

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Sumario

- PUESTA AL DÍA
- 177 Necesidad emergente de las unidades de salud medioambiental pediátricas
J.A. Ortega García, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián
- ORIGINALES
- 181 Correlación electroclínica diagnóstica y terapéutica con metilfenidato de acción inmediata en TDAH
J.R. Valdizán Usón
- 188 Características epidemiológicas de los traumatismos del codo en la infancia
H.J. Aguado Hernández, P. González Herranz, J.A. López Mondéjar, S. Amaya Alarcón
- 194 Áreas temáticas de estudio y grupos de investigación en la Colaboración Cochrane Neonatal
J. González de Dios
- 211 Bronquiolitis aguda en pacientes hospitalizados
D. Canalejo González, M.E. García Rodríguez, V.M. Navas López, E. Sánchez Valderrábanos, M.T. Charlo Molina, M.T. Alonso Salas
- REVISIONES
- 217 Determinación de la edad en menores indocumentados
J. Lirio Casero, J. García Pérez, C. Juan Marco
- 225 Tabaquismo parental y cáncer pediátrico
J. Ferrís i Tortajada, J.A. Ortega García, J.A. López Andreu, O. Berbel Tornero, A. Marco Macián, J. Garcia i Castell
- 237 Consideraciones éticas sobre la circuncisión en España
M. Brusa
- COMUNICACIONES BREVES
- 243 Neurofibromatosis tipo 1: escoliosis distrófica y tumor paravertebral
A. Coca Pérez, J.J. Heredero, J. Burgos, A. Ferrero, J.M. Aparicio-Meix
- 246 Transposición penoescrotal en la infancia. Presentación de un caso
M. Toledo Lamelas, N. Lahaba Liqueí, G. Bauzá López, M. Vallés Gamboa
- 249 Segundo trasplante de precursores hematopoyéticos en un paciente con leucemia mieloide crónica
J. Úriz, N. Dedieu, M.S. Maldonado
- NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS
- 251 Polimorfismos genéticos y reflujo vesico-ureteral: ¿nuevos factores pronóstico en enfermedad renal?
R. Pardo de la Vega, S. Málaga Guerrero
- 258 AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS
- 260 CRÍTICA DE LIBROS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Mayo - Junio 2004

Volumen 60 - Número 3

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
Angel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez

José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martín Sánchez
José M^a Martín Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Angel 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
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Alberto Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

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

© 2004 ERGON

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

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
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 62 €; Instituciones: 103 €; Extranjero 113 €; MIR y estudiantes 52 €.

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

- 177 Necesidad emergente de las unidades de salud medioambiental pediátricas
J.A. Ortega García, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián

ORIGINALES

- 181 Correlación electroclínica diagnóstica y terapéutica con metilfenidato de acción inmediata en TDAH
J.R. Valdizán Usón
- 188 Características epidemiológicas de los traumatismos del codo en la infancia
H.J. Aguado Hernández, P. González Herranz, J.A. López Mondéjar, S. Amaya Alarcón
- 194 Áreas temáticas de estudio y grupos de investigación en la Colaboración Cochrane Neonatal
J. González de Dios
- 211 Bronquiolitis aguda en pacientes hospitalizados
D. Canalejo González, M.E. García Rodríguez, V.M. Navas López, E. Sánchez Valderrábanos, M.T. Charlo Molina, M.T. Alonso Salas

REVISIONES

- 217 Determinación de la edad en menores indocumentados
J. Lirio Casero, J. García Pérez, C. Juan Marco
- 225 Tabaquismo parental y cáncer pediátrico
J. Ferrís i Tortajada, J.A. Ortega García, J.A. López Andreu, O. Berbel Tornero, A. Marco Macián, J. Garcia i Castell
- 237 Consideraciones éticas sobre la circuncisión en España
M. Brusa

COMUNICACIONES BREVES

- 243 Neurofibromatosis tipo 1: escoliosis distrófica y tumor paravertebral
A. Coca Pérez, J.J. Heredero, J. Burgos, A. Ferrero, J.M. Aparicio-Meix
- 246 Transposición penoescrotal en la infancia. Presentación de un caso
M. Toledo Lamelas, N. Lababa Liqueí, G. Bauzá López, M. Vallés, Gamboa
- 249 Segundo trasplante de precursores hematopoyéticos en un paciente con leucemia mieloide crónica
J. Úriz, N. Dedieu, M.S. Maldonado

NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

- 251 Polimorfismos genéticos y reflujo vesico-ureteral: ¿nuevos factores pronóstico en enfermedad renal?
R. Pardo de la Vega, S. Málaga Guerrero

- 258 AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS

- 260 CRÍTICA DE LIBROS

Contents

UP-DATING

- 177 **Emergent need of the pediatric environmental health units**
J.A. Ortega García, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián

ORIGINAL ARTICLES

- 181 **Diagnostic and therapeutic electroclinical correlation with immediate action methylphenidate in ADHD**
J.R. Valdizán Usón
- 188 **Epidemiological characteristics of elbow traumatism in childhood**
H.J. Aguado Hernández, P. González Herranz, J.A. López Mondéjar, S. Amaya Alarcón
- 194 **Subject areas of study and clusters of investigation in the Neonatal Cochrane Collaboration**
J. González de Dios
- 211 **Acute bronchiolitis in hospitalized patients**
D. Canalejo González, M.E. García Rodríguez, V.M. Navas López, E. Sánchez Valderrábanos, M.T. Charlo Molina, M.T. Alonso Salas

REVIEWS

- 217 **Age determination in not-documented children**
J. Lirio Casero, J. García Pérez, C. Juan Marco
- 225 **Parental tobacco smoke and childhood cancer**
J. Ferrís i Tortajada, J.A. Ortega García, J.A. López Andreu, O. Berbel Tornero, A. Marco Macián, J. Garcia i Castell
- 237 **Ethical considerations on circumcision in Spain**
M. Brusa

SHORT COMMUNICATIONS

- 243 **Type I neurofibromatosis: dystrophic scoliosis and paravertebral tumor**
A. Coca Pérez, J.J. Heredero, J. Burgos, A. Ferrero, J.M. Aparicio-Meix
- 246 **Penoscrotal transposition in childhood: presentation of one case**
M. Toledo Lamelas, N. Lahaba Lique, G. Bauzá López, M. Vallés, Gamboa
- 249 **Second hematopoietic precursor transplant in a patient with chronic myeloid leukemia**
J. Úriz, N. Dedieu, M.S. Maldonado

DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC NOVELTIES

- 251 **Genetic polymorphisms and vesicoureteral reflux: new prognostic factors in renal disease?**
R. Pardo de la Vega, S. Málaga Guerrero

- 258 **MEETINGS CALENDAR AND CONGRESS**

- 260 **BOOKS**

Necesidad emergente de las unidades de salud medioambiental pediátricas

J.A. Ortega García, J. Ferrís i Tortajada, A. Marco Macián

Unidad de Salud Medio Ambiental Pediátrica. Pediatric Environmental Health Speciality Unit (PEHSU). Hospital Materno Infantil Universitario La Fe. Valencia

Más de 5 millones de niños entre 0 y 14 años mueren cada año por causas de enfermedades relacionadas con el entorno donde viven, estudian y juegan⁽¹⁾. Unos 100.000 compuestos químicos compiten para contaminar local y globalmente todos los ecosistemas naturales⁽²⁾. Más del 40% del total de enfermedades atribuidas a los factores de riesgo ambientales recaen en los menores de 5 años de edad^(1,3). La Organización Mundial de la Salud considera la salud medioambiental pediátrica como uno de los principales retos sanitarios del siglo XXI y estimula el desarrollo de estrategias que permitan abordar, divulgar y resolver los problemas de la salud ambiental pediátrica en unidades y centros de excelencia^(4,5). También la estrategia europea sobre Medio Ambiente y Salud recientemente publicada reconoce la infancia como especial foco de atención y establece plazos concretos para la creación de grupos de expertos y técnicos multidisciplinarios (incluida la sección pediátrica) para planificar y profundizar en aspectos de la salud ambiental pediátrica⁽⁶⁾. La cumbre ministerial de la Unión Europea, junio 2004, no es imparable a la necesidad de los tiempos y tratará con el lema el futuro de nuestros niños la relación infancia, salud y medio ambiente⁽⁷⁾.

Después de constituir en el año 2001 el 1^{er} Grupo de Trabajo de Salud Medioambiental Pediátrica del Estado Español

Palabras Clave: Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (Pediatric Environmental Health Speciality Unit).

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

REV ESP PEDIATR 2004;60(3):177-178

en el seno de la Sociedad Valenciana de Pediatría, queremos dar los pediatras un segundo paso dentro del Hospital Materno-Infantil Universitario La Fe de Valencia⁽⁸⁾. Siguiendo las directrices de la OMS, UNICEF, ONU, *European Environmental Agency*, *Environmental Protection Agency U.S.A* y de la *American Academy of Pediatrics*, vamos a iniciar el largo camino hacia la consolidación y reconocimiento de la Salud Medioambiental Pediátrica como una nueva, emergente y necesaria subespecialidad, dentro de la Pediatría⁽⁹⁾.

En la *Pediatric Environmental Health Speciality Unit Valencia (PEHSU-VALENCIA)*, (<http://www.pehsu.org>) nuestros objetivos generales se resumen en:

1. Dotar a los futuros pediatras de una sólida formación para la asistencia comunitaria e individualizada sobre los factores medioambientales que afectan a la salud de nuestros niños, familiarizando a los pediatras con los problemas de la salud medioambiental.

2. Enseñar a los pediatras sobre las muchas interacciones –físicas, químicas, biológicas, sociales y culturales– que ocurren entre los niños y el medio ambiente.

3. Aumentar en cantidad y calidad en la formación, asistencia e investigación de la salud medioambiental pediátrica.

4. Crear pediatras expertos y líderes en esta disciplina emergente.

Mientras que en ámbitos extrapediátricos se está debatiendo el futuro de la salud medioambiental pediátrica en Europa y son muchos los actores que toman posición en el escenario (desde químicos, biólogos, epidemiólogos, periodistas, técnicos en salud medioambiental, físicos, médicos generalistas...), lamentablemente la inmensa mayoría de la pediatría española permanece ajena a estos movimientos. Desde nuestra modesta experiencia, ofrecemos nuestro apoyo, ilusión y conocimiento a todos los pediatras que estén interesados en desarrollar e implementar las Unidades de Salud Medioambiental Pediátrica en sus ámbitos de actuación. Para ello, nos place el poder compartir los principios, contenidos y planes de la *Pediatric Environmental Health*

Speciality Unit Valencia con los queridos lectores de Revista Española de Pediatría.

La situación no deja de ser delicada y triste, por la miopía y falta de visión futura de la mayoría de los principales dirigentes de la pediatría española. Los pediatras tenemos el deber irrenunciable y el compromiso firme de tutelar, vigilar y cuidar la salud de uno de los segmentos poblacionales más vulnerables de toda la sociedad ante las agresiones medioambientales. Por todo ello, debemos implicarnos con mayor entrega, énfasis y entusiasmo, en la defensa indisoluble de la salud infantil y de la protección de un medioambiente saludable⁽¹⁰⁾. A pesar de ser un campo multidisciplinar dentro del sector biosanitario, los pediatras ocupamos un lugar estratégico y privilegiado para vertebrar y liderar las Unidades de Salud Medioambiental Pediátrica.

Es necesario un despertar de los pediatras en este campo. Son nuevos retos y oportunidades para la pediatría, son muchas ilusiones, actividades de salud infantil, horas de esfuerzo, puestos de trabajo..., en definitiva, es la respuesta que tenemos que dar a los miles de niños amenazados ambientalmente que en nuestro país nos están mirando y señalando con el dedo. ¿Dónde están los pediatras?

La Organización Mundial de la Salud nos reclama la necesidad de crear una alianza global capaz de provocar ambientes saludables para los niños⁽¹¹⁾ y, en esta línea, las Unidades de Salud Ambiental Pediátrica constituyen una auténtica necesidad “emergente y urgente”⁽¹²⁾. Cuando miles de niños están expuestos a diario a multitud de tóxicos, la reflexión como pediatras es sencilla: si nosotros no, ¿quién?; y, si ahora no, ¿cuándo?

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations Reports. Children in the New Millenium: Environmental Impact on Health. Geneve, CH, UN Publications; 2002.
2. US Environmental Protection Agency: Chemicals-in-Commerce Information System. Chemical Update System Database, 1998.
3. United Nations Report. The State of the World's Children 2002 Leadership. Geneve, CH, UN Publications; 2002.
4. Tamburlini G, von Ehrenstein OS, Bertollini R, eds. Children's Health and Environment: A review of evidence. World Health Organization. Regional Office for Europe. Copenhagen, DK; 2002.
5. Etzel RA, Balk SJ, eds. Handbook of Pediatric Environmental Health. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Elk Grove Village, ILL: AAP Publ; 1999.
6. Estrategia europea de medio ambiente y salud. Comunicación de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo y al Comité Económico y Social Europeo. Bruselas, 11-6-2003. Disponible on-line: http://europa.eu.int/eur-lex/es/com/cnc/2003/com2003_0338es01.pdf. Acceso, 21 de enero de 2004.
7. 4th Ministerial Conference on Environment and Health: “The Future of Our Children”. WHO Regional Office for Europe. June 23-25, 2004. Budapest, Hungary. Disponible on-line: <http://www.euro.who.int/budapest2004>. Acceso 21 de enero de 2004.
8. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA. Carta al Director. Rev Esp Pediatr 2001; 57: 546-7.
9. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, López Andreu JA, Ortí Martín A, Aliaga Vera J, García i Castell J, et al. Salud Medioambiental Pediátrica: un nuevo reto profesional. Rev Esp Pediatr 2002; 58: 304-14.
10. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA, García i Castell J, García i Domínguez F, Berbel Tornero O, et al. El pediatra ante el desarrollo sostenible y el cambio climático Global. Rev Esp Pediatr 2001; 57: 287-98.
11. Healthy Environments for Children Alliance. World Health Organization. <http://www.who.int/heca/en/>. Acceso, 21 de enero de 2004.
12. Landrigan PJ. Children's Environmental Health. Lesson from the Past and Prospects for the Future. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 1319-30.

Correlación electroclínica diagnóstica y terapéutica con metilfenidato de acción inmediata en TDAH

J.R. Valdizán Usón

Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

Introducción. El trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) origina dificultades en el aprendizaje, las actividades lúdicas y con el entorno social, pudiéndose agudizar en ambientes desestructurados. Existe un claro predominio de los varones y las posibilidades de herencia son de un 57%, desconociéndose sus causas bioquímicas.

Objetivos. 1. Crear la correlación entre pruebas neurofisiológicas como la cartografía cerebral (CC) y el polisomnograma nocturno (PSGn) con los síntomas del TDAH. 2. Valorar la respuesta al metilfenidato (MPH) de liberación inmediata.

Pacientes y métodos. Se estudian 170 niños y niñas, libres de otras patologías, con un predominio de 5 a 1 por parte de los varones y edades medias de unos 8 años a los cuales se les realiza historia clínica, hemograma y bioquímica general, hormonas tiroideas y nivel de cortisol, así como CC-EEGc. Además, a 46 niños se les practicó polisomnograma nocturno (PSGn).

Resultados. Una tercera parte de los niños presentaban patologías asociadas, como rinitis alérgica, asma, alergias y dermatitis sin diferencias de sexos. El 16,7% tenían descargas paroxísticas en el PSGn. Las respuestas de familias y profesores al cuestionario eran concordantes. Del EEGc se valora el cociente theta/alfa, que muestra una dominancia generalizada de la banda theta no correlativa con la edad de grado medio en el 49,4% y leve en el 5,9. Tras el tratamiento durante un año, hay una mejoría global y no focal de la actividad, la dominancia leve sube al 58,2% y las otras dos bajan el 2,4%. El resto de los trazados son inespecíficos. A su

vez, hay una buena evolución clínica en el 78,2% de los casos, con un 19,5% de complicaciones moderadas resueltas con la disminución de dosis del fármaco o su retirada.

Conclusiones. 1. El subgrupo TDA es más probable que se mantenga en la edad adulta y, aunque minoritarios, se le asocien trastornos inmunológicos y/o paroxismos epileptiformes. 2. El efecto al MPH puede ser objetivado mediante registros seriados de la actividad bioeléctrica cortical digitalizada, con evolución sincrónica a la respuesta clínica.

Con estos parámetros, las dosis de MPH de liberación inmediata (Rubifen®) que se administraron fueron entre 10 a 40 mg, repartidas en el desayuno y la comida, según necesidad clínica. Dentro de la metodología se tuvo en cuenta la necesidad de ajuste fino de la dosis por la propia inmadurez fisiológica del tracto digestivo infantil, con alta variabilidad en la absorción y por los síntomas que eran más o menos predominantes a lo largo del día; ello permitió controlar la relación dosis / horarios de las comidas, para evitar la posible inapetencia y, al mismo tiempo, salvar el riesgo de insomnio de inicio, que condicionaría el comportamiento diurno y la respuesta cortical.

Palabras Clave: TDAH; Síntomas inmunológicos; Electroencefalograma cuantificado; Cartografía cerebral; Polisomnograma; Metilfenidato; Rubifen®.

ABSTRACT

Introduction. Attention Deficit Disorder with or without hyperkinesia (ADDH) causes difficulties in learning, playing activities and social setting and can worsen in destructured settings. There is a clear predominance of males, the possibilities of inheritance are 57% and its biochemical causes are unknown.

Objectives. 1. Create the correlation between neurophysiological tests such as brain mapping (BM) and nocturnal polysomnography (nPSG) with the ADDH symptoms

Correspondencia: Jose Ramón Valdizán Usón. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo de Isabel La Católica, 1. 50009 Zaragoza
Recibido: Marzo 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(3):181-187

and 2. evaluate the response to immediate release methylphenidate (MPH).

Patients and methods. A total of 170 boys and girls, free of other diseases were studied. There was a predominance of 5 to 1 for the males and mean ages of 8 years. A clinical history, complete blood test and general biochemistry, thyroid hormones and cortisol levels as well as BM-qEEG were performed. In addition, nocturnal polysomnography (nPSG) was performed in 46 children.

Results. One third of the children had associated diseases, such as allergic rhinitis, asthma, allergies and dermatitis, without gender differences. A total of 16.7% had paroxysmal discharge in the nPSG. The family and professor responses to the questionnaire agreed. The theta/alpha quotient was evaluated in the qEEG and showed a generalized dominance of the theta band that was not correlative with middle school age in 49.4% and was mild in 5.9%. After one year of treatment, there was a global and non-focal improvement of activity, mild dominance rose to 58.2% and the middle and severe dominance lowered to 2.4%. The rest of the traces are non-specific. There was also good clinical evolution in 78.2% of the cases, with 19.5% of moderate complications resolved with the decrease of the drug dose or its withdrawal. **Conclusions.** 1. It is more likely that the ADD subgroup continues in the adult age and, although as a minority, immunological disorders and/or epileptiform paroxysms are associated. 2. The effect of MPH may be observed by seriated recording of digitalized cortical bioelectrical activity, with synchronic course to the clinical response.

With these parameters, the doses of immediate release methylphenidate (MPH) (Rubifen®) that were administered were between 10 to 40 mg, divided between breakfast and lunch, according to clinical need. Within the methodology, the need for fine adjustment of the dose was taken into account due to the physiological immaturity of the child's digestive tract, with high variability in its absorption and because of the symptoms that were more or less predominant during the day. This made it possible to control the dose/schedule relationship of the meals, to avoid the possible loss of appetite and, at the same time, overcome the risk of insomnia of sleep initiation, which would condition the daytime behavior and cortical response.

Key Words: ADHD; Immunological symptoms; Quantified electroencephalography; Brain mapping; Polysomnography; Methylphenidate; Rubifen®.

INTRODUCCIÓN

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se caracteriza por:

1. Síntomas principales:

– *Falta de atención*⁽¹⁾, dificultad para concentrarse en una única tarea con la atención selectiva conservada que permite prestar atención sin esfuerzo a tareas atractivas, pero fracasando ante trabajos en que se necesite un nivel de esfuerzo continuado y sistemático. Ello les origina un rendimiento variable y dificultades en la comprensión lectora.

– *Hiperactividad*, incapacidad para mantener una actividad motora y control del lenguaje correctos para las circunstancias.

– *Impulsividad*, reacciones demasiado inmediatas por fallo del sistema inhibitorio que impide guardar un orden.

– *Personalidad inestable*, fáciles de manipular, inestables emocionalmente, ansiosas, inseguras y con cambios de carácter sin alteraciones severas. En situaciones desestructuradas pueden llegar a tener o crear problemas con el entorno social.

