos predominio del sexo femenino sobre el masculino. El mayor número de casos ocurrió entre los 7 y 9 años de edad con predominio estacional durante otoño-invierno.

Las manifestaciones clínicas extracutáneas predominantes fueron fiebre y artralgias de extremidades inferiores, fundamentalmente rodillas. Hemos encontrado como causa más frecuente la infecciosa y, dentro de este grupo etiológico, el mayor porcentaje de casos corresponde a la tuberculosis (40% de todos los porcentajes, 11,1% de ellos con Rx de tórax patológica), reflejo de la elevada incidencia actual de la tuberculosis en nuestro medio, debido fundamentalmente al VIH y al aumento de la población inmigrante de zonas con elevada prevalencia de tuberculosis. El EN postestreptocócico representa la segunda causa en orden de frecuencia. Cuatro pacientes diagnosticados de EN presentaron recidivas de las lesiones y todos ellos tuvieron relación con episodios de faringoamigdalitis por estreptococo. En 5 pacientes (18,5%) no se llegó a ningún diagnóstico etiológico, por lo que fueron incluidos dentro del grupo de EN idiopático.

En todos los casos los pacientes fueron tratados con reposo y antiinflamatorios no esteroideos, además del tratamiento específico de la enfermedad de base.

El EN es, en conclusión, la manifestación de un proceso subyacente que debemos siempre investigar. Para llegar al diagnóstico etiológico del EN pueden descartarse las causas más frecuentes mediante una correcta anamnesis, una exploración física meticulosa y unas pruebas complementarias simples que incluyan: hemograma, reactantes de fase aguda, frotis faríngeo, títulos de ASLO, intradermorreacción de Mantoux y radiografía de tórax⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Artola Aizalde E, Gorrotxategui P, López F, et al. Eritema nodoso en pacientes pediátricos. Un estudio de 22 casos. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 191-3.
2. Picco P, Gattorno M, Vignola S, Barabino A, Marazzi MG, Bondi E, et al. A clinical and biological characteristics of immunopathological disease-related erythema nodosum in children. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 27-32.
3. Romero González B, Fernández Ortiz B. Eritema nodoso en la infancia. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 317-9.
4. González Pascual E, Quintilla Martínez JM, Esquinas Rychen G. Etiología del eritema nodoso en la infancia: un estudio de 66 casos. *Rev Esp Pediatr* 1995; 51: 411-6.
5. Moros Peña M, Labay M, Martín-Calama V, Morte Pérez A. Eritema nodoso asociado a infección por *Salmonella enteritidis*. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 298-9.
6. Seijas Martínez-Echevarría L, Seijas Martínez-Echevarría MJ, Rodríguez Romero C, et al. Eritema nodoso de causa tuberculosa. *Rev Ped AP* 2001; 3: 49-54.
7. Concha Torre JA, Díaz Martín JJ, Cué García R, et al. Estudio clínico-epidemiológico del eritema nodoso en 23 casos. *Rev Esp Pediatr* 1994; 50: 230-4.
8. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 667-72.
9. Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, Aroni K, Nicolaidou P. Erythema nodosum in children: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 17-21.
10. Gómez Campdera J, Navarro M, Medrano C, Escudero B. Eritema nodoso en la infancia. Estudio de 30 casos. *Rev Esp Pediatr* 1994; 50: 423-7.

Enfermedad periodontal y su relación con estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares en pacientes pediátricos con síndrome de Down

A.J. Pozos-Guillén¹, J.P. Loyola-Rodríguez², M.A. Santos-Díaz³ N. Patiño-Marín¹

¹Profesor Adscrito. ²Director. Centro de Investigación y Maestría en Ciencias Odontológicas. Facultad de Estomatología. Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), México. ³Jefe de Laboratorio de Genética, Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina (UASLP), México

RESUMEN

Objetivo. Comparar el estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica y conocer su asociación con enfermedad periodontal (EP) en pacientes con síndrome de Down (SD), teniendo un grupo control de sujetos sanos con y sin EP.

Métodos. Se efectuó un estudio transversal analítico, incluyendo tres grupos de pacientes: A. 20 pacientes con SD con EP; B. 20 pacientes sin SD con EP; C. 20 pacientes sin SD sin EP. Para evaluar la enfermedad periodontal se utilizaron los siguientes índices: placa, cálculo, gingivitis, movilidad, nivel de inserción, hemorragia al sondeo y pérdida ósea. El estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica fue evaluado por citometría de flujo.

Resultados. La fluorescencia final y el incremento en la fluorescencia mostró que hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio ($p=0,0001$). Todos los índices relacionados con EP estuvieron incrementados en el grupo de pacientes con SD; estos datos muestran que los pacientes con SD presentan una función disminuida de los leucocitos polimorfonucleares. La estratificación pronóstica indicó que la EP se asocia con el diagnóstico de SD, independientemente del grado de higiene oral.

Conclusión. La alta prevalencia y gravedad de EP en pacientes con SD sugiere que existe una respuesta del huésped comprometida que pudiera incrementar el riesgo de EP y otras infecciones orales.

Palabras clave: Enfermedad periodontal; Síndrome de Down; Estallido respiratorio.

ABSTRACT

Objective. To compare the metabolic burst activity of polymorphonuclear leukocytes in peripheral blood and to know its association with periodontal disease (PD) in patients with Down syndrome (DS), having a control group of healthy subjects with and without PD.

Methods. A cross sectional study was carried out; patients were divided in three groups: A. 20 DS patients with PD, B. 20 patients without DS but with PD, and C. 20 patients without DS and without PD. To evaluate periodontal disease the following indexes were used: plaque, calculus, gingival, mobility, attachment level, bleeding on probing and marginal bone loss. Burst activity of polymorphonuclear leukocytes in peripheral blood was estimated by flow cytometric assay.

Results. Means of final and increased fluorescence showed that there was a statistically significant difference among groups ($p=0.0001$). All indexes related with PD were increased in DS group; these data shown that DS patients have a diminished function of polymorphonuclear leukocytes. Pronostic stratification indicated that PD is closely associated with SD, independently of the oral hygiene degree.

Conclusion. High prevalence and severity of PD in patients with DS suggested that there is a compromised host response that could increase the risk of PD and other oral infections.

Key words: Periodontal disease; Down syndrome; Oxidative burst.

Correspondencia: Amaury de Jesús Pozos-Guillén. Centro de Investigación y Maestría en Ciencias Odontológicas.

Facultad de Estomatología. Univesidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP). México

Recibido: Enero 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59():432-438

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la entidad genética más antigua asociada con retraso mental; esta alteración tiene una incidencia de 1 de cada 700 nacimientos independientemente de la edad de los padres. La causa más común es la

trisomía 21 por no disyunción. Tiene una ligera predilección por hombres, y no se ha observado preferencia a nivel socioeconómico y grupos humanos⁽¹⁻³⁾.

Los pacientes con SD sufren de numerosas enfermedades que involucran varios órganos y sistemas, incluyendo la cavidad oral. Dentro de las alteraciones sistémicas existen problemas cardiovasculares, hematopoyéticos, musculoesqueléticos, neurológicos, endocrinos, oftálmicos y orofaríngeos. Es conocido que los pacientes con SD tienen una alta incidencia de enfermedades infecciosas, en especial respiratorias⁽²⁾. La cavidad oral de pacientes con SD presenta numerosos problemas entre los que destaca la enfermedad periodontal (EP), que se define como la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes. Se ha observado que cuando existen pequeñas cantidades de placa dentobacteriana, en la población general, se presentan ligeras alteraciones en encía y tejidos de soporte dentario; por el contrario, las personas con SD con cantidades similares de placa dentobacteriana desarrollan gingivitis y periodontitis de forma extensa y severa. Este proceso destructivo, puede iniciar entre las edades de 6 a 15 años, siendo las alteraciones más comunes: gingivitis marginal, gingivitis necrotizante aguda, periodontitis avanzada, recesión gingival, formación de bolsas, pérdida ósea horizontal y vertical, marcada movilidad y pérdida prematura de dientes, en especial en el maxilar inferior en el área de dientes anteriores^(2,4-6).

El organismo tiene la capacidad de localizar y destruir microorganismos agresores y sustancias extrañas a través de células especializadas; los leucocitos polimorfonucleares son células presentes en la circulación y son los responsables primarios de la defensa del huésped contra sustancias extrañas. El estallido metabólico oxidativo o estallido respiratorio es un término que describe una vía metabólica, cuya función es producir un grupo de moléculas bactericidas altamente reactivas mediante la reducción parcial de oxígeno. Los productos derivados de la explosión oxidativa tales como H_2O_2 y O_2 dependen de la activación de la oxidasa NADPH de los neutrófilos. Todos los neutrófilos normales producen esta explosión cuando son activados con una variedad de agentes estimulantes. Las mediciones de cualquiera de los productos del metabolismo de oxígeno pueden usarse para determinar si o no los neutrófilos son normales respecto a su potencial para eliminar organismos microbianos. Este proceso celular es importante como mecanismo de defensa ante múltiples infecciones, entre las que se incluyen la EP; se considera que el daño en esta función puede llevar a una disminución de la resistencia a infecciones y pueden contribuir al desarrollo de EP y otras infecciones en la cavidad bucal⁽⁷⁻¹⁰⁾. Siendo las cardiopatías una complicación seria en pacientes con SD, el control de focos infecciosos en una zona rica en bacterias: gram positivas, gram negativas, hongos y virus resulta de vital importancia. Además, la posibilidad de infecciones y una al-

teración del sistema inmunológico hacen que el paciente con SD sea más susceptible a desarrollar bacteremias, que pueden representar un riesgo de endocarditis bacteriana.

Existe una alta prevalencia de EP inflamatoria crónica en niños con SD; estudios muestran que el 96% de los pacientes con SD menores de 30 años tienen enfermedad periodontal, el 70% de los mismos presentan pérdida ósea y formación de bolsas periodontales, iniciándose la EP en la mayoría de los casos a edad temprana^(6,11-22). La causa del incremento en la prevalencia de EP no están bien definida; sin embargo, la mayoría de los investigadores está de acuerdo en que la cantidad de placa y cálculo no explica por sí sola la gravedad de la EP en pacientes con SD. Al igual que en otras alteraciones sistémicas, las disfunciones inmunológicas como el estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares pudiera jugar un papel importante en el desarrollo y gravedad de la enfermedad periodontal^(6,8,9,23-27). Es importante que el pediatra tome en consideración la posibilidad de procesos infecciosos en cavidad oral de pacientes con SD; esta región del cuerpo es una zona en donde con frecuencia se presentan focos sépticos asociados a caries dental y enfermedad periodontal, siendo una complicación importante el hecho de que los procesos infecciosos en boca complican enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, cardiopatías, nefropatías, etc. El objetivo del presente trabajo fue comparar el estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares entre pacientes con SD y pacientes sanos, además de conocer su asociación con la presencia de gingivitis y EP.

MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo en la Clínica de Medicina Estomatológica, en el Centro de Investigación de la Facultad de Estomatología y en el Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. El diseño de estudio fue transversal analítico, el cual fue autorizado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Estomatología. Se incluyeron tres grupos de pacientes: A. pacientes con SD con EP; B. pacientes sin SD con EP; C. pacientes sin SD sin EP. Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos, de edades de 8 a 20 años. Los pacientes sin SD con y sin EP fueron pareados por edad y sexo; todos los pacientes a través de sus padres o tutores firmaron carta de consentimiento informado, autorizando su participación en el estudio. Se excluyeron pacientes que presentaban crisis convulsivas que recibían terapia con medicamentos del grupo de la difenilhidantoína, pacientes sometidos a cirugía periodontal en los últimos 3 meses, pacientes con infecciones bucodentales recientes y pacientes diabéticos. Las mediciones clínicas de EP se realizaron bajo los siguientes índices: para gingivitis se utilizó el índice gingival de Loe y Silness⁽²⁸⁾; para conocer la existencia de sangrado en las encías se usó el índice de he-

TABLA 1. Evaluación de la higiene dental en los diferentes grupos de estudio.

	Grupo A		Grupo B		Grupo C		P
	Mdn [†]	Rango	Mdn [†]	Rango	Mdn [†]	Rango	
¹ IP	1,76	1,34-2,82	1,81	1,45-2,50	0,66	0,14-0,96	0,00001*
² IC	0,12	0-1,0	0	0-0,58	0	0-0,25	0,47*

¹Índice de placa; ²Índice de cálculo; [†]Mediana; *Prueba de X² Mantel-Haenszel; Grupo A: Pacientes con síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo B: Pacientes sin síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo C: Pacientes sin síndrome de Down sin enfermedad periodontal (n=20).

morragia papilar⁽²⁹⁾; el nivel de inserción epitelial se determinó en milímetros por medio de sonda periodontal de Michigan; la pérdida ósea se evaluó en milímetros, desde la unión esmalte-cemento hasta la cresta alveolar medida radiográficamente; la movilidad dentaria se determinó de acuerdo al índice de Miller⁽³⁰⁾. Estos índices se efectuaron en todos los dientes presentes. Además, se determinaron las condiciones periodontales de cada uno de los pacientes de la siguiente manera: sin EP, gingivitis, periodontitis leve, periodontitis moderada y periodontitis avanzada⁽³¹⁾. El estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares fue medido como intensidad media de fluorescencia por citometría de flujo, que se describe brevemente: se extraen 2 ml de sangre y se colocan en tubos con heparina 1.000 U. En tubos cónicos se coloca 1 ml de Ficoll-Histopaque (Sigma 1083-1) y se agregan lentamente 0,5 ml de sangre sin diluir y se dejan en reposo por 20 minutos. Las células rojas se aglutinan y sedimentan, dejando leucocitos en el plasma, se remueve la capa más superior y se agrega a 2 ml de solución de Hanks con rojo de fenol para lavar por 10 minutos a 1.250 rpm. La muestra se resuspende en 1 ml de solución de Hanks con rojo de fenol. Se adiciona DCFH-DA (Sigma F7378) 20 mM, 1 µl por 1 ml de células y se incuba por 15 minutos a 37°C, se hacen alícuotas de 100 µl. Para las muestras estimuladas se agrega un volumen igual (100 µl) de solución PMA (Sigma P-8139) 200 ng/ml y se incuba por 15 minutos a 37°C, las muestras son colocadas en hielo y se llevan a la lectura en el citómetro. La fluorescencia producida es proporcional a la cantidad de H₂O₂ generada⁽³²⁾. Se identificaron como variables de confusión la edad y sexo, para ello los pacientes fueron pareados de acuerdo a estas características. La higiene bucal, que también fue considerada como variable de confusión, fue evaluada por los índices de placa y cálculo de Silness y Løe^(33,34).

- *Análisis estadístico.* Dada la distribución no paramétrica de los resultados de cada una de las variables, se compararon las medianas de los diferentes grupos de estudio para comparar las diferencias. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba Kruskal-Wallis (K-W) y para las va-

riables categóricas la prueba de X² Mantel-Haenszel (X² M-H), tomándose como significativa cuando la p fue menor a 0,05. Para determinar el(los) grupo(s) de donde se originó la diferencia se utilizó la prueba de U de Mann Whitney para las variables continuas y X² M-H para las variables categóricas. Para el control de las variables confusoras, en caso de existir significancia estadística, se utilizó estratificación pronóstica. El paquete estadístico utilizado fue SPSS versión 8.0.

- *Tamaño de muestra.* El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en base a datos existentes de prevalencia de EP, con un poder del 80% y una confianza del 95%, incluyendo a 20 pacientes por grupo⁽³⁵⁾. Se utilizó un muestreo no probabilístico consecutivo, de acuerdo a los pacientes que se recibieron en la Clínica de Medicina Estomatológica y que reunieron los criterios de selección.

Los pacientes de cada uno de los grupos fueron evaluados clínicamente por un examinador, previamente estandarizado en un estudio piloto e instruido bajo la supervisión de un experto para efectuar las evaluaciones clínicas. Antes de iniciar el estudio se evaluó la concordancia interobservador de cada uno de los índices, a través de kappa ponderada⁽³⁶⁾, con los siguientes resultados: índice de placa: 0,81; índice de cálculo: 0,90; índice gingival: 0,84; índice de hemorragia: 0,82; índice de movilidad: 0,80; índice periodontal: 0,85; índice de pérdida ósea: 0,84. Las mediciones de estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares fueron realizadas de manera ciega.

RESULTADOS

En la tabla 1, observamos los resultados de la evaluación de higiene dental, medida a través de los índices de placa y cálculo. En el índice de placa se encontró que existieron diferencias significativas (p=0,00001, X² M-H) al comparar los tres grupos. Para conocer el origen de la diferencia, se realizó un análisis que mostró que la diferencia provenía de comparar los grupos A vs C y B vs C (p=0,00001, X² M-H); es decir, los grupos A y B mostraron niveles similares de placa dentobacteriana.

TABLA 2. Evaluación de la enfermedad periodontal en los diferentes grupos de estudio.

	Grupo A		Grupo B		Grupo C		P
	Mdn [†]	Rango	Mdn [†]	Rango	Mdn [†]	Rango	
¹ IG	1,94	1,11-3,00	1,83	1,12-2,00	0	0-0,18	0,00001*
² IH	1,91	1,00-2,90	1,52	1,02-2,45	0	0-0	0,00001*
³ IM	2,00	1,00-3,00	0	0-1,00	0	0-1,00	0,00001**
⁴ NI	2,65	1,74-6,80	1,29	1,12-1,50	1,42	1,20-1,85	0,00001**
⁵ PO	2,24	1,49-6,50	0,21	0,08-0,52	0,13	0-0,48	0,00001**

¹Índice gingival; ²Índice de hemorragia; ³Índice de movilidad; ⁴Nivel de inserción; ⁵Pérdida ósea; [†]Mediana; *Prueba de X² Mantel-Haenszel; **Prueba de Kruskal-Wallis; Grupo A: Pacientes con síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo B: Pacientes sin síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo C: Pacientes sin síndrome de Down sin enfermedad periodontal (n=20).

TABLA 3. Comparación entre los diferentes grupos de estudio en relación a enfermedad periodontal.

	Grupos	p	Grupos	p	Grupos	p
¹ IG	A vs B	0,27*	A vs C	0,0002*	B vs C	0,00004*
² IH	A vs B	0,17*	A vs C	0,000001*	B vs C	0,000001*
³ IM	A vs B	0,000003**	A vs C	0,000002**	B vs C	0,5541**
⁴ NI	A vs B	0,0000001**	A vs C	0,000001**	B vs C	0,003**
⁵ PO	A vs B	0,0000001**	A vs C	0,000001**	B vs C	0,0536**

¹Índice gingival; ²Índice de hemorragia; ³Índice de movilidad; ⁴Nivel de inserción; ⁵Pérdida ósea; *Prueba de X² Mantel-Haenszel; **Prueba de U de Mann Whitney; Grupo A: Pacientes con síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo B: Pacientes sin síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo C: Pacientes sin síndrome de Down sin enfermedad periodontal (n=20).

Los resultados de la evaluación periodontal, realizada utilizando diferentes índices como: índice gingival, índice de hemorragia papilar, índice de movilidad, nivel de inserción epitelial y pérdida de hueso alveolar, se pueden observar en la tabla 2. Todos los índices empleados tuvieron significación estadística (p=0,00001) entre los tres grupos. Es importante señalar que todos los indicadores de EP estuvieron incrementados en el grupo de pacientes con SD.

Las diversas comparaciones de los indicadores de EP en el grupo de pacientes con SD y los grupos de pacientes sanos son mostrados en la tabla 3, donde se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los índices entre los grupos A vs B y A vs C y no así entre los grupos B vs C; indicando que en los pacientes con SD, la frecuencia y gravedad de EP se encuentran incrementadas. Es importante hacer notar que el grupo de pacientes con SD presentó los casos más severos de EP, encontrándose 5 pa-

cientes con periodontitis moderada y uno de periodontitis avanzada, a diferencia de los grupos de pacientes sanos, en que el grado más frecuente fue gingivitis.

La medición del estallido respiratorio de los leucocitos polimorfonucleares se realizó por citometría de flujo y el resultado se expresó como intensidad media de fluorescencia. Los resultados son mostrados en la tabla 4. La intensidad media de fluorescencia inicial (IMF1) corresponde a los leucocitos polimorfonucleares sin estimular; no se observaron cambios estadísticamente significativos entre los diferentes grupos (p=0,1386), lo que indica que la actividad inicial fue similar. En la intensidad media de fluorescencia final (IMF2), resultado posterior al estímulo celular, se pudieron observar cambios estadísticamente significativos entre los diferentes grupos de pacientes (p=0,0001), lo que indica que existió un incremento de la fluorescencia entre la respuesta inicial y final en los diferentes grupos de estudio. Para co-

TABLA 4. Valores de intensidad media de fluorescencia en los diferentes grupos de estudio.

	Grupo A		Grupo B		Grupo C		P
	Mdn [†]	Rango	Mdn [†]	Rango	Mdn [†]	Rango	
IMF1 ¹	12,57	6,03-38,34	18,24	8,27-31,43	16,80	9,18-34,83	0,1386*
IMF2 ²	25,70	6,00-45,05	47,29	20,39-71,08	49,51	20,39-75,90	0,0001*
IF ³	7,28	0,34-27,06	27,56	6,28-50,03	27,31	6,28-50,97	0,0001*

¹Intensidad media de fluorescencia inicial-sin estímulo; ²Intensidad media de fluorescencia final-con estímulo; ³Incremento de fluorescencia; [†]Mediana; *Prueba de Kruskal-Wallis; Grupo A: Pacientes con síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo B: Pacientes sin síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo C: Pacientes sin síndrome de Down sin enfermedad periodontal (n=20).

TABLA 5. Estratificación pronóstica de enfermedad periodontal en los diferentes grupos de estudio, ajustado por higiene dental (higiene regular).

Enfermedad periodontal	Grupo A	Grupo B # de casos	Grupo C	Total
Sin enfermedad periodontal	0	0	13	13
Gingivitis	0	1	0	1
Periodontitis leve	4	1	0	5
Periodontitis moderada	2	0	0	2
Periodontitis avanzada	0	0	0	0
Total	6	2	13	21

Grupo A: Pacientes con síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo B: Pacientes sin síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo C: Pacientes sin síndrome de Down sin enfermedad periodontal (n=20); p=0,003 (X² Mantel-Haenszel).

nocer de dónde provenía la diferencia se efectuó un análisis comparando entre los diferentes grupos; encontrando diferencias significativas (p=0,0001, U de Mann Whitney) entre los grupos A vs B y A vs C; encontrándose datos no significativos entre los grupos B vs C (p=0,58 y p=0,72, U de Mann-Whitney) en los valores de fluorescencia final y en el incremento de fluorescencia. Estos resultados indican que los pacientes con SD tienen una función deficiente de los leucocitos polimorfonucleares.

Debido a que la placa dentobacteriana presentó diferencias estadísticas significativas entre los grupos de estudio y a que fue identificada como un factor de confusión, fue necesario realizar una estratificación pronóstica de EP, ajustando por higiene dental (placa dentobacteriana). En las tablas 5 y 6, se indican los resultados de esta estratificación, en donde observamos que la EP se asocia con el diagnóstico de SD, independientemente de la higiene dental. Por lo que podemos sugerir que la frecuencia y gravedad de

EP pudiera estar asociada, al menos en parte, con una función disminuida de los leucocitos polimorfonucleares en los pacientes con SD.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se ha informado una alta prevalencia de EP en pacientes con SD, en donde se ha sugerido que diversos factores pudieran explicar la alta susceptibilidad de la enfermedad periodontal⁽¹¹⁻²¹⁾. Varios estudios en pacientes con SD han mostrado quimiotaxis reducida, capacidad fagocítica disminuida, respuesta oxidativa anormal, capacidad bactericida alterada de los leucocitos polimorfonucleares y monocitos, función deficiente de las células T y B^(6,8,9,23-27). Estudios de mecanismos antimicrobianos de leucocitos polimorfonucleares de pacientes con SD señalan que la producción de superóxido dismutasa (SOD-1), una de las principales enzimas oxidativas, está aumentada en un 50% en los leucocitos polimorfonucleares de pacientes con SD, respecto a in-

TABLA 6. Estratificación pronóstica de enfermedad periodontal en los diferentes grupos de estudio, ajustado por higiene dental (higiene mala).

Enfermedad periodontal	Grupo A # de casos	Grupo B # de casos	Total
Sin enfermedad periodontal	0	0	0
Gingivitis	0	14	14
Periodontitis leve	10	4	14
Periodontitis moderada	3	0	3
Periodontitis avanzada	1	0	1
Total	14	18	32

Grupo A: Pacientes con síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); Grupo B: Pacientes sin síndrome de Down con enfermedad periodontal (n=20); p=0,00001 (X² Mantel-Haenszel).

dividuos normales. Este incremento puede ser responsable de una conversión temprana de superóxido a peróxido de hidrógeno, contribuyendo a la susceptibilidad a infecciones causadas por microorganismos que requieren superóxido para ser eliminados eficientemente⁽⁹⁾.