En general, se puede señalar que las personas con TDAH tienen dificultad para el control de impulsos que genera limitaciones en las funciones ejecutivas tales como la memoria de trabajo, el desarrollo del lenguaje interno, el control de emociones y la habilidad para resolver situaciones complejas⁽²⁾.

En esta discapacidad, para integrarse en un contexto la persona con TDAH puede presentar una serie de efectos negativos para ellos como el retraso en el aprendizaje escolar, la desorganización en las tareas por etapas, la inestabilidad en las relaciones sociales y la baja autoestima⁽³⁾.

El electroencefalograma cuantificado (EEGc) permite descomponer en bandas de frecuencias la actividad bioeléctrica cerebral analógica, digitalizarla y compararla con valores normales de referencia; su representación gráfica mediante sistemas de interpolación es la cartografía cerebral (CC) y hace años se evaluó su evidencia científica para distintos cuadros neurológicos^(4,5).

Es clásico el tratamiento con metilfenidato (MPH) de liberación inmediata como medicación de elección para los trastornos de atención tanto en niños, adolescentes y adultos en el TDAH^(6,7) y no existe, salvo la respuesta clínica, prueba diagnóstica que facilite su seguimiento y valoración.

2. El *objetivo* del trabajo es valorar la respuesta del metilfenidato de liberación inmediata con un ajuste fino de dosis mediante la combinación de los datos clínicos basados en el DSM-IV y la cartografía cerebral y el electroencefalograma cuantificado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se presenta una serie de 170 niños de ambos sexos, atendidos en primera consulta entre los años 1998 y 2002, 121 niños y 27 niñas. Con edades medias y desviaciones estándar (DE) de $8,67 \pm 2,79$ para los primeros y de $8,19 \pm 2,29$ en las niñas. La exploración neurológica fue normal y sin crisis convulsivas, hipoacusia o ambliopía.

A todos ellos se les realiza historia clínica con exploración neurológica y se entregan por separado cuestionarios

de desatención e hiperactividad según DSM-IV⁽¹⁾ para las familias y los colegios y como pruebas diagnósticas se piden cartografía cerebral (CC) o EEG cuantificado (EEGc), hemograma, bioquímica general, hormonas tiroideas y nivel de cortisol en plasma. A 46 de ellos se les realizó polisomnograma nocturno (PSGn); de ellos hay 26 niños tipo predominio con déficit de atención, 4 son hiperactivos-impulsivos y 18 niños del tipo combinado (déficit de atención e hiperactividad). En segunda consulta se evaluaron las respuestas cumplimentadas, los resultados de las pruebas complementarias y se decidía si se daba tratamiento farmacológico con metilfenidato (MPH).

Se descartaron aquellos casos que llevaban asociados entidades tales como síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos del espectro autista, dislexia, disfasia, epilepsia sobre todo en las ausencias simples, el retraso mental y el trastorno obsesivo-compulsivo.

Se informó a las familias de que el TDAH no se causaba por demasiada televisión, alergias a comidas, exceso de azúcar, un hogar desagradable o por escuelas sin recursos.

La valoración clínica de la respuesta al tratamiento se basó en la concordancia de respuestas familia-colegio clasificadas en:

1. Abandono, cuando por razones no clínicas la familia decide no continuar en la consulta.
2. Alta en la consulta.
3. Buena, el niño presta más atención con mejoría escolar.
4. Muy buena, normalización.
5. Desconocida, no constan datos en la historia.
6. Mala, sin respuesta positiva al tratamiento.
7. Dudosa, sin consenso entre familia y colegio.

El electroencefalograma cuantificado (EEGc), con el niño en reposo y ojos cerrados, se realizó con un aparato Grass modelo 8 Plus EEG/Polysomnograph de 18 canales (16 para EEG según sistema 10/20 y 2 para movimientos oculares) acoplado al programa Rhythm de análisis digital de la señal analógica del EEG, con filtros de 0,18 Hz para bajas frecuencias y 35 Hz para altas frecuencias. Sensibilidad de siete microvoltios por milímetro y la frecuencia de muestreo es de 128 Hz. Cada segmento elegido para el análisis comprende una longitud de al menos cuatro segundos libres de artefactos. El espectro de frecuencias se clasificó según las bandas delta, theta, alfa y beta y el cociente theta/alfa de la amplitud relativa de cada una de ellas.

La cartografía cerebral (CC) se caracteriza por: ser una representación gráfica del EEG cuantificado e imágenes de las cuatro bandas de frecuencia y según los valores absolutos y relativos o de distribución normal que posee para el TDAH, un grado de evidencia de clase II (estudios bien diseñados) y un tipo de recomendación B⁽⁸⁾. La cartografía cerebral se realizó en un aparato Track Walker versión 2.0 con 32 canales con sensibilidad y filtros iguales a los em-

pleados en el EEG cuantificado. El equipo comparaba automáticamente las respuestas obtenidas de las amplitudes relativas con la base de datos de grupo control y posteriormente las normalizaba con una $p < 0,05$.

Los EEGs cuantificados y las cartografías cerebrales se clasificaron según el ritmo dominante, denominando disfunción al dominio anormal de la banda theta, en:

- Severa
- De grado medio
- De grado leve
- Localizada en una zona cortical (p. ej., frontal)
- Lentificación cortical no theta sin valor clínico
- Inestabilidad de ritmos corticales
- Brotes lentos no epileptiformes
- Normal

Se repiten cada seis meses y para el presente estudio se valora la actividad cortical obtenida a los doce meses de la primera exploración. El tratamiento se retiraba veinticuatro horas antes de la misma.

El polisomnograma que permite evaluar la arquitectura y estabilidad del sueño descarta la existencia de actividad paroxística y alteraciones en la arquitectura del sueño.

Se utilizó un electroencefalógrafo GRASS modelo 8 Plus EEG/Polysomnograph 21 canales, usando 13 canales (8 de EEG, 2 EOG y poligrafía: ECG y EMG) y un electroencefalógrafo Medelec modelo 1 A 94 de 14 canales. No se empleó ningún tipo de medicación para inducir el sueño. El estudio de sueño se iniciaba a las 22 horas y el registro se interrumpía a las 7 horas. El tiempo total de registro en la mayoría de los casos es de 6 horas o superior, salvo en algunos casos. Todos los registros tienen 2 ciclos completos de sueño nocturno. Las impedancias de todos los electrodos estaban por debajo de 5 kilohms. La constante de tiempo para los canales de EEG y el EOG fue de 0,3 s y del EMG de 0,1 s. La velocidad del papel para el registro fue de 15 mm/s. Las variables evaluadas son la eficiencia de sueño, tiempo total de registro, latencia de sueño, número de despertares, tiempo total de sueño y eficiencia, duración de cada fase y latencia del sueño REM⁽⁹⁾.

Metodología para tratar con metilfenidato de acción inmediata⁽¹⁰⁾

Los requisitos para el tratamiento fueron: a) presentar seis o más puntos en desatención; b) cociente theta /alfa con valores superiores a 1 en el EEG cuantificado o predominio theta en la cartografía cerebral; c) repercusión escolar o ambiental. Con estos parámetros las dosis fueron entre 10 a 40 mg, repartidas en el desayuno y la comida, según necesidad clínica. Dentro de la metodología se tuvo en cuenta la necesidad de ajuste fino de la dosis por la propia inmadurez fisiológica del tracto digestivo infantil, con alta variabilidad en la absorción y por los síntomas que eran más o menos predominantes a lo largo del día; ello permitió con-

trolar la relación dosis / horarios de las comidas, para evitar la posible inapetencia y, al mismo tiempo, salvar el riesgo de insomnio de inicio, que condicionaría el comportamiento diurno y la respuesta cortical.

Información dada a las familias sobre opiniones no demostradas acerca del metilfenidato⁽¹¹⁾

1. *Los estimulantes llevan a la adicción más adelante en la vida.* No se ha demostrado, ya que el metilfenidato ayuda a muchos niños a concentrarse y mejorar en el colegio y en el juego, al evitar experiencias negativas. Sirve para prevenir adicciones y otros problemas emocionales.

2. *Responder bien al metilfenidato prueba que una persona tiene TDAH.* Aunque permite concentrarse a muchas personas y prestar mejor atención, tengan o no TDAH en los primeros períodos de su ingesta, la mejoría crónica sólo es más evidenciable en personas con TDAH.

3. *La medicación se debe dejar cuando el niño llega a la adolescencia.* No es así. Un 80% de aquellos que necesitan medicación durante la niñez, también la necesitan cuando llegan a la adolescencia. El 50% la necesitan en la edad adulta.

Información dada sobre los tratamientos controvertidos que se desaconsejan durante la medicación y no se han probado científicamente⁽¹¹⁾

Dietas restringidas, megavitaminas, ajuste quiropráctico, adiestramiento visual y gafas de color especial.

Información sobre las normas en el diagnóstico y tratamiento

A todos los familiares se les indicó que las pruebas eran:

1. Inocuas e indoloras y no originaban ningún riesgo para el niño.

2. Necesitaba de su colaboración.

Para el tratamiento farmacológico se les informó del tipo de fármaco, dosis, efectos deseados y posibles efectos negativos. También se les instruía de cómo actuar en casos de cualquier tipo de intolerancia.

Análisis estadístico

Se utilizó el t-test para comparar medias de: edades, valores del cociente theta/alfa del EEG cuantificado y cartografía cerebral y de las variables descritas del sueño. Y del Chi cuadrado para evaluar la asociación entre tratamiento y evolución con un $p < 0,05$.

RESULTADOS

Existe un marcado predominio de los niños, cinco por cada niña, sin diferencias significativas en las edades de ambos grupos, como ya se ha señalado en otros estudios⁽¹²⁾.

En cuanto a la presencia de otros síntomas no cognitivos ni conductuales, como alergias, asma, rinitis alérgica y dermatitis con un fondo inmunológico, aparecen en un

TABLA 1. Cocientes de las medias de las respuestas de las familias y colegios del cuestionario según DSM-IV para la desatención (DA), hiperactividad (H) e impulsividad (I).

Cociente	Media	Desviación estándar	Coefficiente de variación
DA Familia/DA Colegio	1,2	0,9	92,8%
H Familia/H Colegio	1,3	1,1	113,6%
I Familia/I Colegio	1,1	0,7	74,2%

33,3% de los casos y, de ellos, el 17,85% en niños y 14,28% en niñas, no existiendo diferencias significativas entre ellos. Dentro de este grupo con síntomas acompañantes, se reparten a partes iguales los casos TDA y TDAH.

Ningún niño mostró alteraciones hematológicas, ni bioquímicas, ni del cortisol o de las hormonas tiroideas, por lo que se descartó la presencia de anemia o hipertiroidismo.

En el registro del sueño nocturno se han observado paroxismos de tipo epileptiforme en un 16,7% de los niños, sin predominio de una zona cortical, que presentan síntomas de TDAH, más frecuente en el subtipo con déficit de atención en 26 niños (54,2%); en el TDAH tipo predominio hiperactivo fueron 4 (8,3%) y 18 en el TDAH tipo combinado (37,5%). La arquitectura de sueño de niños con TDAH presenta un aumento de los porcentajes de la fase III del sueño y del sueño lento y una disminución en el porcentaje de sueño REM⁽⁹⁾.

Las medias, desviación estándar (DE) y coeficiente de variación del cociente obtenido entre las respuestas a los cuestionarios DSM-IV entre familias y colegios para los tres parámetros, desatención, hiperactividad e impulsividad se observan en la tabla 1, donde las medias son próximas a 1 con ligero predominio no significativo de las familias en dar más puntuaciones afirmativas, mientras que la mayor dispersión está en el grupo de hiperactividad, posiblemente por la distinta valoración del comportamiento infantil en el aula y en casa.

El efecto del tratamiento sobre la CC-EEGc se muestra en la tabla 2. Del EEGc se valora el cociente theta/alfa⁽¹³⁾, que muestra en la primera columna una dominancia generalizada theta de grados media y severa no correlativa para la edad en el 49,4% y leve en el 5,9%. Tras el tratamiento durante un año, en la segunda columna se observa que la dominancia leve es del 58,2% y la media y severa, del 2,4%. El resto de los trazados son inespecíficos. En la figura 1 se observa un significativo predominio de la disfunción de grado medio por ese predominio theta en el primer registro previo a la medicación, que disminuye con tratamiento crónico a los 12 meses, mientras que la disfunción leve es la actividad predominante en el segundo estudio (Tabla 3).

TABLA 2. Predominio significativo de la disfunción de grado medio* en la primera cartografía-EEG cuantificado (CC-EEGc) frente a la segunda CC-EEGc con tratamiento e incremento significativo de la disfunción de grado leve** y sin variaciones significativas entre los restantes registros.

Tipo	Primera CC-EEGc		Segunda CC-EEGc (doce meses después)	
	nº	%	nº	%
Brotos delta	1	0,6	0	-
Disfunción frontal	6	3,5	3	1,8
Disfunción leve	10	5,9**	99	58,2**
Disfunción media	83	48,8*	4	2,4*
Disfunción severa	1	0,6	0	-
Inestabilidad	24	14,1	20	11,8
Lentificación inespecífica	27	15,9	26	15,3
No se realiza	2	1,2	-	-
Normal	16	9,4	18	10,5
Total	170	100		

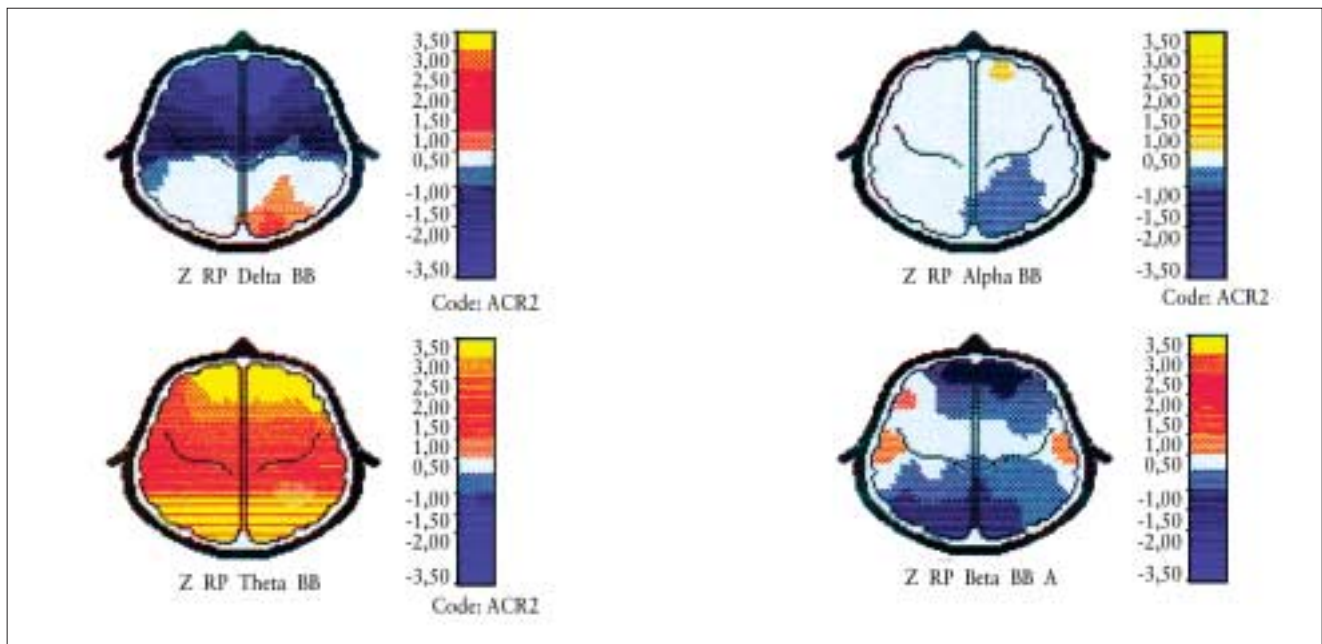


FIGURA 1. Gran promedio de las cartografías cerebrales de TDAH con predominio de la banda theta para edades de 8-10 años.

Entre las respuestas clínicas (Tabla 4), el parámetro de buena evolución coincide con 103 casos y con muy buena en 10, dando un total de 113 y representando el 78,2% de porcentaje favorable con este tratamiento; es decir, están más atentos a las instrucciones escolares y familiares. El test del Chi cuadrado demuestra la relación significativa entre la evolución y el metilfenidato (MPH).

Por otro lado, no hay complicaciones al metilfenidato a dosis habituales en un 80,1%, mientras que en los efectos secundarios destacan el insomnio de inicio (7,0%) e ina-

petencia (5,1%), resueltos con la disminución de dosis del fármaco o su retirada (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Para el TDAH se acepta una prevalencia entre el 3 y el 5% de la población escolar⁽¹⁾, siendo más frecuente en varones, con una prevalencia del 80% en adolescentes, y se mantiene en la edad adulta en un 50% de los casos.

Posiblemente sea un cuadro en que las bases funcionales del trastorno en ambos sexos son semejantes, al no exis-

TABLA 3. Cociente theta/alfa del EEG cuantificado de un niño de diez años antes y con tratamiento de metilfenidato. A dicha edad este cociente debe presentar valores inferiores a uno.

Electrodo	Antes del tratamiento	Con tratamiento
F7	1,66	1,44
F8	1,61	1,38
T3	1,37	1,20
T4	1,65	1,36
T5	1,70	1,09
T6	2,06	1,51
Fp1	1,70	1,58
Fp2	1,71	1,51
F3	1,71	1,31
F4	1,83	1,40
C3	1,84	0,94
C4	1,92	1,04
P3	1,44	1,17
P4	1,25	1,12
O1	1,82	1,00
O2	1,44	1,11

TABLA 4. Evolución clínica tras el tratamiento con metilfenidato.

Evolución	Nº	%
Abandono	5	2,9
Alta	3	1,8
Buena	103	60,6
Muy buena	10	5,9
Desconocido	10	5,9
Mala	9	5,3
Regular	30	17,6
Total	170	100,0

Test de Chi cuadrado entre evolución y metilfenidato
Valores: 38,360; GL: 12; Sig. (dos colas) 0,000

tir diferencias significativas entre las edades de comienzo, aunque los niños posean una mayor predisposición genética, en la que la carga hereditaria general es de un 57% e incrementada si se mantiene en la edad adulta. En este punto, se debe recordar que también puedan existir otras causas que originen el trastorno, como enfermedades médicas o ca-

TABLA 5. Complicaciones con metilfenidato en dosis terapéuticas, donde destacan la inapetencia y el insomnio de inicio, mientras que un 80,5% no muestran alteraciones.

	Nº	%
Abdominalgia	1	0,6
Inapetencia	9	5,1
Insomnio de inicio	11	7,0
Cefalea	2	1,2
Desatención	1	0,6
Dudoso	1	0,6
Irritabilidad	4	2,6
Tics	1	0,6
Vómitos	2	1,2
Sin complicaciones	125	80,5
Total	155	00,0

rencias alimentarias o afectivas que indican la existencia de un TDAH secundario.

La existencia de un tercio de casos con otros síntomas médicos sin predominio de sexos y siempre con el TDA debería plantear la posibilidad de que sean intrínsecas al cuadro o simples epifenómenos.

Las modificaciones en la arquitectura del sueño, aunque significativas, no son suficientes como para señalar que este cuadro se asocia a una alteración cualitativa del sueño. Otro aspecto es la presencia de los signos epileptiformes y que predominan en el cuadro TDA, posiblemente asociado a trastornos del lenguaje, comportamiento y aprendizaje. Estudios posteriores deberían revisar las bases por las cuales el *trastorno por déficit de atención* (TDA) se asocia a síntomas inmunológicos y/o paroxismos epileptiformes, y que un alto porcentaje se mantiene en la edad adulta.