En este estudio, examinamos la relación de la función de los leucocitos polimorfonucleares y la frecuencia y gravedad de EP en pacientes con SD. La función de estas células de defensa, medida bajo citometría de flujo, se encontró significativamente disminuida en los pacientes con SD cuando se comparó con los grupos control. Nuestros resultados sugieren que los mecanismos oxidativos de los leucocitos polimorfonucleares de los pacientes con SD están alterados, dando como resultado un incremento en la susceptibilidad a infecciones, entre ellas EP.

La progresión y la gravedad de la EP en pacientes con SD son similares a las que se presentan en los pacientes con destrucción periodontal rápida progresiva, que es una forma de EP de inicio temprano que afecta a niños y jóvenes, la cual tiene la característica de presentar una rápida progresión de la enfermedad y una destrucción severa de los tejidos periodontales⁽⁶⁾. Este trabajo reveló una alta prevalencia y gravedad de EP en pacientes con SD, ya que todos los índices para evaluar la enfermedad periodontal, en especial el nivel de inserción epitelial y la pérdida ósea alveolar, que son los principales indicadores para su diagnóstico, se encontraron aumentados.

Debido a que los grupos control fueron pacientes con iguales edad y sexo, las diferencias en la prevalencia y gravedad de EP entre los diferentes grupos apoyan la hipótesis de que el diagnóstico de SD, *per se*, confiere un incremento en la susceptibilidad a periodontitis. Estos datos revelaron una periodontitis de avance rápido, que pudiera llevar a una pérdida prematura de los órganos dentarios, con conse-

cuencias en la fonación, masticación, alimentación y calidad de vida de las personas afectadas. Por otro lado, al evaluar la higiene dental, se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con SD y el grupo de pacientes sanos sin enfermedad periodontal; sin embargo, no hubo diferencia entre el grupo de pacientes con SD y el grupo de pacientes sanos con EP. En contraste, la EP se presentó con mayor gravedad en el grupo de pacientes con SD, ya que se presentaron 5 casos de periodontitis moderada y un caso de periodontitis avanzada; la mayoría de los casos del grupo control se ubicaron en la categoría de gingivitis y sólo 5 casos de periodontitis leve. Esto sugiere que la EP en este tipo de pacientes no depende exclusivamente de la higiene dental, sino que existen otros factores sistémicos que pudieran estar involucrados en el desarrollo de esta enfermedad.

Al estratificar la EP en los diferentes grupos de pacientes, ajustando la higiene dental, se encontraron diferencias significativas, esto quiere decir que la gravedad de la enfermedad se asocia con el diagnóstico de SD, independientemente de la higiene. Por lo que podemos sugerir que la función alterada de los leucocitos polimorfonucleares pudiera influir en la aparición temprana, progresión y la gravedad de la EP en los pacientes con SD. Además, es importante considerar que una de las enfermedades bucales que durante su tratamiento producen bacteremias transitorias es la EP. Se ha reportado que aproximadamente entre un 40 y un 50% de las personas con SD padecen alguna anomalía cardíaca; por lo que es importante que el cirujano dentista considere la profilaxis antibiótica durante el tratamiento odontológico de estos pacientes⁽³⁸⁾.

La interacción de la odontología con la medicina es cada día más importante. Los procesos infecciosos y sus bacterias asociadas como *S. mutans* en caries dental, *P. gingivalis* en enfermedad periodontal y *C. albicans* en infecciones oportunistas pueden causar un desequilibrio en el control de enfermedades sistémicas presentes en pacientes con SD. Además, la pérdida temprana de órganos dentarios asociada a EP, es una alteración que provoca trastornos en la masticación, alimentación, fonación y calidad de vida. Por lo que la atención médica de los pacientes con SD requiere del esfuerzo de un equipo multidisciplinario, en el cual el dentista juega un papel importante en el cuidado de la cavidad oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adadot H, Batshaw L. Down's Syndrome. The child with developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 523-35.
2. Desai S. Down syndrome. A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 1997; 84: 279-85.
3. Cohen W. Health care guidelines for individuals with Down's Syndrome. *Down Syndrome Quarterly* 1996; 1: 1-25.
4. Borea G, Magi M, Mingarelli R, Zambon C. The oral cavity in Down's Syndrome. *J Periodontol* 1990; 14: 139-40.

5. López P, López M, Borges Y, Paredes V. Manifestaciones clínicas del Síndrome de Down. *Práctica Odontológica* 1996; 17: 6-9.
6. Cichon P, Crawford L, Grim WD. Early-onset periodontitis associated with Down's syndrome. A clinical interventional study. *Ann Periodontol* 1998; 3: 370-80.
7. Barr-Agolme M, Dahllöf G, Moodéer T, Engström P, Norhagen G. Periodontal conditions and salivary immunoglobulins in individuals with Down syndrome. *J Periodontol* 1998; 69: 1119-23.
8. Licastro F, Melotti C, Parente R, Davis L, Chiricolo M, Zannotti M, et al. Derangement of non-specific immunity in Down syndrome subjects: low leukocyte chemiluminescence activity after phagocytic activation. *Am J Med Genet* 1990; 7: 242-6.
9. Ugazio A, Maccario R, Notarangelo L, Burgio G. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1990; 7: 204-12.
10. Ryder M, Fujitaki R, Johnson G, Hyun W. Alterations of neutrophil oxidative burst by in vitro smoke exposure: Implications for oral and systemic diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3: 76-87.
11. Barnett L, Kenneth P, Friedman D, Sonnenberg E. The prevalence of periodontitis and dental caries in a Down's Syndrome population. *J Periodontol* 1986; 57: 288-93.
12. Reuland-Bosma W, Van Dijk L, Weele L. Experimental gingivitis around deciduous teeth in children with Down's Syndrome. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 294-9.
13. Barr-Agholme M, Dahllöf G, Modéer T. Changes of periodontal status in patients with Down syndrome during a 7-year period. *Eur J Oral Sci* 1999; 107: 82-8.
14. Morinushi T, Lopatin DE, Van Properin N. The relationship between gingivitis and the serum antibodies to the microbiota associated with periodontal disease in children with Down's syndrome. *J Periodontol* 1997; 68: 626-31.
15. Reuland-Bosma W, Van Dijk J. Periodontal disease in Down's syndrome: A review. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 64-73.
16. Izumi Y, Sugiyama S, Shinozuka O, Yamazaki T, Ohyama T, Ishikawa I. Defective neutrophil chemotaxis in Down's syndrome patients and its relationship to periodontal destruction. *J Periodontol* 1989; 60: 238-42.
17. Shaw L, Saxby MS. Periodontal destruction in Down's syndrome and in juvenile periodontitis. How close a similarity? *J Periodontol* 1986; 57: 709-15.
18. Santos R, Shanfeld J, Casamassimo P. Serum antibody response to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in Down's syndrome. *Spec Care Dent* 1996; 16: 80-3.
19. Modéer T, Barr-Agholme M, Dahllöf G. Periodontal disease in children with Down's syndrome. *Scand J Dent Res* 1990; 98:228-34.
20. Randell D, Harth S, Seow W. Preventive dental health practices of non-institutionalized Down syndrome children: a controlled study. *J Clin Pediatr Dent* 1992; 16: 225-9.
21. Cleve P, Johannessen A, Kristoffrsen T, Haugstvedt Y, Nilsen R. In situ characterization of mononuclear cell in marginal periodontitis of patients with Down's syndrome. *Acta Odontol Scand* 1992; 50: 141-9.
22. Allison P, Hennequin M, Faulks D. Dental access among individuals with Down syndrome in France. *Spec Care Dent* 2000; 28-34.
23. Barr-Agholme M, Modéer T, Luthman J. Immunohistological study of neuronal markers in inflamed gingiva obtained from children with Down's Syndrome. *J Clin Periodontol* 1991; 18: 624-33.
24. Sreedevi H, Munshi A. Neutrophil chemotaxis in Down syndrome and normal children to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Pediatr Dent* 1998; 22: 141-6.
25. Novo E, García M, Lavergne J. Nonspecific immunity in Down syndrome: a study of chemotaxis, phagocytosis, oxidative metabolism, and cell surface marker expression of polymorphonuclear cells. *Am J Med Genet* 1993; 46: 384-91.
26. Reuland-Bosma W, Van der B, Van de Gevel J, Leijh C, Vries H, Hauw T. Nonspecific and specific immune responses in a child with Down's syndrome and her sibling. A case report. *J Periodontol* 1988; 59: 249-53.
27. Khan AJ, Evans HE, Glass L, Ho Shin Y, Almonte D. Defective neutrophil chemotaxis in patients with Down syndrome. *J Pediatrics* 1975; 87: 87-9.
28. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 553-4.
29. Barnett M, Ciancio S. The modified papillary bleeding index during the resolution of gingivitis. *J Prev Dent* 1980; 6: 135-8.
30. Carranza F, Newman M, Takei H. *Clinical Periodontology 9a ed.* Philadelphia, USA: W.B. Saunders; 2002. p. 438-9.
31. Hanookai D, Nowzari H, Contreras A, Morrison J, Slots J. Herpesviruses and periodontopathic bacteria in trisomy 21 periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 376-84.
32. Rose N, Conway E, Folds J, Clifford L, Nakamura R. *Manual of clinical laboratory immunology.* American Society for Microbiology. USA, 1997.
33. Silness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-35.
34. Greene J. The oral hygiene index- Development and uses. *J Periodontol* 1967; 38 (supl): 625-35.
35. Stolley P, Strom B. Sample size calculation for clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 6: 489-90.
36. Fajardo A, Yamamoto L, Garduño J, Hernández D, Martínez M. Consistencia y validez de una medición en la investigación clínica pediátrica, definición, evolución y su interpretación. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 367-80.
37. Pilcher E. Dental care for the patient with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 1998; 5: 111-6.

Comportamiento del paciente asmático que convive con fumadores

C. Coronel Carvajal

Hospital Docente General Armando Cardoso. Camagüey. Cuba

RESUMEN

Objetivo. Conocer el comportamiento del asmático que convive con fumadores.

Material y métodos. Se realizó un estudio de casos y controles en menores de 15 años, en Guáimaro, Camagüey, en el año 2002. Los casos fueron asmáticos que convivían con fumadores.

Resultados. El 21,7% de los casos fueron hijos de madres que fumaron durante el embarazo y comenzaron con asma a la edad de 1,1 años, en los restantes comenzó a los 2,3 años. La edad promedio de los controles fue 3,6 años. El 56,7% de los casos presentaron síntomas nocturnos ($p < 0,05$). Los casos presentaron 6,5 crisis de asma por año y 4,5 los controles. Las crisis duraron 3,7 días en los casos y 2,3 en los controles. Los casos tuvieron 4,2 ingresos por año y 2,1 los controles, la respuesta bifásica se presentó en el 41,7% de los casos y en el 6,6% de los controles ($p < 0,05$). El 66,3% de los casos presentó asma persistente y el 28,3% de los controles ($p < 0,05$).

Conclusiones. En los fumadores pasivos el asma apareció más temprano y mostraron una evolución desfavorable en comparación con los no fumadores.

Palabras Clave: Asma infantil; Fumador pasivo; Embarazo

ABSTRACT

Objective. To know the behavior of the asthmatic that living with smokers.

Material and methods. A case and control, paired 1.1 study was performed, in Guaimaro, Camagüey. The case group were 60 asthmatic that living with smokers.

Correspondencia: Carlos Coronel Carvajal.
Calle 1. Edificio B Apto 3. 72600 Guáimaro.
Camagüey. Cuba

Recibido: Abril 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):439-442

Results. In the 21.7% of the cases, the mother smoked during pregnancy and the asthma started to the 1.1 years. The others members of this group was to the 2.3 years. The age of the controls was 3.6 years. The 56.7% of the cases showed nocturnal symptoms ($p < 0,05$). The cases showed 6.5 crisis by years and 4.5 the controls group. The cases were admitted 4.2 times by years and 2.1 the contros. The 41.7% of the cases showed dual answers ($p < 0.05$). The 63.3% of the cases had persistent asthma ($p < 0.05$).

Conclusions. In the passive smokers the asthma started earlier and showed a unfavorable evolution in comparison with nonsmokers.

Key Words: Asthma; Passive smoking; Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto el incremento en la incidencia y prevalencia del asma bronquial. Actualmente se estima que el asma afecta alrededor del 10% de la población infantil⁽¹⁻⁴⁾.

Este comportamiento no ha podido ser explicado claramente, por lo que se ha relacionado con varios factores. Algunos lo vinculan con la genética mientras otros afirman que se debe a condiciones ambientales. Lo cierto es que el mayor número de condiciones que predisponen su aparición son contaminantes ambientales, como el humo del tabaco⁽⁵⁻⁹⁾.

La inhalación del humo del tabaco sin practicar el hábito de fumar se conoce como tabaquismo pasivo. El niño pequeño que convive con fumadores está expuesto constantemente al humo y se comporta como un fumador pasivo, condición que afecta a su salud notablemente ya que inhala la corriente lateral de humo, considerada más dañina que la principal (la que inhala el propio fumador), ya que contiene mayor cantidad de sustancias tóxicas^(10,11).

Los efectos dañinos del humo del tabaco pueden verse desde la vida intrauterina si la madre fuma durante el embarazo^(12,13).

La exposición al humo del tabaco puede influir negativamente en la evolución del paciente asmático^(7,9).

Teniendo en cuenta lo antes expuesto hemos decidido realizar esta investigación con el objetivo de conocer el comportamiento del asmático que convive con fumadores.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles, pareado 1:1, en menores de 15 años de edad, con el objetivo de conocer el comportamiento del asmático que convive con fumadores, en el Hospital Docente General Armando Cardoso, de Guáimaro, provincia de Camagüey, entre enero y diciembre de 2002.

El grupo de casos quedó constituido por 60 pacientes asmáticos que convivían con fumadores y el grupo control fueron niños que padecían de asma bronquial, pero que no convivían con fumadores.

La fuente primaria de datos fueron: el registro de pacientes atendidos, historia clínica hospitalaria, familiar e individual y la entrevista a los familiares; los datos obtenidos fueron llevados a una encuesta que se convirtió en el registro primario de la investigación que incluyó las variables: edad del diagnóstico, la madre fumó durante el embarazo, sección del día donde predominan los síntomas, cantidad de crisis por año, duración de las crisis, número de ingresos anuales, tipo de reacción asmática y gravedad del asma. Los datos fueron procesados con una confiabilidad del 95% ($p < 0,05$) en una micro computadora. Se utilizó la media aritmética y se aplicó la prueba de Chi cuadrado; los resultados se presentan en tablas expresados en porcentajes.

CONTROL SEMÁNTICO

- *Asma bronquial*: pacientes con más de tres episodios de dificultad respiratoria caracterizados por disnea sibilante reversible espontáneamente o por acción de medicamentos antiasmáticos o episodios repetidos de tos nocturna, disnea o tos después del ejercicio^(14,15).

- *Crisis de asma*: son episodios agudos de obstrucción manifestadas por respiraciones cortas, aumento de tos, sibilancias, frecuencia respiratoria o cualquier combinación de éstos^(8,14).

- *Tipo de reacción asmática*: respuesta después del contacto con el alérgeno^(8,14,16).

- Temprana: se inicia de 10 a 15 minutos después de la exposición al agente ofensor, alcanza su máxima expresión a los 30 minutos, predomina el broncoespasmo, puede desaparecer unas tres horas después, mejora con broncodilatadores.
- Tardía: la obstrucción de la vía aérea aparece entre cuatro a ocho horas después de exponerse al agente

TABLA 1. Representación de la sección del día donde predominaron los síntomas.

Horario donde predominan síntomas	Casos		Controles	
	No.	%	No.	%
Noche	4	56,7	12	20
Día	26	43,3	48	80
Total	60	100	60	100

$\chi^2 = 17,06$ ($gl = 1$) $p < 0,05$

desencadenante. Se caracteriza por un proceso inflamatorio sobre el broncoespasmo. Requiere de antiinflamatorios.

- Dual: manifestaciones inmediatas (broncoespasmo), seguidas de inflamación.
- Tipo de asma en relación con su gravedad^(8,14,16).
 - Intermitente: los síntomas se observan menos de una vez por semana, con exacerbaciones fugaces. Los síntomas nocturnos, menos de dos veces al mes.
 - Persistente: los síntomas se observan más de una vez por semana, las exacerbaciones pueden afectar a la actividad física o al sueño y los síntomas nocturnos más de dos veces al mes.
- Fumador pasivo: se considera a quien sin fumar aspira el humo del tabaco presente en el ambiente, donde fuman una o más personas⁽¹⁰⁾.

RESULTADOS

En 13 (21,7%) niños de los casos, la exposición al humo del cigarrillo comenzó desde la vida intrauterina (la madre fumó durante el embarazo), y en éstos el diagnóstico fue a una edad promedio de 1,1 años; en los que comenzaron como fumadores pasivos después de nacer, la edad promedio del diagnóstico fue a los 2,3 años. La edad promedio de los controles fue de 3,6 años.

En la tabla 1 se muestra el comportamiento de los síntomas según la sección del día, como se aprecia, en 34 (56,7%) casos y en 12 (20%) controles fueron más frecuentes durante la noche ($p < 0,05$). Se encontraron diferencias significativas.

Los asmáticos fumadores pasivos promediaron 6,5 crisis de asma por año y 4,5 los no fumadores. Las crisis duraron como promedio 3,7 días en los casos y 2,3 en los controles. Los casos promediaron 4,2 ingresos por año y 2,1 los controles (Tabla 2).

En la tabla 3 se representa el tipo de reacción asmática, 25 (41,7%) casos y 4 (6,6%) controles presentaron una respuesta bifásica, como se aprecia hubo un predominio estadísticamente significativo de las reacciones asmáticas bifásicas en los fumadores pasivos ($p < 0,05$).

TABLA 2. Representación del número, duración de crisis, el número de ingreso.

Promedio	Casos	Controles
Número de crisis/año	6,4	4,5
Duración de la crisis/días	3,7	2,3
Número de ingresos/año	4,2	2,1

TABLA 4. Distribución de la gravedad del asma.

Tipo de asma	Casos		Controles	
	No.	%	No.	%
Intermitente	22	36,7	43	71,7
Persistente	38	63,3	17	28,3

$\chi^2 = 14,08$ (gl=1) $p < 0,05$

Según la gravedad del asma, se encontró que en 38 (63,3%) casos y en 17 (28,3%) controles el asma fue persistente. Se encontró un predominio significativo del asma persistente en los fumadores pasivos (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Numerosos estudios han señalado que la exposición al humo del cigarro (fumador pasivo) sin practicar el hábito, resulta más dañino, pues en la corriente lateral se encuentra el mayor número de sustancias tóxicas^(10,11).

Los niños expuestos durante la vida intrauterina también pueden sufrir los efectos dañinos del humo del cigarro; se ha visto en hijos de madres que fumaron durante el embarazo una respuesta exagerada a estímulos inhalados, una reducción de la función pulmonar y un incremento en los síntomas del asma durante el período neonatal. Estos efectos se deben a una serie de daños que provocan el humo del cigarro en el pulmón como una disminución de la elasticidad del pulmón y una reducción en la ventilación colateral alveolar⁽¹³⁾.

En el presente estudio se encontró que en los 13 niños que se expusieron al humo del cigarro antes de nacer, el diagnóstico de la enfermedad se realizó antes de aquellos que comenzaron a exponerse después y que en los controles.

Se ha reportado que la exposición durante la vida intrauterina o en etapas tempranas de la vida contribuye a la aparición del asma persistente tempranamente, ya que causa una elevación de los niveles de IgE y una irritación directa del epitelio respiratorio^(6,17-19).

El predominio de los síntomas nocturnos en los asmáticos fumadores pasivos se debe a que durante la noche es cuando mayor relación tienen con los fumadores del hogar, pues durante el día se encuentran fuera de la casa. Otros es-

TABLA 3. Distribución según de reacción asmática.

Tipo de reacción asmática	Casos		Controles	
	No.	%	No.	%
Temprana	11	18,3	13	21,7
Tardía	24	40,0	43	71,7
Dual	25	41,7	4	6,6

$\chi^2 = 22,0$ (gl=2) $p < 0,05$

tudios encontraron un predominio de síntomas nocturnos en los asmáticos al humo del tabaco^(20,21).

El número de crisis, su duración, así como la cantidad de ingresos fue superior en los fumadores pasivos, hallazgos que indican la influencia de la exposición al humo del tabaco en la evolución del paciente asmático.

Ha sido señalada la evolución desfavorable del asmático expuesto al humo del cigarro, el cual es mayor en los portadores del genotipo Glutation -S- Transferase M1 (GSTM1)⁽²²⁾.

Se ha reportado un mayor número de crisis e ingresos entre los asmáticos fumadores pasivos^(21,23-25). También se ha señalado que los asmáticos que están expuestos al humo del tabaco alcanzan una mayor estadía cuando son ingresados⁽²⁶⁾.

Se han descrito tres tipos diferentes de respuestas después del contacto con el alérgeno, estas reacciones asmáticas se clasifican en inmediata o temprana, tardía y bifásica o dual. Entre el 75 y 85% de los niños asmáticos ocurre la tardía^(8,14).

En el presente estudio se encontró entre los asmáticos fumadores pasivos un predominio estadísticamente significativo de la respuesta bifásica. Este hallazgo puede estar dado por la respuesta exagerada que experimentan las vías aéreas de los fumadores, la reducción en la ventilación colateral, la disminución de la actividad mucociliar y de la función pulmonar^(13,27-29).

El asma según su gravedad puede ser intermitente o persistente^(8,14,16). En los asmáticos expuestos al humo del cigarro, predominó la persistente. En este tipo de asma los síntomas se presentan más de una vez por semana, los síntomas nocturnos más de dos veces por mes y las exacerbaciones pueden afectar a la actividad física y el sueño, con una variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) mayor de un 20%. Este resultado es la manifestación de la acción reiterada del humo del tabaco sobre la vía aérea.

La inflamación prolongada de la vía aérea conlleva cambios estructurales del pulmón que impiden un funcionamiento adecuado de éste; dichas alteraciones se conocen como remodelación pulmonar^(17,30).

Numerosas investigaciones han relacionado el asma con la condición de fumador pasivo en la infancia, por lo que

señalan que una de las medidas para controlar el incremento desmedido de la enfermedad es evitando la exposición al humo del tabaco^(7,31-33).

Concluimos que la exposición al humo del tabaco contribuye a la aparición más temprana del asma infantil e influye negativamente en su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendoza A, Romero JA, Peña HD, Vargas MH. Prevalencia de asma en niños escolares de la ciudad mexicana de Hermosillo. *Gac Med Mex* 2001; 137: 397-401.
2. Coronel C. Comportamiento de las exacerbaciones de asma bronquial. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58: 175-8.
3. Cloutier MM. Asthma. En: Dworkin PH, ed. *Pediatrics*. 3ª edición. Connecticut: Williams and Wilkins; 1996. p. 400-5.
4. Gurkan F, Davutoglu M, Bilici M, Dagli A, Haspolat K. Asthmatic children and risk factors at a province in the southeast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30: 25-9.
5. Salamanca F. Genes y asma. *Gac Med Mex* 2002; 138: 201-402.
6. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 43-50.
7. Heraud MC, Herbelin-Wagner ML. Risk factors: environment, tobacco smoke. *Arch Pediatr* 2002; 9 (supl 3): 377s-383.
8. Expert Panel report 2: Guidelines for the diagnostics and management of asthma. Bethesda (MD): National Asthma Education and Prevention Program, National Institutes of Health; 1997. Report No.: NHI-97-4051 A.
9. Ribeiro SA, Furuyama T, Schenkman S, Jardim JR. Atopy, passive smoking, respiratory infections and asthma among children from kindergarten and elementary school. *Sao Paulo Med J* 2002; 120: 109-12.
10. Yunis A. El fumador pasivo. *Rev Arg Tórax* 1996; 57: 3-4.
11. Baier G, Stopper H, Kopp C, Winkler U, Zwirner I. Respiratory diseases and genotoxicity in tobacco smoke exposed children. *Laryngorhinootologie* 2002; 81: 217-25.
12. Bol P. Smoking and pregnancy. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 1999; 106: 404-7.
13. Elliot JG, Carroll NG, James AI, Robinson PJ. Airway alveolar attachment points and exposure to cigarette smoke in utero. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 45-9.
14. Asociación Mexicana de Pediatría. Segundo Consenso Mexicano de Asma en Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2002; 23 (supl 1): 1-39.
15. Bustos GJ, Baena CE, Minervini MC, Sarnas R. Asma bronquial en niños y adolescentes. Actualización en diagnósticos y tratamiento. *Arch Arg Pediatr* 1994; 92: 37-46.
16. Centro para el desarrollo de la fármaco-epidemiología. Manejo terapéutico del asma bronquial en atención primaria de salud. *Boletín de Información terapéutica* 1999; 11: 1-8.
17. Helms PJ. Early environmental influences in the development of asthma and disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 265-9.
18. London SJ, James Gaudeman W, Avol E, Rappaport EB, Peters JM. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology* 2001; 12: 577-83.
19. Wijga A, Smit HA, Brunekreef B, Gerritsen J, Kerkhof M, Koopman LP, et al. Are children at high familial risk of developing allergy born into a low risk environment? *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 576-81.
20. Montefort S, Muscat HA, Caruana S, Lenicker H. Allergic conditions in 5-8 year-old Maltese schoolchildren: prevalence, severity, and associated risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 98-104.
21. Morkjaroenpong V, Rand CS, Butz AM, Huss K, Eggleston P, Malveaux FJ, et al. Environmental tobacco smoke exposure and nocturnal symptoms among inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 147-53.
22. Vavilin VA, Chasovnikova OB, Liakhovich VV, Gavalov SM, Riabova OA. Genetic polymorphism in glutathione S-transferase M1 and T1 in children with bronchial asthma. *Vops Med Khim* 2000; 46: 388-97.
23. Gaspar AP, Morais MA, Pires GC, Prates SR, Camara RA, Godino NM, et al. Risk factors for asthma admissions in children. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 295-301.
24. Bayona M, Montealegre F, Gomes de Andrade VL, Trevino F. Prognostic factors of severe asthma in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2002; 21: 213-9.
25. Mahabee M. Smoking in parents of children with asthma and bronchiolitis in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2002; 18: 4-7.
26. Mayo PR. Effect of passive smoking on theophylline clearance in children. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 503-5.
27. Backer V, Nepper-Christensen S, Ulrik CS, von Linstow ML, Porsbjerg V. Factors associated with asthma in young Danish adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 148-54.
28. Apostol GG, Jacobs DR Jr, Tsai AW, Crow RS, Williams OD, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 166-72.
29. Venner SA, Wang X, Chen C, Wang B, Ni J, Jin Y, et al. Exposure-response relationship between paternal smoking and children's pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 973-6.
30. Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 28-38.
31. Hovell MF, Meltzer SB, Wahlgren DR, Matt GE, Hofstetter CR, Jones JA, et al. Asthma management and environmental tobacco smoke exposure reduction in Latino children. *Pediatrics* 2002; 110: 946-56.
32. Le Roux P, Toutain F, Le luyer B. Asthma in infants and young children. Prevention, challenge of the 21st century? *Arch Pediatr* 2002; 9 (supl 3): 408s-14.
33. Hjern A, Hedberg A, Haglund B, Rosen M. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 908-14.