El metilfenidato de acción inmediata, primer fármaco de elección en el TDAH⁽¹⁴⁾ es un psicoestimulante que incrementa la acción sináptica de los neurotransmisores tipo catecolaminas, dopamina y norepinefrina, cuya buena respuesta clínica y en los registros EEGc y CC muestran un paralelismo clínico-bioeléctrico semejante a los obtenidos en otros estudios⁽¹⁵⁾. Este hecho indica que el MPH, además de mejorar la capacidad y calidad de la atención para el trabajo sostenido, conlleva un incremento de la alerta cortical por disminución de la banda theta e incremento de la banda alfa. Dentro de esta mejoría clínica, se ha señalado en adultos un refuerzo de la capacidad de inhibición anteriormente alterada por disfunción de zonas frontales⁽¹⁶⁾ y que el ritmo theta puede estar asociado a una disfunción frontal⁽¹⁷⁾. Pero en nuestro trabajo no hemos encontrado que la reducción theta sea progresiva por zonas; más bien es general en todo el córtex por una acción generalizada. En este punto debe-

mos recordar que el circuito del ritmo theta se origina en el troncoencéfalo, como un impulso neuronal no rítmico. En el *septum* se convierte en brotes rítmicos de frecuencia theta y en el hipocampo hace una conexión al córtex en la mayoría de los casos hacia el lóbulo prefrontal, algo menos al lóbulo temporal y al sistema límbico y, en menor medida, al resto del cerebro, aunque esta vía se bloquea cuando el ritmo theta es generado por el mismo córtex⁽¹⁸⁾ y plantea la posibilidad de que la acción del MPH no sea tanto en un área cortical como sobre estructuras que poseen influencia sobre todo el córtex cerebral. Esta relación ritmo theta infantil con efectos clínicos sobre la atención está sin aclarar y anima a plantear estudios posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. DSM-IV TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, texto revisado. Barcelona: Masson 2003.
2. Barkley RA, Murphy K, Bauermeister JJ. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad: un manual de trabajo clínico. New York: Guilford Press; 1998.
3. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, et al. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1495-503.
4. Chabot RJ, di Michele F, Pritchep L, John ER. The clinical role of computerized EEG in the evaluation and treatment of learning and attention disorders in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13 : 171-86.
5. Valdizán JR, Navascués MA, Sebastián MV. Cartografía cerebral y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2001; 32: 127-32.
6. Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. Attention deficit disorder with and without hyperactivity: clinical response to three dose levels of methylphenidate. *Pediatrics* 1991; 87: 519-31.
7. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 : 24-9.
8. Nuwer N. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology* 1997; 49: 277-92.
9. Bernal-Lafuente M, Valdizán JR, García-Campayo J. Estudio polisomnográfico nocturno en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol* 2004 ; 38 (Suppl 1): 103-10.
10. Bowen J, Fenton T, Rappaport L. Stimulant medication and attention deficit-hyperactivity disorder. The child's perspective. *Am J Dis Child* 1991; 145: 291-5.
11. NIMH (National Institute Mental Health). Attention Deficit Hyperactivity Disorder. htm. Revisión: 20 febrero 2004.
12. Menéndez I. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad: clínica y diagnóstico. *Revista de Psiquiatría y Psicología del Niño y Adolescente* 2001; 4: 92-102.
13. Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention- deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 171-83.
14. Greenhill L, Beyer DH, Finkleson J, Shaffer D, Biederman J, Conners CK, et al. Guidelines and algorithms for the use of methylphenidate in children with Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. *J Atten Disord* 2002; 6 (Suppl 1): S89-100.
15. Clarke AR, Barry RJ, Bond D, McCarthy R, Selikowitz M. Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 164: 277-84.
16. Aron AR, Dowson JH, Sahakian BJ, Robbins TW. Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1465-8.
17. Matsuoka S. Theta Rhythms: States of Consciousness. *Brain Topography* 1990; 3: 203-7.
18. Good B. The Theta Rhythm 1997. <http://www.hannibalstudios.com/Outback/theta.html>. Revisión: 20 febrero 2004.

Características epidemiológicas de los traumatismos del codo en la infancia

H.J. Aguado Hernández¹, P. González Herranz², J.A. López Mondéjar¹, S. Amaya Alarcón¹

¹Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Servicio de Ortopedia Infantil. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ²Sección de Ortopedia Infantil. Hospital Juan Canalejo. La Coruña

RESUMEN

Las fracturas del codo en la infancia son lesiones frecuentes, difíciles de diagnosticar por la inmadurez del esqueleto, y que en ocasiones asocian lesiones neurovasculares; su tratamiento y seguimiento es complejo. Realizamos una revisión retrospectiva de todos los pacientes menores de 16 años que fueron ingresados para tratamiento de fracturas en el codo, realizando un estudio epidemiológico de estas fracturas en nuestra población. Estudiamos las complicaciones asociadas, incluidas las neurovasculares, y valoramos las secuelas. Nuestro objetivo es orientar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento ante un niño con un traumatismo en el codo.

En 414 casos de fracturas del codo, la lesión más frecuente es la fractura supracondílea, seguida de la fractura arrancamiento de la epitroclea. La fractura supracondílea es también la que más complicaciones asocia, incluidas las neurovasculares. El nervio cubital es el que más veces está afectado, y la fractura supracondílea es la causa más frecuente. Las lesiones vasculares son menos frecuentes. Sólo se presentaron 4 casos de síndrome compartimental, y ningún caso de síndrome de Volkmann. La incidencia de secuelas, 1% en nuestra serie, es baja.

Concluimos que la fractura supracondílea es la más frecuente y también la más grave, por asociar más complicaciones. A pesar de la gravedad de las complicaciones, las secuelas finales son poco frecuentes. Es necesaria una

exploración neurológica al ingreso para el diagnóstico precoz de lesiones neurológicas.

Palabras Clave: Fractura codo infancia; Lesiones nerviosas; Lesiones vasculares; Epidemiología; Supracondílea.

ABSTRACT

Elbow fractures in children present a high incidence; their diagnosis is difficult because of the immature skeletal structures, and occasionally associate nerve and vascular injuries, being their treatment and follow up complex. A retrospective revision is made of all inpatient children less than 16 years of age, who needed treatment for elbow fractures, to develop an epidemiological study of these fractures in our population. Associated complications are studied, as well as nerve and vascular injuries, and sequels are evaluated. The objective of this study is to give clues for the diagnosis, treatment, and follow up when facing a child with an elbow trauma.

Of all 414 cases of elbow fractures, the most frequent injury is the supracondylar fracture, followed by the medial epicondyle fracture. Supracondylar fracture presents the highest incidence of associated complications, including neurovascular lesions. Ulnar nerve is the most injured nerve, being the supracondylar fracture the most frequent aetiology. Vascular lesions present a lower incidence. Only 4 compartmental syndromes were registered, but none Volkmann's syndrome. The incidence of sequels, 1% in this series, is low.

Conclusions withdrawn from this study are that the supracondylar fracture is the most frequent and also the most severe for the associated complications. Although complications can be serious, the incidence of final sequel is low. Neurological physical assessment is mandatory at the emergency room for an early nerve injury diagnose.

Key Words: Children elbow fractures; Nerve injuries; Vascular injuries; Epidemiology; Supracondylar.

Correspondencia: Héctor J. Aguado Hernández.
Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología.
Servicio de Ortopedia Infantil. Hospital Ramón y Cajal.
Crta. de Colmenar Viejo, km 9.100.
28034 Madrid
e-mail: hectorjaguado@hotmail.com
Recibido: Abril 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(3):188-193

INTRODUCCIÓN

Las fracturas en la infancia son siempre un reto, pero quizás las fracturas a nivel del codo sean las lesiones más complejas a las que nos vamos a enfrentar. Sir Robert Jones ya opinaba acerca de las fracturas del codo en los niños: "Las dificultades del médico para hacer un diagnóstico acertado; la facilidad para cometer errores en el pronóstico y tratamiento, y el temor a la limitación secundaria de la movilidad, hacen estas lesiones poco atractivas para concederles toda la importancia que, de otra forma, tendrían"⁽¹⁾.

Las lesiones traumáticas en el codo infantil son difíciles de diagnosticar por el número de centros de osificación⁽¹⁻³⁾ y la estructura cartilaginosa del esqueleto infantil, que hacen que la radiología simple sea de difícil interpretación, pasando desapercibidas muchas fracturas^(2,4). Por otro lado, la exploración física en el niño con una lesión aguda en el codo es una tarea complicada. La escasa colaboración por el dolor y, en otros casos, por la corta edad del niño, derivan en que muchas lesiones asociadas, sobre todo neurológicas, pasen desapercibidas y sean diagnosticadas tardíamente⁽⁵⁾. No hay que olvidar las connotaciones legales y cada vez más, lo que supone el diagnóstico de una lesión nerviosa después de un tratamiento quirúrgico, cuando no se realizó una exploración neurológica, motora y sensitiva, en el momento del ingreso; esto impide saber si el déficit neurológico es iatrogénico o traumático^(4,6,7). Aunque alguna serie afirma no tener lesiones nerviosas iatrogénicas⁽⁸⁾, otras series, por el contrario, presentan incidencias entorno al 5%^(9,10). Se describen casos en la literatura de lesiones nerviosas que aparecen meses después a consecuencia de la "nueva" anatomía (fibrosis, reducciones no anatómicas...)⁽¹¹⁾. El diagnóstico precoz de las lesiones nerviosas, asociado a un tratamiento apropiado, es la clave del éxito para evitar déficit neurológicos^(4,6,12).

Los 3 troncos nerviosos, radial, mediano y cubital, junto con la arteria braquial, están íntimamente relacionados con el esqueleto del codo. Son estructuras nobles fácilmente lesionables en cualquier tipo de fractura en el codo^(2,13); hay que estar prevenidos y saber detectar estas lesiones a tiempo, para tratarlas y evitar secuelas. En la literatura se describen porcentajes de lesiones nerviosas en fracturas supracondíleas entre 4,2 y 13,3%⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ pero normalmente no se hace referencia a la incidencia de lesiones neurológicas en el resto de fracturas del codo. El pronóstico de estas lesiones neurológicas según la literatura⁽⁹⁾ parece que es bueno y la mayoría se recuperan espontáneamente, pero no encontramos datos sobre posibles secuelas o lesiones neurológicas definitivas. Con respecto a las lesiones vasculares las incidencias son diferentes (del 0,6 a 6,8%)^(13-15,17,18) en las series publicadas.

En cuanto a la epidemiología de las fracturas del codo en la infancia, parece que los diferentes autores sí coinciden al señalar la fractura supracondílea como la más frecuente

(53%-67%)^(3,8,9,14,19). Por el contrario no encontramos series amplias en que se refleje la incidencia del resto de todas las fracturas que pueden aparecer en el codo infantil. Debido al crecimiento y osificación de los huesos del niño, en cada grupo de edad los patrones de fractura son diferentes, aunque existen discrepancias en la literatura. En la fractura supracondílea encontramos edades medias desde los 6 años^(7,13,15) hasta los 7,9 años⁽¹⁴⁾.

Por otro lado, la complejidad de la anatomía del codo hace que el tratamiento de estas fracturas encierre una gran dificultad, no exenta de problemas, hasta conseguir su curación⁽³⁾.

El número de complicaciones asociado a estas fracturas es elevado y el cirujano ortopédico debe prevenirlas y "dedicar mucho tiempo para aprender los principios básicos" (Kaye E. Wilkins)⁽¹⁾. La complicación más temible a la que nos vamos a enfrentar es el síndrome compartimental y su secuela, la contractura de Volkmann, que afortunadamente es poco frecuente⁽¹²⁾, no registrándose ningún caso en series cortas⁽²⁰⁾. Debido a la edad de los pacientes, al área lesionada, que afecta al empleo de las extremidades superiores, y debido a la complejidad de la evolución, analizamos el pronóstico final de estas fracturas.

Debido a la baja incidencia de las fracturas del codo en la infancia y a su complejidad diagnóstica y terapéutica, decidimos realizar un análisis epidemiológico exhaustivo, basándonos en la amplia casuística de nuestro centro. Los objetivos del estudio son conocer la incidencia de cada una de las fracturas, documentar las edades en que se produce cada tipo de fractura, e identificar datos clínicos que nos ayuden en el diagnóstico de las fracturas así como las complicaciones asociadas, debido a su frecuencia y gravedad. Este pronóstico va a permitir al médico 2 cosas muy importantes: primero, informar a la familia desde el momento del ingreso sobre la evolución y las posibles secuelas; y segundo, disminuir la presión que puede sentir cuando tiene que tratar estas fracturas, diagnosticando correctamente y detectando las complicaciones desde el primer momento.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión de los casos de nuestro Centro durante un periodo de 21 años (enero de 1980 a diciembre de 2000), para identificar a todos los pacientes menores de 16 años que habían sido ingresados para el tratamiento de lesiones osteoarticulares traumáticas, fracturas y luxaciones, en el codo. Todos los pacientes que fueron tratados en nuestro Centro por secuelas y no fueron recibidos en el momento de la lesión aguda fueron excluidos del estudio. Se excluyen también los pacientes con pronaciones dolorosas (subluxación radio-humeral) por carecer de los archivos del servicio de urgencias de estos años y no precisar ingreso para su tratamiento por norma general.

TABLA 1. Incidencia de las fracturas del codo en la infancia en nuestra serie.

Supracondílea	46,1%	191
Epitróclea	18,1%	75
Cabeza radial	12,8%	53
Luxación	11,35%	47
Pura o asociada a fractura		
Cóndilo externo	10,6%	44
Olécranon	3,6%	15
Supraintercondílea	3%	12
Monteggia	1,9%	8
Cóndilo interno	1,2%	5
Capitellum	0,7%	3
Epifisiólisis distal húmero	0,2%	1

Se hizo una revisión retrospectiva de las historias clínicas; se reevaluaron las radiografías simples realizadas en el servicio de urgencias, inmediatamente después del tratamiento (conservador o quirúrgico), y durante el periodo de evolución del mismo.

Siguiendo un protocolo de recogida de datos se estudiaron todas las historias clínicas. Se revisó e identificó el tipo de fractura en cada caso: supracondílea, supraintercondílea, epitróclea, fracturas de la tróclea o cóndilo interno, cóndilo externo, fracturas del capitellum, epicóndilo, epifisiólisis proximal del radio o fracturas de cuello del radio, fracturas del olécranon, fractura-luxación de Monteggia, o epifisiólisis distal del húmero. Se registraron también las luxaciones de codo.

Los datos recogidos incluyen de cada paciente la edad, el sexo y la lateralidad de la lesión. Se registró también la estación del año en la que se produjo el accidente. Se observa el número de casos en cada uno de los años estudiados y se valora la tendencia de la incidencia de fracturas en el codo en la infancia en las dos últimas décadas. Se estudian los pacientes reincidentes, con 2 o más fracturas en el mismo codo o en el contralateral, durante el periodo de estudio, así como los casos en los que las fracturas pasaron desapercibidas.

Se comparan las incidencias de cada tipo de fractura según los grupos de edad de los pacientes. Se realiza un estudio epidemiológico de cada tipo, y se correlacionan las complicaciones con las diferentes lesiones osteoarticulares.

Se revisaron los métodos de tratamiento, documentando si la reducción fue cerrada o abierta; y si fue necesario el tratamiento con osteosíntesis o bien el manejo fue conservador.

Se recogen los datos referentes a todas las complicaciones neurovasculares asociadas a la fractura. Se revisa la exploración neurológica, motora y sensitiva, realizada en la urgencia al ingreso, la inmediatamente posterior a la reducción, y cada vez que se realiza una revisión, detectando posibles déficit neurológicos. Recogemos la exploración del pulso radial antes y después de la reducción. Identificamos los casos en los que fue necesaria una cirugía exploradora y/o reparadora. Señalamos las complicaciones que han aparecido después de la reducción, inmediatas y a largo plazo. El seguimiento mínimo de nuestros pacientes fue de al menos 2 años (2-10 años), para comprobar la aparición de posibles secuelas por afectación del cartilago de crecimiento y observar la remodelación de las fracturas.

RESULTADOS

Se trataron 414 fracturas de codo en nuestro Hospital durante el periodo comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 2000, en pacientes menores de 16 años. El grupo del estudio estaba compuesto por 266 varones (64,25%) y 148 mujeres (35,75%), con edades comprendidas entre 8 meses y 16 años, con una edad media de 9 años y 4 meses. El lado derecho era el lesionado en el 39% de los pacientes, mientras que el izquierdo en el 61% de los casos. En nuestra serie encontramos a 9 pacientes reincidentes; niños que sufren otra fractura en el mismo codo, una vez curada la primera, con igual o diferente lesión. Una niña presentó 3 fracturas en el codo antes de los 16 años, pero se trataba de un caso de osteogénesis imperfecta.

La frecuencia de las lesiones encontradas se refleja en la tabla 1. La luxación de codo se asoció en 39 pacientes a otras fracturas en el codo, y 8 de las luxaciones fueron luxaciones puras (17% de las luxaciones); así el 62% de todas las luxaciones presentaron fractura de la epitróclea y el 15% se asociaron a epifisiólisis proximal del radio. La luxación de codo no se asoció a la fractura supracondílea, ni a la supraintercondílea, ni a la fractura del olécranon. Todas las luxaciones excepto 1 caso fueron posteriores.

La distribución del porcentaje de fracturas por grupos de edad se recoge en la tabla 2, siendo la incidencia de cada tipo de fractura diferente según la edad (Tabla 2); por orden creciente, la edad media en cada tipo de fractura se detalla en la tabla 3.

La incidencia total de cualquier tipo de complicación fue del 34%. Se registraron 9 casos de fracturas abiertas: 6 grado I de Gustilo, 1 grado II, 1 caso grado III B, y 1 grado III C. Encontramos 51 casos de lesiones neurológicas afectando a cualquiera de los nervios, cubital, mediano, o radial, y provocando diferentes grados de sintomatología, desde anestesia hasta paresia motora. En 12 pacientes no se encontró el pulso radial en la exploración inicial en la urgencia. En 4 pacientes se produjo un cuadro de síndrome compartimental. Se consideró también como complicación

TABLA 2. Incidencia de las fracturas del codo en cada grupo de edad, y fracturas más frecuentes en los mismos grupos de edad, reflejando la incidencia de las 3 fracturas más frecuentes.

Edad	n	%	1ª Fractura	2ª Fractura	3ª Fractura
0-4	25	6,1%	Supracondílea 65%	Olécranon 13%	Cóndilo externo 13%
5-8	137	33%	Supracondílea 58%	Cóndilo externo 22%	Cabeza radial 10%
9-12	156	37,6%	Supracondílea 45%	Epitróclea 19%	Cabeza radial 19%
13-16	96	23,2%	Epitróclea 40%	Supracondílea 28%	Cabeza radial 10%

TABLA 3. Edad media de cada fractura en nuestra serie (por orden creciente de edad).

Cóndilo externo	7 años	4-16
Supracondílea	8 años	1-16
Cabeza radial	9 años	5-16
Monteggia	9 años	8-16
Supraintercondílea	10 años	6-16
Olécranon	10 años	1-16
Luxación	11 años	2-14
Pura o asociada a fractura		
Epitróclea	12 años	6-16
Cóndilo interno	13 años	7-15

el fracaso del tratamiento ortopédico, que ocurrió en 16 pacientes (3,9%). En otros 16 pacientes (3,9%) fue necesaria una reintervención, precoz o tardía, para mejorar una reducción, o para reparar alguna secuela de deformidad. Sólo se registraron 2 casos de osteomielitis (0,5%) que curaron con tratamiento antibiótico adecuado. En 7 niños (1,7%) se produjo una infección de la herida quirúrgica, afectando sólo a tejidos blandos, que en algunos casos precisó drenaje quirúrgico, y que asociado con tratamiento antibiótico se resolvió satisfactoriamente en todos los pacientes. Encontramos 2 casos de pseudoartrosis, en una fractura supracondílea y en una fractura del cóndilo externo, que requirieron tratamiento quirúrgico. En 19 pacientes (4,6%) al final del periodo rehabilitador se apreció algún grado de limitación en la flexo-extensión o en la prono-supinación, que no provocaron un déficit funcional salvo en 6 pacientes en los que en 3 existía un déficit de 30° en la extensión, en 2 pacientes la flexión estaba limitada a 90°, y 1 paciente con 30° de déficit de pronación. En el resto de pacientes, la limitación del arco no provocó déficits funcionales.

La fractura que mayor número absoluto de complicaciones presentó fue la fractura supracondílea (también es la

más frecuente) y se encontraron en el 46% de estas fracturas. Pero la lesión que porcentualmente tuvo mayor tasa de complicaciones fue la fractura luxación de Monteggia, con el 75% de los pacientes presentando complicaciones.

El síndrome compartimental apareció en 4 de los pacientes (1%). Los 4 niños tenían todos 8 o más años, y cada uno había sufrido un tipo de fractura diferente: 1 supracondílea, olécranon, fractura del cóndilo humeral, y fractura supraintercondílea. Uno de los pacientes sólo precisó la apertura del yeso y medidas conservadoras para que cediera la clínica; en los otros 3 niños el tratamiento consistió en fasciotomía y, en un segundo tiempo, injerto cutáneo. Los 4 pacientes se recuperaron con normalidad funcional, aunque con defecto estético importante. En nuestra serie no se registraron secuelas con contracturas de Volkmann.

Las lesiones vasculares se encontraron en el 3% de los casos, con 12 niños sin pulso radial palpable a su ingreso en la urgencia. La edad media de los pacientes fue de 9 años. De estos pacientes, 10 correspondían a fracturas supracondíleas, lo que supone el 5,24% de todas las fracturas supracondíleas. Los otros 2 casos corresponden a luxaciones puras, una posterior y la otra anterior. En 4 de estos 12 pacientes, 30%, existía una lesión nerviosa asociada. En cuanto a su recuperación, en 5 de los niños (41,6%) el pulso radial o la vascularización de la mano reapareció tras reducir la fractura, pero en 7 de los pacientes (58,3%) fue necesaria una revisión quirúrgica del vaso dañado y se realizó una reparación con *by-pass*. En todos los casos la vascularización se restableció sin secuelas.

En nuestra serie encontramos 51 lesiones nerviosas, desde hipoestésias hasta parálisis, en un total de 47 pacientes (en 4 casos se asocia la lesión de 2 nervios), lo que supone el 12,35% de las fracturas del codo. El nervio más frecuentemente afectado fue el cubital 6,8% (28 casos). El nervio mediano se lesionó en 14 pacientes (3,4%), y el radial en 9 pacientes (2,2%). Cada fractura se asocia con mayor frecuencia a la lesión de uno de los tres troncos nerviosos principales: el nervio cubital se asocia a la fractura supracondílea, a la fractura de la epitróclea y a la luxación del codo; el nervio radial se lesiona más frecuentemente en la fractura luxación de Monteggia y en la fractura de la cabeza radial.

Encontramos que 20 de las lesiones neurológicas se diagnosticaron después de la cirugía. En 16 de estos casos la cirugía fue a cielo abierto, y 4 fueron percutáneas. Revisando los informes de la urgencia, en todos la exploración neurológica era incompleta o no se realizó.

El 90% de las lesiones neurológicas se recuperaron en un tiempo medio de 58 días (0-365), recuperándose 14 lesiones al reducir la fractura. No se recuperaron 5 pacientes, lo que supone el 10% de todos los nervios lesionados, y el 1,2% de todas las fracturas con secuela de lesión neurológica.

DISCUSIÓN

La serie que presentamos de fracturas del codo en la infancia es la más amplia recogida en la bibliografía española, y una de las más extensas de la bibliografía internacional. En todos los trabajos presentados, y coincidiendo con el resto de autores, la fractura más frecuente es la supracondílea, con incidencias en torno al 45 y el 55%^(14,21), aunque en esta revisión se presenta una incidencia del 46,1%, que es siempre el rango inferior de otras series, y es muy inferior al 67% apuntado en otras series⁽¹⁹⁾. Con respecto a otras fracturas frecuentes Houshian, en su serie, describe el 9% de incidencia de la fractura del cuello del radio, frente al 13% de nuestros pacientes⁽¹⁵⁾.

La fractura de la epitroclea en nuestra serie presenta una incidencia del 18,1%; en la serie de Alburger con 589 fracturas es del 12%, ligeramente inferior⁽²⁰⁾. En esa misma serie la incidencia de fracturas del cuello del radio es muy similar, 12%, a la de nuestro centro, 12,8%.

La incidencia de la luxación pura de codo del 30,8% dada por Sulko⁽²²⁾ es superior al 17% de nuestra serie, y aun mayor es el 36% de la serie de Carliz y Abols⁽²³⁾, con el 44% de fracturas de la epitroclea⁽²²⁾, por 62% de nuestro Centro. Coinciden las 3 series en presentar todas las luxaciones como posteriores excepto 1 caso de luxación anterior en cada una de las series, siendo la lesión ósea asociada más frecuente la fractura arrancamiento de la epitroclea.

Como en el resto de los trabajos, no encontramos ninguna fractura arrancamiento del epicóndilo en menores de 16 años; en la literatura se describe 1 caso tras un meta-análisis de 5.228 fracturas⁽²¹⁾ si bien, en la revisión de los dossieres se encontraron 2 casos de fractura del epicóndilo; tras la reevaluación de la radiología se trataba de fracturas del cóndilo externo.

En nuestra serie no se observó un patrón estacional, y en todas las estaciones del año el número de casos fue similar; no obstante, algunos autores señalan picos durante el verano, y menor incidencia en el invierno⁽¹⁾; esto se explica por el clima más benévolo de la península respecto al de los países donde se publican las otras series, donde el clima es más extremo.

K.E. Wilkins encontró que la mayor incidencia de fracturas de codo se da en niños entre 5 y 10 años; nuestros pa-

cientes tienen una edad media superior (9 años y 4 meses) y el grupo de edad con mayor incidencia es ligeramente mayor, de 9 a 12 años. La media de la edad para la fractura supracondílea varía mucho según el país de origen de la serie: en Hong-Kong es de 6 años⁽¹⁷⁾.

En la serie de 355 fracturas de codo revisada por Houshian y cols.⁽¹⁵⁾ el 54% de los pacientes eran niñas, y con una edad media de 7,9 años, mientras que nosotros encontramos un 35% de niñas lesionadas y la edad media de todo el grupo es de 9,3 años. Con respecto a la luxación de codo, la edad media de nuestros pacientes es de 11 años; en otras series⁽²⁵⁾ la edad media fue de 12 años.

Nosotros encontramos en fracturas supracondíleas un 17,2% de lesiones neurológicas, cercano al 13,3% dado por Lyons⁽¹⁴⁾ y superior al 7,2% de Houshian⁽¹⁵⁾. Esto indica que las complicaciones neurológicas existen y hay que saber diagnosticarlas. Tenemos que destacar el alto porcentaje de lesiones neurológicas que aparecen en nuestra serie después de la cirugía (39,2%); la mayoría de las intervenciones, 16 de 20 casos, fueron a cielo abierto, lo que significa una lesión ósea de alta energía, con un desplazamiento importante, que no permitió una cirugía percutánea. Es, por tanto, extraño que no estuvieran asociadas al traumatismo lesiones nerviosas. Pensamos que, en la mayor parte de los casos y sin descartar iatrogenia, no se realizó una exploración neurológica adecuada al ingreso, pasando desapercibidas estas lesiones nerviosas. Este hecho tiene una gran importancia legal, por lo que recomendamos una exploración neurovascular concienzuda al ingreso del paciente en urgencias.

A largo plazo, como mínimo después de 1 año de evolución, a pesar del elevado porcentaje de complicaciones (34%), los resultados funcionales son buenos. Estos mismos resultados se obtienen en el resto de las series bibliográficas revisadas^(21,24,25).

La incidencia del síndrome compartimental en nuestros pacientes fue alta (1%), comparándolo con otras series. Pero, al igual que en el resto de autores, no se encuentra ningún caso de síndrome de Volkmann como secuela.

En las fracturas supracondíleas, la incidencia de ausencia de pulso radial palpable fue de 5,2%, y fue necesaria la cirugía en el 70% de los casos.

Las lesiones neurológicas en nuestra serie, al igual que lo descrito por otros autores, se recuperan sin secuelas y por completo en la mayoría de los casos, incluidos los iatrogénicos^(26,27). En una revisión realizada por Josefsson y Danielsson, en 31 casos de pseudoartrosis de epitroclea 3 de los pacientes presentaban síntomas leves de parestesias en el territorio cubital⁽²⁵⁾.

CONCLUSIONES

La fractura del codo más frecuente en la infancia es la supracondílea 46%; y también la que mayor número de

complicaciones presenta (46% de supracondíleas). Aunque la fractura luxación de Monteggia se complica en un porcentaje mayor (75%), pero su incidencia es mucho menor (2%).

Las fracturas en el codo en la infancia deben considerarse como lesiones graves y complejas, ya que la incidencia de complicaciones es alta (34%) y, además, estas complicaciones son graves, como las lesiones neurovasculares y el síndrome compartimental.

Aunque las complicaciones son frecuentes, éstas rara vez dejan secuelas; así se podrá informar a la familia del paciente de la gravedad de la lesión, de la dificultad del tratamiento, de la probable aparición de complicaciones pero, sobre todo, del buen pronóstico funcional final, ya que las secuelas son poco frecuentes.

La incidencia total de lesiones neurológicas es del 12,35%, y el de las lesiones vasculares, del 3%. La fractura supracondílea es el tipo de fractura que más complicaciones neurovasculares presenta, hasta el 17%. La lesión neurológica más frecuente es la del nervio cubital. El pronóstico de las lesiones nerviosas es bueno, ya que recuperan el 90% *ad integrum*, lo que supone el 1% de secuelas nerviosas de todas las fracturas del codo en la infancia.

La luxación anterior del codo es una lesión poco frecuente pero asociada generalmente a lesión neurovascular.

Para concluir, recordar la necesidad de realizar una exploración neurológica y vascular al ingreso del paciente para que no pase desapercibida ninguna lesión, y no existan tampoco problemas legales posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Townsend D, Bassett GS. Common elbow fractures in children. *Am Fam Physician* 1996;1; 53: 2031-41.
2. Weise K, Schwab E, Scheufele TM. Elbow injuries in childhood. *Unfallchirurg* 1997; 100: 255-69.
3. Harrison RB, Keats TE, Frankel CJ, Anderson RL, Youngblood P. Radiographic clues to fractures of the unossified medial humeral condyle in young children. *Skeletal Radiol* 1984; 11: 209-12.
4. Skaggs D, Pershad J. Pediatric elbow trauma. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 425-34.
5. Floyd WE 3rd, Gebhardt MC, Emans JB. Intra-articular entrapment of the median nerve after elbow dislocation in children. *J Hand Surg (Am)* 1987; 12(5Pt1): 704-7.
6. Rao SB, Crawford AH. Median nerve entrapment after dislocation of the elbow in children. A report of 2 cases and review of literature. *Clin Orthop* 1995; (312): 232-7.
7. Royle SG, Burke D. Ulna neuropathy after elbow injury in children. *J Pediatr Orthop* 1990; 10: 495-6.
8. Shim JS, Lee YS. Treatment of completely displaced supracondylar fracture of the humerus in children by cross-fixation with three Kirschner wires. *J Pediatr Orthop* 2002; 22: 12-6.
9. Reynolds RA, Mirzayan R. A technique to determine proper pin placement of crossed pins in supracondylar fractures of the elbow. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 485-9.
10. Taniguchi Y, Matsuzaki K, Tamaki T. Iatrogenic lunar nerve injury after percutaneous cross-pinning of supracondylar fracture in a child. *J Shoulder Elbow Surg* 2000; 9: 160-2.
11. Holmes JC, Hall JE. Tardy ulnar nerve palsy in children. *Clin Orthop* 1978; (135): 128-31.
12. Ristic S, Strauch RJ, Rosenwasser MP. The assessment and treatment of nerve dysfunction after trauma around the elbow. *Clin Orthop* 2000; (370): 138-53.
13. Harris IE. Supracondylar fractures of the humerus in children. *Orthopedics* 1992; 15: 811-7.
14. Lyons ST, Quinn M, Stanitski CL. Neurovascular injuries in type III humeral supracondylar fractures in children. *Clin Orthop* 2000; (376): 62-7.
15. Houshian S, Mehdi B, Larsen MS. The epidemiology of elbow fracture in children: analysis of 355 fractures, with special reference to supracondylar humerus fractures. *Orthop Sci* 2001; 6: 312-5.
16. Cheng JC, Lam TP, Maffulli N. Epidemiological features of supracondylar fractures of the humerus in Chinese children. *J Pediatr Orthop B* 2001; 10: 63-7.
17. Kelsch G, Savvidis E, Jenal G, Parsch K. Concomitant vascular complications in supracondylar humerus fractures in children. *Unfallchirurg* 1999; 102: 708-15.
18. Garbuz DS, Leitch K, Wright JG. The treatment of supracondylar fractures in children with an absent radial pulse. *J Pediatr Orthop* 1996; 16: 594-6.
19. Burgos J, Rapariz JM. Fracturas supracondíleas de húmero. En: Burgos J, González Herranz P, Amaya J. Lesiones traumáticas del niño. Madrid: Ed. Panamericana; 1995. p. 255-355.
20. Alburger PD, Weidner PL, Betz RR. Supracondylar fractures of the humerus in children. *J Pediatr Orthop* 1992; 12: 16-9.
21. Landin LA, Danielsson LG. Elbow fractures in children. An epidemiological analysis of 589 cases. *Acta Orthop Scand* 1986; 57: 309-12.
22. Sulko J, Lejman T. Results of treatment of traumatic elbow dislocation in children. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol* 2000; 65: 13-8.
23. Carliz H, Abols Y. Posterior dislocation of the elbow in children. *J Pediatr Orthop* 1984; 4: 8-12.
24. Wilson NI, Ingram R, Rymaszewski L, Miller JH. Treatment of fractures of the medial epicondyle of the humerus. *Injury* 1988; 19: 342-4.
25. Josefsson PO, Danielsson LG. Epicondylar elbow fracture in children. 35-year follow up of 56 unreduced cases. *Acta Orthop Scand* 1986; 57: 313-5.
26. Ikram MA. Ulnar nerve palsy: a complication following percutaneous fixation of supracondylar fractures of the humerus in children. *Injury* 1996; 27: 303-5.
27. Robert M, Moulies D, Alain JL. Fractures of the medial epicondyle in children. *Chir Pediatr* 1985; 26: 175-9.

Áreas temáticas de estudio y grupos de investigación en la Colaboración Cochrane Neonatal

J. González de Dios

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

RESUMEN

Introducción. La Colaboración Cochrane (CC) Neonatal es una fuente de información importante y fácilmente accesible para ayudar a los neonatólogos a que su atención sanitaria se fundamente en revisiones exhaustivas, críticas y actualizadas de la mejor evidencia científica disponible. Desafortunadamente, hay muchas preguntas clínicas para las que no existen buenas pruebas científicas en las que basar nuestra práctica clínica. El campo de la medicina perinatal y neonatal conserva ejemplos de intervenciones terapéuticas que, en un momento dado, fueron consideradas beneficiosas, pero que posteriormente se demostró que eran perjudiciales. El objetivo de este artículo es identificar en qué áreas temáticas de estudio de la CC Neonatal la toma de decisiones en la práctica clínica se basa en las mejores pruebas científicas, a través del análisis de las características bibliométricas (cuantitativas y cualitativas) de las RS publicadas.

Métodos. Análisis bibliométrico de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de la CC Neonatal, Issue 2, 2003 (n = 147 RS). La variable dependiente considerada en cada RS fue el área temática de estudio (respiratorio, cardiovascular, infeccioso, etc.) y el resto fueron consideradas como variables independientes: autores (número y país), fechas (de la última revisión y de la actualización), características de los ensayos clínicos incluidos (número y tipo), características de los recién nacidos incluidos (número y edad gestacional), conclusión de los revisores y potenciales conflictos de interés.

Resultados. El área temática de respiratorio ha sido el más importante en la CC Neonatal, tanto desde el punto de vista cuantitativo (69 RS) como cualitativo. El área temática de gastroenterología-nutrición ocupa el segundo lugar desde el punto de vista cuantitativo (23 RS), pero sólo mantiene revisiones de calidad en el apartado sobre modalidades de nutrición. El resto de las áreas temáticas de neonatología son infrecuentes: cardiovascular (10 RS), neurológico (10 RS), medio interno (9 RS), infeccioso (6 RS), órgano de los sentidos (4 RS), cirugía neonatal (3 RS) y miscelánea (13 RS). Pueden identificarse grupos selectivos de investigación secundaria, principalmente en el área temática de respiratorio (extubación, surfactante, modalidades de asistencia respiratoria, apnea de la prematuridad, enfermedad pulmonar crónica), si bien también detectamos algunos otros de interés: hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematuridad, conducto arterioso persistente, suplementos de lactancia materna, catéteres umbilicales, etc. Todas las RS versan sobre intervenciones terapéuticas o preventivas, y no detectamos ninguna revisión en relación con pruebas diagnósticas.

Discusión. Muchas intervenciones terapéuticas en neonatología permanecen sin un soporte de evidencia científica, y algunos de estos tratamientos habituales pueden resultar perjudiciales. Actualmente, las RS publicadas en la CC Neonatal permiten una toma de decisiones basada en pruebas principalmente en el área temática de respiratorio, y de forma puntual en determinados aspectos del resto de las áreas temáticas. Además, casi la mitad de las RS presentan conclusiones insuficientes para inferir un probable efecto en la práctica clínica. Identificamos a autores especializados en "investigación secundaria" sobre temas específicos de la CC Neonatal. El manejo clínico de los recién nacidos mejora con el uso de guías de práctica clínica que recomiendan sólo estrategias que están apoyadas por pruebas científicas suficientes y recomiendan realizar posteriores investigaciones cuando la evidencia es insuficiente. El

Correspondencia: Javier González de Dios. C/ Prof. Manuel Sala, 6: 3ºA. 03003 Alicante
e-mail: gonzalez_jav@gva.es
Recibido: Abril 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(3):194-210

desarrollo de bases de datos de pacientes ha incrementado la oportunidad de que los neonatólogos participen en grandes estudios multicéntricos que son necesarios para resolver preguntas clínicas importantes. Mejorar la calidad asistencial de la atención neonatal y el pronóstico de los recién nacidos de muy bajo peso son objetivos que apoyan todos los neonatólogos. El *benchmarking* es una herramienta que complementa los cambios y mejoras en la atención sanitaria neonatal que supone el paradigma de la medicina basada en la evidencia.

Palabras Clave: Colaboración Cochrane; Revisiones sistemáticas; Áreas temáticas; Grupos de investigación; Análisis bibliométrico; Toma de decisiones basada en pruebas; Medicina basada en la evidencia.

ABSTRACT

Introduction. Neonatal Cochrane Collaboration (CC) provides growing and readily accessible resource to help assure neonatologist that their care is based on detailed, critical, and current reviews of the best available evidence. Unfortunately, there are many clinical questions for which there is no good evidence on which to base clinical practice. The field of neonatal-perinatal medicine is littered with examples of therapeutic interventions that were at one time known to be beneficial but were later determined to be harmful. The objective of this article is to identify in which subject areas of study in Neonatal CC the decision-making in clinical practice is based in the best evidence, by means of the bibliometric characteristics (quantitative and qualitative) of the systematic reviews (SR) published.

Methods. Bibliometric analysis of The Cochrane Database Systematic Reviews in Neonatal CC, Issue 2, 2003 (n=147 SR). The dependent variable registered in each SR was subject area of study (respiratory, cardiovascular, infectious, etc) and the rest of variables were considered independent: authors (number and country), dates (late review and update), characteristics of included clinical trials (number and type), characteristics of the newborns included (number and gestational age), reviewer's conclusions and potential conflicts of interest.

Results. Respiratory was the most important subject area in Neonatal CC, both quantitative (69 SR) and qualitative. Gastroenterology-nutrition is the second quantitative subject area (23 SR), but only in modalities of nutritional support we found reviews of quality. The other subject areas are infrequent: cardiovascular (10 SR), neurologic (10 SR), internal milieu (9 SR), infectious (6 SR), sensorial disorders (4 SR), neonatal surgery (3 SR) and miscellaneous (13 SR). We identified selective clusters of secondary investigation, mainly in respiratory subject area (extubation, surfactant, modalities of respiratory support, neonatal apnea, bronchopulmonary dysplasia), and also others clusters of inter-

est: intraventricular hemorrhage, retinopathy of prematurity, patent ductus arteriosus, supplementation of human milk, umbilical catheters, etc. All the SR are about interventions for the treatment or prevention of diseases, and we don't found any review about diagnostic tests.

Discussion. Many therapies in Neonatology persist without supportive evidence, and some common therapies may actually be harmful. At the moment, the SR published in Neonatal CC support an evidence-based decision making mainly in the subject area of respiratory, and less frequent in some aspects of the rest of subjects areas. Moreover, almost half of the reviewer's conclusions are insufficient for inferring probable effects in clinical practice. We identified clusters of "secondary investigation" about specific themes in Neonatal CC. Newborn infants are better served by guidelines that recommend only strategies that are supported by strong evidence and recommend further research when the evidence is inadequate. The development of neonatal research networks has greatly expanded the opportunities for neonatologists to participate in the large multicenter studies that are needed to resolve important clinical questions. Improving the quality of neonatal care and the outcomes of tiny patients are goals that all neonatologists support. Benchmarking adds a tool to the armamentarium to produce these changes and complements improvements driven by evidence-based medicine.

Key Words: Cochrane Collaboration; Systematic reviews; Bibliometric analysis; Subject areas; Clusters of investigation; Evidence-based decision-making; Benchmarking; Evidence-based medicine.