Terapia combinada en el asma infantil. Evaluación basada en la evidencia

A. Andrés Martín¹, M. Navarro Merino²

¹Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

²Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN

Las directrices recientes para el tratamiento del asma infantil, propuestas en los últimos consensos, definen los objetivos del mismo en conseguir el control de la enfermedad, es decir, una función pulmonar prácticamente normal, ausencia de síntomas, no limitación de actividades y no presentar episodios de empeoramiento, todo ello con un perfil terapéutico de tolerabilidad aceptable. No obstante existen muchos pacientes con asma persistente, que no pueden alcanzar estos objetivos con una única medicación de control, incluso a dosis altas. Por lo tanto, añadir un segundo fármaco podría proporcionar un mejor control del asma. Actualmente existen dos tendencias: añadir un beta 2 de larga duración (B₂LD) a los corticoides inhalados (CI), que son actualmente la base del tratamiento del asma, o añadir un antileucotrieno. El objetivo de esta revisión es analizar y actualizar las recomendaciones terapéuticas sobre el uso de asociaciones en el manejo del niño asmático, basándonos en la medicina basada en la evidencia (MBE), para preguntarnos si es útil la terapia combinada en el manejo del asma en el niño. La asociación de un beta dos de larga duración (B₂LD) a los corticoides inhalados (CI), es una opción terapéutica en adultos con asma persistente de moderada a severa, que no se controlan con dosis moderadas a altas de CI. Parece que esta asociación aumenta el control del asma moderada o grave y permite reducir la dosis de CI, mediante unos mecanismos de acción complementarios entre estos dos fármacos, aún no totalmente claros, y que su uso conlleva un mejor control del asma y una mejor calidad de vida.

Los estudios en niños indican que asociar un B₂ LD a un CI es al menos tan eficaz como duplicar la dosis del corticoide en niños con asma no controlada con dosis media de CI y, aunque al cabo de un año, los resultados clínicos y de función pulmonar son similares. La dosis doble de corticoide inhalado tarda seis meses en igualar los efectos positivos de la asociación. Los resultados beneficiosos obtenidos son similares si empleamos la asociación con el sistema de cartucho presurizado o un sistema en polvo seco, y si ambos fármacos los empleamos en el mismo sistema de inhalación o por separado. La asociación de un antileucotrieno al CI ha demostrado su eficacia frente al CI como monoterapia, y permite reducir la dosis de los mismos sin empeoramiento clínico del asma. Los escasos estudios realizados hasta la fecha en adultos indican una superioridad de la asociación CI y B₂LD frente a la asociación CI y antileucotrienos, al menos en los parámetros clínicos y funcionales, ya que no existen datos concluyentes en cuanto a los marcadores de la inflamación. Por todo ello, concluimos que el uso de terapia combinada es una alternativa actual a valorar ante niños con asma persistente de moderada a severa que no estén bien controlados con dosis moderadas a altas de CI.

Palabras Clave. Terapia combinada asma infantil; Beta dos de larga duración; Antileucotrienos; Asociación fármacos; Asma infantil.

ABSTRACT

Recent recommendations for the treatment of childhood asthma proposed in recent consensus, define the target as the achievement of complete control. This includes a practically normal pulmonary function, symptom free, with no limitation of activity, and all with an acceptably tolerable therapeutic regimen. However, there are many patients with persistent asthma who cannot achieve these objectives with one single control medication, even at high doses. The-

Correspondencia: Anselmo Andrés Martín.

Marqués del Nervión 23. 41005 Sevilla.

E-mail: med000585@saludalia.com

Recibido: Abril 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):443-458

refores, the addition of a second drug may provide better control. Two tendencies now exist: the addition of a long acting beta 2 (B₂LD) to inhaled steroids (CI) which are actually the basis of asthma treatment, or the addition of an antileucotriene. The objective of this review is to analyse and actualise therapeutic recommendations on the use of associations, using evidence based medicine for the questions of the utility of combined therapy in the management of childhood asthma. The association of a long acting beta 2 (B₂LD) to inhaled steroids is a therapeutic option in adults with moderate to severe persistent asthma who are not controlled with moderate to high doses of CI. It seems that this association increases control of moderate to severe asthma and offers a better quality of life, and also permits the reduction of dose of CI by means of complementary mechanisms of action, not yet completely clear, between these drugs.

Studies in children indicated that the association of a B₂LD to a CI is at least as effective as doubling the dose of steroids in patients not controlled with mean dose of CI and although the clinical results and pulmonary function are similar after one year, the double dose of inhaled steroids takes six months to match the positive effects of the association. The beneficial results obtained are similar administering the association by pressurized chamber or with the systems of dry powder; or if both drugs are administered together or separately. The association of an antileucotriene with CI has demonstrated its efficacy compared with CI as monotherapy, and permits dose reduction without clinical exacerbation. The few studies carried out in adults indicate superiority of the association of CI and B₂LD as opposed to the association of CI and antileucotrienes, at least for clinical and functional parameters, as there is no conclusive data on markers of inflammation. We can therefore conclude that the use of combined therapy is an alternative to evaluate at the moment for children with moderate to severe persistent asthma who are not controlled on moderate to high doses of CI.

Key Words: Combined therapy childhood asthma; Long acting beta 2; Antileucotrienes drug associations; Childhood asthma.

INTRODUCCIÓN

A medida que profundizamos en el conocimiento del asma, nos damos cuenta de la complejidad de esta entidad, no sólo en lo referente a la profusión de mecanismos etiopatogénicos, sino también en la variedad de manifestaciones clínicas y distinta respuesta terapéutica⁽¹⁾. Las directrices recientes para el tratamiento del asma definen los objetivos del mismo en: conseguir el control de la enfer-

medad, esto es, una función pulmonar prácticamente normal, ausencia de síntomas, no limitación de actividades y ausencia de episodios de empeoramiento del asma, con un perfil de tolerabilidad al tratamiento aceptable⁽²⁾. No obstante, muchos pacientes con asma persistente no pueden alcanzar estos objetivos terapéuticos con una única medicación de control, incluso a dosis altas⁽³⁾. Por lo tanto, añadir un segundo fármaco podría proporcionar un mejor control del asma. Actualmente existen dos tendencias: añadir un beta 2 de larga duración (B₂LD) a los corticoides inhalados (CI), que son actualmente la base del tratamiento del asma⁽³⁻⁷⁾, o añadir un antileucotrieno⁽⁸⁻¹¹⁾. El objetivo de esta revisión es analizar y actualizar las recomendaciones terapéuticas sobre el uso de asociaciones en el manejo del niño asmático, basándonos en la medicina basada en la evidencia (MBE). Son diversos los niveles de evidencia según la bibliografía consultada, pero nos han parecido útiles los que emplea el Consenso Canadiense sobre Asma (Tabla 1)⁽¹²⁾.

ASOCIACIONES DE FÁRMACOS EN EL ASMA INFANTIL

A partir de los años 90 comienza a generalizarse el uso de los B₂LD (salmeterol y formoterol) en el asma, aunque anteriormente se había destacado el riesgo que el uso de beta 2 inhalados (B₂) de forma prolongada tenía sobre la mortalidad por asma. Hoy sabemos que esa supuesta relación muerte-uso prolongado de B₂ se debía a que generalmente se asociaba a un asma más grave, a un asma peor controlado y a un asma con una peor función pulmonar. Por ello, cuando a partir de esta década se plantea la posibilidad de un uso continuo o prolongado de B₂LD, surge el temor a los posibles efectos negativos sobre el manejo del asma⁽¹³⁾.

En el control de cualquier enfermedad crónica, suele ser necesario recurrir a las asociaciones de varios fármacos, con propiedades farmacológicas distintas, ya que es improbable que un único fármaco consiga solventar o atenuar el daño anatomopatológico presente, que en el caso del asma es la inflamación bronquial⁽¹⁴⁾.

Los consensos nacionales e internacionales clasifican los fármacos disponibles para tratar el asma en dos grandes grupos: los de control a largo plazo (o medicamentos de acción preventiva o de mantenimiento, que incluyen los corticoides, cromonas, antileucotrienos, teofilinas y B₂LD) y los de acción rápida (B₂ de acción corta y los anticolinérgicos). El problema está en llegar a establecer cuándo, a qué dosis, por qué vía y en qué secuencia hay que administrar los fármacos actualmente existentes⁽¹⁴⁾. Así, el último consenso sobre asma⁽²⁾ y diversas recomendaciones internacionales anteriores⁽¹⁵⁾ reservan el uso de B₂LD para el asma crónica moderada a grave, y siempre en combinación con CI. Parece estandarizado que en adultos, cuando dosis de CI de 800–1.000 mcg/día no controlan el asma, podemos optar

TABLA 1. Niveles de evidencia científica basada en el Consenso Canadiense sobre el Asma (tomada de Boulet et al.)⁽¹²⁾.

Nivel	Explicación
1	A Evidencia basada en ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT) o metaanálisis de éstos, de un tamaño de muestra adecuado como para asegurar un bajo riesgo de incorporar resultados falsos positivos o falsos negativos
2	B Evidencia basada en RCT con muestras más pequeñas lo que no permite incluirlo en el nivel 1. Muestran tendencias positivas que son o no son estadísticamente significativas y tienen un mayor riesgo de resultados falsos negativos
3	C Evidencia basada en estudios controlados no aleatorizados, o estudios de cohortes, series de casos, estudios caso control o estudios de prevalencia
4	D Evidencia basada en la opinión de autoridades o comités de expertos y recogidos en guías y consensos (cuando éstos no se basan en la metodología medicina basada en la evidencia)
5	E Evidencia basada en la opinión de expertos

por dos posibles actitudes: aumentar la dosis de CI (que era la actitud clásica hasta hace pocos años, con los efectos secundarios que conlleva esto) o bien mantener esa dosis de CI y añadir un B₂LD.

Basándonos en los estudios realizadas en adultos⁽³⁻⁷⁾, parece razonable pensar que lo recomendable es añadir un B₂LD a los CI si con dosis de 400-800 mcg/día no se controla el asma. Pero la pregunta es: ¿son estos datos extrapolables al niño? Los resultados de estos estudios han sido corroborados por otros autores, pero no disipan por completo ciertas dudas aún sin aclarar. A saber⁽¹⁴⁾: ¿es importante la reducción de la broncoprotección a estímulos broncoconstrictores específicos e inespecíficos observados tras la administración continua de B₂? ¿Pueden los agonistas B₂ LD atenuar la acción broncodilatadora de los B₂ de acción corta cuando son necesarios? ¿Hasta qué punto tomar menos CI provoca un aumento de la inflamación de la vía aérea?

¿ES ÚTIL ASOCIAR B₂ DE LD A LOS CORTICOIDES INHALADOS EN EL ASMA INFANTIL?

Los estudios realizados en niños⁽¹⁶⁻²²⁾ añadiendo salmeterol a los CI frente a placebo (Tabla 2) indican que la primera alternativa supone una mejoría en la función pulmonar (medida mediante el FEV₁ y PEF) y en parámetros clínicos, frente al placebo, y que esta mejoría es tanto mayor cuanto más severo es el asma⁽¹⁸⁾. Estos resultados también se obtienen si comparamos salmeterol frente a salbutamol añadidos al corticoide inhalado de base⁽¹⁹⁾. Aunque la mayoría de estos estudios son de 4 meses o menos, existe uno de ellos⁽²⁰⁾ de un año de duración, en el cual, al finalizar el mismo, la mejoría del PEF del grupo tratado con salmeterol frente al tratado con placebo fue superior, pero con una significación clínica leve. Estos mismos resul-

tados se obtienen con la asociación budesonida y formoterol⁽²³⁻²⁵⁾.

En resumen (Tabla 2), podemos decir que los B₂ de LD añadidos a CI en niños asmáticos, durante un período relativamente largo de tiempo, produce una mejoría estadística, pero clínicamente limitada.

Si analizamos dos estudios que comparan el efecto del salmeterol frente al dipropionato de beclometasona y al placebo, empleados como monoterapia durante un año, observamos que los cambios en el FEV₁ oscilan de un 5% mejor que frente al placebo⁽²⁶⁾ hasta un descenso del 4,5% con respecto al valor basal durante un período de un año en el peor de los casos⁽²⁷⁾.

Así pues, la mayoría de los estudios indican que el tratamiento habitual con B₂ de LD en el asma pediátrica, añadido al CI o sin él, produjo una broncodilatación estadísticamente significativa, aunque esta mejoría fue de escasa importancia clínica⁽²⁸⁾, y hoy sabemos que su uso como monoterapia frente a los corticoides inhalados, no es una indicación válida.

¿QUÉ ES MÁS EFICAZ, AÑADIR B₂ DE LD A LOS CI O A AUMENTAR LA DOSIS DE CI EN ASMA NO CONTROLADO?

En adultos sabemos que añadir un B₂LD a dosis bajas o moderadas de CI es más eficaz que duplicar la dosis de éste último⁽³⁻⁷⁾. La pregunta sería si estos datos son extrapolables a la edad pediátrica.

Verberne y cols.⁽²⁹⁾ valoran a 177 niños de 6 a 16 años, con asma moderada, que necesitaban de 200 a 800 mcg/día de CI en los 3 últimos meses previos al estudio. Durante 6 semanas se trataron todos a dosis de 400 mcg/día de DPB, y posteriormente se dividen en 3 brazos de tratamiento, durante 1 año: un grupo se trató con 400 mcg/día

TABLA 2. Descripción de los principales estudios sobre la asociación de corticoides inhalados y beta 2 de larga duración en niños.

Autor	Cita	Nº	Edad años	Nivel evidencia	Tipo estudio	Estudio comparativo	Duración semanas	Variables estudiadas	Resultados y comentarios
Meijer	16	40	7-15	2 B	Randomizado, doble ciego, placebo controlado, paralelo	CI + salmeterol CI + placebo	16	FEV ₁ PC 20	Mejoría del FEV ₁ leve frente a placebo
Russel	17	210	4-16	1 A	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado, grupos paralelos	CI + salmeterol CI + placebo	12	PEF, clínica, uso beta 2 rescate, efectos 2º	Pequeña mejoría del PEF matutino frente a placebo. Mejoría clínica discreta.
Hewer	18	23	12-17	2 B	Randomizado, doble ciego, grupos paralelos controlados	CI + salmeterol CI + placebo	12	FEV ₁ , PEF, <i>score</i> síntomas, calidad de vida	Mejoría del PEF y FEV ₁ de forma significativa frente a placebo. Eran niños que necesitaban altas dosis de CI.
Lenney	19	847	10,2 ± 3	1 A	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, grupos paralelos	25 mcg SAL 50 mcg SAL 200 mcg ALB MDI o PDI ^a	12	PEF matutino y vespertino, clínica, días sin síntomas	Mejoría del PEF matutino del 9,5;7,4;5,3%, respectivamente. La dosis de 50 mcg de SAL fue superior a las otras dos.
Von Berg	20	426	5-15	1 A	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, grupos paralelos, placebo controlado	Salmeterol Placebo ^b	52	PEF, FEV ₁ , PC 20, clínica, días sin síntomas, uso medicación rescate	Ligera mejoría del PEF matutino, pero de forma significativa en el grupo tratado con SAL frente a placebo.
Zarkovich	21	153 (68) ^c	6-15	2 B	Multicéntrico, randomizado, doble ciego, doble cruzado	Salmeterol Placebo ^d	52	PEF, clínica	Leve mejoría del PEF y de los síntomas clínicos frente a placebo, pero estadísticamente significativo.
Byrnes	22	45	5-16	2 B	Doble ciego, doble enmascaramiento, 3 brazos	CI + 100 mcg SAL diario CI + 200 mcg SAL diario CI + 200 mcg ALB c/ 6 horas	4	PEF, FEV ₁ , PC 20, clínica, días sin síntomas, medicación de rescate, etc.	El PEF matutino mejoró a las 4 semanas con salmeterol y salbutamol, aunque de forma significativa con salmeterol. No diferencias significativas entre las dosis de salmeterol.
Tal	23	286	4-17	1 A	Multicéntrico, doble ciego, randomizado, grupos paralelos	Budesonida + Formoterol sistema único frente budesonida	12	PEF matutino, vespertino, FEV ₁ , clínica	El FEV ₁ y PEF mejoró más con la asociación Bud + formoterol frente budesonida sola.
Tal	24	115	12-17	2 B	Multicéntrico, doble ciego, randomizado, grupos paralelos	BUD y FOR sistema único BUD	12	PEF matutino, vespertino, FEV ₁ , clínica	El FEV ₁ y PEF mejoró más con la asociación Bud + formoterol frente budesonida sola.

^aEl 55% de los niños recibían corticoides inhalados de forma habitual. SAL = salmeterol. ALB = Albuterol o salbutamol; ^bEl 76% de los niños recibían terapia antiinflamatoria concomitante de forma regular (corticoides inhalados, cromoglicato o nedocromil); ^cComienzan 153 niños y terminan 68 sólo, lo cual puede haber sesgado el estudio; ^dEl 80% recibían corticoides inhalados.

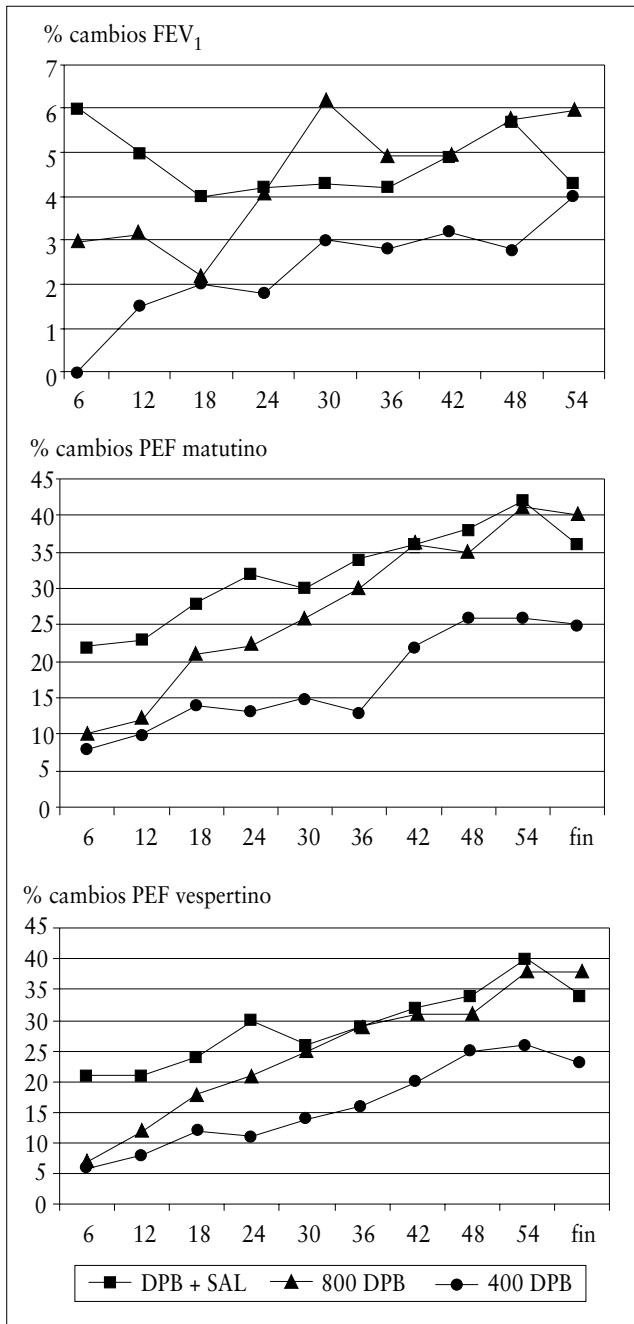


FIGURA 1. Porcentaje de cambios en el FEV₁, PEF matutino y vespertino, comparando la asociación salmeterol y dipropionato de beclometasona, frente a 400 y 800 mcg de dipropionato de beclometasona (tomado de Verberne et al.)⁽²⁹⁾.

de DPB y placebo; el segundo grupo con 400 mcg/día de DPB y salmeterol 100 mcg/día y un tercero con 800 mcg/día de DPB.

Al final del año de tratamiento, este estudio no encontró unos resultados diferentes significativamente entre los 3 grupos respecto al *score* de síntomas, índice de exacerbaciones, pico de flujo, FEV₁ o respuesta de la vía aérea a la

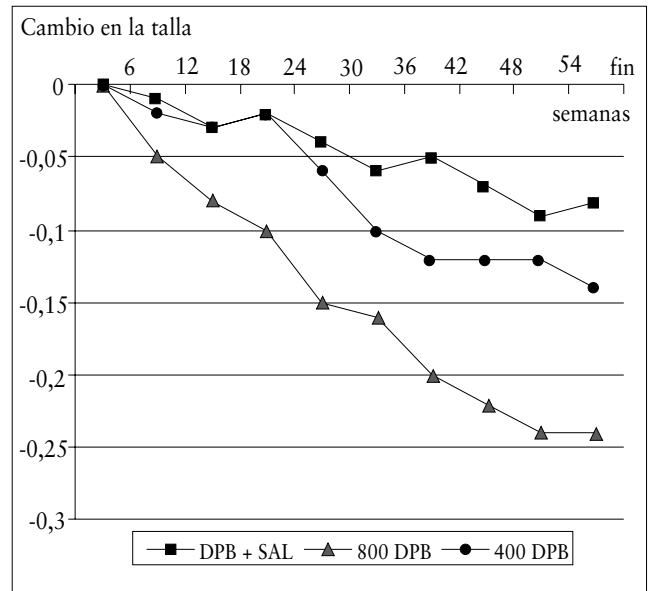


FIGURA 2. Evolución de la talla del estudio anterior durante un año comparando la asociación salmeterol y dipropionato de beclometasona, frente a 400 y 800 mcg de dipropionato de beclometasona (tomado de Verberne et al.)⁽²⁹⁾.

metacolina tras un año de tratamiento (Fig. 1). Todos los grupos mejoraron significativamente, probablemente debido a que mejoró la cumplimentación terapéutica durante el estudio. Sin embargo, la mejoría inicial de la función pulmonar fue superior en el grupo que tenía asociado al CI un B₂ de LD y se mantuvo al final del estudio. El grupo que se trataba con 800 mcg/día de DPB no igualó los parámetros de la función pulmonar del grupo que tenía la asociación CI y B₂ LD hasta aproximadamente los 6 meses de tratamiento. Ahora bien, sí se afectó el crecimiento en los niños tratados con 800 mcg/día de DPB frente a los otros dos grupos de tratamiento (Fig 2). Para Verberne⁽²⁹⁾, esta diferencia en los resultados finales podría explicarse porque se hubieran aplicado criterios de inclusión en el estudio, distintos en los niños frente a los trabajos realizados en adultos⁽³⁻⁷⁾, aunque probablemente se deba a la diferencia del asma en el niño frente al del adulto, generalmente con muchos más años de evolución en el segundo. El niño respondería mejor a los CI porque su proceso inflamatorio revertiría más fácilmente con los CI que en el adulto, ya que estos últimos, al llevar más años de evolución, presentarían un remodelado de la vía aérea que responde peor a los CI. De aquí se deduce que una intervención precoz con CI puede tener un efecto terapéutico beneficioso. Dado que en el estudio de Verberne y cols.⁽²⁹⁾ no existieron diferencias entre las dosis de 400 o 800 mcg de DPB respecto a los efectos clínicos y de cumplimentación del tratamiento, vale la pena investigar el efecto de los B₂ de LD asociado a dosis baja de CI en el niño.