INTRODUCCIÓN

La medicina basada en la evidencia (MBE) aporta un marco conceptual nuevo para la resolución de los problemas clínicos, y propone una metodología razonable y eficaz para acercar los datos de la investigación científica a nuestra práctica clínica habitual. Surge como un medio para que los profesionales sanitarios afrontemos mejor los retos de la medicina actual y que nos afectan muy de cerca, entre ellos la existencia de una información científica y en continua evolución, la constatación de una excesiva variabilidad en la práctica clínica, la exigencia de ofrecer la máxima calidad asistencial, y la limitación de recursos destinados a la atención sanitaria⁽¹⁻³⁾.

Lo que variará es el grado de relación que los profesionales sanitarios quieran establecer con la MBE, y se plantean dos niveles fundamentales⁽⁴⁾:

1. Una activa, más costosa, como "productores de MBE" (apoyados en las enseñanzas del *Evidence-Based Medicine Working Group*, *Cochrane Iberoamericana*, grupo CASP es-

TABLA 1. Fuentes de información secundaria de mayor interés en la medicina basada en la evidencia.

Divulgar los resultados de investigación relevante sobre un problema clínico concreto:

- Archivos de temas valorados críticamente
- Revistas con resúmenes estructurados

Reunir y sintetizar de forma exhaustiva la información existente acerca de un problema clínico concreto:

- Revisión sistemática
- Metaanálisis
- COLABORACIÓN COCHRANE

Reunir y sintetizar el conocimiento existente sobre todos los aspectos de un proceso clínico completo

- Guías de práctica clínica
- Informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias

pañol, etc.), que es el nivel que sería deseable conseguir, y cuyo foro más internacional reside en colaborar en la realización de revisiones sistemáticas en la Colaboración Cochrane, así como en la elaboración de guías de práctica clínica.

2. Y otras más pasiva, menos costosa, como “consumidores de MBE”, en donde el médico busca en las fuentes de información bibliográficas (principalmente a través de las fuentes de información secundaria, como la Colaboración Cochrane, guías de práctica clínica, revistas con resúmenes estructurados, etc.) las pruebas científicas elaboradas por otros, e intenta aplicarla en su práctica, individualizando las circunstancias particulares de su paciente.

La Colaboración Cochrane (CC) se considera el prototipo de fuente de información secundaria y uno de los recursos bibliográficos más importantes en términos de validez científica e importancia clínica.

En la CC cada revisor es miembro de un Grupo Colaborador de Revisión (*Collaborative Review Group*), el cual está constituido por individuos que comparten un interés específico sobre un tema determinado. Cada Grupo Colaborador de Revisión está coordinado por un equipo editorial, quien difunde sus resultados principalmente a través de *The Cochrane Library*, que incluye diferentes bases de datos: Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*The Cochrane Database Systematic Reviews –CDSR–*, la de mayor interés), la Base de Datos de Resúmenes de Efectividad (*The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness –DARE–*), la Base de Datos de Evaluación Económica (*NHS Economic Evaluation Database –NHS-EED–*), el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (*The Cochrane Controlled Trials Register –CCTR–*), etc.^(5,6).

Actualmente existen Grupos Colaboradores de Revisión en más de 50 áreas clínicas, algunas íntimamente ligadas a

la pediatría (p. ej., *Neonatal Group, Pregnancy and Childbirth Group, Airways Group, Acute Respiratory Infection Group, Infection Disease Group, Cystic Fibrosis and Genetic Disorder Group, Cochrane ear, nose and throat Disorders Group*).

La toma de decisiones basadas en pruebas se apoya en las mejores pruebas obtenidas de la revisión exhaustiva de las fuentes de información en biomedicina^(4,7,8), teniendo un valor predominante en neonatología las revisiones sistemáticas (RS) de la CC Neonatal. Como apreciamos en la tabla 1 las revisiones sistemáticas y metaanálisis de la CC tiene como objetivo reunir y sintetizar de forma exhaustiva la información existente acerca de un problema clínico concreto, y ocupa un lugar intermedio y primordial entre el resto de las fuentes de información secundaria. La CC Neonatal ha publicado hasta junio de 2003 (Issue 2, 2003) un total de 147 revisiones sistemáticas (RS) que versan sobre intervenciones terapéuticas o preventivas en diferentes áreas temáticas de la patología neonatal, y cuyo análisis bibliométrico global ha sido estudiado en un trabajo previo⁽⁹⁾.

Cabe destacar que las RS de ensayos clínicos controlados en medicina se dieron por primera vez en el campo de la peri-neonatología, en la década de los 80; esto fue seguido por la publicación en 1989 del libro *Effective Care in Pregnancy and Childbirth* y en 1992 de *Effective Care of the Newborn Infant*. Archie Cochrane consideró la peri-neonatología como un ejemplo a seguir por los Grupos Colaboradores de Revisión y la creación de *The Oxford Database of Perinatal Trials* constituyó el precursor de la CC. Esta importancia de la peri-neonatología se vio acentuada por el logotipo elegido para la CC, que ilustra gráficamente el metaanálisis de siete ensayos clínicos (EC) aleatorizados sobre la capacidad de los corticoides para reducir la mortalidad perinatal en los recién nacidos de mujeres con riesgo de parto prematuro.

Todo lo anterior orienta acerca de la importancia de la CC Neonatal para que el pediatra realice una toma de decisiones en la práctica clínica neonatológica^(10,11). El objetivo de este trabajo es analizar, en base a indicadores bibliométricos, la estructura y dinámica de los grupos que producen las RS en las distintas áreas temáticas estudiadas en la CC Neonatal e identificar en qué áreas la toma de decisiones en la práctica clínica está fundamentada en las mejores pruebas científicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fuente de estudios

Análisis bibliométrico, realizado hasta junio de 2003, de todas las RS de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de la CC Neonatal publicadas en la última revisión (Issue 2, 2003; n = 147), realizando una revisión exhaustiva del texto completo a través del formato electrónico de la *Cochrane Library* (<http://www.update-software.com/cochrane/>). En el *Addendum* se reseñan las refe-

rencias bibliográficas de las 147 RS de la CC Neonatal analizadas en el presente estudio bibliométrico. Cada una de las RS recibió un código numérico de identificación y se efectuó la revisión de las variables sometidas a análisis según el número de orden asignado.

Las RS se agruparon en áreas temáticas de estudio (p. ej., respiratorio, cardiovascular, neurológico, infeccioso, etc.), y cada una de ellas en diferentes subapartados temáticos en base a la concordancia de objetivos similares (p. ej., en el área temática de respiratorio se consideraron apartados como modalidades de asistencia respiratoria, surfactante, enfermedad pulmonar crónica, etc.).

Variables analizadas

Se ha considerado como variable dependiente el área temática de estudio (p. ej., respiratorio, cardiovascular, neurológico, infeccioso, etc.), y como variables independientes el resto: autoría de la RS (número y nombre de los autores firmantes de la RS, y país de procedencia del primer firmante), fechas de interés de la RS (año de la última revisión y año de actualización), características de los estudios incluidos en la RS (tipo y número de ensayos clínicos), población de estudio de la RS (tipo y número de recién nacidos), conclusión de la RS (suficiente o insuficiente evidencia científica), conflictos de interés (posible o ausente). La descripción metodológica detallada ha sido publicada previamente en un estudio anterior⁽⁹⁾.

Análisis estadístico

Se confeccionó la base de datos en el sistema D-BASE IV. El estudio estadístico se realizó a través del sistema informático EPIINFO. Se estimaron las medias con sus desviaciones estándar para las variables continuas y las proporciones para las variables categóricas.

RESULTADOS

En la tabla 2 hemos realizado una aproximación por áreas temáticas de estudio en las 147 RS de la CC Neonatal analizadas hasta junio 2003. Las principales áreas temáticas registradas son, por orden de frecuencia, las siguientes:

- Respiratorio (69 RS), principalmente en relación con intubación-extubación, surfactante, modalidades de asistencia respiratoria, apnea de la prematuridad y enfermedad pulmonar crónica.
- Gastroenterología-nutrición (23 RS), principalmente en relación con las modalidades de nutrición, suplementos nutricionales y patología digestiva neonatal.
- Cardiovascular (10 RS), principalmente en relación con el conducto arterioso persistente e hipotensión arterial;
- Neurológico (10 RS), principalmente en relación con hemorragia intraventricular, síndrome de abstinencia a opiáceos y asfixia perinatal.

- Medio interno (9 RS), principalmente en relación con termorregulación, ictericia y líquidos-electrolitos.
- Infeccioso (6 RS), principalmente en relación con fármacos para prevención de la infección en el recién nacido;
- Órganos de los sentidos (4 RS), en todos los casos sobre la retinopatía de la prematuridad.
- Cirugía neonatal (3 RS).
- Miscelánea (13 RS), principalmente con aspectos del manejo del recién nacido y catéteres.

Desde una perspectiva cuantitativa detectamos un total de 9 RS con 0 EC y 0 pacientes, y un total de 11 RS con ≥ 10 EC y ≥ 1.000 pacientes. El área de gastroenterología-nutrición concentra el mayor número de RS con 0 EC y 0 pacientes, y el área de respiratorio el mayor número de RS con ≥ 10 EC y ≥ 1.000 pacientes (Tabla 2).

No existen diferencias en el número de autores en las distintas áreas temáticas, que en todos los casos tienen una media y mediana de 2 autores por RS.

Los principales productores en la CC Neonatal son: DJ Henderson-Smart (24 RS), A Ohlsson (16 RS), PG Davis (15 RS) y RF Soll (14 RS). DJ Henderson-Smart y PG Davis son australianos y suelen cofirmar una buena parte de sus RS, principalmente en relación con extubación (medicación previa a la extubación y CPAP postextubación). DJ Henderson-Smart es el megaprodutor por antonomasia de RS en la CC Neonatal, que diversifica la mayoría de sus estudios en el área de respiratorio, destacando las RS sobre modalidades de asistencia respiratoria (oxigenoterapia, presión de distensión continua, ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia) y apnea de la prematuridad (metilxantina, doxapram, estimulación cinestésica). A Ohlsson es canadiense, y tiene unas áreas de estudio más diversificadas, destacando las RS sobre corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar crónica, ibuprofeno en el conducto arterioso persistente e inmunoglobulinas intravenosas como prevención de la infección neonatal. RF Soll es estadounidense, y casi todos sus estudios se refieren al área de respiratorio, acaparando todas las RS sobre surfactante (natural *vs* artificial, profiláctico *vs* terapéutico, etc.).

Otros *clusters* de investigación detectados tras el análisis bibliométrico de la CC Neonatal son los siguientes: KJ Barrington acapara las RS sobre catéteres umbilicales y óxido nítrico, LP Brion sobre diuréticos en las patologías neonatales (enfermedad pulmonar crónica, síndrome de distrés respiratorio, conducto arterioso persistente), HL Halliday sobre corticoides en la enfermedad pulmonar crónica, PG Woodgate sobre las condiciones de manejo de la asistencia respiratoria neonatal, CA Kuschel y JE Hardign sobre suplementos de la lactancia materna, A Whitelaw sobre hemorragia intraventricular, S Phelps sobre retinopatía de la prematuridad.

Todos los autores identificados en estos *clusters* de investigación se encuentran localizados en las zonas de Brad-

TABLA 2. Áreas temáticas de estudio de las revisiones sistemáticas en la CC neonatal^(a).

Respiratorio

Intubación-extubación:

- Intubación oral *vs* nasal⁽¹⁾
- Medicación para extubación: dexametasona⁽²⁾, adrenalina racémica^{(3)*}, metilxantinas⁽⁴⁾, doxapram⁽⁵⁾
- CPAP nasal postextubación⁽⁶⁾, extubación con o sin CPAP previa⁽⁷⁾
- CPAP nasal continua *vs* ventilación con PPI nasal postextubación⁽⁸⁾
- Fisioterapia postextubación⁽⁹⁾

Surfactante:

- Surfactante natural *vs* artificial^{(10)* *}, administración precoz *vs* tardía⁽¹¹⁾, dosis múltiple *vs* única⁽¹²⁾, profiláctico *vs* terapéutico⁽¹³⁾
- Surfactante natural profiláctico⁽¹⁴⁾
- Surfactante artificial profiláctico⁽¹⁵⁾ y terapéutico⁽¹⁶⁾
- Surfactante y modalidad VM⁽¹⁷⁾

Modalidades de asistencia respiratoria:

- Oxigenoterapia restringida *vs* liberal⁽¹⁸⁾; retirada de oxigenoterapia precoz *vs* tardía⁽¹⁹⁾, gradual *vs* rápida⁽²⁰⁾
- PDC⁽²¹⁾, PDC precoz *vs* tardía⁽²²⁾
- CPAP nasal profiláctica⁽²³⁾, CPAP binasal *vs* simple⁽²⁴⁾
- VM convencional⁽²⁵⁾, insuflación de gas traqueal en VM⁽²⁶⁾
- Ventilación mecánica sincronizada^{(27)* *}
- VAF tipo *jet* electiva *vs* convencional⁽²⁸⁾, VAF tipo oscilatoria electiva *vs* convencional^{(29)* *}
- VAF oscilatoria de rescate *vs* convencional en términos⁽³⁰⁾ y pretérminos⁽³¹⁾
- Oxido nítrico inhalado en términos^{(32)* *} y pretérminos⁽³³⁾
- ECMO⁽³⁴⁾
- Condiciones de manejo de la asistencia respiratoria: posición del recién nacido⁽³⁵⁾, parálisis neuromuscular⁽³⁶⁾, preoxigenación previa a aspiración endotraqueal⁽³⁷⁾, aspiración traqueal sin desconexión⁽³⁸⁾, hipercapnia permisiva⁽³⁹⁾

Apnea de la prematuridad:

- Metilxantinas como profilaxis⁽⁴⁰⁾ y como tratamiento⁽⁴¹⁾, teofilina *vs* cafeína⁽⁴²⁾, teofilina *vs* PDC⁽⁴³⁾
- Doxapram⁽⁴⁴⁾, doxapram *vs* teofilina⁽⁴⁵⁾
- Estimulación cinestésica como profilaxis⁽⁴⁶⁾ y como tratamiento⁽⁴⁷⁾; estimulación cinestésica *vs* teofilina⁽⁴⁸⁾
- CPAP nasal continua *vs* ventilación con PPI nasal⁽⁴⁹⁾
- Cafeína en apnea postoperatoria⁽⁵⁰⁾

Enfermedad pulmonar crónica:

- Corticosteroides: precoces (< 96 h)^{(51)* *}, intermedios (7-14 días)⁽⁵²⁾ o tardíos (> 3 semanas)⁽⁵³⁾; inhalados precoces⁽⁵⁴⁾, inhalados *vs* sistémicos como profilaxis⁽⁵⁵⁾ o como tratamiento⁽⁵⁶⁾
- Diuréticos: diuréticos de asa⁽⁵⁷⁾, diuréticos de asa IV *vs* oral⁽⁵⁸⁾, diuréticos en aerosol⁽⁵⁹⁾
- Otros tratamientos: broncodilatadores⁽⁶⁰⁾, cromoglicato⁽⁶¹⁾, superóxido dismutasa⁽⁶²⁾, inhibidor de alfa-1-proteinasa⁽⁶³⁾

Otra patología respiratoria neonatal:

- Síndrome de distrés respiratorio^(b): digoxina⁽⁶⁴⁾, diuréticos⁽⁶⁵⁾, inositol⁽⁶⁶⁾
- Síndrome de aspiración meconial: intubación endotraqueal⁽⁶⁷⁾, surfactante⁽⁶⁸⁾
- Taquipnea transitoria del recién nacido: furosemida⁽⁶⁹⁾

Gastroenterología-nutrición

Modalidades de nutrición:

- Succión no nutritiva⁽⁷⁰⁾, nutrición enteral mínima⁽⁷¹⁾
- Lactancia materna en RN pretérmino *vs* leche adaptada⁽⁷²⁾
- lactancia materna en RN término *vs* leche adaptada⁽⁷³⁾
- Nutrición enteral a débito continuo *vs* intermitente⁽⁷⁴⁾
- Nutrición enteral precoz *vs* tardía⁽⁷⁵⁾, rápida *vs* lenta⁽⁷⁶⁾, transplórica *vs* nasogástrica⁽⁷⁷⁾

Suplementos nutricionales:

- Suplementación de lactancia materna: con Ca y P^{(78)*}, con hidratos de carbono^{(79)*}, con grasa⁽⁸⁰⁾, con proteínas⁽⁸¹⁾, lactancia materna fortificada⁽⁸²⁾
- Suplementos en nutrición enteral y/o parenteral: carnitina⁽⁸³⁾, glutamina⁽⁸⁴⁾, vitamina A^{(85)*}, triglicéridos de cadena media *vs* larga⁽⁸⁶⁾, ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados en RN pretérmino⁽⁸⁷⁾ y término⁽⁸⁸⁾

Patología digestiva neonatal:

- Enterocolitis necrotizante: prevención con antibióticos parenterales⁽⁸⁹⁾ e inmunoglobulina IV⁽⁹⁰⁾
- Reflujo gastroesofágico: espesamiento alimentación^{(91)*}
- Intolerancia digestiva: eritromicina⁽⁹²⁾

Cardiovascular

Conducto arterioso persistente:

- Indometacina profiláctica^{(93)* *}, ibuprofeno profiláctico⁽⁹⁵⁾ y terapéutico⁽⁹⁶⁾
- Furosemida⁽⁹⁷⁾
- Dopamina *vs* no tratamiento para prevenir disfunción renal por indometacina⁽⁹⁸⁾

Hipotensión arterial:

- Expansión precoz de volemia⁽⁹⁹⁾
- Dopamina *vs* dobutamina⁽¹⁰⁰⁾
- Expansión de volemia *vs* inotrópicos⁽¹⁰¹⁾

Reanimación neonatal:

- Epinefrina en RN casi muertos^{(102)*}

Neurológico

Hemorragia intraventricular:

- Dilatación posthemorrágica: diuréticos⁽¹⁰³⁾, punción lumbar o ventricular repetidas⁽¹⁰⁴⁾
- Tratamiento con estreptoquinasa intraventricular⁽¹⁰⁵⁾
- Prevención con fenobarbital⁽¹⁰⁶⁾

(...)

TABLA 2. Áreas temáticas de estudio de las revisiones sistemáticas en la CC neonatal^(a) (*continuación*).

Síndrome de abstinencia a opiáceos:

Tratamiento con opiáceos⁽¹⁰⁷⁾ y con sedantes⁽¹⁰⁸⁾
Reanimación con naloxona⁽¹⁰⁹⁾

Asfisia perinatal:

Tratamiento con antiepilépticos⁽¹¹⁰⁾,
dopamina⁽¹¹¹⁾

Neurodesarrollo:

Hormonas tiroideas⁽¹¹²⁾

Medio interno

Termorregulación:

Calor radiante *vs* incubadora⁽¹¹³⁾, cuna
vs incubadora⁽¹¹⁴⁾
Servocontrol⁽¹¹⁵⁾

Ictericia:

Fototerapia con fibra óptica^{(116)* *}
Inmunoglobulina IV⁽¹¹⁷⁾
Metaloporfirinas⁽¹¹⁸⁾

Líquidos y electrolitos:

Aporte de líquidos restringido *vs* liberal⁽¹¹⁹⁾
Corrección acidosis metabólica rápida *vs* lenta o no
intervención^{(120)*}

Otros:

Vitamina K en la profilaxis enfermedad hemorrágica
RN^{(121)* *}

Infeccioso

Prevención infección:

Inmunoglobulina IV en RN pretérmino^{(122)* *} y término⁽¹²³⁾
Antifúngicos⁽¹²⁴⁾, vancomicina⁽¹²⁵⁾, pomada emoliente⁽¹²⁶⁾

Tratamiento infección:

Inmunoglobulina oral en infección por rotavirus^{(127)*}

Órganos de los sentidos

Prevención ROP con D-penicilamina⁽¹²⁸⁾, con reducción
luminosa⁽¹²⁹⁾

Ablación retiniana periférica⁽¹³⁰⁾

Oxígeno suplementario en ROP plus⁽¹³¹⁾

Cirugía neonatal

Corrección precoz *vs* tardía en hernia diafragmática
congénita⁽¹³²⁾

Crema anestésica EMLA en circuncisión⁽¹³³⁾

Anestesia en gastrosquisis⁽¹³⁴⁾

Miscelánea

Catéteres:

Condiciones técnicas: material⁽¹³⁵⁾, orificio catéteres⁽¹³⁶⁾,
posición⁽¹³⁷⁾

Infusión de heparina^(138,139*,140)

Manejo del recién nacido:

Método canguro^(141,142)

Mínima manipulación^{(143)* *}

Masaje del pretérmino⁽¹⁴⁴⁾

Sedación con midazolam⁽¹⁴⁵⁾, analgesia con sucrosa^{(146)* *}

Método de extracción sanguínea⁽¹⁴⁷⁾

^(a)Las referencias bibliográficas de las revisiones sistemáticas de la CC Neonatal se enumeran en el addendum; ^(b)aquí se incluirían también la mayoría de las RS sobre intubación-extubación, surfactante y modalidades de asistencia respiratoria; (*) revisiones sistemáticas con 0 ensayos clínicos y 0 pacientes; (**) revisiones sistemáticas con ≥ 10 ensayos clínicos y ≥ 1.000 pacientes.

ford 1 (> 10 RS por autor) y 2 (5-10 RS por autor), salvo S Phelps (autor de 3 RS)⁽⁹⁾.

Se reconoce un total de 10 países como productores de RS de la CC Neonatal, siendo el 92% de las mismas elaboradas por 4 países (Australia, EE.UU., Reino Unido y Canadá). En la productividad por países se encuentran las siguientes peculiaridades en las áreas temáticas: Australia es el máximo productor en las áreas temáticas de respiratorio (33 RS), medio interno (5 RS) y cardiovascular (4 RS); Reino Unido en el área temática de neurología (5 RS), y Nueva Zelanda en el área de gastroenterología-nutrición (6 RS).

La mayoría de las RS se han publicado en los últimos 3 años, pero destacan las correspondientes al área cardio-

vascular (90%), medio interno (78%), respiratorio (73%) y gastroenterología-nutrición (70%). Destaca el elevado porcentaje de actualizaciones (*update*) en las RS de temas sobre neurología (56%) y respiratorio (50%).

La mediana de EC por RS oscila entre 2 (órganos de los sentidos y cirugía) y 5 (gastroenterología-nutrición, neurológico y miscelánea), y la mediana de pacientes por RS oscila entre menos de 200 (cirugía neonatal, cardiovascular, respiratorio y medio interno) y más de 400 (órganos de los sentidos y miscelánea). La población de estudio de las RS se limita a prematuros principalmente en las siguientes áreas temáticas: órganos de los sentidos (100%), cardiovascular (90%), gastroenterología-nu-

TABLA 3. Características de los ensayos clínicos y población de las revisiones sistemáticas en la CC Neonatal.

Área temática	Mediana de EC	Mediana de RN	Porcentaje RNpreT
Respiratorio	3	187	77%
Gastroenterología-nutrición	5	292	83%
Cardiovascular	3,5	120	90%
Neurológico	5	280	20%
Medio interno	4	189	44%
Infecioso	3,5	219	83%
Órganos de los sentidos	2	484	100%
Cirugía neonatal	2	86	0%
Miscelánea	5,5	428	23%

EC= ensayo clínico; RN= recién nacido; RNpreT= recién nacido pretérmino.

trición (83%), infeccioso (83%) y respiratorio (77%) (Tabla 3).

Las conclusiones de las RS tienen suficiente evidencia científica, a favor o en contra de la intervención terapéutica, en más de la mitad de los estudios sólo en 5 áreas temáticas: cardiovascular (80%), órganos de los sentidos (75%), neurológico (60%), medio interno (56%) y respiratorio (55%). La existencia de un posible conflicto de interés en las RS oscila entre un 0% (cardiovascular y cirugía neonatal) y un 33% (infeccioso) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Los neonatólogos nos enfrentamos cada día al desafío de proporcionar una asistencia sanitaria de calidad en escenarios que nos plantean dudas sobre los distintos aspectos de nuestra práctica clínica en el cuidado del recién nacido (principalmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales): el interés de un nuevo tratamiento, la importancia de una prueba diagnóstica diferente, los efectos perjudiciales de una intervención, el pronóstico de una entidad patológica, etc.

Muchas intervenciones terapéuticas en neonatología no han sido investigadas adecuadamente para demostrar la eficacia y seguridad y, sin embargo, se utilizan de forma rutinaria en muchas unidades neonatales. La práctica clínica habitual genera experiencia con una intervención terapéutica, pero no proporciona información válida en relación con su comparación con otras alternativas. Estas intervenciones establecidas no sólo no se apoyan en pruebas científicas, sino que en ocasiones, posteriormente, se ha comprobado que resultaron ser perjudiciales. En la tabla 5 exponemos algunos ejemplos, recientemente analizados por N Ambalvanan y RK Whyte⁽¹²⁾, de intervenciones terapéuticas neonatales no soportadas por la “evidencia” científica. Es difícil (aunque no imposible) discontinuar una inter-

vención que se ha usado rutinariamente, a pesar de la falta de pruebas científicas que apoyen su uso; un buen ejemplo de cambio ha sido el manejo actual de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término y pretérmino.

Desafortunadamente, hay muchas preguntas clínicas para las cuales no existe una buena respuesta, basada en pruebas científicas, en las que basar nuestra práctica clínica en neonatología. Mucho queda por hacer si aún no podemos responder a preguntas básicas (principalmente en la población de prematuros de muy bajo peso) como cuánto oxígeno aplicar en la reanimación neonatal, qué nivel de glucemia consideramos anormal, qué intervalo de PaO₂ y PCO₂ mantener, qué cifra de bilirrubina debemos tratar, cuándo administrar hemoderivados, cuándo, cómo y a qué ritmo avanzar en la nutrición enteral y parenteral, etc.

El área de la peri-neonatología conserva ejemplos de intervenciones terapéuticas que en un momento, aplicando un razonamiento deductivo, se pensó que eran beneficiosas, pero que posteriormente, tras aplicar un razonamiento científico inductivo, no se confirmó tal hecho o resultaron ser perjudiciales. Una estrategia basada en la evidencia tiene mucho que aportar a la neonatología, ya que el análisis de EC multicéntricos o un metaanálisis permite valorar científicamente la eficacia, seguridad y resultados a largo plazo de algunos tratamientos^(10,13). Los tratamientos pueden causar beneficios y efectos adversos, y el poder del beneficio (indicado por el número de pacientes a tratar –NNT– para prevenir un evento diana) necesita ser ponderado en relación con el riesgo; una manera de realizarlo es a través del NNT “umbral”, en el que asignar un valor relativo a la relación riesgo/beneficio es un paso crucial a la hora de realizar una recomendación terapéutica⁽¹⁴⁾. La neonatología es un campo que evoluciona rápidamente y requiere una actualización continua, en donde la prudencia que proporciona una asistencia sanitaria basada en pruebas es reque-

TABLA 4. Conclusión y conflictos de interés de las revisiones sistemáticas en la CC Neonatal.

Área temática	Conclusión suficiente	Posible conflicto de interés
Respiratorio	55%	30%
Gastroenterología-nutrición	48%	13%
Cardiovascular	80%	0%
Neurológico	60%	10%
Medio interno	56%	22%
Infeccioso	17%	33%
Órganos de los sentidos	75%	25%
Cirugía neonatal	33%	0%
Miscelánea	46%	15%

rida por los propios profesionales, para evitar situaciones como la epidemia de retinopatía de la prematuridad que ocurrió después de la introducción de oxígeno en las unidades neonatales, la aparición de kernicterus tras la utilización de sulfamidas, las situaciones de “síndrome del niño gris” tras la utilización de cloramfenicol, etc.⁽¹⁵⁾.

Las RS de la CC es una fuente de información bibliográfica muy útil para fundamentar nuestras tomas de decisiones basadas en las mejores pruebas científicas. Del estudio bibliométrico efectuado en la CC Neonatal en este artículo se constata, en un primer análisis básico, la presencia de áreas temáticas muy estudiadas (respiratorio y gastroenterología-nutrición) y pocas RS en otras áreas también prevalentes en la práctica clínica neonatal (cardiovascular, neurología e infeccioso, por ejemplo).

– *Área temática de respiratorio:* destaca por su importancia cuantitativa (69 RS) y cualitativa (en este área se engloban la mayoría de las RS que engloban ≥ 10 EC y ≥ 1000 pacientes). Es posible identificar claros subapartados de interés (intubación-extubación, surfactante, modalidades de asistencia respiratoria, apnea de la prematuridad y enfermedad pulmonar crónica), lo que posibilita una toma de decisiones basadas en pruebas muy correctas en nuestra práctica sobre la patología respiratoria neonatal (teniendo en cuenta que el 55% de sus RS permiten extraer conclusiones suficientes, a favor o en contra, en relación con la intervención terapéutica analizada).

Al ser el área temática con mayor número de RS es fácil identificar *clusters* de investigación, es decir, autores claramente especializados en RS sobre aspectos específicos: extubación (DJ Henderson-Smart, PG Davis), surfactante (RF Soll), modalidades de asistencia respiratoria y apnea de la prematuridad (DJ Henderson-Smart), condiciones de manejo de la asistencia respiratoria neonatal (PG Woodgate), óxido nítrico (KJ Barrington), utilización en la enfermedad

TABLA 5. Intervenciones terapéuticas en neonatología sin un soporte adecuado de “evidencia” científica*

Intervenciones terapéuticas no evaluadas totalmente
Respiratorio:
Metilxantinas en la apnea del prematuro
Oxigenoterapia al 100% en la reanimación neonatal
Aspiración endotraqueal en la reanimación de recién nacidos teñidos de meconio con depresión neurológica
Sedación/analgesia en la ventilación mecánica neonatal
Fisioterapia respiratoria en la ventilación mecánica neonatal
Corticosteroides inhalados en la enfermedad pulmonar crónica
Diuréticos y broncodilatadores en la enfermedad pulmonar crónica
Monitorización domiciliar para prevenir la muerte súbita del lactante
Gastroenterología-nutrición:
Pautas de nutrición “lenta” en el prematuro
Suplementación con aminoácidos en los tres primeros días de vida
Tratamiento médico y quirúrgico del reflujo gastroesofágico
Fenobarbital o ácidos urodeoxicólico en la colestasis neonatal
Cardiovascular:
Inotrópicos en la hipotensión arterial del prematuro
Alcalosis metabólica en la hipertensión pulmonar persistente neonatal
Utilidad del masaje torácico en la reanimación neonatal
Neurológico:
Fenobarbital en convulsiones neonatales
Medio interno:
Fototerapia en prematuros con bajo niveles de bilirrubina (< 7-10 mg/dl)
Tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato
Infeccioso:
Antibióterapia empírica tras el nacimiento en prematuros asintomáticos
Profilaxis antibiótica en niños con leve hidronefrosis

Intervenciones terapéuticas que, al ser evaluadas, demuestran ser inefectivas o peligrosas

Respiratorio:
Corticosteroides postnatales en la enfermedad pulmonar crónica
Diuréticos para la dilatación ventricular posthemorrágica en prematuros
Mantenimiento de gases sanguíneos “normales” en neonatos con ventilación mecánica
Aspiración endotraqueal en la reanimación de recién nacidos teñidos de meconio vigorosos al nacimiento
Gastroenterología-nutrición:
Alimentación enteral continua o transpilórica en el reflujo gastroesofágico o intolerancia digestiva

*Modificado de referencia 12.

pulmonar crónica de corticosteroides (HL Halliday, A Ohlsson) y diuréticos (LP Brion).

Cabe considerar que hasta un 30% de las RS en esta área temática declaran un posible conflicto de interés (generalmente porque algún autor ha participado en algún EC analizado y/o en marcha sobre el tema en revisión o bien por su relación con la industria farmacéutica), y se debe fundamentalmente a las RS sobre surfactante realizadas por R Soll, en la que éste ha sido consultor y conferenciante invitado por las compañías productoras de surfactante (Abbott, Ross, etc.).

– *Área temática de gastroenterología-nutrición*: destaca por su importancia cuantitativa (23 RS), pero no tanto por los aspectos cualitativos (en este área se engloban la mayoría de las RS que engloban 0 EC y/o 0 pacientes). Es posible identificar tres subapartados de interés (modalidades de nutrición, suplementos nutricionales y patología digestiva neonatal), si bien sólo en el primero de ellos es posible asegurar una toma de decisiones basadas en pruebas correctas en nuestra práctica clínica. En cualquier caso, consideramos que hay un insuficiente estudio de los aspectos relacionados con la nutrición parenteral. En conjunto, el 48% de sus RS permiten extraer conclusiones suficientes y sólo un 13% declaran un posible conflicto de interés.

El único *cluster* de investigación lo encontramos en relación con la suplementación nutricional de la lactancia materna (CA Kuschel y JE Harding).

– *Área temática de cardiovascular*: representación intermedia desde el punto de vista cuantitativo (10 RS), con sólo dos subapartados de interés (conducto arterioso persistente e hipotensión arterial) en los que fundamentar una toma de decisiones basadas en pruebas. A su favor cabe considerar que es el área temática en donde se detecta mayor porcentaje de conclusiones suficientes en las RS (80%) y menor porcentaje de posibles conflictos de interés (0%).

Pese al escaso número de RS, sí es posible una cierta especialización de los autores por el estudio de aspectos específicos: ibuprofeno (A Ohlsson) y diuréticos (LP Brion) en el conducto arterioso persistente, expansores de volumen (DA Osborn).

Llamativa ausencia de temas de gran interés en la práctica clínica: insuficiencia cardíaca, *shock*, arritmias, hipertensión, cardiopatías congénitas, etc.

– *Área temática de neurológico*: representación intermedia desde el punto de vista cuantitativo (10 RS), con sólo tres subapartados de interés (hemorragia intraventricular, síndrome de abstinencia a opiáceos y asfixia perinatal).

Se identifica un claro *cluster* de investigación en las RS sobre hemorragia intraventricular (A Whitelaw), siendo éste el único subapartado temático en el que podemos fundamentar una toma de decisiones basada en pruebas, dado

que las RS que versan sobre la asfixia perinatal son claramente insuficientes en el contexto de esta importante entidad en la atención del recién nacido.

Llamativa ausencia de temas de gran interés en la práctica clínica: encefalopatía hipóxico-isquémica, leucomalacia periventricular, convulsiones neonatales, hipotonía, coma, etc.

– *Área temática de medio interno*: representación intermedia desde el punto de vista cuantitativo (9 RS), con sólo tres subapartados de interés (termorregulación, ictericia y líquidos-electrolitos).

Dado el escaso número de RS, sólo ha sido posible reconocer una cierta especialización de los autores en los aspectos de termorregulación (VJ Flenady).

Llamativa ausencia de temas de gran interés en la práctica clínica: trastornos hidroelectrolíticos, alteraciones del metabolismo glucídico y de la calcemia, trastornos hematológicos (serie blanca, roja y plaquetas), etc.

– *Área temática de infeccioso*: escasa representatividad desde el punto de vista cuantitativo (6 RS), especialmente llamativo en un tema de gran interés en la práctica habitual en neonatología. La mayoría de las RS versan sobre actitudes preventivas frente a la infección neonatal. Además, cabe considerar que es el área temática en donde se detecta menor porcentaje de conclusiones suficientes en las RS (17%) y mayor porcentaje de posibles conflictos de interés (33%).

Dado el escaso número de RS, sólo ha sido posible reconocer una cierta especialización de los autores en los aspectos sobre prevención con inmunoglobulinas (A Ohlsson).

– *Área temática sobre órganos de los sentidos*: se centra exclusivamente en el estudio de la retinopatía de la prematuridad, a través de las RS de DL Phelps. Destaca que estas RS son las que presentan una mayor mediana de pacientes incluidos. No hay estudios en relación con otro tipo de secuelas sensoriales, como la hipoacusia.

– *Área temática de cirugía neonatal*: representado de forma anecdótica por 3 RS, sin referencias a temas quirúrgicos de gran interés en esta etapa de la vida: cirugía de cardiopatías congénitas, neurocirugía, cirugía de patología digestiva, cirugía urogenital, cirugía de los defectos congénitos, etc.

– *Área temática de miscelánea*: un “cajón de sastre” en donde incluimos aquellas RS no encuadrables en los apartados previos. Se distinguen dos subapartados de interés: catéteres (6 RS) y manejo del recién nacido (7 RS). Las RS sobre catéteres constituyen un *cluster* de investigación (KJ Barrington).

Los resultados de este análisis bibliométrico de la CC Neonatal debe ser tenido en cuenta como orientación a la hora de plantear la investigación de futuras RS, tal como se aprecia en los Protocolos de la CC Neonatal que están en marcha. El área de la patología respiratoria neonatal está suficientemente estudiada, por lo que consideramos que se debe

TABLA 6. Vía de práctica clínica hipotética en la enfermedad de las membranas hialinas.

1. Prevención de la prematuridad
2. Evaluación del uso de corticoides prenatales: momento, tipo de corticoide, n° de dosis,...
3. Criterios diagnósticos de la enfermedad de las membranas hialinas
4. Criterios de utilización de las medidas de soporte respiratorio: oxigenoterapia, CPAP, ventilación convencional, ventilación de alta frecuencia,...
5. Criterios de utilización del surfactante: momento, tipo de surfactante, n° de dosis,...
6. Medidas de prevención de la enfermedad pulmonar crónica: papel de los corticoides postnatales, diuréticos, broncodilatadores,...
7. Medidas de prevención frente a la infección respiratoria por VRS
8. Seguimiento y monitorización de los pacientes

prodigar la realización de RS en otras áreas muy importantes en la práctica clínica neonatológica, principalmente temas sobre patología infecciosa, neurológica y cardiovascular.

Un aspecto de interés es que en todas las áreas temáticas de la CC Neonatal se plantean RS sobre intervenciones terapéuticas y/o preventivas. No existe ninguna RS en relación con pruebas diagnósticas, lo que supone un reto para el futuro de la CC.

Las RS son el primer paso para realizar un programa de gestión de enfermedades (PGE) en neonatología. A diferencia de los programas tradicionales de atención sanitaria, que se concentran en la atención al paciente en forma de episodios aislados de asistencia, un PGE es un programa de base poblacional que actúa sobre todas las fases de la historia de la enfermedad (promoción de la salud y prevención de la enfermedad, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y cuidados crónicos), y pretende maximizar los resultados de la atención controlando simultáneamente sus costes⁽¹⁶⁾. Los principales medios de los PGE son las recomendaciones clínicas en forma de guías, algoritmos y vías de práctica clínica.

– *La guía de práctica clínica* es un conjunto de recomendaciones sencillas para el manejo de problemas clínicos concretos dentro de una enfermedad, lo que supone identificar, valorar y sintetizar amplias bases del conocimiento⁽¹⁷⁾. Los pacientes son mejor tratados si se siguen guías de práctica clínica que recomiendan intervenciones que se sopor-

tan por fuertes evidencias científicas y recomiendan más investigación cuando la evidencia es inadecuada. El desarrollo de guías en peri-neonatología es claramente superior al realizado en otras áreas de la pediatría⁽¹⁸⁾.

– El *algoritmo de práctica clínica* es un conjunto de instrucciones para problemas más amplios que los contemplados en una guía; estas instrucciones, de carácter secuencial, están ordenadas, lógicamente, de modo que la acción a realizar en cada momento depende de resultados de las acciones previas; las guías representan a menudo nodos de decisión incluidos dentro de los algoritmos.

– La *vía de práctica clínica (pathways)* coordina el proceso asistencial de un paciente típico a lo largo del continuo de la enfermedad, y establece los objetivos y decisiones clínicas y administrativas pertinentes en cada fase de su historia natural. Las vías clínicas son la forma más compleja de recomendación clínica, al combinar la presencia de guías y algoritmos, y constituyen la esencia “clínica” de los PGE. En la tabla 6 se expresan los componentes de una vía de práctica clínica, tomando como ejemplo el hipotético manejo de la enfermedad de las membranas hialinas.

La dificultad de establecer PGE en neonatología estriba en que, como hemos visto en esta revisión bibliométrica, muchas áreas de la neonatología no han sido rigurosamente estudiadas y no existe evidencia o ésta es insuficiente para determinar el tratamiento más efectivo con certeza. Muchas decisiones deben realizarse en ausencia de evidencia de alta calidad para guiar las decisiones. Plesk y cols.⁽¹⁹⁾ han argumentado que puede no ser posible llevar a cabo EC aleatorizados en ciertas áreas debido a la naturaleza de la intervención, al gran número de tratamientos potenciales y la variación de tratamientos necesarios de ser estudiados. El desarrollo de base de datos de pacientes en neonatología (*neonatal networks*) permitirá participar en grandes estudios multicéntricos que nos permitirán resolver importantes preguntas clínicas aún sin respuesta.

Se necesita entonces un consenso para desarrollar una adecuada aproximación basada en la información de que disponemos. Los elementos esenciales para una atención sanitaria basada en pruebas se refleja en la figura 1⁽²⁰⁾, en la que es necesario tener en cuenta que la práctica clínica no es un fenómeno exacto y reproducible; en la toma de decisiones existe gran variabilidad entre médicos ante un mismo proceso y de un mismo médico ante pacientes diferentes aquejados del mismo proceso. Esta incertidumbre en observaciones, percepciones, razonamientos, intervenciones y estilos de práctica se conoce como variabilidad de la práctica clínica (VPC).