Pérez Yarza⁽³⁰⁾, en un estudio observacional realizado en 42 niños asmáticos severos, con una dosis media de 1.000 mcg/día de CI (DPB o BUD) y un segundo fármaco (como teofilinas, nedocromil, o tandas de corticoides orales), añade salmeterol, durante un período de 4,7 meses de media, en un intento de disminuir la dosis de CI, y el resto de la medicación asociada que tuviesen, consiguiendo suspender el segundo fármaco (teofilinas, nedocromil o corticoides orales en tandas) y disminuir la dosis media de CI a 650 mcg/día sin deterioro clínico, ni de el FEV₁, y con una mejoría de la función pulmonar en el 78,5 % de los niños y un ahorro de CI en el 85,7 % de los pacientes. Respecto a la posible actitud terapéutica de añadir B₂ de LD como “ahorradores de CI” son necesarios más estudios a largo plazo para investigar los posibles efectos beneficiosos de los mismos.

¿DIFIEREN LOS RESULTADOS SI EMPLEAMOS SISTEMAS MDI FRENTE A PDI? ¿LA ASOCIACIÓN EN UN ÚNICO SISTEMA DE INHALACIÓN ES MEJOR QUE SISTEMAS SEPARADOS?

Van Noord⁽³¹⁾ realiza un estudio en niños mayores de 12 años y adultos con asma persistente de moderado a intenso, que no se controlaban con dosis de 1.500-2.000 mcgs de budesonida o 750 mcg de fluticasona. Hace tres grupos de tratamiento: a uno lo mantiene con PF sólo en MDI, a otro con PF y SAL en MDI y el tercero con PF y SAL en sistema Accuhaler. A continuación compara los resultados en los tres grupos, obteniendo una mejoría de los diversos parámetros en los grupos tratados con la asociación de salmeterol y fluticasona, frente al grupo tratado con fluticasona sola. Además, no existían diferencias entre los grupos tratados con MDI y con el sistema Accuhaler (Fig. 3). Estos datos también se han demostrado empleando el sistema Turbuhaler con budesonida y formoterol en un único sistema frente a su uso por separado⁽³²⁾ (Tabla 3).

Ahora bien, si aceptamos que la asociación de B₂LD a los CI está indicado en aquellos casos en que necesitemos aumentar la dosis de CI por encima de 400-500 mcg/día, cabe preguntarse que es más eficaz, emplearlos por separado o en el mismo sistema de inhalación. Para responder a esta pregunta, Van den Berg⁽³³⁾ realiza un estudio en niños de 4 a 11 años que están sintomáticos con CI en monoterapia a dosis de 400-500 mcg/día de DPB o BUD o flunisolide o bien 200-250 mcg/día de PF, durante 4 semanas antes de iniciar el estudio. Para ello selecciona a 257 niños de 4 a 11 años (media de 7,6 años) y realiza dos grupos, manteniendo el tratamiento durante 12 semanas: el primer grupo lo mantiene con salmeterol y propionato de fluticasona en el mismo inhalador en polvo seco (sistema Diskus) a dosis 50/100 mcg c/12 horas y un segundo inhalador de placebo en sistema Diskus. El segundo grupo lo mantienen con SAL 50 mcg en Diskus y un segundo inhalador de PF 100 mcg en sistema Diskus. El tratamiento se aplica cada 12 horas y se man-

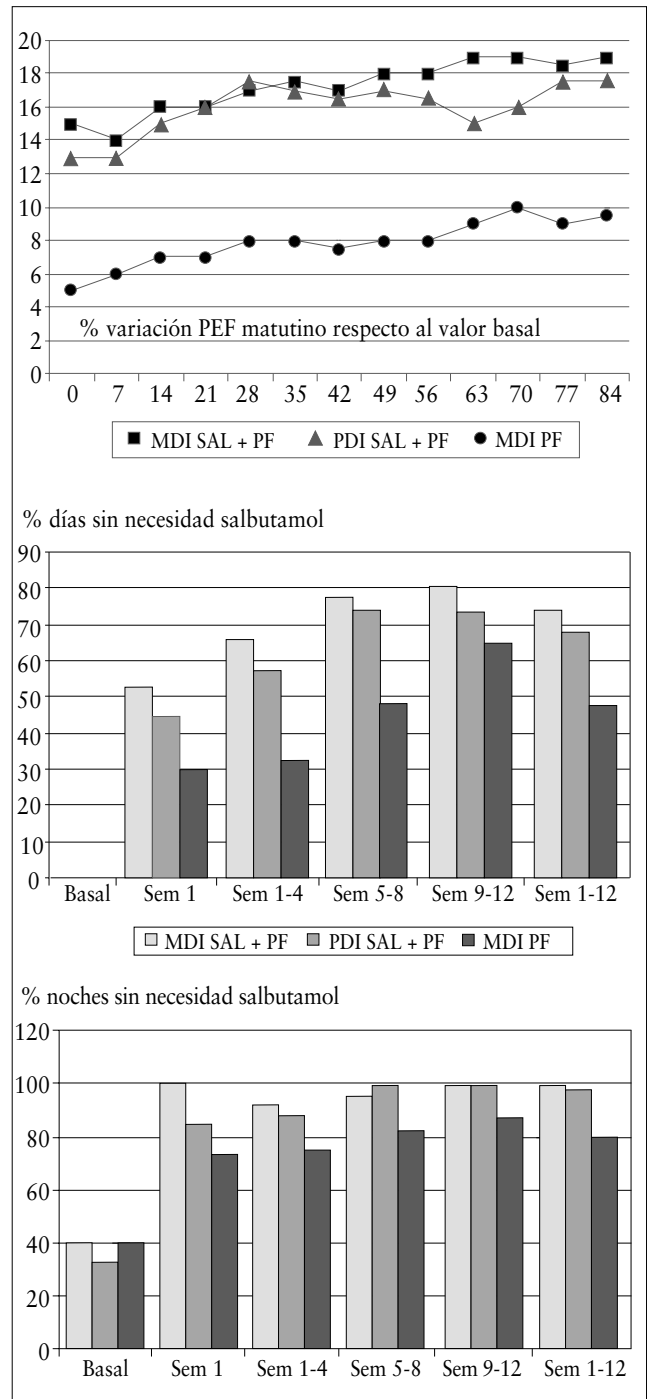


FIGURA 3. Porcentaje de variación del PEF matutino respecto al valor basal, días y noches sin necesidad de salbutamol, comparando la asociación propionato de fluticasona y salmeterol con el sistema MDI y sistema Accuhaler (tomado de Van Noord et al.)⁽³¹⁾.

tiene 12 semanas, al finalizar las cuales obtienen una mejoría del FEV₁, PEF matutino y vespertino similar en ambos grupos y una mejoría clínica (referida a síntomas y uso de beta 2 de corta acción de rescate) en ambos grupos. La seguridad en ambos grupos fue similar (Fig. 4).

TABLA 3. Descripción de los estudios más importantes sobre asociación de corticoides inhalados y beta 2 de larga duración según sistema de inhalación y en sistema único o separados.

Autor	Cita	Nº	Edad años	Nivel evidencia	Tipo estudio	Estudio comparativo	Duración semanas	Variables estudiadas	Resultados y comentarios
Van Nord	31	420	> 12 años y adultos	1 A	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, grupos paralelos	PF + SAL MDI PF + SAL PDI PF MDI	12	PEF matutino y vespertino FEV ₁ , clínica	Mejoría de todos los parámetros en la asociación PF + SAL frente al PF solo, independientemente del sistema de inhalación empleado (MDI o Accuhaler).
Zetterström	32	362	Adultos	1 A	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación	BUD + FOR único BUD+ FOR separados BUD sola	12	PEF matutino y vespertino Clínica, uso medicación de rescate	Existe una mejoría del PEF matutino, vespertino, de la clínica, etc. con la asociación BUD + FOR en sistema único o separados, frente a la BUD sola.
Van der Berg	33	257	4 a 11	1 A	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, grupos paralelos	PF+SAL único+PLAC PF + SAL separados	12	PEF matutino y vespertino, FEV ₁ , clínica, medicación de rescate	Existe una mejoría del PEF matutino, vespertino, del FEV ₁ , de la clínica, con la asociación PF + SAL en sistema único o separados.

Esto indica que si decidimos emplear el uso de ambos fármacos asociados, en el mismo sistema de inhalación ello es tan eficaz como utilizarlos de forma separada (Tabla 3). Además, en este grupo de niños que no estaban controlados con CI a dosis medias (400-500 mcg/día de DPB o BUD o bien 200-250 mcg/día de PF), al añadir un beta 2 de LD, se obtiene una mejoría en los parámetros clínicos y de la función pulmonar. Estos datos contrastan con los de Verberne⁽²⁹⁾, que no encuentra una diferencia en la mejoría del FEV₁ al final del año de tratamiento en el grupo que toma CI y SAL frente al grupo que toma doble dosis de CI. Ahora bien, en el trabajo de este autor⁽²⁹⁾, aunque los efectos “beneficiosos” fueron similares, sí hay que decir que el crecimiento se afectó más en los niños que emplearon 800 mcg/día de DPB (Fig. 2). Además, este estudio duró 1 año, frente a las 12 semanas del estudio de Van der Berg⁽³³⁾, y el grupo que tomaba doble dosis de CI frente al grupo que tomaba CI y salmeterol, tardó 6 meses en obtener esa mejoría de la función pulmonar. Esto probablemente indique que, en niños, no es necesario emplear esta asociación más allá de 3 a 4 meses.

Uno de los aspectos más interesantes es analizar si los estudios sobre la eficacia de una terapéutica unitaria o la asociación de fármacos, que miden generalmente la función pulmonar y/o marcadores de la inflamación, se corresponden con una mejoría de la calidad de vida del as-

mático. Hay muchos trabajos que tratan de evaluar si esa mejoría en los parámetros, digamos médicos, se corresponde con una sensación de mejoría de la calidad de vida del paciente. Uno de los más recientes es el realizado por Juniper⁽³⁴⁾, que analiza la mejoría en asmáticos tratados con budesonida con o sin formoterol durante un año, y llega a la conclusión de que al añadir formoterol a la budesonida, mejora la calidad de vida de los adultos asmáticos, y estas mejoras se mantienen de forma similar a los indicadores clínicos.

PROBLEMAS QUE PUDIERA PLANTEAR EL USO PROLONGADO DE B₂LD

Las dos grandes interrogantes que se abren ante el uso prolongado de B₂LD son:

1. ¿Disminuye los efectos protectores frente a estímulos broncoconstrictores?
2. ¿Su uso prolongado puede enmascarar la gravedad de la inflamación subyacente?

Por los estudios de Pearlmén y cols.⁽³⁵⁾ sabemos que no se evidenció una taquifilaxia al efecto broncodilatador del salmeterol después de 12 semanas de uso regular. Los estudios de Van der Mollen⁽³⁶⁾ tras el uso de 6 meses con formoterol y CI en el asma leve o moderada no evidenció tampoco una pérdida de la eficacia broncodilatadora. En realidad, la incertidumbre sobre los B₂LD se relaciona más

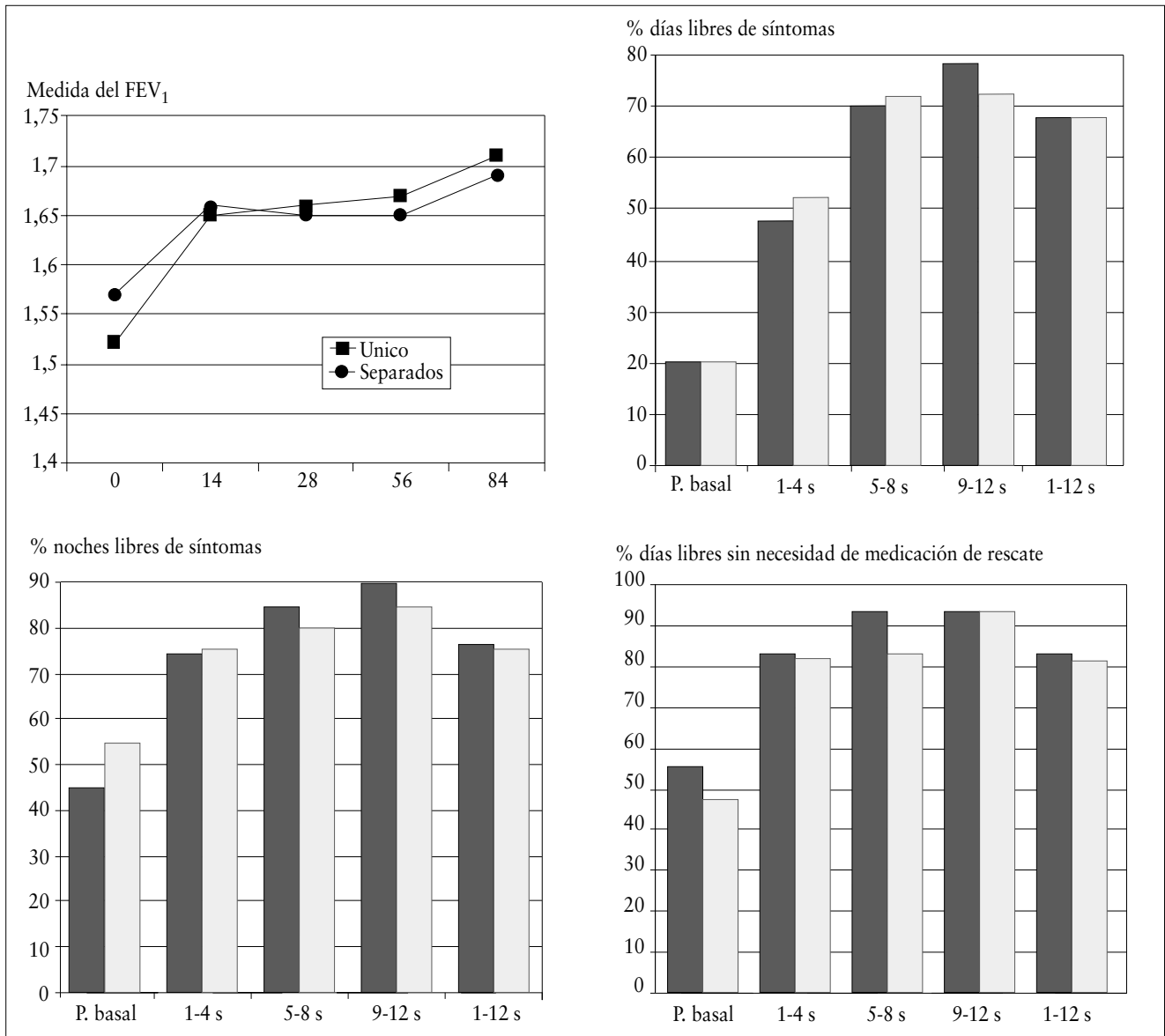


FIGURA 4. Medida del FEV₁, porcentaje de días y noches libres de síntomas y días sin necesidad de medicación de rescate, comparando la asociación salmeterol y fluticasona en un sistema de inhalación juntos frente a su uso separado (tomado de Van den Berg et al.)⁽³³⁾.

con la pérdida de broncoprotección más que con la pérdida de la capacidad de broncodilatación. El uso del salmeterol produce una marcada inhibición de la respuesta broncoconstrictora a la provocación con alérgenos, pero después de su uso regular durante 1 semana, esta protección esencialmente se perdía⁽³⁷⁾.

Para Barnes⁽³⁸⁾ sí parece existir (con el uso prolongado de B₂ de corta y larga duración) una desensibilización de los receptores Beta 2, lo que podría inducir una pérdida de la eficacia broncodilatadora, aunque esto no parece ser un problema importante. Lo que sí parece existir es una pérdida del efecto broncoprotector frente a estímulos que condicionan un broncoespasmo.

El estudio de Graueau y cols.⁽³⁹⁾ sugiere que el tratamiento regular con salbutamol modifica la vía aérea, permitiendo una mayor respuesta de última fase a un alérgeno inhalado. También determinaron los PMN eosinófilos (PMN e) en esputo y las células positivas EG 2. El grupo tratado con salbutamol tenía significativamente más eosinófilos activados. Esto indica que el uso de beta 2 agonistas, ¿podría aumentar el grado de inflamación de la vía aérea?

Desde hace tiempo se sabe que el empleo regular de beta 2 no ocasiona tolerancia broncodilatadora, pero sí modifica su antagonismo funcional. Este fenómeno aparece con las primeras dosis de B₂LD. Para la mayoría de los autores, la tolerancia broncoprotectora no constituye un inconveniente.

niente sustancial, puesto que ésta parece tener poca repercusión clínica⁽¹⁾. Tampoco hay evidencias suficientes como para afirmar que la toma de B₂LD conlleve una menor actividad broncodilatadora de los B₂ de acción corta, aunque parece que es necesario diferenciar entre el salmeterol y el formoterol. El salmeterol es un agonista beta 2 parcial y el formoterol es un agonista beta 2 completo. Esto significa que un agonista parcial necesita ocupar más receptores que un agonista completo para inducir el mismo efecto (es decir, si usamos salmeterol necesitaríamos más dosis de beta 2 de acción corta para conseguir el mismo efecto broncodilatador que si empleamos formoterol de forma mantenida). Actualmente desconocemos el papel que el uso de B₂ de LD puede suponer ante una vía aérea con un asma moderada a severa⁽¹⁾. Así pues, parece razonable admitir que el uso prolongado de B₂LD produce tolerancia frente a la broncoprotección ante diversos estímulos (metacolina, histamina, aire frío, esfuerzo, hiperventilación, etc.), sin modificar su acción broncodilatadora.

Otra incertidumbre sobre los B₂LD es su potencial efecto para enmascarar la inflamación subyacente debido al alivio de los síntomas y a sus propiedades broncodilatadoras, de manera que estuviéramos infratratando la inflamación subyacente.

Este interrogante es el que puede plantear una mayor inquietud. McGivory y cols.⁽⁴⁰⁾ analizan a un grupo de asmáticos controlados con dosis altas de CI (> 1.500 mcg/día de DPB o BUD), a los cuales añadieron salmeterol 50 mcg c/12h a un grupo y a otro añaden placebo. Transcurrida una semana, la cantidad de CI se redujo progresivamente hasta que los mismos fueron suprimidos o bien el enfermo presentó una agudización leve. Se determinó el porcentaje de PMN e en esputo, y se vio que aumentan antes de que aparezcan los síntomas indicativos de exacerbación o se modifique el grado de obstrucción. Este porcentaje de PMN era superior en los que estaban recibiendo salmeterol frente a los que recibían placebo. En opinión de estos autores⁽⁴⁰⁾ estos hallazgos orientan en una dirección: la broncodilatación y la mejor situación clínica condicionada por el empleo regular de salmeterol parecen enmascarar el aumento de la inflamación y retrasan el que los pacientes sean conscientes de su empeoramiento del asma.

Se podría argumentar que los B₂LD poseen un efecto antiinflamatorio demostrado *in vitro*, pero los estudios realizados *in vivo* en pacientes son más controvertidos^(41,42). Algunos autores han comunicado una disminución en algunos marcadores de la inflamación (PMN e y proteína catiónica del esinófilo o PCE) en suero e incluso recientemente se ha destacado la capacidad del salmeterol de provocar un ahorro en la dosis de CI en pacientes dependientes de éstos⁽⁴³⁾. Sin embargo, cuando se analizan las variaciones en las células y marcadores de la inflamación en esputo inducido en estudios con seguimiento a corto y largo plazo⁽⁶⁾, no

ha sido posible, de momento, demostrar de forma fehaciente la existencia de esta acción antiinflamatoria con la adición de B₂LD.

Recientemente, Korn y cols.⁽⁴⁴⁾ han demostrado cómo añadir formoterol a budesonida inhibe eficazmente dos mediadores inflamatorios prominentes en el asma: la interleucina (IL-8) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), en cultivos de células epiteliales bronquiales primarias. Para Rodríguez Rosín⁽⁴⁵⁾ esto facilitaría interacciones complementarias, cuando no sinérgicas, entre estos dos preparados farmacológicos, cuya combinación parece tener connotaciones terapéuticas muy favorables para los pacientes con asma bronquial. En otro trabajo, la asociación de salmeterol al propionato de fluticasona provocó una disminución significativa de los eosinófilos EG 1 positivos en la lámina propia⁽⁶⁾. Para Knox y cols.⁽⁴⁶⁾ existe un número creciente de evidencias que sugiere que en diversas células de las vías respiratorias relevantes para el asma, *in vitro*, pueden darse interacciones beneficiosas entre los agonistas B₂LD y los corticoides. Resulta, en palabras de este autor, tentador especular que esta interacción puede ser importante para disminuir el número de exacerbaciones y mejorar el asma, hallazgos que se observan en estudios que combinan ambos preparados, aunque se requieren estudios adicionales.

Las discrepancias de estos resultados podrían atribuirse a diversos aspectos metodológicos: diversidad en la selección de pacientes, variabilidad en la metodología para el estudio del esputo, etc., pero lo cierto es que sigue sin conocerse la posibilidad de reducir la dosis de CI sin deteriorar la función pulmonar al añadir B₂LD⁽¹⁾.

Probablemente las razones que justifican la eficacia terapéutica de la administración conjunta de B₂LD y CI son aún poco comprendidas, pero debieran buscarse en una interacción entre ambos fármacos sobre los receptores para los corticoides, los Beta 2 receptores y la posibilidad de diversos factores de crecimiento y mediadores relacionados con el proceso reparador⁽¹⁾.

Los consensos internacionales han destacado la importancia de la inflamación en el asma, e incluso se ha demostrado que la inflamación eosinofílica está presente de forma precoz en niños con asma⁽⁴⁷⁾. Para medir esta inflamación, la posibilidad de una biopsia bronquial es éticamente poco aconsejable en niños, por lo cual tenemos que recurrir a otros parámetros, como la clínica, estudios de función pulmonar, PCE, medición del óxido nítrico exhalado (NO), etc. El uso de B₂LD en el niño es eficaz para reducir los síntomas y mejorar la función pulmonar, pero no disponemos de trabajos que demuestren un efecto directo sobre la inflamación bronquial⁽⁴⁷⁾.

El estudio de Roberts y cols.⁽⁴²⁾ en adultos, mediante LBA y biopsia bronquial, en dos grupos, en uno empleando salmeterol y en otro placebo durante 6 semanas, demostró que

en el grupo tratado con salmeterol mejoran los síntomas y el PEF y se necesitó menos beta 2 de acción corta de rescate, pero no existió diferencia en los marcadores inflamatorios en la biopsia y en el LBA entre ambos grupos. Estos datos podrían extrapolarse a niños, pero en la actualidad no hay evidencias de que los B₂LD tengan acción antiinflamatoria en la edad pediátrica⁽⁴⁸⁾.

Por ello, aunque no tenemos datos directos en niños sobre los B₂LD y su efecto antiinflamatorio, si disponemos de evidencias clínicas que apoyan que persiste la actividad antiinflamatoria de la vía aérea, cuando se emplean sólo los B₂LD como monoterapia. El estudio de Verbrere y cols.⁽²⁷⁾ usando salmeterol durante un año como monoterapia, frente a otro grupo tratado con CI y a un tercero tratado con placebo, demostró un empeoramiento de la sintomatología, función pulmonar y respuesta bronquial en el grupo que se trató con salmeterol frente al grupo tratado con corticoide inhalado. El estudio de Simons y cols.⁽²⁶⁾ demostró una mejoría clínica, pero sin cambios significativos en la respuesta bronquial. Además, se ha visto que tras 3 semanas de tratamiento con salmeterol no se evidencian cambios en el óxido nítrico (NO) exhalado⁽⁴⁹⁾.