La VPC es inapropiada cuando existe importante evidencia científica, pero la VPC es esperable, e incluso deseable, cuando existe débil evidencia científica. En neonatología se ha demostrado una importante VPC incluso en intervenciones muy estudiadas que se han demostrado muy efectivas, como la administración antenatal de corticoste-

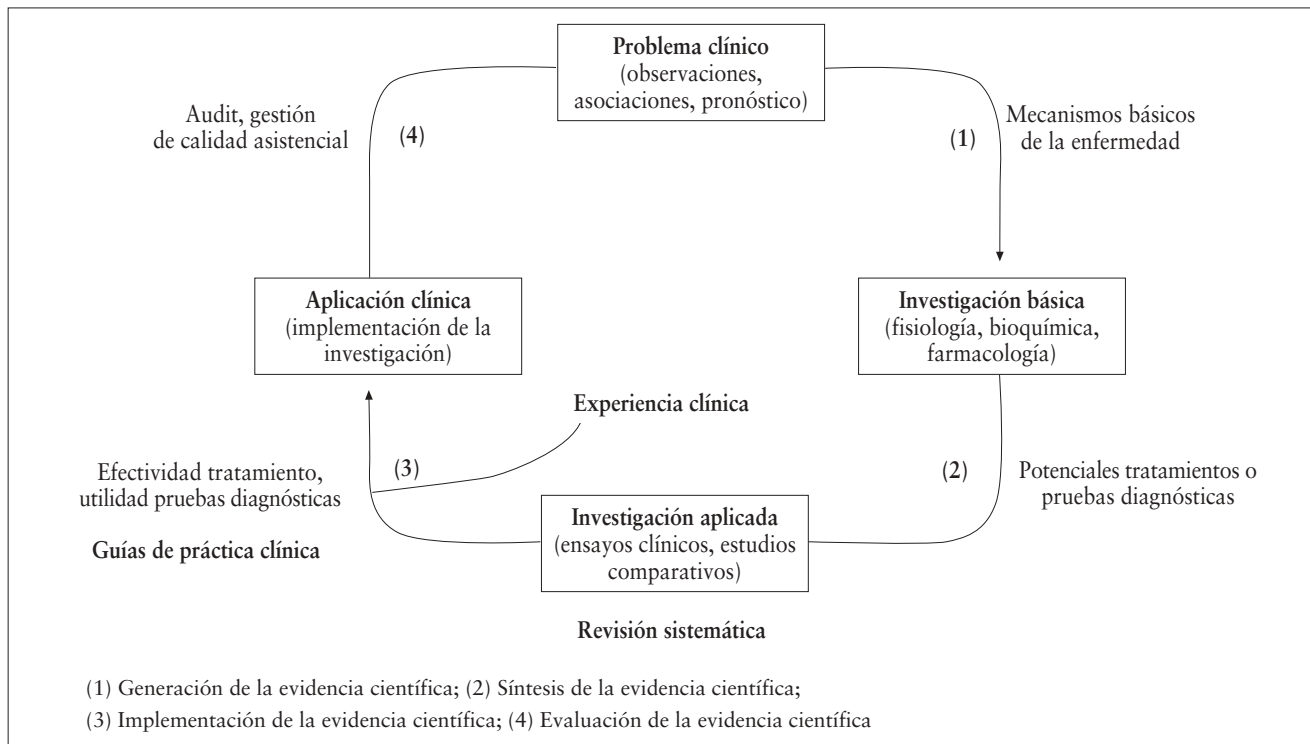


FIGURA 1. Elementos esenciales para una atención sanitaria basada en pruebas (modificado de referencia 20).

roides y la administración precoz de surfactante; esta VPC es mucho más amplia entre las instituciones en otras terapias menos estudiadas⁽²¹⁻²³⁾. Nos interesa buscar EC y RS, pero también estudios comparativos (*benchmarking*) que analicen variaciones en los resultados de unidades asistenciales que aplican distintas pautas de actuación^(24,25).

Se entiende como *benchmarking* al proceso de identificar una institución como líder en alguno de los resultados (*outcomes*) de una intervención sanitaria, estudiar en detalle el proceso de los cuidados y, entonces, promover sus prácticas con el objetivo de mejorar los propios resultados⁽²⁶⁾. En neonatología existe la fortuna de disponer de una organización que permite realizar *benchmarking* y mejoría de la calidad: el *Vermont-Oxford Network*, que se estableció en 1998, y cuyo objetivo es mejorar la efectividad y eficiencia de la asistencia neonatal (principalmente en las UCI neonatales), a través de un programa coordinado de investigación, educación y proyectos de mejora de la calidad asistencial⁽²⁴⁾. El *Vermont-Oxford Network* ha llevado a cabo proyectos utilizando esta metodología: un grupo de seis UCI neonatales se centraron en mejorar la infección nosocomial, mientras que otras cuatro UCI neonatales se centraron en disminuir la tasa de enfermedad pulmonar crónica⁽²⁷⁾.

Mejorar la calidad de los cuidados neonatales y el pronóstico de los recién nacidos (especialmente de los neonatos de muy bajo peso) son objetivos que apoyan todos los neonatólogos. El *benchmarking* es una herramienta de apo-

yo para producir estos cambios y complementa las mejoras derivadas de la MBE⁽²⁶⁾, aunque se reconocen varias limitaciones: sólo es apropiada en áreas donde no existen pruebas definitivas de la superioridad de un tratamiento y pueden existir mejores prácticas que no han sido aún descubiertas.

Sin embargo, en el ejercicio de la pediatría nos encontramos algunos problemas que dificultan el proceso de aplicación de la investigación en la práctica^(28,29): escasez de EC pediátricos (por problemas éticos y metodológicos), predominio de estudios de pequeño tamaño y heterogéneos, escasa efectividad de muchas intervenciones, problemas de acceso y divulgación de las evidencias científicas, falta de formación para una correcta valoración crítica de lo publicado, resistencia natural al cambio, interferencias institucionales, sociales y económicas, etc. Además, se ha documentado un largo intervalo de tiempo (tanto como 10-15 años), entre la publicación de los primeros EC y la diseminación de la evidencia en recomendaciones prácticas publicadas en libros de texto⁽³⁰⁾.

En **conclusión**, tras el análisis bibliométrico de las áreas temáticas de estudio de la CC Neonatal (desde el punto de vista cuanti y cualitativo) podemos asegurar una correcta evidencia científica en la toma de decisiones realizadas en el área temática de respiratorio (con reconocidos grupos de investigación), mientras que en otras patologías muy prevalentes en la práctica neonatológica se han realizado pocas RS (principalmente las áreas temáticas de cardiovascu-

lar, neurológico e infeccioso). En cualquier caso, aunque las implicaciones para la práctica de una RS sean insuficientes, siempre obtendremos las implicaciones para la investigación necesarias para futuros estudios de investigación de calidad, con el objetivo de conseguir recomendaciones sólidas en la toma de decisiones clínicas en neonatología.

AGRADECIMIENTO

A M^a Teresa González, personal de la Biblioteca de Ciencias de la Salud (Universidad Miguel Hernández, Alicante) por su ayuda en la búsqueda de las fuentes de información bibliográfica.

BIBLIOGRAFÍA

- Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
- González de Dios J. La Medicina Basada en la Evidencia: ¿qué es?, ¿por qué?, ¿para qué? *Pediatr Integral* 1999; 3: 493-7.
- González de Dios J. Toma de decisiones en la práctica clínica: del modelo tradicional al nuevo modelo basado en pruebas. *Pediatr Integral* 2003; N° especial 6: 19-26.
- López Arrieta JM, Qizilbash N. La medicina basada en pruebas: revisiones sistemáticas. *La Colaboración Cochrane. Med Clin (Barc)* 1996; 107: 581-5.
- González de Dios J. Fuentes de información en Pediatría: ¿dónde encontrar las mejores evidencias de la bibliografía? (III) *Colaboración Cochrane y revistas con resúmenes estructurados. Pediatr Integral* 2000; 5: 657-62.
- González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (I): "infoxicación" e Internet. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 246-58.
- González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (II): fuentes de información secundarias y primarias. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 259-73.
- González de Dios J. Análisis bibliométrico de las revisiones sistemáticas en la *Colaboración Cochrane Neonatal*. Importancia en la toma de decisiones basada en pruebas en Neonatología. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 417-27.
- Soll RF, Andruscavage L. The principles and practice of evidence-based neonatology. *Pediatrics* 1999; 103: 215-24.
- Sinclair JC, Bracken MB, Horbar JD, Soll RF. Introduction to neonatal systematic reviews. *Pediatrics* 1997; 100: 892-5.
- Ambalavanan N, Whyte RK. The mismatch between evidence and practice. Common therapies in search of evidence. *Clin Perinatol* 2003; 30: 305-31.
- Moyer VA, Elliott EJ. Evidence-based pediatrics : the future is now. *J Pediatr* 2000; 136: 282-4.
- Sinclair JC. Weighing risks and benefits in treating the individual patient. *Clin Perinatol* 2003; 30: 251-68.
- Curley AE, Tubman TRJ, Halliday HL. Tratamiento de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. ¿Se basa en la evidencia? *An Esp Pediatr* 2000; 52: 554-60.
- González de Dios J. Medicina basada en la evidencia, investigación de resultados en salud y programas de gestión de enfermedades. Algo más que un rompecabezas. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58: 205-11.
- Garrigues Gil V, Ponce García J, Del Val Antoñana A. Guías para la práctica clínica. ¿Una solución para la incertidumbre de las decisiones médicas? *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 219-23.
- Bergman DA. Evidence-based guidelines and critical pathways for quality improvement. *Pediatrics* 1999; 103: 225-32.
- Plesk PE, Al-Aweel IC, Gray JE, Richardson DK. Quality improvement methods in clinical medicine. *Pediatrics* 1999; 103: 203-14.
- Henderson-Smart DJ, Osborn D, Evans N, Beeby P, Jeffery H. Do we practice evidence-based care in our neonatal intensive care units? *Clin Perinatol* 2003; 30: 333-42.
- Horbar JD. Hospital and patient characteristics associated with variations in 28 day mortality rate for VLBW infants. *Pediatrics* 1997; 99: 149-56.
- Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Churchill WH. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998; 101: 194-200.
- Walsh-Sukys MC, Tyson J, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 14-20.
- Horbar JD. The Vermont Oxford Network: Evidence-Based Quality Improvement for Neonatology. *Pediatrics* 1999; 103: 350-9.
- Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000; 106: 1070-9.
- Walsh MC. Benchmarking techniques to improve neonatal care: uses and abuses. *Clin Perinatol* 2003; 30: 343-50.
- Horbar JD, Rogowski JR, Plesk, Delmore P, Edwards WH, Hocker J, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. *Pediatrics* 2001; 107: 14-22.
- Christakis DA, Davis R, Rivara FP. Pediatric evidence-based medicine: Past, present, and future. *J Pediatr* 2000; 136: 383-9.
- Ochoa Sangrador C. Estudios de evaluación de la adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58 (Supl 4): 219-28.
- Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized controlled trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992; 268: 240-8.

ADDENDUM (Referencias bibliográficas de la CC Neonatal)

1. Spence K, Barr P. Nasal versus oral intubation for mechanical ventilation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000948.
2. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000308.
3. Davis MW, Davis PG. Nebulized racemic epinephrine for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD000506.
4. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD000139.
5. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic doxapram for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants undergoing endotracheal extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001966.
6. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD000143.
7. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Extubation from low-rate intermittent positive airways pressure versus extubation after a trial of endotracheal continuous positive airways pressure in intubated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001078.
8. Davis PG, Lemyre B, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD003212.
9. Flenady VJ, Gray PJ. Chest physiotherapy for preventing morbidity in babies being extubated from mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD000283.
10. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD000144.
11. Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001456.
12. Soll RF. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000141.
13. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD000510.
14. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000511.
15. Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001079.
16. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001149.
17. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003063.
18. Askie LM, Henderson-Smart DJ. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001077.
19. Askie LM, Henderson-Smart DJ. Early versus late discontinuation of oxygen in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001076.
20. Askie LM, Henderson-Smart DJ. Gradual versus abrupt discontinuation of oxygen in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001075.
21. Ho JJ, Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD002271.
22. Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD002975.
23. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001243.
24. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev*.
25. Henderson-Smart DJ, Wilkinson A, Raynes-Greenow CH. Mechanical ventilation for newborn infants with respiratory failure due to pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002770.
26. Davies MW, Woodgate PG. Tracheal gas insufflation for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD002973.
27. Greenough A, Milner AD, Dimitrou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000456.
28. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000328.
29. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD000104.
30. Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002974.
31. Bhuta T, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000438.
32. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000399.

33. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000509.
34. Elbourne D, Field D, Mugford M. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001340.
35. Balaguer A, Escribano J, Roqué M. Infant position in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003668.
36. Cools F, Offringa M. Neuromuscular paralysis for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD002773.
37. Pritchard M, Flenady V, Woodgate P. Preoxygenation for tracheal suctioning in intubated, ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD000427.
38. Woodgate PG, Flenady V. Tracheal suctioning without disconnection in intubated ventilated neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD003065.
39. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD002061.
40. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Prophylactic methylxanthine for preventing of apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000432.
41. Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD000140.
42. Steer PA, Henderson-Smart DJ. Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000273.
43. Henderson-Smart DJ, Subramanian P, Davis PG. Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001072.
44. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000074.
45. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD000075.
46. Henderson-Smart DJ, Osborn DA. Kinesthetic stimulation for preventing apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD000373.
47. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation for treating apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000499.
48. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000502.
49. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002272.
50. Henderson-Smart DJ, Steer P. Prophylactic caffeine to prevent postoperative apnea following general anesthesia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000048.
51. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001146.
52. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001144.
53. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001145.
54. Shah V, Ohlsson A, Halliday JL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001969.
55. Shah SS, Ohlsson A, Halliday J, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002058.
56. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002057.
57. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio Pérez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001817.
58. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001453.
59. Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001694.
60. Ng GYT, Da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD003214.
61. Ng GY, Ohlsson A. Cromolyn sodium for the prevention of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD003059.
62. Suresh GK, Davis JM, Soll RF. Superoxide dismutase for preventing chronic lung disease in mechanically ventilated preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD001968.
63. Shah P, Ohlsson A. Alpha-1 proteinase inhibitor (a1PI) for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD002775.
64. Soll F. Digoxin for preventing or treating neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001080.
65. Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001454.
66. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD000366.
67. Halliday HL. Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000500.

68. Soll RF, Dargaville P. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002054.
69. Lewis V, Whitelaw A. Furosemide for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD003064.
70. Pinelli J, Symington A. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001071.
71. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000504.
72. McGuire W, Anthony MY. Formula milk versus preterm human milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD002972.
73. McGuire W, Anthony MY. Formula milk versus term human milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002971.
74. Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD001819.
75. Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001970.
76. Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanakij S. Rapid versus slow rate of advancement of feedings for promoting growth and preventing necrotizing enterocolitis in parenterally fed low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001241.
77. McGuire W, McEwan P. Transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003487.
78. Kuschel CA, Harding JE. Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD003310.
79. Kuschel CA, Harding JE. Carbohydrate supplementation of human milk to promote growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000280.
80. Kuschel CA, Harding JE. Fat supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000341.
81. Kuschel CA, Harding JE. Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000433.
82. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000343.
83. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD000950.
84. Tubman TR, Thompson SW. Glutamine supplementation for prevention of morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001457.
85. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD000501.
86. Klenoff-Brumberg HL, Genen LH. High versus low medium chain triglyceride content of formula for promoting short term growth of preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002777.
87. Simmer K. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000375.
88. Simmer K. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD000376.
89. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000405.
90. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001816.
91. Huang RC, Forbes DA, Davies MW. Feed thickener for newborn infants with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003211.
92. Ng E, Shah V. Erythromycin for feeding intolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001815.
93. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD000174.
94. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003745.
95. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD004213.
96. Ohlsson A, Walia A, Shah S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003481.
97. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001148.
98. Barrington K, Brion LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003213.
99. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002055.
100. Subhedar NV, Shaw NJ. Dopamine versus dobutamine for hypotensive preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD001242.
101. Osborn DA, Evans N. Early volume expansion versus inotrope for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD002056.
102. Ziino AJ, Davies MW, Davis PG. Epinephrine for the resuscitation of apparently stillborn or extremely bradycardic newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003849.
103. Whitelaw A, Kennedy CR, Brion LP. Diuretic therapy for newborn infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD002270.

104. Whitelaw A. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000216.
105. Whitelaw A. Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000498.
106. Whitelaw A. Postnatal phenobarbitone for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD001691.
107. Osborn DA, Cole MJ, Jeffery HE. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD002059.
108. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD002053.
109. McGuire W, Fowlie PW. Naloxone for narcotic-exposed newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003483.
110. Evans DJ, Levene MI. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001240.
111. Hunt R, Osborn D. Dopamine for prevention of morbidity and mortality in term newborn infants with suspected perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003484.
112. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001070.
113. Flenady VJ, Woodgate PG. Radiant warmers versus incubators for regulating body temperature in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD000435.
114. Gray PH, Flenady VJ. Cot-nursing versus incubator care for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003062.
115. Sinclair JC. Servo-control for maintaining abdominal skin temperature at 36C in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001074.
116. Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002060.
117. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003313.
118. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD004207.
119. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD000503.
120. Kecskes ZB, Davies MW. Rapid correction of early metabolic acidemia in comparison with placebo, no intervention or slow correction in LBW infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002976.
121. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4): CD002776.
122. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD000361.
123. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001239.
124. McGuire W, Clerihew L, Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003850.
125. Craft AP, Finer NN, Barrington KJ. Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001971.
126. Soll RF, Edwards WH. Emollient ointment for preventing infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001150.
127. Mohan P, Haque K. Oral immunoglobulin for the treatment of rotavirus infection in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003742.
128. Phelps DL, Lakatos L, Watts JL. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD001073.
129. Phelps DL, Watts JL. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD000122.
130. Andersen CC, Phelps DL. Peripheral retinal ablation for threshold retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001693.
131. Lloyd J, Askie L, Smith J, Tarnow-Mordi W. Supplemental oxygen for the treatment of prethreshold retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003482.
132. Moyer V, Moya F, Tibboel R, Losty P, Nagaya M, Lally KP. Late versus early surgical correction for congenital diaphragmatic hernia in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD001695.
133. Taddio A, Ohlsson K, Ohlsson A. Lidocaine-prilocaine cream for analgesia during circumcision in newborn boys. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000496.
134. Davies MW, Kimble RM, Woodgate PG. Ward reduction without general anaesthesia versus reduction and repair under general anaesthesia for gastroschisis in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003671.
135. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter materials. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000949.
136. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of catheter design (end vs side hole). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000508.
137. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000505.
138. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of heparin. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000507.
139. Shah P, Shah V. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD002772.
140. Shah PS, Ng E, Sinha AK. Heparin for prolonging peripheral intravenous catheter use in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002774.

141. Conde-Agudelo A, Díaz Roselló JL, Belinzam JM. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002771.
142. Anderson GC, Moore E, Hepworth J, Bergman N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003519.
143. Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001814.
144. Vickers A, Ohlsson A, Lacy JB, Horsley A. Massage for promoting growth and development of preterm and/or low birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000390.
145. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD002052.
146. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001069.
147. Shah V, Ohlsson A. Venepuncture versus heel lance for blood sampling in term neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (2): CD001452.

Bronquiolitis aguda en pacientes hospitalizados

D. Canalejo González, M.E. García Rodríguez, V.M. Navas López,
E. Sánchez Valderrábanos, M.T. Charlo Molina, M.T. Alonso Salas

Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

Objetivo. Conocer el manejo de los pacientes con bronquiolitis aguda en nuestro Centro.

Material y método. Estudio descriptivo transversal retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de 121 pacientes ingresados en nuestro Centro desde octubre de 2002 hasta marzo de 2003 con diagnóstico al alta de bronquiolitis.

Resultados. Hubo un predominio de menores de 6 meses (85%). Los principales motivos de ingreso fueron el distrés respiratorio moderado-grave y la imposibilidad de asegurar una hidratación adecuada. Un 47% fueron catalogados como pacientes de alto riesgo. El 97% de los pacientes monitorizados presentaban una llamativa repercusión oximétrica. Los tests diagnósticos más frecuentemente solicitados fueron la radiografía de tórax (95%), el hemograma (86%), gasometría (75,2%) y detección del VRS (62,8%). Los tratamientos administrados fueron principalmente salbutamol (80%), corticoides (77,7%), anticolinérgicos (62,8%) o adrenalina nebulizada (29,7%), generalmente combinados entre ellos. La estancia hospitalaria osciló entre 1 y 23 días (mediana 6). Un 10% precisaron ingreso en UCI. La mortalidad fue del 0,8%.