En resumen, Bisgaard⁽²⁸⁾ señala que el papel del salmeterol añadido a niños asmáticos en tratamiento con CI condiciona una mejoría leve de los síntomas y función pulmonar. Los consensos internacionales pediátricos aconsejan añadir B₂LD cuando no se controle el asma del niño con dosis moderadas de CI^(2,15), y esto basado en los estudios hechos en adultos⁽³⁻⁷⁾, aunque en niños, los estudios de Verberne⁽²⁷⁾ no han demostrado esta eficacia. Por ello, en niños es urgente encontrar datos que avalen la necesidad de esta asociación⁽⁴⁸⁾. Los estudios en niños y adultos durante semanas o meses puede que no se puedan extrapolar a niños asmáticos crónicos (años de duración) y, lo que es más importante, debemos encontrar un parámetro válido para evaluar el efecto de los B₂LD en el niño⁽⁴⁸⁾.

ASOCIACIÓN DE CORTICOIDES INHALADOS Y ANTILEUCOTRIENOS

Ya hemos comentado que en adultos⁽³⁻⁷⁾ en caso de asma no controlada, la asociación de un segundo fármaco, en lugar de aumentar la dosis de CI, obtiene un mejor control de su asma. Por otra parte, los antileucotrienos han demostrado, frente a placebo, una mejoría en el control del asma en adultos^(50,51) y niños⁽⁵²⁻⁵⁷⁾, con un efecto beneficioso en el asma inducida por el ejercicio^(53,54) e incluso reduciendo la concentración de leucotrienos en la vía respiratoria de niños con asma persistente⁽⁵⁵⁾, o la de óxido nítrico exhalado⁽⁵⁶⁾. Recientemente su uso se ha extendido a niños prescolares^(58,59). En esta revisión, pretendemos valorar la asociación de antileucotrienos a otros fármacos, fundamentalmente a los CI, y si ello aporta algo al control del niño asmático, indicando que son muy

escasos los estudios realizados hasta la fecha en este grupo poblacional.

Laviolette⁽⁸⁾ (Tabla 4) realiza un estudio en 642 adultos y niños mayores de 15 años, con asma crónica (FEV₁ del 50-85% del valor previsto) insuficientemente controlados con 400 mcg de DPB al día, durante el período de preinclusión de 4 semanas. A continuación realiza 4 grupos de tratamiento: a) 10 mg de montelukast y beclometasona; b) comprimido de placebo y beclometasona; c) 10 mg de montelukast y placebo inhalado; d) comprimido de placebo y placebo inhalado. En el grupo tratado con BPB y Montelukast (grupo a), se obtuvo un efecto beneficioso clínico significativo, mejorando el FEV₁ ($p < 0,001$), la puntuación de síntomas diurnos de asma ($p < 0,041$), el PEF_R matutino ($p = 0,004$), los despertares nocturnos ($p = 0,027$), frente al grupo tratado con placebo. Además tuvieron menos días con exacerbaciones de asma y menos crisis de asma. Para estos autores, la conclusión de que Montelukast proporciona efectos añadidos a los del tratamiento con DPB inhalada se validó al demostrarse que la retirada de la beclometasona inhalada (grupo c y d) originó un empeoramiento del control del asma, que fue superior en el grupo d (placebo en comprimido y placebo inhalado) que en el c (comprimido de montelukast y placebo inhalado). Este efecto beneficioso clínico adicional de los antagonistas del receptor de leucotrienos y los CI también se ha demostrado en pacientes estables con dosis altas de CI^(56,57), con lo cual permitiría reducir la dosis de los mismos. Además se observó una disminución en el recuento de eosinófilos en sangre periférica.

Basados en los estudios realizados en adultos⁽⁸⁻¹⁰⁾, recientemente se ha publicado un trabajo añadiendo 5 mg de montelukast o placebo a niños que tomaban 400 mcg/día de budesonida vía Turbuhaler⁽¹¹⁾ (Tabla 4). El estudio se realiza en 279 niños de 6 a 14 años, que toman al menos durante las 6 semanas anteriores, una dosis de budesonida de 200 a 800 mcg/día o bien fluticasona de 100 a 500 mg/día. Durante el período de preinclusión de un mes, se monitorizan todos con 400 mcg de budesonida al día, y posteriormente se dividen en dos grupos a doble ciego, añadiendo placebo o 5 mg de montelukast durante 12 semanas. Se monitoriza la función pulmonar mediante el FEV₁ y el pico espiratorio de flujo. Además, se valoran las exacerbaciones de asma, uso de beta 2, aspectos de calidad de vida y eosinófilos en sangre periférica.

Como resultados obtienen que el grupo tratado con budesonida y montelukast obtuvo una importante mejoría en la función pulmonar, medida mediante el FEV₁, pico de flujo matutino y vespertino y en la sintomatología clínica, medida mediante un menor número de exacerbaciones y menor consumo de beta 2. Además existió una mejoría en el número de eosinófilos en sangre periférica. Para estos autores, la disminución del número de eosinófilos en sangre es consecuencia del efecto antiinflamatorio de montelukast, como

TABLA 4. Descripción de los estudios más importantes sobre asociación de corticoides inhalados y antileucotrienos.

Autor	Cita	Nº	Edad años	Nivel evidencia	Tipo estudio	Estudio comparativo	Duración semanas	VARIABLES estudiadas	Resultados y comentarios
Laviolette	8	642	> 15 años y adultos	1 A	Multicéntrico, aleatorizado, grupos paralelos	Mont + DPB Placebo + DPB Mont + placebo Placebo + placebo	16	PEF matutino y vespertino FEV ₁ Clínica, uso de beta 2, días libres síntomas	La asociación Montelukast y Dipropionato de beclometasona mejoró el control del asma, comparado con la beclometasona sola, de forma significativa FEV ₁ p < 0,001 Síntomas diurnos p < 0,041 PEF m p = 0,004 Despertares nocturnos p = 0,027
Tamaoki	10	75	> 21 años	2 B	Multicéntrico, doble ciego, randomizado, placebo control, grupos paralelos	CI + Pranlukast CI + placebo	6	PEV ₁ PEF matutino PCE Óxido nítrico	Caída del FEV ₁ del grupo placebo de 10,2% al final de las 6 semanas, pero no del grupo con Pranlukast. Mejoría del PEF matutino y vespertino en el grupo con Pranlukast. Mejoría de los síntomas, uso de medicación de rescate, en el grupo con Pranlukast. No existió diferencia entre ambos grupos respecto a la PCE. El óxido nítrico aumentó en el grupo placebo frente al tratado con Pranlukast.
Simons	11	279	6 a 14	1 A	Multicéntrico, doble ciego, randomizado	CI + Montelukast CI + placebo	12	PEF matutino y vespertino, FEV ₁ , clínica, medicación de rescate	Existe una mejoría del PEF matutino, vespertino, del FEV ₁ , de la clínica, y nº de PMN eosinófilos en sangre periférica, con la asociación CI + Montelukast frente al grupo tratado con CI + placebo.

se ha demostrado en adultos, en esputo⁽⁶⁰⁾, biopsia bronquial⁽⁶¹⁾ o mediante óxido nítrico exhalado en niños ^(56,62). Este estudio amplía los resultados del estudio de Knorr⁽⁵²⁾ y confirma los realizados en adultos^(8,9) y en especial en adultos con asma con intolerancia al ácido acetil salicílico⁽⁶³⁾.

Las dos opciones terapéuticas actuales serían añadir un antileucotrieno, tipo montelukast o B₂LD (salmeterol y formoterol) a los CI, y ambas han demostrado su eficacia en niños y adultos. El tema está en valorar las ventajas y desventajas de cada opción terapéutica. Para esto se halla en curso un amplio estudio en adultos⁽⁶⁴⁾ que esperamos que próximamente aclare este aspecto.

Ya hemos dicho antes que, una de las perspectivas atractivas para el pediatra sería la posibilidad de disminuir dosis altas de CI necesarias para controlar el asma, y con ello disminuir los efectos secundarios de los mismos. Esta posibilidad se ha demostrado en adultos, con el estudio de Löf-

dahl y cols.⁽⁹⁾. El grupo tratado con montelukast redujo de forma significativa (p=0,046) la dosis de CI necesaria para controlar su asma, frente al grupo placebo. Estos datos han sido demostrados por otros autores con zafirlukast^(65,66), pranlukast⁽¹⁰⁾ y montelukast⁽⁶⁷⁾. En todos estos estudios, la asociación de un antileucotrieno a los CI permitió disminuir la dosis de este último, e incluso suspenderlo, sin empeoramiento de la función pulmonar (medida por el FEV₁ y PEF), ni de los parámetros clínicos, como los días con síntomas, uso de medicación de rescate, etc.⁽⁶⁷⁾.

¿ QUE ASOCIACIÓN ELEGIR: CORTICOIDES INHALADOS Y BETA 2 DE LARGA DURACIÓN O CORTICOIDES INHALADOS Y ANTILEUCOTRIENOS?

Hasta ahora parece demostrado que la asociación a los CI de un segundo fármaco, bien B₂LD o antileucotrieno,

TABLA 5. Descripción de los estudios comparativos sobre asociación de corticoides inhalados y beta 2 de larga duración frente a corticoides inhalados y antileucotrienos.

Autor	Cita	Nº	Edad años	Nivel evidencia	Tipo estudio	Estudio comparativo	Duración semanas	Variables estudiadas	Resultados y comentarios
Dempsey	68			2 B		MONT + PLAC inhalado 50 mcg SAL + PLAC MONT + 50 mcg SAL MONT + 100 mcg SAL Placebo en comprimidos e inhalados	Dosis única	Test de provocación con AMP c	En los grupos que no tomaron placebo, mejoraron la broncoprotección y la broncodilatación en la asociación de SAL + montelukast, de forma significativa frente al grupo que asociaba sólo montelukast o salmeterol. La mejor respuesta se obtuvo con montelukast y 100 mcg de salmeterol
Wilson	70	20	Adultos	2 B	Aleatorizado, controlado con placebo. Simple ciego	CI+ SAL CI + montelukast CI + placebo	2	Test de provocación con AMP c PMN eosinófilos en sangre periférica	Ambos fármacos producen una mejoría significativa frente a placebo en el control del asma. La asociación CI + montelukast produjo efectos significativos sobre la broncoprovocación con AMP c y sobre el recuento de PMN eosinófilos en sangre periférica
Nelson	71	447	> 15 años y adultos	1 A	Multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, grupos paralelos	PF + SAL PF + Montelukast	12	PEF matutino y vespertino, FEV ₁ , clínica, medicación rescate	Mejoría del PEF matutino durante los 7 primeros días de la asociación PF + SAL frente a PF + montelukast. Este resultado se mantuvo a las 12 semanas con mejoría también del FEV ₁ , menor uso de medicación de rescate, menos exacerbaciones.
Fish	72		> 15 años y adultos	1 A	Multicéntrico, randomizado, doble ciego y grupos paralelos	CI + SAL CI + montelukast			Mejoría del PFE matutino y vespertino superior en el grupo CI + SAL frente a CI + montelukast
Calhoun	73	423	> 15 años y adultos	1 A	Multicéntrico, doble ciego, doble enmascaramiento, grupos paralelos	PF + SAL PF + montelukast	12	FEV ₁ , PEF matutino y vespertino, % días libres de síntomas, uso medicación de rescate	Mejoría del PFE matutino y vespertino, FEV ₁ y datos clínicos, superior en el grupo CI + SAL frente a CI + montelukast

mejora el control del asma en el adulto y el niño, al menos en aquellas circunstancias que requieren superar unas dosis concretas de CI. Ahora bien, la pregunta sería: ¿qué es mejor asociar a los CI, un B₂LD o un antileucotrieno? No son muchos los trabajos que tratan de responder a esta pregunta, entre otras cosas, porque los antileucotrienos llevan pocos años en el mercado. La mayoría de los estudios están realizados en adultos, aunque hay trabajos de investigación en niños, que verán la luz próximamente.

Una forma de realizar el estudio comparativo es empleando dosis únicas de beta 2 de larga duración o antileucotrienos. Dempsey⁽⁶⁸⁾ realiza un estudio en 12 adultos asmáticos que reciben una dosis media de 500 mcg/día de CI. Realiza 5 grupos de tratamiento, y añade una dosis única distribuida de la siguiente forma: grupo a) toma 10 mg de montelukast y placebo inhalado. Grupo b) 50 mcg de salmeterol y placebo en comprimido. Grupo c) 10 mg de montelukast y 50 mcg de salmeterol. Grupo d) 10 mg de mon-

telukast y 100 mcg de salmeterol y grupo e) placebo en comprimido y placebo inhalado.

A continuación analiza el efecto broncoprotector y broncodilatador mediante un test de provocación con monofosfato de adenosina (AMP). Los resultados del mismo sugieren que añadir antileucotrienos, o beta 2 de acción prolongada, o ambos fármacos, a pacientes que con CI no están controlados, en una dosis única, es beneficiosa, en términos de broncoprotección y broncodilatación, pero son necesarios estudios a más largo plazo para valorar las indicaciones reales de esta triple asociación. Bjermer y cols.⁽⁶⁴⁾ plantean un estudio que aún no ha terminado, en el cual comparan el efecto de añadir 10 mg de montelukast frente a 100 mcg de salmeterol, en adultos que toman 200 mcg día de fluticasona durante un periodo de 48 semanas, pero aún no disponemos de los resultados del mismo.

Ya hemos comentado que añadir beta 2 de larga duración a CI permite controlar el asma de forma similar o superior a monoterapia de los CI a altas dosis⁽³⁻⁷⁾. Sin embargo, puesto que los agonistas beta 2 de acción prolongada son broncodilatadores y actúan principalmente en la base de la cascada de la inflamación, existe la preocupación por un posible enmascaramiento de una inflamación subyacente y una posible tolerancia a sus efectos broncodilatadores y broncoprotectores. Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos son una nueva clase de fármacos disponibles para el tratamiento del asma. Para Lipworth⁽⁶⁹⁾ los antileucotrienos poseen una actividad antiinflamatoria y broncodilatadora, aunque de inferior magnitud a la de los CI o la de los agonistas B₂LD, respectivamente.

Basados en los estudios con dosis únicas⁽⁶⁸⁾, Wilson⁽⁷⁰⁾ realiza un estudio posteriormente a más largo plazo, analizando también el efecto sobre la broncoprovocación con AMP, que causa broncoconstricción indirectamente por liberación de mediadores de la inflamación por los mastocitos cebados, así como el óxido nítrico exhalado y el recuento de eosinófilos en sangre periférica, control diario de los síntomas, la necesidad de broncodilatadores de rescate, el flujo máximo espiratorio y la función pulmonar. Estudian a 20 adultos asmáticos, con asma persistente moderada, con un control subóptimo a pesar de una dosis superior a 400 mcg/día de CI (media de 800 mcg/día). Se realiza un estudio aleatorizado, controlado con placebo, simple ciego (los comprimidos de placebo no eran idénticos a los de tratamiento), doble simulación y cruzado de 2 semanas de duración, con un período de lavado intermedio de 1 semana. A un grupo se añade salmeterol inhalado y un comprimido de placebo y al otro placebo inhalado y montelukast. Las conclusiones a las que se llegan es que ambos fármacos produjeron mejorías significativas frente a placebo en el control del asma, y el montelukast produjo efectos significativos sobre la broncoprovocación con AMP y sobre el recuento de eosinófilos en sangre periférica, pero de todas formas son

necesarios estudios más amplios. Respecto al control diurno del asma, el efecto del salmeterol es igual o superior al del montelukast. El salmeterol es mejor broncodilatador que montelukast en cuanto a mejoría de la función pulmonar después de la primera dosis en comparación con placebo, pero no se observaron diferencias entre los dos fármacos comparados con placebo a las 2 semanas de tratamiento.

Estos resultados clínicos no los refleja el estudio de Nelson⁽⁷¹⁾, que compara la asociación de PF y SAL en un sistema único de inhalación frente al PF y montelukast en 447 asmáticos de más de 15 años, que reciben tratamiento con CI a dosis bajas para adultos y con un control subóptimo del asma. Analiza el pico de flujo matutino y vespertino, el uso de salbutamol inhalado, una escala de síntomas y exacerbaciones de asma. Encuentran una mejoría del pico de flujo matutino durante los primeros 7 días de la asociación PF y SAL frente al PF y montelukast. Este resultado se mantiene a las 12 semanas, con una mejoría también en el FEV₁, menor uso de medicación de rescate y menos exacerbaciones (2% en el grupo tratado con PF y SAL frente a un 6% en el grupo tratado con PF y montelukast). Parece que los datos funcionales y clínicos indican un mejor resultado en la asociación PF+SAL frente a PF y montelukast. Sin embargo, este estudio no analiza otros parámetros, como la respuesta broncoprotectora y broncodilatadora frente a estímulos como la metacolina o el AMP, mediación de óxido nítrico exhalado o recuento de eosinófilos en sangre periférica.

Fish y cols.⁽⁷²⁾ realizan un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, grupos paralelos en niños mayores de 15 años y adultos con asma persistente de al menos 6 meses de evolución y que 6 semanas antes estaban sintomáticos a pesar del tratamiento con CI a dosis bajas o de forma intermitente, con un FEV₁ del 50-80% del previsto. A un grupo añade salmeterol y a otro montelukast. Los resultados indican que existe una mejoría del PEF matutino y vespertino superior en el grupo tratado con salmeterol frente a montelukast, con una p menor o igual a 0,032, así como un mayor porcentaje de días libres de síntomas del salmeterol frente a montelukast (24 vs 16%) y del *score* clínico global (39% del salmeterol vs 31% con montelukast). Resultados similares obtienen el estudio de Calhoun y cols.⁽⁷³⁾.

En resumen, podemos decir que, a pesar de los numerosos trabajos realizados hasta la fecha, podemos concluir que los datos obtenidos en adultos no son totalmente extrapolables al niño, dado que los estudios en éstos son aún relativamente escasos e incluyen un número pequeño y con un corto período de tratamiento⁽⁷⁴⁾. Parece razonable pensar que en niños no controlados con una dosis media de corticoides inhalados (400 mcg/día de budesonida o 200 mcg/día de fluticasona) es razonable añadir un segundo fármaco. Las dos posibilidades son un B₂LD o un antileucotrieno como el montelukast. Las dos opciones tienen sus ventajas e

inconvenientes, y su elección dependerá de múltiples factores (grado de sintomatología clínica, deterioro de la función pulmonar, grado de cumplimentación, etc.). En cualquier caso, el uso de estas asociaciones en el manejo del niño asmático se va imponiendo, pero siempre valorando la evolución y respuesta al tratamiento, por la posibilidad ya comentada de “enmascarar” la inflamación subyacente. Tampoco sabemos el tiempo ideal para mantener esta posible asociación de fármacos, pero una opinión de los autores es que si a los 2-4 meses el niño está controlado, cabe la posibilidad de suspender el segundo fármaco y mantener el antiinflamatorio. En cualquier caso, son necesarios más estudios para llegar a un consenso.

Abreviaturas que aparecen en el texto y su significado

Abreviatura	Significado
B 2 LD	Beta dos de larga duración
MBE	Medicina basada en la evidencia
B 2	Beta dos
CI	Corticoides Inhalados
FEV 1	Volumen espiratorio máximo en el primer segundo
FEF,PEFR	Pico de flujo espiratorio
MDI	Metered dose inhalers o cartucho presurizado
PDI	Dry power inhalers o inhalador en polvo seco
SAL	Salmeterol
FOR	Formoterol
ALB	Albuterol o salbutamol
MONTE	Montelukast
PF	Propionato de fluticasona
BUD	Budesonida
DPB	Dipropionato de beclometasona
PLAC	Placebo
PMN e	Polimorfo nucleares eosinófilos
PCE	Proteína catiónica del eosinófilo
LBA	Lavado bronco alveolar
NO	Oxido nítrico exhalado

BIBLIOGRAFÍA

- Pellicer Císcar C. Asociación de fármacos en el tratamiento del asma. ¿Son realmente útiles? Arch Bronconeumol 2000; 36: 491-3.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health. Publication No 02-3659. Bethesda, MD. Revised 2002. www.ginasthma.com
- Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1481-8.
- Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet 1994; 344: 219-24.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfiel AE, O'Byrne P, Barnes JP, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1405-11.
- Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long term study of the antiinflammatory effects of low dose budesonide plus formoterol versus high dose budesonide in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 996-1001.
- O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez-Rosin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1392-7.
- Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al, for the Montelukast / Beclomethasone additiv group. Montelukast addead to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1862-8.
- Löfdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthatic patients. BMJ 1999; 319: 87-90.
- Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high dose inhaled corticosteroid: the Tokyo Joshi Idai Asthma Research Group. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1235-40.
- Simons FER, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double blind, crossover study. J Pediatr 2001; 138: 694-8.
- Boulet LP, Becker A, Bérube D, Beveridge R, Erns P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Canadian asthma consensus report 1999. CMAJ 1999; 161 (11 supl): S1.
- Van Schayck CP. ¿Merecen los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada un lugar diferente en las recomendaciones para el tratamiento del asma y la EPOC? Eur Respir J (ed española) 2000; 1: 317-20.
- Perpiñá Tordera M. Asociaciones de fármacos en el tratamiento del asma. Arch Bronconeumol 1999; 35 (supl 3): 10-4.
- National Asthma Education and prevention Program. 1997. Expert Panel Report II: Guidelines of the Diagnosis, Management of Asthma. U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health. Bethesda, MD. Publication N° 97-4051 A.
- Meijer GG, Postma DS, Mulder PGH, Van Aalderen WMC. Long term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1887-92.
- Russel G, Williams DAJ, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 75: 423-8.
- Hewer SL, Hobbs J, French D, Lenney W. Pilgrim's progress: the effect of salmeterol in older children with chronic severe asthma. Respir Med 1995; 89: 435-40.

19. Lenney W, Pedersen S, Bonner AL, Ebbutt A, Jenkin MM. Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 983-90.
20. Von Berg A, De Blic J, La Rosa M, Kaad PH, Moorat A. A comparison of regular salmeterol vs "as required" salbutamol therapy in asthmatic children. *Respir Med* 1998; 92: 292-9.
21. Zarkovick J, Götz MH, Holhate ST, Taak NK. Effect of long term regular salmeterol treatment in children with moderate asthma. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 169-75.
22. Byrnes C, Shrewsbury S, Barnes PJ, Bush A. Salmeterol in paediatric asthma. *Thorax* 2000; 55: 780-4.
23. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Vit P, Cobos N, Everad ML, et al. Symbicort turbuhaler provides improved effect in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2000 (supl 31) poster.
24. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Vit P, Cobos N, Everad ML, et al. Rapid and sustained improvements in lung function and symptom control with budesonide / formoterol in adolescent asthma. *Eur Respir J* 2000 (supl 31) poster.
25. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everad ML, et al. Symbicort (budesonide / formoterol in a single inhaler) improves lung function compared with budesonide alone in children with persistent asthma. *Eur Respir J* 2000 (supl 31) poster.
26. Simons FER, Canadian Beclomethasone Dipropionate Salmeterol Xinafonate Study Group. A comparison of beclomethasone, salmeterol and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1659-65.
27. Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ, Van der Laag H, Kerrebijn KF, Dutch Paediatric Asthma Study Group. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-95.
28. Bisgaard H. Long acting beta 2 agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatric Pulmonol* 2000; 29: 221-34.
29. Verberne AAPH, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Dutch Paediatric Asthma Study Group. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 213-9.
30. González Pérez Yarza E, Garmendia Iglesias A, Mintegui Aranburu J, Empanaza Knörr, Albusu Andrade Y. Tratamiento del asma severa con salmeterol. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 340-3.
31. Van Noord JA, Lill H, Carrillo Díaz T, Greefhorst AP, Davies P. Equivalencia clínica de un producto de combinación de salmeterol y propionato de fluticasona (50/500 mcgs) administrado mediante un inhalador presurizado sin clorofluorocarbono y el mismo producto administrado mediante dispositivo Accuhaler en pacientes con asma moderada a intensa. *Clin Drug Invest* 2001; 21: 243-56.
32. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpiñá M, Hedman J, O'Neil S, et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18: 262-8.
33. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol / Fluticasone propionate (50/100 mcg) in combination in a Diskus Inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatric Pulmonol* 2000; 30: 97-105.
34. Juniper EF, Svensson K, O'Byrne PM, Barnes JP, Bauer CA, Jöf Dahl CGA, et al. Asma: calidad de vida durante un año de tratamiento con budesonida, con o sin formoterol. *Eur Respir J* (ed esp). 2000; 1: 112-7.
35. Pearlman DS, Chervinsky P, La Force C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild to moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-5.
36. Van der Molen T, Postma DS, Turner MO, Meyboom de Jong B, Malo JL, et al. Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroid. The Netherlands and Canadian Formoterol Study Investigators. *Thorax* 1997; 52: 535-9.
37. Giannini D, Carletti A, Dente FL, Bacci E, Di Franco A, Vaggagini B, et al. Tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge. *Chest* 1996; 110: 1452-7.
38. Barnes PJ. Efectos de los agonistas beta 2 y de los esteroides sobre los adrenorreceptores. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 55,210-5.
39. Gauvreau GM, Jordana M, Watson RM, Cockcroft DW, O'Byrne PM. The effect of regular inhaled albuterol on allergen induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subject. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1738-45.
40. Mc Givora RA, Pizzichine E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 924-30.
41. Durham S. Long acting inhaled beta 2 agonists: anti inflammatory effects not evident during treatment of day today asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 249-50.
42. Roberts AJ, Bradding P, Britten JM, Walls AF, Wilson S, Gratziau C, et al. The long acting beta 2 agonist salmeterol xinafonate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 275-82.
43. Nielsen LP, Pedersen B, Faurschou P, Madsen F, Wilcke JTR, Dahl R. Salmeterol reduces the need for inhaled corticosteroids in steroid dependent asthmatics. *Respiration* 1999; 93: 863-8.
44. Korn SH, Jerre A, Brattsand R. Effects of formoterol and budesonide on GM-CSF and IL-8 secretion by triggered human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2001; 17: 1070-7.
45. Rodríguez Roisin R. Presentación. *Eur Respir J* (ed. esp.) 2001: 280.
46. Konx AJ, Zhu YM, Pang L. ¿Mejoran los agonistas de los receptores adrenérgicos beta 2 de acción prolongada el efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides en el asma? *Eur Respir J* (ed esp) 2001; 2: 281-3.
47. Busse W, Banks-Schlegel SP, Larsen GL. Childhood versus adult onset asthma. NHLBI, Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1635-9.
48. Verberne AAPH, de Jongste JC. Long acting beta 2 agonists in childhood asthma: Don't change a winning team (Yet). *Pediatric Pulmonology* 2000; 29: 169-71.
49. Fuglsang G, Vikre Jorgensen J, Agertoft L, Pedersen S. Effect of salmeterol treatment on nitric oxide level in exhaled air and dose response to terbutaline in children with asthma. *Pediatric Pulmonol* 1998; 25: 314-21.

50. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg BC, Edwards TB for the Montelukast Clinical Research Study Group. Montelukast, a once daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1213-20.
51. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, Mc Burney, et al for the Montelukast Asthma Study Group. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose related improvements in chronic asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1232-9.
52. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TE, et al for the Pediatric Montelukast Study Group. Montelukast for chronic asthma in 6-14 years old children. A randomized, double blind trial. *JAMA* 1998; 279: 1181-6.
53. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise induced bronchoconstriction in 6-14 year old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424-8.
54. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, Bonuccelli M, Hanby LA. The leukotriene D4 receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999; 134: 273-9.
55. Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovitch M, Shtaf B, Blau H, Gil-Ad I, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1162-7.
56. Bisgaard H, Loland L, Anho J. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1227-31.
57. Pérez O. Tratamiento con montelukast en el niño con asma. Ensayo de prueba. *Rev Alergia México* 2000; XLVII (1): 30-2.
58. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 187-190.
59. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108(3): e48.
60. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Brulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-8.
61. Ramsay C, Li D, Wang D, Ansari T, Barnes N, Jeffery P. Bronchial biopsy specimen variability: requirement for large sample size and repeated measurements to improve reliability. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A655.
62. Bratton D, Lanz MJ, Miyazawa N, White CW, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide before and after montelukast sodium therapy in school age children with chronic asthma: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 420-7.
63. Dahlen SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 9-14.
64. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening A, Haahtela T, et al. Montelukast or salmeterol combined with an inhaled steroid in adult asthma: design and rationale of a randomized, double-blind comparative study (the IMPACT investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy trial). *Respir Med* 2000; 94: 612-21.
65. Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5 lipoxygenase inhibitor Zileuton to conventional therapy in aspirin intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1187-94.
66. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Sumerton L, Harris A and the Zafirlukast Study Group. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 578-85.
67. Price DB, Rouleau MY, Fletcher CP, Patel P, Olivenstein R, Myhr L, et al. Use of montelukast in tapering inhaled corticosteroids therapy: An open-label 48 week trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2001; 62: 743-55.
68. Dempsey O, Wilson AM, Sims EJ, Mistry C, Lipworth BJ. Additive bronchoprotective and bronchodilator effects with single doses of salmeterol and montelukast in asthmatic patients receiving inhaled corticosteroids. *Chest* 2000; 117: 950-3.
69. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonist. *Lancet* 1999; 353:5 7-62.
70. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Evaluation of salmeterol or montelukast as second line therapy for asthma not controlled with inhaled corticosteroids. *Chest* 2001; 119: 1021-6.
71. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate / salmeterol combination provides more effective asthma control than low doses inhaled corticosteroid plus montelukast *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1088-95.
72. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001; 120: 423-30.
73. Calhoun WJ, Nelson HS, Nathan RA, Pepsin PJ, Kalber C, Emmett A, et al. Comparison of fluticasone propionate -salmeterol combination therapy and montelukast in patients who are symptomatic on short-acting Beta 2 agonists alone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 759-63.
74. Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled beta 2 agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 923-32.

Gliomatosis cerebri en la edad pediátrica

A. Guillén¹, J. Vila², J.M. Costa¹

¹Servicio de Neurocirugía pediátrica. ²Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona

RESUMEN

La gliomatosis cerebri (GC) es una entidad rara que se caracteriza por una proliferación de células neoplásicas gliales que afecta varias áreas cerebrales.

El diagnóstico de esta entidad es difícil y su confirmación es anátomo-patológica.

Presentamos un caso de esta enfermedad en la población pediátrica. El pronóstico no suele ser bueno.

Palabras Clave: Gliomatosis cerebri; Sistema nervioso; Tumores; Astrocitosis; Giosis; Resonancia magnética.

ABSTRACT

Gliomatosis cerebri is a rare primary brain tumor characterized by proliferation of neoplastic glial cells that typically involves multiple brain areas, with preservation of brain structures and sparing of neurons. The diagnosis of GC is known to be difficult and is still a matter of debate. Confirmation of the diagnosis requires histological study of the lesion showing infiltration by well-differentiated nature astrocytes. We report one case by our department in a pediatric patient. On CT scan no alterations were seen. On MRI there was diffuse involvement of the white matter extending to the cortex. GC is associated with poor survival. Response to therapy could not clearly be observed in GC. More aggressive therapy may be needed.

Key Words: Gliomatosis cerebri; Nervous system; Tumors; Astrocytosis; Giosis; Magnetic resonance.

Correspondencia: Antonio Guillén. Passeig Sant Joan de Déu 2. 08950 Espluges (Barcelona)

E-mail: aguillen@hsjdbcn.org

Recibido: Marzo 2003

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):459-463

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de gliomatosis cerebri (GC) se debe a Nevin⁽¹⁾ en 1938, quien utilizó por primera vez este término para describir una condición clinicopatológica caracterizada por la presencia de una neoplasia glial, de carácter infiltrativo difuso, envolviendo múltiples áreas, con preservación de las estructuras anatómicas subyacentes, y que seguían un curso uniformemente fatal. Es una entidad rara, cuyo diagnóstico se realizaba en estudios de autopsias⁽²⁾, hasta que en 1987 Troost y cols.⁽³⁾ comunicaron el primer caso diagnosticado mediante el estudio anatómo-patológico de material procedente de biopsia.

Esta entidad nosológica afecta igualmente a varones y hembras, ocurriendo en pacientes de todas las edades, siendo en la edad pediátrica excepcional.

CASO CLÍNICO

Paciente de 14 años de edad, sin antecedentes de importancia, que presentó un cuadro de diplopía y ptosis palpebral de forma aguda, sin otra sintomatología. La exploración neurológica, salvo lo antes mencionado, era normal.

La TAC craneal (Fig. 1) mostró una lesión hipodensa, sin captación de contraste, sin márgenes definidos, que comprometía el lóbulo temporal y parte del parietal izquierdo, con leve colapso del asta frontal del ventrículo lateral del mismo lado.

La RMN craneal mostró en la secuencia T1 (Figs. 2 y 3), imágenes hipointensas, difusas, a nivel temporal y parietal izquierdo. En la secuencia T2 (Fig. 4A y B) se mostraba esta lesión hiperintensa.

A las dos semanas de evolución presentó una desorientación témporo-espacial con dificultad para articular palabras y posteriormente una convulsión tónico-clónica. Tras estabilización del estado general, se procede a realizar una biopsia de la región más representativa.

El estudio anatómopatológico (Fig. 5) mostró una infiltración difusa de las leptomeninges y tejido cerebral, tanto



FIGURA 1. TAC craneal mostrando la lesión hipodensa temporal izquierda.

sustancia gris como sustancia blanca, por células de aspecto glial, sin destrucción de la arquitectura del córtex. Estas células presentaban una mínima atípicidad, sin mitosis, disponiéndose aleatoriamente en el neuropilo o bien formando pequeños agregados perineuronales y perivasculares. No existían focos de necrosis ni hemorragias. Las inmunotinciones con proteína ácida glial fibrilar (PAGF) fueron positivas. El Ki67 indicó un índice proliferativo próximo al 50% de células tumorales. El diagnóstico definitivo fue de gliomatosis cerebri.

DISCUSIÓN

La gliomatosis cerebri es una neoplasia de estirpe glial⁽⁴⁾ con carácter infiltrativo y crecimiento difuso, no destructivo, envolviendo múltiples áreas, con la salvedad de que hay una preservación de las estructuras subyacentes. Se extiende predominantemente por la sustancia blanca, aunque también puede afectar a la sustancia gris^(5,6). Esto último fue lo que ocurrió en nuestro caso. Puede afectar a veces sólo al espacio leptomeníngeo⁽⁷⁾, como también se observó en nuestro paciente.

En cuanto a la incidencia, ocurre por igual en ambos sexos, apareciendo en todos los grupos de edades, siendo la tercera y cuarta décadas de la vida las más afectadas⁽¹⁴⁾. En la edad pediátrica el diagnóstico es excepcional, aunque se ha observado en niños con epilepsia⁽⁸⁾ y de forma aislada en recién nacidos⁽⁹⁾.

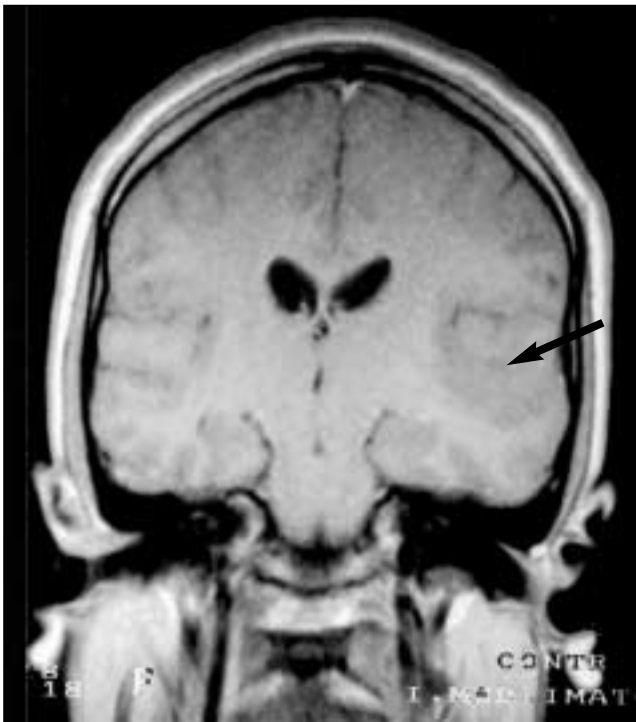


FIGURA 2. RMN craneal T1 coronal mostrando la lesión hipointensa temporoparietal izquierda.

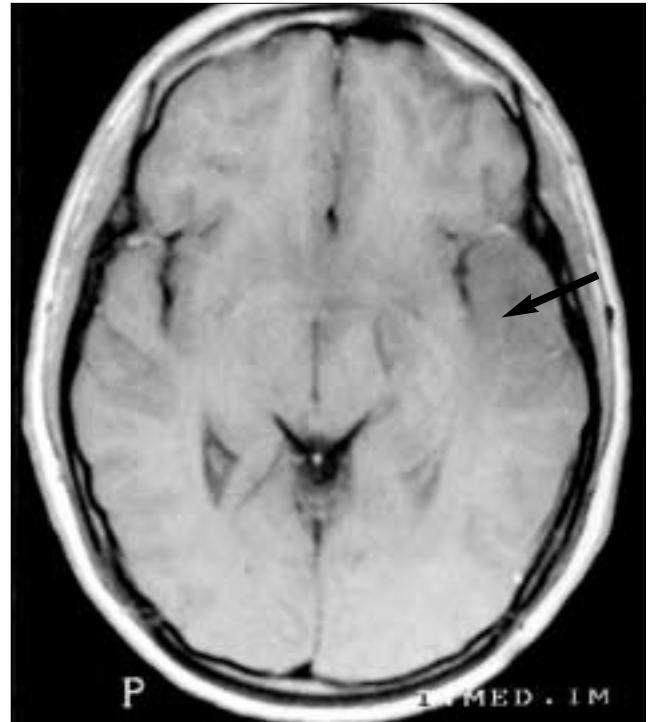


FIGURA 3. RMN craneal T1 sagital donde se aprecia el engrosamiento del lóbulo temporal izquierdo.

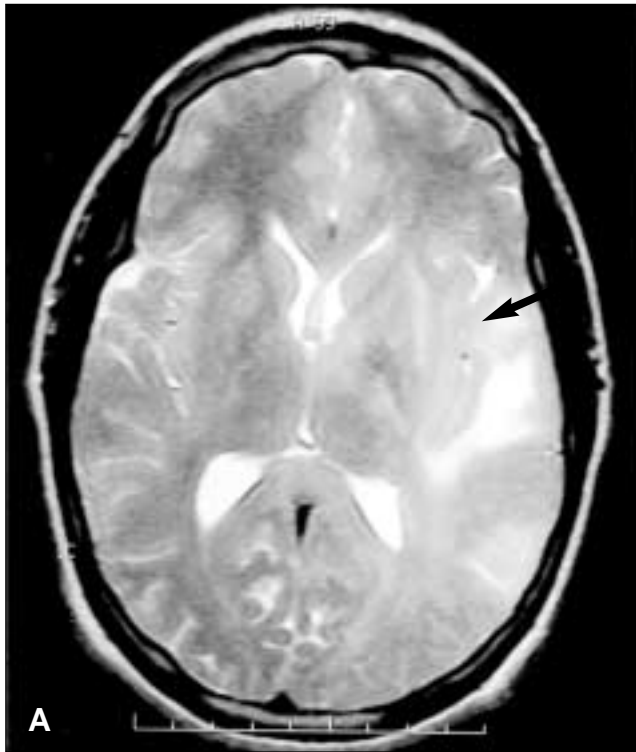


FIGURA 4. A y B: RMN craneal T2 sagital y coronal apreciándose los límites de esta lesión.

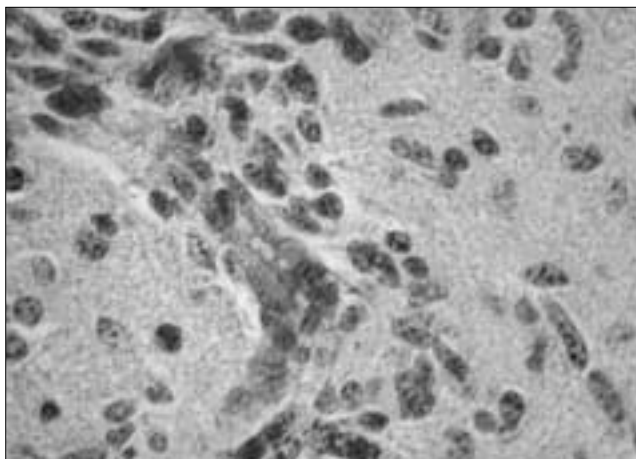


FIGURA 5. Estudio anatomopatológico que muestra un aumento de células gliales, constituidas principalmente por astrocitos formando pequeños agregados perineuronales perivasculariales.

Nevin⁽¹⁾ consideró que esta entidad no se origina en ninguna región específica y que se disemina directamente con formación tumoral única.

Malamud y cols.⁽¹⁰⁾ consideraban que la GC no es una verdadera neoplasia.

Rubinstein⁽¹¹⁾ observó que el crecimiento microscópico de la GC se parece a lo observado en el astrocitoma cere-

bral difuso del adulto. Artigas y cols.⁽¹²⁾ expresan que la GC es una neoplasia de extirpe glial, compuesta predominantemente de astrocitos, que se encuentran en todos los estadios de desarrollo del tumor. El predominio de oligodendrocitos es raro⁽¹²⁾.

De acuerdo con las experiencias clínicas y la revisión de la literatura, Jennings y cols.⁽⁸⁾ discrepan con la idea de que un tumor de origen astrocítico pueda transformarse en GC. Según estos autores la GC se puede clasificar en dos grupos:

1. Una forma clásica en la que existe un glioma infiltrativo difuso.
2. Una forma infiltrativa difusa con masa tumoral asociada.

Se ha descrito un caso de GC después de realizar tratamiento quimio-radioterápico para un tumor de células germinales no germinomatoso primario⁽¹³⁾.

La primera manifestación clínica de esta entidad suele ser un signo focal o un deterioro cognitivo⁽¹⁵⁾. El inicio de los síntomas suele ser insidioso, con cursos clínicos que fluctúan de pocos días a varios años^(5,12,16).

Otras formas de presentación incluyen:

- Cefaleas de carácter progresivo⁽¹⁷⁾
- Crisis epilépticas⁽¹⁸⁾
- Hipertensión endocraneal^(17,19,20,21)
- Cuadro que simula una encefalitis diseminada⁽²²⁾

- Alteraciones del campo visual⁽²³⁾
- Brote esquizofrénico⁽²⁴⁾

En nuestro caso se manifestó como una paresia del tercer par craneal, de inicio brusco y evolución progresiva. Posteriormente presentó una crisis convulsiva tónico-clónica.

Esta entidad puede presentarse también de forma aislada o asociada a cáncer de pulmón⁽²⁵⁾, neurofibromatosis⁽²⁶⁾ e incluso a esclerosis tuberosa.

El diagnóstico de GC requiere la correlación clínica, radiológica y anatomopatológica, y aun así, no es a veces fácil.

Dentro del capítulo de neuroimagen, la TAC cerebral frecuentemente ayuda poco al diagnóstico, pudiendo ser normal, pero generalmente muestra lesiones poco definidas iso- o hipodensas⁽²⁸⁾. Esto fue lo que ocurrió en nuestro paciente.

La RMN craneal es una prueba diagnóstica más sensible, cuyo patrón clásico es el de señal isointensa o levemente hipointensa en T1 y difusamente hiperintensa en T2^(6,29). Nuestra observación evidenció la extensión de la lesión al lóbulo temporal, incluyendo parte de los ganglios basales, y parte del lóbulo parietal. Así pues, la RMN es más sensible para demostrar la extensión real de la lesión, que a veces puede ser subestimada.

La clave que permite la sospecha diagnóstica radica en las características extensas y difusas de la lesión, así como en la pérdida de la demarcación entre sustancia gris y blanca, y la preservación de casi todas las estructuras cerebrales.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante el estudio anatomopatológico de la muestra obtenida mediante biopsia, observándose macroscópicamente un ensanchamiento difuso de las regiones cerebrales afectadas sin pérdida de configuración inicial, con una falta de demarcación entre zonas afectadas y sanas, así como entre sustancia gris y blanca. En el estudio microscópico se observa generalmente una infiltración difusa conformada por celularidad glial heterogénea, en la que alternan áreas de hiper celularidad y normocelularidad, con características infiltrativas perineuronal y perivascular. La corteza cerebral se observa infiltrada por elementos gliales con satelosis perineural y angiotropismo.

En cuanto al diagnóstico diferencial, hay que decir que es amplio y se ha de realizar con leucoencefalopatías, procesos inflamatorios e infecciosos, vasculitis, glioma infiltrativo, linfoma cerebral difuso, etc.

El pronóstico de esta enfermedad es generalmente muy malo. La supervivencia, tras la confirmación histológica y sin tratamiento, es variable, oscilando entre 3 y 16 meses^(20,30,31). Se ha descrito un caso con una supervivencia de 22 años después del diagnóstico⁽¹⁶⁾. Rippe⁽³²⁾ aporta el caso de un paciente tratado con radioterapia focal, con una supervivencia de un año, y posteriormente en la autopsia se

observó un tumor cerebral con extensión al tronco e incluso igualmente al área radiada.

Yonaka⁽³³⁾ informa sobre la remisión de la parálisis de un par craneal después de administrar 64'8 Gy; al igual que Cozad⁽³⁴⁾ describe tres casos tratados con radioterapia holocraneal, observándose en un paciente una estabilización clínica y supervivencia de 17 meses y en los dos restantes se produjo un deterioro progresivo y supervivencia de 11 meses.

El tratamiento actual se basa en la quimioterapia y sobre todo radioterapia, con la que se obtiene a veces una estabilización o regresión de los síntomas⁽³⁴⁻³⁶⁾. Sin embargo las series consultadas incluyen pocos casos con confirmación histopatológica y es difícil de expresar que la radioterapia cambie el curso natural de esta enfermedad, por lo que se desconoce el potencial curativo de este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nevin S. Gliomatosis cerebri. *Brain* 1938; 61: 170-91.
2. Wilson NW, Symon L, Lantos PL. Gliomatosis cerebri: report of a case presenting as focal cerebral mass. *J Neurol* 1987; 234: 445-7.
3. Troost D, Kuiper H, Valk J, Fleury P. Gliomatosis cerebri: report of a clinically diagnosed and histologically confirmed case. *Clin. Neurol. Neurosurg* 1987; 89: 43-7.
4. Keilnes P, Burger PC, Scheithaver BW. The new WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol* 1993; 3: 255-68.
5. Couch JR, Weiss SA. Gliomatosis cerebri. Report of four cases and review of the literature. *Neurology* 1974; 24: 500-4.
6. Spagnoli MU, Grossman RI, Parker RJ, et al. Magnetic resonance imaging determination of gliomatosis cerebri. *Neuroradiology* 1987; 29: 15-8.
7. Pingi A, Trasimeni G, Di Biasi C, et al. Diffuse leptomeningeal gliomatosis with osteoblastic metastases and no evidence of intraaxial lesions. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1018-20.
8. Jennings MT, Frenchman M, Shehab T, Johnson MD, Cressy J, Laporte K, et al. Gliomatosis cerebri presenting as intractable epilepsy during early childhood. *J Child Neurol* 1995; 10: 37-45.
9. Barth PG, Stam FC, Hack W, Delemarre-van de Waal HA. Gliomatosis cerebri in a newborn. *Neuropediatrics* 1988; 19: 197-200.
10. Malamud N, Wise B, Jones O. Gliomatosis cerebri. *J Neurosurg* 1952; 9: 409-17.
11. Rubinstein L. *Tumors of the central nervous system*. Washington DC: Armed forces Institute of Pathology; 1972.
12. Artigas J, Cervos-Navarro J, Iglesias JR, Ebhart A. Gliomatosis cerebri: clinical and histopathological findings. *Clin Neuropathol* 1985; 4: 135-48.
13. Priest JR, Watterson J. Gliomatosis cerebri following radiation and chemotherapy. *J Neurosurg* 1993; 78: 158-9.
14. Sarhaddi S, Bravo E, Cyrus AE. Gliomatosis cerebri: a case report and review of the literature. *South Med J* 1973; 66: 883-8.

15. Santos S, López-García E, Ríos C, Espada-Oliván F, Íñiguez-Martínez C, Mostacero E, et al. Gliomatosis cerebral. Presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Rev Neurol* 2002; 34: 248-52.
16. Blumbergs PC, Chin DF, Hallpike JF. Diffuse infiltrating astrocytoma (gliomatosis cerebri) with twenty-two-year history. *Clin Exp Neurol* 1983; 19: 94-101.
17. Giraud P, Hernette D, Broussolle E. Gliomatosis cerebri: a rare case of progressive headache. *Headache* 1998; 38: 705-9.
18. Kim DG, Yang HJ, Park IA, Chi JG, Jung HW, Han DH, et al. Gliomatosis cerebri: clinical features, treatment and prognosis. *Acta Neurochir*. 1998; 140: 755-62.
19. Weston P, Lear J. Gliomatosis cerebri or benign intracranial hypertension? *Postgrad Med J* 1995; 71: 380-1.
20. Gottesman M, Laufer H, Patel M. Gliomatosis cerebri: a case report. *Clin Neuropathol* 1991; 10: 303-5.
21. Cruz-Velarde JA, Muñoz L, Rodríguez-Álvarez R, Grandas F. Hipertensión intracraneal como primera manifestación clínica de gliomatosis cerebri. *Neurología* 2000; 15: 32-4.
22. Lancellotti CL, Amary MFG, Barbastefano AM, Tilbery CP. "Gliomatosis cerebri" simulating an acute diffuse encephalomyelitis. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 53: 488-95.
23. Spector RT, Smith JL, Parker JC Jr. Cecocentral scotomas in gliomatosis cerebri. Case report. *J Neurosurg* 1978; 49: 303-7.
24. Vassallo M, Allen S. An unusual cause of dementia. *Postgrad Med J* 1995; 71: 483-4.
25. Iglesias A, García M, San Millán J, Villanueva C, Fraile G, Serrano M. Gliomatosis cerebri mimicking a metastatic breast cancer: fatal outcome. *J Neurooncol* 1997; 32: 175-8.
26. Onal C, Baidyndy C. Gliomatosis cerebri with neurofibromatosis: an autopsy-proven case. *Child Nerv Syst* 1999; 15: 219-21.
27. Reich P, Walther EU, Liebetrau M, Seelos K, Yousry TA, Bise K, et al. Gliomatosis cerebri: two cases with atypical clinical and neuroradiologic findings. *Nervenarzt* 2000; 71: 481-4.
28. Mena IX, Olivares DA, Brutto de OH, Leone-stay G. Gliomatosis cerebri: características anatomopatológicas, de neuroimagen y resultados del tratamiento con radioterapia. *Rev Neurol* 2000; 31: 101-6.
29. Keene DL, Jiménez C, Hsu E. MRI diagnosis of gliomatosis cerebri. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 148-51.
30. Klander R, Smith C, Broome J, Davis-Jones GA. Gliomatosis cerebri: a clinical, radiological and pathological report of four cases. *Br J Neurosurg* 1991; 5: 187-93.
31. Hayek J, Valavanis A. Computer tomography of gliomatosis cerebri. *Comput Radiol* 1982; 6: 93-8.
32. Rippe DJ, Boyko OB, Fuller GN, Friedman HS, Oakes WJ, Schold SC. Gadopentetate-dimeglumine enhanced MR imaging of gliomatosis cerebri: appearance mimicking leptomeningeal tumor dissemination. *Am J Neuroradiol* 1990; 11: 800-1.
33. Yanaka K, Kamezaki T, Kobayashi E, Matsueda K, Yoshihiko Y, Nose T. MR imaging of diffuse glioma. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 349-51.
34. Cozad SC, Townsend P, Morantz RA, Jenny AB, Kepes JJ, Smalley SR. Gliomatosis cerebri: results with radiation therapy. *Cancer* 1996; 78: 1783-93.
35. Kannuki S, Hondo H, Li K, Hirose T, Matsumoto K. Gliomatosis cerebri with good prognosis. *Brain Tumor Pathol*. 1997; 14: 53-7.
36. Elshaikh MA, Stevens GH, Peereboom DM, Cohen BH, Prayson RA, Lee SY, et al. Gliomatosis cerebri: treatment results with radiotherapy alone. *Cancer* 2002; 95: 2027-31.

Pseudoartrosis congénita de la clavícula. A propósito de un caso

J. Guerrero-Fernández¹, J. Guerrero Vázquez², C. Collantes García²,
L. Sánchez-Grande³, S. Olmedo Sanlaureano²

¹Clínica Infantil La Paz. Madrid. ²Servicio de Pediatría. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

³Servicio de Radiología. Hospital Punta de Europa. Algeciras

RESUMEN

Presentamos un caso de pseudoartrosis congénita de la clavícula (PACC). Se trata de una rara enfermedad descrita excepcionalmente en la literatura pediátrica. Se caracteriza por la existencia, generalmente unilateral, de una clavícula constituida intraútero por dos segmentos independientes entre sí. Clínicamente se aprecia una tumoración mesoclavicular y una palpable discontinuidad no asociadas a dolor ni a apreciable limitación funcional. Radiológicamente los extremos mediales de ambos segmentos son romos y no existe interrupción de la cortical. El diagnóstico diferencial incluye la fractura clavicular, la displasia cleidocraneal y las pseudoartrosis de otra naturaleza. En la mayoría de los pacientes el tratamiento quirúrgico es innecesario pero puede plantearse en casos especiales por asociarse a molestias, por estética o por demanda imperativa de los padres.

Palabras Clave: Clavícula; Pseudoartrosis congénita; Fractura obstétrica; Disostosis cleidocraneal.

ABSTRACT

We report a case of Congenital pseudarthrosis of the clavicle (CPCA). This is a rare condition in which the clavicle is formed in utero in two separate segments. Very few documented cases have reported in pediatric literature. Clinically, there is a bump and palpable discontinuity at the middle of the clavicle. There is no swelling or tenderness, nor disability. Radiologically, the medial ends of both clavicular segments are blunt and there is no interruption of cortical bone. The differential diagnosis includes birth frac-

ture of the clavicle, cleidocranial dysostosis and other pseudoarthrosis. CPAC has a benign outcome and treatment is usually not required. Surgical management will be preferred in symptomatic patients, in the case of major or increasing deformity, or on parental request.

Key Words: Clavicle; Congenital pseudarthrosis; Birth fracture; Cleidocranial dysostosis.

INTRODUCCIÓN

La pseudoartrosis congénita de la clavícula (PACC) es un raro defecto óseo caracterizado por una solución de continuidad localizada en el tercio medio del hueso. El trastorno suele descubrirse al nacimiento o en la primera infancia por la constatación de una tumefacción mesoclavicular no dolorosa⁽¹⁾. El interés de su conocimiento radica no sólo en su importancia intrínseca sino, también, en los diagnósticos diferenciales que obliga a establecer y a lo muy excepcional de su referencia en la literatura pediátrica^(2,3).

CASO CLÍNICO

Varón nacido por cesárea electiva en la 36 semanas de gestación por sufrimiento fetal agudo, con un peso de 2275 g, talla 44 cm, y perímetro cefálico 33,5 cm. En las primeras horas de vida desarrolla un síndrome de dificultad respiratoria de intensidad moderada. El examen radiográfico muestra campos pulmonares sin alteraciones significativas y alteración en la clavícula derecha sugerente de fractura (Fig. 1) pero sin aparente repercusión funcional. Desde los 6 meses de edad los familiares aprecian un abultamiento en el tercio medio de la clavícula derecha que no parece molestarle ni limita la movilidad de la extremidad. A los 21 meses consulta por un proceso diarreico prolongado relacionado con una alergia a proteínas de la leche de vaca. Examen físico: peso 10.025 g (p <3), talla 82 cm (p 10-25), pe-

Correspondencia: Julio Guerrero-Fernández.

C/ Isla Paragua 19, 1ºB. 28034 Madrid.

E-mail: jguerrero@ yahoo.es

Recibido:

REV ESP PEDIATR 2003;59(5):464-467



FIGURA 1. Radiografía de la clavícula derecha en el período neonatal. Clavícula bipartita; los extremos mediales de ambos fragmentos son romos y no se aprecia interrupción de la cortical ósea; el segmento esternal se sitúa por encima del acromial.



FIGURA 2. Radiografía de ambas clavículas a los 21 meses. Clavícula derecha: solución de continuidad en el tercio medio; extremos mediales bulbosos; ausencia de callo; característica posición relativa de los segmentos (elevado el esternal). Clavícula izquierda: Normal

rímetro cefálico 49 cm (p 50-75). Cráneo algo abombado, cara pequeña y triangular, escleróticas azules, tumoración medioclavicular derecha no dolorosa a la palpación ni asociada a limitación funcional (Fig. 2). Los segmentos claviculares se desplazan individualmente con facilidad sin provocar molestia; la anteflexión de la cintura escapular es excesiva. Radiografía de clavículas: la derecha muestra dos segmentos independientes con elevación del esternal respecto al acromial; la izquierda es normal (Fig. 3). Radiografías de cráneo, columna, alas ilíacas y extremidades igualmente normales.

Entre los antecedentes familiares es preciso destacar que una tía materna muestra persistencia de dientes caducos ya en la edad adulta. No existe en ella patología ósea como tampoco en los padres y hermano del probando.

DISCUSIÓN

La PACC es un raro defecto óseo descrito por primera vez por Fitzwilliam en 1910 como proceso independiente de la disostosis cleidocraneal⁽⁴⁾. Se caracteriza por una solución de continuidad localizada en el tercio medio del hueso que puede detectarse al nacimiento o en la primera infancia por la constatación de una tumefacción mesoclavicular no dolorosa ni funcionalmente limitante^(1,5,6). En la mayoría de los pacientes el proceso afecta exclusivamente a la clavícula derecha^(1,3,6-8); los casos unilaterales izquierdos son anecdóticos⁽⁹⁾ y sólo en el 10% de los pacientes el trastorno es bilateral^(7,8,10).

Desde el punto de vista etiopatogénico el predominio derecho de esta anomalía evoca sin ninguna duda una explicación anatómica. Según la teoría vascular⁽¹¹⁾, el defecto sería resultado de la presión que sobre la clavícula derecha en desarrollo ejercería la arteria subclavia

correspondiente que discurre en una posición anatómica más elevada que la izquierda. Esta circunstancia se acentuaría en presencia de costillas cervicales o en situaciones en las que las primeras costillas tienen una inserción más cefálica; ambas condiciones se han descrito asociadas a la PACC. Apoya esta teoría la descripción de un paciente con PACC del lado izquierdo coincidente con dextrocardia –situación en la que la disposición relativa de las arterias subclavias se encuentran cambiadas– y una gran costilla cervical izquierda⁽¹¹⁾. Según la teoría embriológica el defecto anatómico de la clavícula puede resultar de un fallo en la coalescencia de dos supuestos centros de osificación primarios⁽¹²⁾ o de una inadecuada reabsorción ósea de un único centro de osificación clavicular⁽¹³⁾. Investigaciones histológicas han confirmado la existencia de dos esbozos claviculares provistos, cada uno de ellos, de una placa cartilaginosa que explicaría el crecimiento independiente de cada fragmento⁽¹⁾.

Por fin, el hallazgo ocasional de formas familiares apoya la idea de una base genética sin poder precisarse la modalidad de herencia^(1,11-14).

Como anteriormente se ha indicado, la afección puede detectarse en el período neonatal^(1,6) o, más frecuentemente, en la lactancia o primera infancia cuando, al perderse el tejido adiposo propio de las primeras edades de la vida⁽¹⁵⁾, los familiares o el propio médico advierten una prominencia en el tercio medio de la clavícula que no es dolorosa ni funcionalmente limitante^(1,5,7). Es posible la movilización pasiva, independiente, de ambos fragmentos en ausencia de dolor⁽³⁾ y se observa una mayor capacidad de anteflexión de la cintura escapular⁽¹⁰⁾. A veces, el paciente refiere ciertas molestias que se acentúan con el ejercicio^(1,5) y puede suceder que, reexaminado años más tarde, presente asimetría



FIGURA 3. Tumefacción mesoclavicular derecha (21 meses).

del hombro con descenso del lado afectado en ausencia de una pérdida funcional importante⁽¹⁵⁾.

Se ha considerado la posibilidad de que, a largo o medio plazo, la alteración anatómica y la hipermovilidad del hombro puedan provocar signos o síntomas vasculares o neurológicos por daño secundario del plexo braquial; esta circunstancia no ha sido confirmada por otros autores^(1,10).

El diagnóstico (Tabla 1) se basa en los hallazgos clínicos y, sobre todo, radiográficos^(1,5-8). De entre éstos el más característico es encontrar una solución de continuidad en el tercio medio del hueso con separación interfragmentaria; las extremidades óseas están ensanchadas en pata de elefante o, por el contrario, afiladas; el fragmento esternal es mayor y su extremidad medial se encuentra siempre por encima y adelantada respecto al fragmento acromial^(1,6,8). Es definitivo que todo lo indicado sucede en ausencia de formación de callo o de indicios de hueso reactivo^(5,7). Debe observarse que, evolutivamente, se desarrollan cambios radiológicos con gradual agrandamiento de los extremos óseos y angulación de los fragmentos⁽⁶⁾. Se pueden encontrar otras alteraciones esqueléticas afectando al área tales como costillas cervicales, más o menos desarrolladas, elevación de las primeras costillas, verticalización o hipoplasia de las mismas⁽¹⁾.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con cuadros como la fractura de clavícula, la disostosis cleidocraneana, la pseudoartrosis traumática y la pseudoartrosis relacionada con neurofibromatosis 1 (NF1)^(1,6).

En la fractura de clavícula de origen obstétrico existe crepitación, dolor a la palpación y cierta limitación funcional, apreciándose, en el examen radiográfico, una interrupción de la cortical ósea. Un dato evolutivo esencial es el desarrollo progresivo de un exuberante callo de fractura que, luego, tras soldar eficazmente la separación interfragmentaria, desaparece de forma espontánea. El desconocimiento de la PACC puede llevar a que el obstetra o su equipo se-

TABLA 1. Bases para el diagnóstico de la PACC.

1. Localización derecha
2. Lesión detectada en el lactante pequeño
3. Ausencia radiográfica de fractura
4. Escasa o nula repercusión funcional
5. Incremento de la tumefacción con el crecimiento
6. Ausencia de signos sugerentes de NF1 o de Displasia cleidocraneal.
7. Aspecto radiográfico característico (ver texto)
8. Eventualmente examen histológico

an eventualmente acusados de haber provocado una fractura de clavícula⁽⁶⁾.

En la displasia cleidocraneana (DCC) existe una fuerte carga familiar; el defecto clavicular es, generalmente, bilateral⁽¹⁰⁾ y suele asociarse a afectación de otros huesos y estructuras de la línea media tales como cráneo balonado con huesos wormianos y retraso en el cierre de las fontanelas, cara pequeña, retraso o defecto en la dentición y defectos pélvicos, de la columna (hemivértebras, espondilosis) o de las extremidades^(5,16). Nuestro caso es destacable porque, siendo una PACC, el fenotipo craneofacial sugiere una DCC y una tía paterna muestra persistencia de dientes caducos en la edad adulta. Se ha considerado que PACC y DCC pueden compartir fenómenos vasculares en su etiopatogenia⁽¹¹⁾.

En la pseudoartrosis traumática el dolor y la repercusión funcional es la norma y, aunque ineficaz, puede apreciarse radiográficamente un callo de fractura^(5,7).

La NF1 suele asociarse con manifestaciones cutáneas típicas y, en todo caso, al contrario de lo que sucede con la pseudoartrosis congénita de la tibia, no hay relación entre la PACC y la NF1⁽¹⁰⁾. Otros autores consideran posible tal relación⁽¹⁷⁾.

Se han descrito asociaciones de la PACC con procesos sindrómicos o malformativos pero parece que de modo circunstancial^(5,8,18).

La característica histopatológica de la PACC reside en que los extremos de los segmentos óseos están cubiertos por cartílago y, a menudo, separados entre sí por un tejido fibroso no propio de NF1 o de displasia fibrosa^(1,5).

Las complicaciones ligadas a una PACC son raras, habiéndose descrito algunos casos de parálisis progresiva del plexo braquial y síndrome del desfiladero torácico⁽¹⁾. Esto, que se creía limitado a la edad adulta, puede desarrollarse en la adolescencia⁽¹⁹⁾.

A pesar de lo indicado y, aunque es indudable que en la PACC nunca se producirá la fusión espontánea de los segmentos óseos⁽⁸⁾, la habitual falta de síntomas y las posibles complicaciones postoperatorias hacen de la cirugía una op-

ción terapéutica controvertida^(1,3,5,8,20). Posibles indicaciones de la misma serían la deformidad importante o progresiva, las molestias funcionales o una demanda imperativa de los padres⁽¹⁾.

La edad en que habría que realizar la intervención (excisión de la cobertura cartilaginosa, alineamiento de los fragmentos y osteosíntesis con o sin trasplante óseo), también es diversamente valorada y mientras, algunos proponen demorarla hasta la edad escolar –las intervenciones más tardías no dan resultados tan satisfactorios y las precoces conllevan el riesgo de ser, a la vez, demasiado sistemáticas y técnicamente más difíciles⁽¹⁾–; otros propugnan adelantarla a la lactancia o primera infancia⁽⁸⁾. En cualquier caso, es necesario comentar a los familiares los riesgos y beneficios de la corrección quirúrgica^(15,20).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cadilhac C, Fenoll B, Peretti A, Padovani JP, Pouliquen JC, Rigault P. Pseudarthrose congénitale de la clavicule. Étude de 25 cas chez l'enfant. *Rev Chir Orthop* 2000; 86: 575-80.
2. Behringer MBR, Wilson FC. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle. *Am J Dis Child* 1972; 123: 511-7.
3. Cataldo F. A 7-month-old child with a clavicular swelling since birth. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 1001-2.
4. Fitzwilliams DCL. Hereditary cranio-cleido-dysostosis. *Lancet* 1910; 2: 1466-75.
5. Manashil G, Lauffer S. Congenital. Pseudoarthrosis of the clavicle: Report of three cases. *AJR* 1979; 132: 678-9.
6. Morin LR, Fossey FP, Besselievre A, Loisel JC, Edwards JN. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 120-1.
7. Resnick D. Additional Congenital or Heritable Anomalies and Syndromes. Congenital Pseudoarthrosis. En: Donald Resnick, ed. *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989. p. 1090-1.
8. Lorente Moltó FJ, Bonete Lluch DJ, Garrido IM. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle: a proposal for early surgical treatment. *J Pediatr Orthop* 2001; 21: 689-93.
9. Sakkars RJ, Tjin a Ton E, Bos CF. Left-sided congenital pseudoarthrosis of the clavicle. *J Pediatr Orthop B* 1999; 8: 45-7.
10. Padua R, Romanini E, Conti C, Padua L, Serra F. Bilateral congenital pseudoarthrosis of the clavicle report of a case with clinical, radiological and neurophysiological evaluation. *Acta Orthop Belg* 1999; 65: 372-5.
11. Lloyd-Roberts GC, Apley AG, Owen R. Reflections upon the aetiology of congenital pseudoarthrosis of the clavicle. With a note on cranio-cleido dysostosis. *J Bone Joint Surg (Br)* 1975; 57: 24-9.
12. Alldred AJ. Congenital pseudoarthrosis of clavicle. *J Bone Joint Surg (Br)* 1963; 45: 312-9.
13. Gibson DA, Carrol N. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle. *J Bone Joint Surg (Br)* 1970; 52: 629-43.
14. Price BD, Price CT. Familial congenital pseudoarthrosis of the clavicle: case report and literature review. *Iowa Orthop J* 1996; 16: 153-6.
15. Van Heest AE. Trastornos congénitos de la mano y extremidad escapular. *Clin Pediat NA (ed esp)*; 1996; 5: 1031-48.
16. Dähnert W. Cleidocranial dysostosis. En: *Radiology Review Manual*. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 47-8.
17. Amaya Alarcón S. Displasia congénita de la tibia y otras alteraciones óseas en la NF 1. En: I. Pascual-Castroviejo, ed. *Neurofibromatosis*. Madrid: Fundación ONCE y Escuela Libre; 2001. p. 89-111.
18. Azouz EM. Abnormal clavicles in a neonate with partial monosomy 21 by Wang and Aftimos, New Zealand. *Pediatr Radiol* 1999; 29:7 20.
19. Sales de Gauzy J, Baunin C, Puget C, Fajadet P, Cahuzac JP. Congenital pseudoarthrosis of the clavicle and thoracic outlet syndrome in adolescence. *J Pediatr Orthop B* 1999; 8: 299-301.
20. Shalom A, Kerhmosh O, Wientroub S. The natural history of congenital pseudoarthrosis of the clavicle. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-B: 846-7.

Osteosarcoma vertebral

B. Huidobro Labarga, J.M. Merino Arribas, D. García Vaquero, S. Schuffelmann Gutiérrez, J.M. Montero Macarro, M.C. Sánchez Gómez de Orgaz

Servicio de Pediatría. Sección de Escolares. Hospital General Yagüe. Burgos

RESUMEN

El osteosarcoma vertebral representa el 0,85-2% de todos los osteosarcomas, siendo la localización más frecuente la columna lumbar. El 95% de los pacientes presentan dolor y el 80%, alteraciones neurológicas. Presentamos a una niña de 15 años con un osteosarcoma vertebral.

Palabras Clave: Osteosarcoma vertebral; Niños.

ABSTRACT

Vertebral osteosarcoma accounts for 0.85-2% of all osteosarcomas. Lumbar spine is the most common location of this tumor. Pain and neurologic deficits were the most frequent clinical findings appearing in 95% and 85% of patients, respectively. We present a fifteen-year-old girl with vertebral osteosarcoma.

Key Words: Vertebral osteosarcoma; Children.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma osteogénico representa el 4% de las neoplasias infantiles. La localización más frecuente es la metáfisis de huesos largos (fémur distal, tibia proximal y húmero proximal). El osteosarcoma vertebral representa el 0,5-2% de todos los osteosarcomas, siendo la localización más frecuente la columna lumbar⁽¹⁾. El 95% de los pacientes pre-

sentan dolor y el 80%, alteraciones neurológicas⁽²⁾. Radiológicamente se observan lesiones líticas o escleróticas en el 48 y 27%, respectivamente. Presentamos las características clínicas, radiológicas, terapéuticas y evolutivas del osteosarcoma vertebral en relación a un caso clínico y revisamos la literatura.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 14 años y medio de edad que refería clínica de dos meses de evolución de lumbalgia, radiculopatía y disestesias en cara externa de ambas piernas.

En la exploración física se detectó dolor a la percusión en apófisis espinosas de L3-L4, maniobra de Lassegue positivo a 10° y arreflexia rotuliana.

Entre las exploraciones complementarias que se realizaron, la analítica sanguínea fue normal y los hemocultivos fueron negativos. En la radiografía de tórax no se observaron imágenes patológicas del parénquima pulmonar y las radiografías tanto la anteroposterior como la lateral de columna lumbar y sacra no mostraron alteraciones en partes óseas o blandas.

En el TAC se observó un área lítica a nivel de L4 con afectación del cuerpo y extensión hacia el platillo vertebral superior y parte posterior del cuerpo.

En la RNM se objetivó ruptura vertebral y alteración de partes blandas, ocupando receso epidural anterior y raíces derecha e izquierda (Figs. 1 y 2). La gammagrafía ósea con Tc 99 corroboró los resultados anteriores de lisis del cuerpo vertebral L4 con ocupación del espacio vertebral posterior.

Fue diagnosticada de espondilodiscitis vertebral L4 y recibió tratamiento antibiótico con ceftriaxona y cloxacilina durante 15 días por vía intravenosa.

Ante una evolución clínica no favorable, se tramitó el traslado al Servicio de Neurocirugía de nuestro Hospital para valorar una intervención quirúrgica. Durante la intervención se sospechó proliferación neoplásica, realizándose

Correspondencia: Beatriz Huidobro Labarga.
Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe.
Avda. del Cid s/n. 09005 Burgos
E-mail: bhuido@hotmail.com
Recibido: Abril 2003

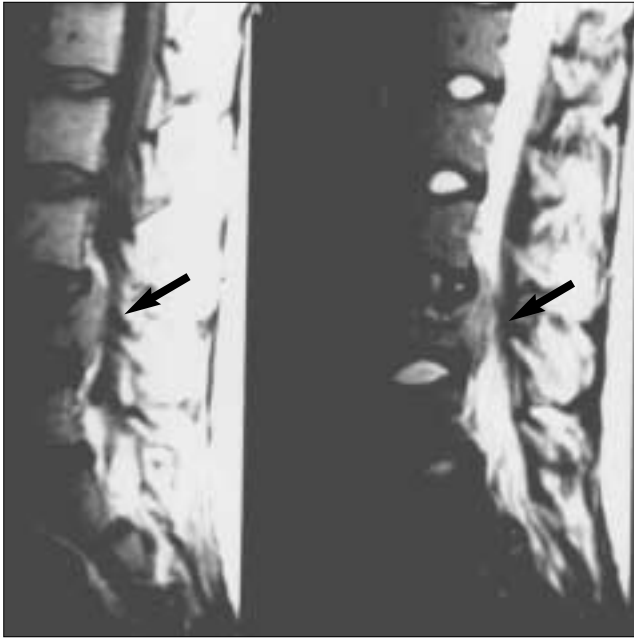


FIGURA 1. RMN plano sagital: ruptura vertebral y ocupación receso epidural anterior.

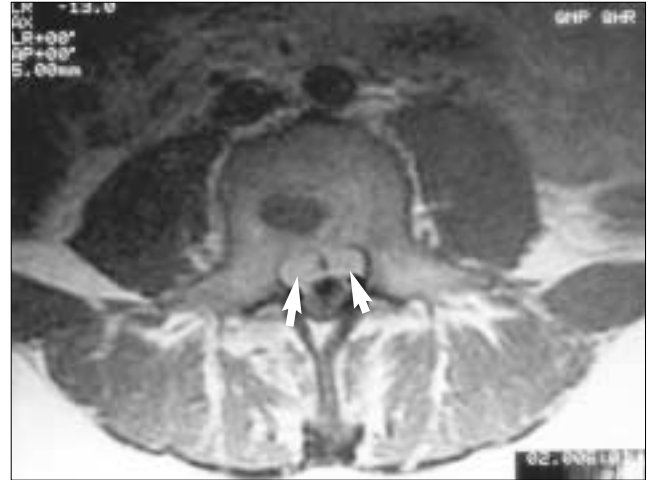


FIGURA 2. RMN plano transversal: imagen lítica en cuerpo vertebral, alteración.

biopsia intraoperatoria con resultado de proliferación celular de aspecto sarcomatoso compatible con osteosarcoma. Ante este resultado se realizó corporectomía total de L4 con sustitución de prótesis de Moss (Fig. 3).

En el estudio anatomopatológico mediante tinción hematoxilínica de una muestra de la pieza quirúrgica se observó tumoración mesenquimal con matriz mixocondroide, formación de cartilago y abundante trabécula osteoide (Fig. 4). El juicio clínico definitivo fue de osteosarcoma mixto (ósteo-condroblástico), estadio I de Enneking (bajo grado de malignidad) y extracompartimental, con ruptura de la vértebra.

El estudio de extensión realizado en busca de metástasis, especialmente a nivel pulmonar y de otros huesos mediante TAC toracoabdominal y gammagrafía ósea con TC 99 fue negativo.

El tratamiento administrado según el protocolo de Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP) fue de quimioterapia durante 42 semanas, al cabo de las cuales la paciente presenta remisión completa de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El sarcoma osteogénico representa el 4% de las neoplasias infantiles. Es más frecuente en varones, en la segunda década de la vida, coincidiendo con el estirón puberal, y se localiza preferentemente en las metáfisis de huesos largos, más frecuente alrededor de la rodilla.

El osteosarcoma vertebral supone tan sólo el 0,85-2% de los osteosarcomas infantiles, siendo la localización habitual la columna lumbar⁽¹⁾.



FIGURA 3. Rx lateral columna lumbar: prótesis de Moss con fijación en L3 y L5.

La presentación clínica más frecuente, en el 95% de los casos, es de lumbalgia y alteraciones neurológicas en el 85%⁽²⁾. El intervalo medio hasta el diagnóstico suele ser de cuatro a cinco meses.

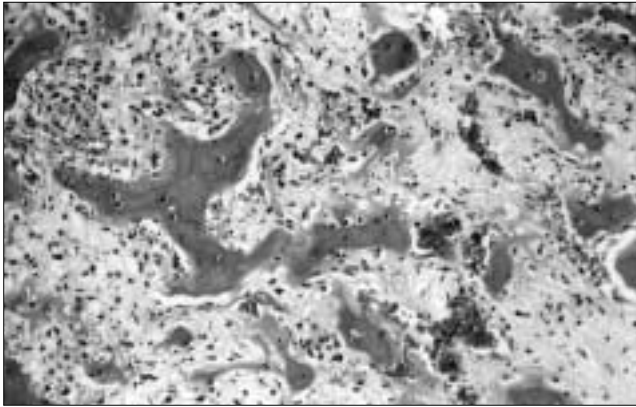


FIGURA 4. Tinción hematoxilínica pieza quirúrgica (x10): matriz mixocondroide con formación de cartilago. (Cortesía Dr. Vidal Díez. Servicio de Anatomía Patológica. H. Gral. Yagüe. Burgos).

En el momento del diagnóstico, del 10 al 20% de los pacientes presentan metástasis radiológicamente visibles, las más frecuentes en pulmón y en segundo lugar en otros huesos^(3,4). La revisión de series de pacientes que recibieron únicamente tratamiento quirúrgico evidenció una recaída de la enfermedad en el 90% de los casos a los dos años, por lo que se piensa que existen metástasis subclínicas en la mayoría de pacientes⁽⁵⁾.

La presentación radiológica del tumor es en el 48% de los casos de imagen lítica permeativa (como nuestra paciente) y en el 27%, imágenes condensativas de esclerosis⁽¹⁾. La gammagrafía ósea está indicada con fin de verificar la extensión del tumor primario, la afectación de otros huesos y a largo plazo para detectar las recidivas locales o metástasis.

Los estudios clínicos aleatorizados han demostrado que tanto la quimioterapia pre como postoperatoria previenen la recaída de la enfermedad⁽⁵⁾.

La reseccabilidad del tumor es el factor pronóstico más importante. Aquellos osteosarcomas que asientan en elementos vertebrales posteriores tienen peor pronóstico por presentar clínica más inespecífica y diagnóstico más tardío⁽⁶⁾.

Otros factores pronósticos son el grado de necrosis histológica tras la quimioterapia inicial y la presencia de en-

fermedad metastásica^(7,8). Si el grado de necrosis histológica en respuesta a la quimioterapia inicial es alto, la supervivencia es del 90%. En aquellos pacientes con enfermedad metastásica pulmonar la supervivencia es del 40%, teniendo mejor pronóstico si son unilaterales, con número de nódulos menor de cuatro y reseccables⁽³⁾. Las metástasis óseas múltiples tienen muy mal pronóstico⁽⁵⁾.

Otros factores pronósticos identificados pero aún no estudiados son la expresión de la P-glicoproteína o expresión genética del locus p53 o el gen Her2⁽⁹⁾.

En resumen, el osteosarcoma vertebral es una entidad clínica infrecuente, el intervalo medio de tiempo hasta su diagnóstico es de varios meses y el control local de la enfermedad es determinante en el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peyrade F, Bondiau PY, Lebrun C, Pivot X, de Jaureguibery JP, Thyss A. Vertebral osteosarcoma. Review of literature a propos of a case. *Bull Cancer* 1995; 82: 551-6.
2. Khalfallah M, Malea S, Roche Ph, Duffaud F, Soumare O, Garbe L, et al. Primary spinal osteosarcomas. *Neurochirurgie* 1997;43: 28-34.
3. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16: 3641-8.
4. Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, et al. Metastases detected at time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma al diagnosis: imaging features. *Cancer* 1999; 86 1602-8.
5. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of extremity. *N Eng J Med* 1986; 314: 1600-6.
6. Korovessis P, Repanti M, Stamatakis M. Primary osteosarcoma of L2 lamina presenting as "silent" paraplegia: case report and review of literature. *Eur Spine J* 1995; 4: 375-8.
7. Eiber F, Giuliano A, Eckardt J, Patterson, Moseley S, Gognight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5: 21-6.
8. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 423-31.
9. Baldini N, Scotlandi K, Barbanti-Bròdano G. et al. Expression of P-Glycoprotein in High-Grade Osteosarcomas in relation to clinical outcome. *N Eng J Med* 1995; 333: 1380-5.

TRATADO DE NEUMOLOGÍA INFANTIL**Cobos N, Pérez-Yarza G.**

Madrid: Ergon; 2003

Los directores de la obra han reunido a un numeroso plantel de especialistas nacionales e internacionales para desarrollar un completísimo tratado de la patología neumológica en la infancia. Han estructurado la obra en 12 secciones, iniciándola con una introducción en la que abordan los aspectos anatómicos, fisiológicos, genéticos y epidemiológicos de la función pulmonar en la infancia, que se complementa con otra sección en la que se desarrollan la semiología clínica y las pruebas complementarias. En el resto de las secciones se estudian todos los aspectos de la patología pulmonar y pleural en el niño. He encontrado de particular interés los capítulos dedicados a la patología respiratoria del neonato y muy especialmente el que Krauel y cols. dedican a la apnea del prematuro. Resultan muy atractivos por su moderno enfoque los capítulos que abordan la patología inmunológica del pulmón. La obra se completa con unos capítulos dedicados a procedimientos terapéuticos, entre los que destaca el de trasplante pulmonar en niños. Obra muy interesante, excelentemente editada por Ergon, como es habitual en esta editorial. Una sugerencia: ¿no sería más correcto titular la obra Neumología Pediátrica?

*A. Muñoz Villa***EPILEPSIA****Varios**

Madrid: Ergon; 2003

Esta voluminosa obra, redactada por más de un centenar de especialistas españoles, es calificada por su prolo-

guista, el Dr. Valenciano, como admirable. Sorprende y satisface al lector comprobar el ingente esfuerzo realizado, sin ningún afán de protagonismo, por sus numerosos co-autores. Constituye sin duda una obra fundamental en la bibliografía existente en nuestra lengua sobre esta enfermedad y tiene un nivel internacional. Todos los aspectos relacionados con la epilepsia han sido objeto de minucioso estudio y, dentro de las inevitables fluctuaciones en una obra de estas características, el nivel medio es muy alto. Para los pediatras, los capítulos 15, 16 y 17, dedicados a la epilepsia del niño y el adolescente, tienen lógicamente un especial interés; están desarrollados por neuropediatras sobradamente conocidos en nuestro medio. La edición está muy cuidada. Un libro excelente.

*A. Muñoz Villa***CEFALEAS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA****Artigas J, Garaizar C, Mulas F, Rufo M.**

Madrid: Ergon; 2003

En su prólogo, el Prof. Rapoport, catedrático de Neurología Clínica en la Universidad de Columbia, opina que todavía quedan muchas preguntas sin contestar sobre la cefalea en la niñez. Ésta es una de las razones por las que el libro que nos ocupa merece ocupar un lugar destacado en la biblioteca científica de todo pediatra interesado en aumentar y actualizar sus conocimientos. A lo largo de sus páginas el lector encontrará una panorámica muy sugestiva del estado actual de los conocimientos en este campo de la patología pediátrica y, al mismo tiempo, estudios pormenorizados de problemas como las cefaleas sintomáticas o las migrañas con y sin aura. Quiero resaltar el interés del capítulo dedicado a los aspectos psicológicos de las cefale-

as, a cargo de Pitarch y cols. El libro incluye un interesante glosario de términos y la clasificación de las cefaleas según la International Headache Society.

Arturo Muñoz Villa

EL PEDIATRA EFICIENTE. 6ª Edición
Quevedo L.
Bogotá: Médica Panamericana; 2002.

Esta 6ª edición del clásico libro inicialmente dirigido por Plata Rueda y actualmente continuado por L Quevedo y un nutrido grupo de pediatras colombianos, es un manual sucinto y eficaz sobre los principales aspectos de la práctica pediátrica. Destinado al pediatra generalista, ofrece una información de valor didáctico y cuidadosamente actualizada. Me ha parecido muy sugerente el capítulo 24 y último:

“La relación médico-paciente en pediatría”, de provechosa lectura para todo pediatra en formación.

Arturo Muñoz Villa

**GUÍAS DE PEDIATRÍA PRÁCTICA BASADAS
EN LA EVIDENCIA**

Ucros S, Caicedo A, Llano G.
Bogotá: Médica Panamericana; 2003.

Esta obra, redactada por especialistas del Departamento de Pediatría de la Fundación Santa Fe de Bogotá, desarrolla en forma de guías acompañadas de los actualmente inevitables algoritmos, los problemas básicos de la asistencia pediátrica. Didactismo, claridad y síntesis son características muy loables de este recomendable volumen.

Arturo Muñoz Villa

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

PROBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

R. Muñoz Codoceo, M.J. Martínez Gómez
 S. Gastroenterología. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid

Introducción

Más de 400 tipos diferentes de bacterias, pertenecientes a más de 200 cepas diversas, componen el ecosistema del tracto digestivo. El número de bacterias presentes en el intestino es de 10 veces el número de células humanas. La flora intestinal contiene más de 108 bacterias anaeróbicas por gramo de heces: bacteroides, *eubacterium*, *bifidobacterium*, *peptostreptococcus*, entre otras.

El tracto gastrointestinal es estéril al nacimiento. Está sujeto a una colonización bacteriana desde las primeras horas de vida. El desarrollo de una flora intestinal balanceada es de primordial importancia ya que la flora determina parcial, aunque significativamente, el bienestar general y la salud del huésped.

Las infecciones gastrointestinales y la administración de antibióticos alteran el equilibrio de la flora intestinal. El mantenimiento de la flora natural autóctona es una tendencia para el bienestar general y las condiciones saludables de vida, en las que la alimentación sana y equilibrada ocupa un lugar central.

Definiciones

Un **prebiótico** es un ingrediente alimenticio no digerible que influye positivamente en el bienestar del huésped por estimulación selectiva del crecimiento o la actividad de un grupo de bacterias en el colon.

Ejemplos de ello son inulina, lactulosa, fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS). Los FOS y GOS son oligosacáridos que se encuentran en abundancia en la leche materna, y son los responsables de que los niños alimentados al pecho tengan una flora intestinal diferente a la de los alimentados con fórmula. La leche de vaca es extremadamente pobre en oligosacáridos.

Los **prebióticos** se encuentran presentes en forma natural en vegetales y frutas tales como cebolla, alcachofa, ajo, espárrago, puerro, plátano y, especialmente, chicoria. Algunas compañías de fórmulas infantiles agregan prebióticos (FOS y GOS) a fórmulas infantiles para mimetizar la flora intestinal de los niños alimentados al pecho. El Comité Europeo para Fórmulas Infantiles aprobó este procedimiento en diciembre de 2001.

Un **probiótico** es un microorganismo no patógeno, resistente a la digestión normal y alcanza el colon en forma viable, donde tiene un efecto promotor de la salud para el huésped. La principal dificultad con la que se encuentran estos elementos es de asentarse en la flora digestiva de forma permanente, solo lo consiguen transitoriamente. Las defensas del aparato digestivo son múltiples: ácido gástrico, bilis, mucina e inmunoglobulinas. Un

buen probiótico debe resistir estos ataques, ser de origen humano y haber demostrado científicamente sus beneficios.

La viabilidad del probiótico es importante para ejercer sus funciones de bloqueo de toxinas y antiseptora. Ejemplos de probióticos son *lactobacilli*, bifidobacteria, *enterococci* y *streptococci* que están presentes en forma natural en los alimentos preparados como el yogur, y otros alimentos fermentados. Algunas compañías europeas de fórmulas infantiles decidieron agregar a estas cepas probióticas como *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bifidus a sus productos*.

Un **simbiótico** es una combinación de ingredientes fermentables (como un prebiótico) y microorganismos viables (como un probiótico) que tiene un efecto positivo en el huésped.

Un **"bifidogene"** es un pre o probiótico que estimula el crecimiento de bacterias pertenecientes a la especie bifidus.

Un **agente bioterapéutico** es un probiótico, que han probado tener efecto terapéutico médico. Estos microorganismos necesitan ser resistentes a la mayoría de los antibióticos. Este efecto terapéutico probado puede ser tanto preventivo como curativo. Los ejemplos mejor conocidos son una levadura, *Saccharomyces boulardii*, y algunas bacterias del género *Lactobacillus*.

Probióticos en alimentos y suplementos alimenticios

No existe una legislación clara sobre el uso de probióticos en los alimentos y suplementos alimenticios, dado que éstos no están registrados como medicamentos, las indicaciones no se declaran. El control de la calidad de los suplementos alimenticios revela con bastante frecuencia cantidades diferentes y diversas cepas de las mencionadas en la etiqueta.

Existen comercializados alimentos suplementados con microorganismos de forma natural como en el yogur y en productos comercializados, como Bio o LCI suplementados con *B bifidus* y *L. johnsoni* respectivamente.

Diferentes agentes bioterapéuticos con bacterias y levaduras se encuentran comercializados como producto farmacéutico entre ellos. *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus GG* y *Lactobacillus reuteri*.

Los agentes bioterapéuticos bacterianos estimulan el crecimiento de bifidobacterias en la flora intestinal del huésped. La flora intestinal natural protege contra la colonización por microorganismos patógenos, limita la difusión y, con ello, contribuye a evitar la propagación de las bacterias hacia los órganos periféricos, estimulando diferentes aspectos del metabolismo, como la desconjugación de los ácidos biliares, mejorando el ci-

clo entero-hepático y la degradación y digestión de los, de otra forma, carbohidratos indigeribles. Los probióticos bacterianos mejoran la digestión de los productos lácteos. Algunos lactobacilos tienen actividad de lactasa exógena y disminuyen el dolor abdominal, flatulencia o diarrea causada por lactosa no digerida. Se ha sugerido una disminución en el colesterol sérico y mejoría en la absorción del calcio. Las bifidobacterias sintetizan vitamina B y enzimas digestivas como la caseína-fosfatasa y lisosimas. Algunas cepas han demostrado estimular la defensa inmunológica (como la fagocitosis) y contribuir al tratamiento y prevención de la atopia. Para otras cepas, se ha encontrado un incremento en la producción de la IgA secretora. Una importante área para futuras investigaciones puede ser el descubrimiento de una respuesta secretora inmune relacionada con cepas específicas de cepas probióticas. Éstos también tienen actividad antitumoral y teóricamente disminuyen el riesgo de cáncer gastrointestinal.

Papel de los probióticos en la diarrea aguda

Casi todos los estudios sobre probióticos se han centrado en patologías gastrointestinales, fundamentalmente en la diarrea aguda. Por ejemplo: *Lactobacillus rhamnosus* ha demostrado significativamente reducir la severidad y duración de las gastroenteritis virales. Menos claro es que estos beneficios sean similares en los procesos bacterianos. Se ha visto que *Lactobacillus GG* y ciertas bifidobacterias reducen el riesgo de adquirir diarreas agudas virales en población susceptible, por ejemplo pacientes hospitalizados ó en tratamiento con antibióticos de amplio espectro, tanto en niños como en adultos. Ambos han demostrado su efecto en la prevención de las recaídas de las diarreas por *Clostridium difficile*.

Determinados lactobacilos tienen además un efecto anticretor en infecciones por *Vibrio cholerae* y *E. coli* enterotoxigénico por reducción de la formación de AMP cíclico en las células intestinales y efecto de proteasa actuando sobre la toxina A de *Clostridium difficile*.

En el mundo occidental, el patógeno más importante es rotavirus; y de las bacterias *E. coli*, *Salmonella* y *Shigella*. La *Giardia lamblia* es bastante común como agente infeccioso causante principalmente de diarrea crónica.

Un estudio multicéntrico que evaluó la eficacia del *Lactobacillus GG* contra placebo, administrado simultáneamente con rehidratación oral, dio por resultado un importante acortamiento de la duración y la severidad de la diarrea.

La administración de *S. boulardii* en forma simultánea con rehidratación oral dio por resultado una importante disminución en los síntomas de gastroenteritis viral, más discutido la bacteriana.

La **diarrea asociada a los antibióticos** se presenta del 10 al 38% de los niños tratados con amoxicilina o amoxicilina-clavulánico. La eficacia de *S. boulardii*, *L. reuteri* y *Lactobacillus GG* en la prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos se ha demostrado en varios estudios clínicos.

Una nueva área de investigación es su uso en la enfermedad inflamatoria intestinal. Algunos *Lactobacillus* en niños con en-

fermedad de Crohn se ha visto que reduce la permeabilidad intestinal y disminuye la actividad intestinal

L. salivarius ha demostrado inhibir al *H. pylori in vitro* y en ratones de experimentación. *In vivo* se ha visto que administrado conjuntamente con la triple terapia los porcentajes de erradicación fueron superiores que la medicación aislada.

Por otra parte recientemente se ha demostrado que *L. reuteri* posee una proteína en su superficie celular que inhibe la unión de *Helicobacter pylori* a los receptores de glicolípidos de membrana, lo que da lugar a una competencia por el receptor que impide la colonización por la bacteria.

Alergia

Las dos décadas pasadas, la incidencia de enfermedades alérgicas ha aumentado en países industrializados, por lo que se están ensayando nuevas alternativas terapéuticas. Los alimentos probióticos pueden ser útiles a la hora de generar cambios en las reacciones alérgicas. Los futuros indican que los probióticos pueden modificar la respuesta inflamatoria más allá del entorno intestinal. Quizás el campo con más posibilidades después del digestivo sea en la modulación del sistema inmune. *Lactobacillus GG* aumenta la respuesta de anticuerpos contra la infección y vacuna del rotavirus. Este mismo microorganismo ha demostrado disminuir la incidencia de infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística en relación con un grupo tratado con un placebo.

Estudios recientes finlandeses han demostrado que el *Lactobacillus GG* reduce la incidencia de alergias a las proteínas vacunas si se dan desde los primeros meses de vida y si tratamos a alérgicos a proteínas vacunas con esta cepa disminuye la frecuencia y severidad de los brotes eczematosos. El mecanismo de actuación todavía está por definir. Se sabe que los probióticos compiten con la flora saprofita por el mismo receptor epitelial por translocación. Otros modifican los th1 y th2 alterando la cascada de citocinas que estos producen. Algunos favorecen la tolerancia a los antígenos de las proteínas de la comida o alteran la secreción de mucina.

La administración de probióticos a la mujer embarazada pueden de forma indirecta causar beneficios a sus hijos y prevenir el desarrollo de dermatitis atópica.

Efectos secundarios

Los probióticos en general se consideran seguros. Gracias a diversos estudios epidemiológicos se ha visto que la incidencia de bacteriemia y sepsis es muy rara con el uso de *Lactobacillus*. Incluso algunos lactobacilos han sido utilizados en pacientes inmunodeprimidos. De todas formas cada cepa es distinta y ha de ser estudiada y aplicada individualmente.

Los agentes bioterapéuticos bacterianos deben ser resistentes a los antibióticos y, como consecuencia, existe la posibilidad de transferir la resistencia de éstos a algunos de los microorganismos que forman parte de la flora intestinal del huésped y a los patógenos. Este patrón de resistencia puede ser transferido de un huésped a otro.

Conclusiones

Los alimentos y los suplementos alimenticios enriquecidos con microorganismos forman parte de una reciente tendencia que impulsa a la comida saludable. Aunque en principio no existe nada en contra de esta tendencia "ecológica", se debe considerar que muchos de estos microorganismos no sobreviven al contacto con ácido, bilis y antibióticos y, si fueran resistentes a los antibióticos, su seguridad necesitaría ser evaluada seriamente por causa del peligro de transferir esta resistencia intrínseca a la microflora autóctona o patógenos. Una evaluación crítica de la eficacia de los agentes bioterapéuticos es un reto constante ya que muchos microorganismos diferentes han sido probados con diversas indicaciones, diseños de estudios, composición de medicamentos y en numerosas combinaciones. La eficacia de cada microorganismo debe demostrarse en estudios doble ciego, aleatorizados, bien diseñados. Las consideraciones sobre seguridad deben tomarse en cuenta al momento de introducir nuevas especies o cepas.

Bibliografía

- Vanderhoof J. Probiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2002; 109 (5): 956-8.
- Markowitz J. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Ped Clin North Am* 2002; 49 (1): 127-41.
- Vandenplas Y. Consensus of use of probiotics. *Rev Enf Inf Ped* 2002; 1 (60): 144-53.
- Goldin BR. Nutritional and metabolic roles of intestinal bacteria. *Modern Nutrition in Health and Disease*. ME Shils, JA Olson, M Shike (ed.) 1994. p. 569-80.
- Midtvedt T. Microbial functional activities. Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Hanson LA, Yolken RH (eds.). Nestlé Nutrition Workshop Series. Lippincott-Raven 1999; 42: 79-96.
- Gibson GR. Concept of balanced colonic microbiota, prebiotics, and synbiotics. Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Hanson LA, Yolken RH. (eds.). Nestlé Nutrition Workshop Series. Lippincott-Raven 1999; 42: 139-56.
- Canganella F. A microbiological investigation on probiotic pharmaceutical products used for human health. *Microbiol Res* 1997; 152: 171-9.
- Vandenplas Y. Bacteria and yeast in the treatment of acute and chronic infectious diarrhoea I. Bacteria. *Clin Microbiol Inf* 1999; 5: 299-307.
- Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E et al. Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 399-404.
- Guandalini S, Pensabene I, Zikri MA et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea. A multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 214-6.
- Guarino A, Canani NB, Spagnuolo MI et al. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 516-9.
- Saltzman JR, Russel RM, Golner B et al. A randomized trial of Lactobacillus acidophilus BG2FO4 to treat lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 140-6.
- Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B et al. In vitro anti-Helicobacter pylori activity of the probiotic strain Bacillus subtilis 3 is due to secretion antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45 (11): 3156-61.
- Mukai T, Asasaka T, Sato E et al. Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri. *FEMS immunology and Medical Microbiology* 2002; 32: 105-10.
- Shanahan F. Inflammatory Bowel Disease: Immunodiagnosics, Immunotherapeutics and Ecotherapeutics. *Gastroenterology* 2001; 120: 622-35.

Boletín de suscripción

Dirección de envío Nombre y Apellidos _____

 Dirección _____

 Teléfono _____ Población _____

 C.P. _____ Provincia _____ NIF _____

Suscríbame a:	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Extranjero
Revista Española de Pediatría (6 números/año)	60 €	100 €	50 €	110 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.



- Mediante talón nº que adjunto Transferencia a ERGON CREACION, S.A. BANCO BILBAO VIZCAYA. cc. 0182/5437/61/0010072818. Avda. de España, 22. 28220 Majadahonda A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros _____ Entidad _____ Nº Sucursal _____ D.C. _____

Calle _____ Población _____

D.P. _____ Provincia _____ C/C o Ahorro nº _____

Nombre del titular de la cuenta _____

Ruego a Uds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por **Ergon Creación, S.A.**

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:
ERGON CREACIÓN, S.A.
C/ Arboleda, 1
28220 MAJADAHONDA (Madrid)
Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37 de de
2003

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2003

Responsable de suscripciones
MADRID, de de 2003