Conclusiones. La bronquiolitis es una enfermedad potencialmente grave. La pulsioximetría y el *score* de Downes son una ayuda fundamental para indicación de ingreso. Actualmente es necesario unificar criterios diagnósticos y terapéuticos para establecer protocolos de actuación, tanto en urgencias como en pacientes hospitalizados.

Palabras Clave: Bronquiolitis; Broncodilatadores; Adrenalina; Protocolo.

Correspondencia: David Canalejo González. Plaza de los Tarantos, 2. 4º Dcha. 41007 Sevilla
e-mail: davidcanalejo@hivr-neonatal.com
Recibido: Abril 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(3):211-216

ABSTRACT

Objective. To know the management of patients with acute bronchiolitis in our Hospital Centre.

Design and setting. Restrospective study. This included 121 clinical cases of patients admitted to our hospital from October 2002 to March 2003, who were initially diagnosed of bronchiolitis.

Results. The group of infants aged less than 6 months was the predominant (85%). The most frequent reasons for admission were moderate-high distress and/or the impossibility for maintaining an adequate hydration. The 47% of patients were classified as high-risk patients. A 97% presented a remarkable oxymetric repercussion. The most frequent diagnostic testing were chest x-ray film (95%), complete blood cell counts (85.9%), blood gas analysis (75.2%) and RSV testing (62.8%) The main treatments were salbutamol (80.1%), corticoids (77.7%) anticolinergrics (62.8%) and nebulized epinefrine (29.7%), generally combined among them. The hospital stay ranged from 1 to 23 days, the mean being 6 days. 10% of the patients required admission to the ICU. Mortality was 0.8%.

Conclusions. Bronchiolitis is a potentially serious disease. The need to create a protocol currently exists. This unified the diagnosis and medical treatment, in both the Casualty Department and Hospital Wards. The pulse oximetry and the Downes Score are an essential aid for both the indication for admission and hospital treatment.

Key Words: Bronchiolitis; Bronchodilators Agents; Epinephrine; Clinical Protocols.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es una enfermedad epidémica potencialmente grave, con una elevada morbimortalidad, que ocasiona un gran número de consultas e ingresos hospitalarios.

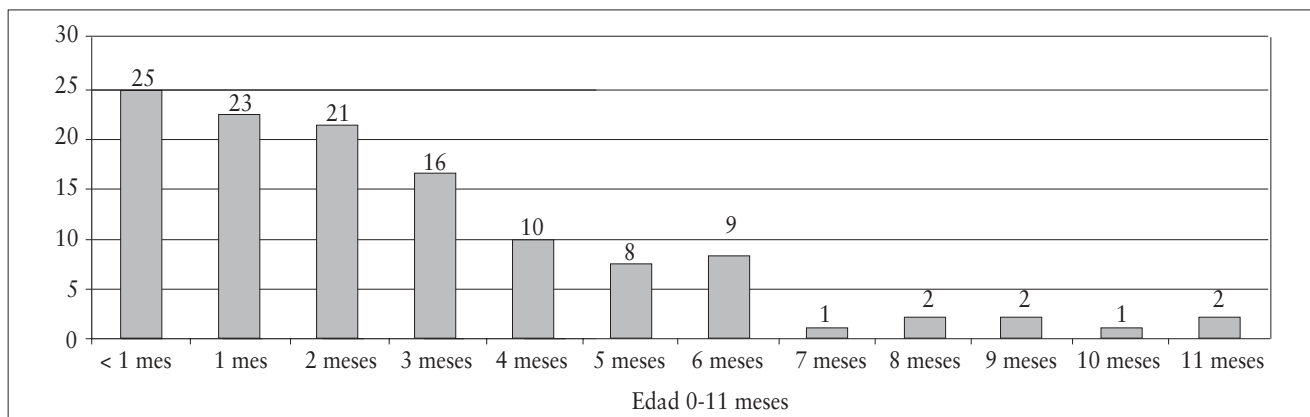


FIGURA 1. Distribución por edades de pacientes ingresados por bronquiolitis.

Clínicamente comienza con sintomatología respiratoria menor, en ocasiones acompañada de fiebre, y a los pocos días evoluciona hacia una dificultad respiratoria progresiva con polipnea y sibilancias o subcrepitanes. Afecta a lactantes, con más frecuencia a menores de 6 meses, y especialmente a aquellos que no han recibido lactancia materna, que viven en condiciones de hacinamiento o cuyas madres son fumadoras. Está causado por el virus respiratorio sincitial en más de la mitad de los casos.

La actitud diagnóstica y terapéutica frente a los pacientes con bronquiolitis aguda es actualmente controvertida, tanto en aquellos atendidos en los servicios de urgencias como en los hospitalizados.

OBJETIVO

Describir las características clínicas y la evolución de esta patología en pacientes hospitalizados, así como conocer el manejo diagnóstico-terapéutico de la bronquiolitis en nuestro Centro.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo transversal retrospectivo de serie de casos con análisis de variables cualitativas y cuantitativas, en el que se revisan las historias clínicas de 121 pacientes ingresados en nuestro Hospital desde octubre de 2002 hasta marzo de 2003, ambos inclusive, con diagnóstico al alta de bronquiolitis aguda (466.1, 466.11 y 466.19, CIE-9). Se incluyeron en el estudio lactantes menores de 12 meses con un primer episodio de dificultad respiratoria acompañada de sibilancias y/o subcrepitanes. Los datos recogidos fueron edad, género, antecedentes personales, tipo de alimentación, motivo de ingreso, factores de riesgo, sintomatología, exploración, pruebas complementarias, tratamientos recibidos y tiempo de estancia hospitalaria. Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS. 11.5. Aquellas variables que no seguían una distribución

normal se presentaron como mediana y rango intercuartílico. Los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes.

RESULTADOS

Entre los 121 pacientes revisados hubo un predominio de menores de 6 meses (85%), especialmente de neonatos. El 20,6% de los pacientes ingresados tenían menos de 30 días de vida; este porcentaje va descendiendo paulatinamente conforme aumenta la edad, de modo que la proporción de lactantes ingresados mayores de 6 meses sufre un claro descenso, no superándose el 1,6% en cada rango de edad (Fig. 1). No encontramos diferencias significativas en cuanto al género, existiendo un ligero predominio de varones (56,2%).

En el 29% de los casos se registraban incidencias durante el embarazo (hipertensión materna, diabetes gestacional, placenta previa, embarazo gemelar, amenaza de parto prematuro, prematuridad, infección del tracto urinario o embarazo prolongado) o en el parto (cesárea, parto instrumental con ventosa obstétrica o fórceps, parto de nalgas), pero éstas se encontraban en una proporción similar a la población general. Casi el 50% de los pacientes eran alimentados con lactancia materna.

Los motivos de ingreso más frecuentes fueron el distrés moderado-grave (67%) y/o la imposibilidad de asegurar una hidratación adecuada por vómitos o rechazo de la alimentación (44%). Otros criterios de ingreso fueron la edad por debajo de 1 mes (20,6%) y, en menor cuantía, las visitas frecuentes al servicio de urgencias o la dificultad de observación por parte de la familia (8,2% y 1,6%, respectivamente). En el 71,9% de los casos, los pacientes acudieron al servicio de urgencias con dos o más circunstancias que motivaron su ingreso.

El 47% de los pacientes ingresados fueron catalogados como pacientes de alto riesgo al presentar una o más de las

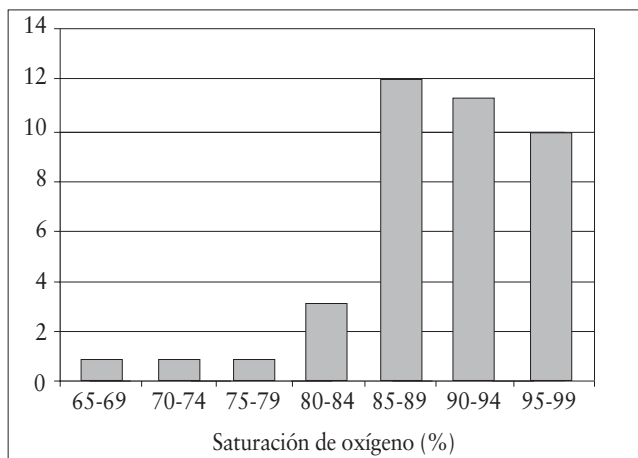


FIGURA 2. Repercusión oximétrica en la bronquiolitis aguda.

siguientes circunstancias: edad menor de 6 semanas (85%), prematuridad (43,8%), infección durante el periodo neonatal (8,8%), cardiopatía (8,8%) o patología pulmonar crónica (5,3%). Sólo uno de los pacientes había sido previamente vacunado con palivizumab y en el momento del diagnóstico había recibido una sola dosis.

La sintomatología respiratoria menor (tos, estornudos, rinorrea serosa) se encontraba presente en el 92% de los pacientes. La fiebre, presente en el 35,5%, fue más frecuente que la febrícula (22,3%). Otros síntomas fueron el rechazo del alimento (47%) y la irritabilidad (6,6%).

La radiografía de tórax fue realizada en el 95% de los pacientes. En el 42,2% aparecían imágenes de atrapamiento aéreo, en el 18,2% atelectasias laminares, en el 19% condensación y en un 43,8% aumento de la trama bronquial. En nuestra serie no encontramos ningún caso de neumotórax. En el hemograma, realizado en el 86% de los pacientes, el 70,2% presentaban una linfomonocitosis total o relativa, fue completamente normal en el 19% y el resto presentaron leucocitosis con neutrofilia (8,6%) o leucopenia (2%). La bioquímica, realizada en el 78,5% de los pacientes y fue considerada normal en el 67,3%. El 24,2% presentó una ligera hipercalcemia a la que no se le dio significación clínica. En la gasometría venosa, determinada en el 75,2% de los casos, encontramos una acidosis respiratoria en un 51,6%, fue normal en el 26,4% de los pacientes y, menos frecuentemente, encontramos situaciones de acidosis metabólica (10%) y alcalosis respiratoria (10%). La detección del VRS en el aspirado nasofaríngeo fue realizada en el 62,8% de los pacientes, y fue positivo en el 54% de ellos.

Únicamente el 32,2% de los pacientes fueron monitorizados mediante pulsioximetría; en el 91,7% de ellos se puso de manifiesto una repercusión oximétrica llamativa, encontrándose en situación de hipoxemia (Fig. 2). El 63%

TABLA 1. Score de Downes modificado.

	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria	< 30	31-45	46-60	> 60
Sibilancias	No	Final de la espiración	Espiración	Inspiración y espiración
Tiraje	No	Subcostal	Intercostal supraesternal	Aleteo nasal
Cianosis	No	Sí	Sí	Sí
Conciencia	Normal	Irritabilidad	Letargo+	Letargo++

Dificultad leve: 1-3 ptos; dificultad moderada: 4-7 ptos.; dificultad grave: 9-15 ptos.

de los pacientes fueron hospitalizados con una puntuación en el score de Downes entre 4 y 7, y el 8% con un score mayor de 7 (Tabla 1).

El tratamiento recibido fue principalmente salbutamol inhalado, corticoides orales o anticolinérgicos inhalados, generalmente combinados entre ellos. De los 121 pacientes, el 80% fueron tratados con salbutamol nebulizado, el 77,7% con corticoides orales y el 62,8% recibieron anticolinérgicos nebulizados. La adrenalina nebulizada se utilizó en el 29,7% de los pacientes. La antibioterapia fue utilizada en el 34,7% de los casos, generalmente ante la aparición de imágenes de condensación en la radiografía de tórax, de neutrofilia o en neonatos con aspecto séptico.

El rango de días de estancia hospitalaria osciló entre 1 y 23 días (mediana 6, rango intercuartílico 4-8). El 10% de los pacientes precisaron ingreso en UCI. Solamente hubo un caso de *exitus* en nuestra serie, lo que corresponde con una mortalidad del 0,8%.

DISCUSIÓN

La bronquiolitis aguda es una enfermedad grave y potencialmente mortal. El 71 % de los pacientes incluidos en nuestra serie presentaron dificultad respiratoria moderada-grave según el score de Downes, y el 10% precisaron cuidados intensivos. Nuestra mortalidad ha sido del 0,8%. En los últimos 20 años se ha observado un incremento en el número de ingresos de pacientes por bronquiolitis⁽¹⁾. Estos hechos han motivado un creciente interés en el manejo diagnóstico y terapéutico de esta enfermedad, que ha llevado a la realización de numerosas revisiones y ensayos clínicos con el fin de crear un protocolo de actuación basado en la evidencia.

La bronquiolitis aguda es una infección viral del tracto respiratorio inferior que afecta a pacientes menores de

12 meses, especialmente en los primeros 6 meses de vida. Su diagnóstico es clínico; el cuadro comienza con síntomas respiratorios menores (estornudos, rinorrea serosa), acompañados en ocasiones de fiebre, y que persisten de 3 a 5 días, momento en el que aparece una dificultad respiratoria progresiva (tos, disnea e irritabilidad) que impide una realización adecuada de tomas. En nuestra serie quedaba reflejada esta secuencia de síntomas, que llevaron a un diagnóstico temprano; la irritabilidad se presentó en el 6,6% de los casos, aunque posiblemente este dato no quedará suficientemente reflejado en la historia clínica por parte del clínico.

El uso de la pulsioximetría en los servicios de urgencias podría haber influido en el aumento de la hospitalización, descendiendo el umbral de ingreso en estos pacientes⁽²⁾. Pero existen otros muchos factores que conllevan una variabilidad en la proporción de pacientes con bronquiolitis que precisan ingreso, como factores demográficos, socioeconómicos o si el paciente es atendido por médicos pediatras o generales^(3,4). En nuestro Centro siguen siendo la dificultad respiratoria moderada o grave y el rechazo de la alimentación los motivos de ingreso más frecuentes; posteriormente se pudo comprobar que estos factores se correlacionaban con una importante repercusión oximétrica en estos pacientes.

El uso de pruebas complementarias en pacientes hospitalizados por bronquiolitis es controvertido. Es habitual la detección del VRS en el exudado nasofaríngeo, la realización de hemogramas o de radiografías de tórax a pesar de su dudosa utilidad⁽⁵⁾. En los pacientes con enfermedad no complicada no está indicado realizar radiografía de tórax⁽⁶⁾, pues no permite distinguir satisfactoriamente la bronquiolitis de otras infecciones de las vías respiratorias bajas, y frecuentemente inducen al uso inadecuado de antibióticos. En nuestra serie, la radiografía se realizó en el 95% de los casos, y en casi un 20% de éstos se inició tratamiento antibiótico. La detección del VRS, realizada en el 63% de nuestros pacientes, estaría justificada con fines epidemiológicos, pero la positividad de la prueba generalmente no induce cambios en el manejo del paciente ni nos ayuda a prever su evolución. Tampoco está clara la utilidad del hemograma, salvo que se sospeche alguna complicación⁽⁷⁾, debido a las limitaciones de esta prueba para discriminar infecciones víricas y bacterianas. A pesar de esto, en nuestro centro se solicitó hemograma en el 86% de los pacientes. La gasometría, que se realizó en el 75%, está quedando en un segundo plano gracias al uso de técnicas incruentas como la pulsioximetría y a la buena correlación entre ésta y los niveles de gases en sangre⁽⁸⁾.

La misma controversia nos encontramos si analizamos el tratamiento empleado usualmente en los pacientes con bronquiolitis⁽⁹⁾. Actualmente, las únicas medidas que han demostrado ser útiles son la hidratación, el soporte venti-

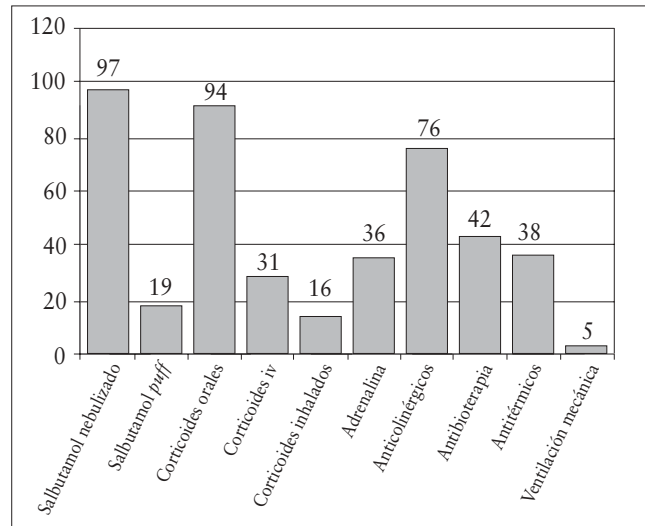


FIGURA 3. Tratamientos empleados habitualmente en los pacientes ingresados por bronquiolitis.

latorio y la oxigenoterapia⁽¹⁰⁻¹²⁾. En las últimas décadas se han producido continuos cambios en las propuestas de tratamiento farmacológico, barajando el uso de ribavirina, corticoides sistémicos e inhalados, anticolinérgicos, beta adrenérgicos, xantinas, adrenalina y otros^(10,13), la mayoría de ellos ampliamente utilizados hoy día. Los beta 2 agonistas parecen provocar una transitoria mejoría clínica, pero no influyen en el número de pacientes que ingresan cuando son utilizados en el servicio de urgencias, ni acortan la duración de la estancia hospitalaria⁽⁹⁾. En nuestra serie se utilizó el salbutamol inhalado en el 80% de los casos, y los corticoides orales en el 78%, generalmente asociados a otros como el bromuro de ipatropio (Fig. 3), a pesar de que no existen datos suficientes para recomendar su uso. Estos medicamentos se emplearon por tratar de mejorar la situación clínica, al menos transitoriamente, de aquellos pacientes con una dificultad respiratoria moderada a pesar de la oxigenoterapia y de una hidratación adecuada, pero que no presentan gravedad suficiente para iniciar la ventilación mecánica.

Ante la falta de estudios concluyentes y a la espera de nuevos trabajos que determinen la utilidad de cada uno de los fármacos broncodilatadores que se emplean habitualmente, durante los últimos años se ha propuesto la adrenalina como tratamiento de elección, tanto en los pacientes hospitalizados por bronquiolitis como en aquellos atendidos en los servicios de urgencias^(3,7). A pesar de esto, en nuestro Centro la adrenalina nebulizada se empleó únicamente en el 30% de los pacientes. Este hecho podría explicarse por el habitual decalaje que existe entre la aparición de nuevas recomendaciones en la literatura científica y la puesta en práctica de dichas recomendaciones, y por el temor del pe-

diatra a las reacciones adversas descritas con la adrenalina nebulizada⁽⁷⁾. Se ha intentado optimizar el tratamiento con adrenalina, obteniéndose mejores resultados sobre la disminución del grado de dificultad respiratoria y sobre el tiempo de estancia hospitalaria cuando es diluida en suero salino hipertónico en lugar de suero fisiológico, ya que se consigue absorber agua de la submucosa, disminuir el edema del bronquiolo y mejorar la hidratación intraluminal⁽¹⁴⁾. Recientemente se han realizado nuevos ensayos clínicos comparando la adrenalina nebulizada con el salbutamol o con un placebo, en los que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al grado de esfuerzo respiratorio ni a la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con bronquiolitis aguda⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Por tanto, no existen actualmente evidencias que apoyen su uso hospitalario.

Todo lo anteriormente expuesto nos plantea la necesidad de establecer un protocolo de actuación ante esta enfermedad que unifique los criterios de ingreso, la solicitud de pruebas complementarias, y que minimice el uso injustificado de antibióticos, de fármacos broncodilatadores y de corticoides, cuya eficacia aún no está suficientemente demostrada⁽¹⁸⁾. Mientras tanto, nuestros esfuerzos deben dirigirse a la prevención, mediante la educación de la población sobre las medidas higiénicas necesarias para evitar el contagio y el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes de alto riesgo^(19,20). En los próximos años posiblemente dispongamos de vacunas eficaces contra el virus respiratorio sincitial⁽²¹⁾.

Los resultados deben ser interpretados teniendo en cuenta las limitaciones de nuestro estudio. Los datos fueron recogidos retrospectivamente de historias clínicas realizadas por un amplio número de médicos que trabajan en nuestro hospital, lo que conlleva una pérdida de homogeneidad en la forma de expresar ciertos síntomas, signos o los resultados de algunas pruebas como la radiografía de tórax. Aunque el *score* de Downes es una forma objetiva de determinar el grado de dificultad respiratoria, su puntuación podría haberse visto influida por este hecho. En ocasiones no quedaban reflejados algunos de los *ítems* estudiados, principalmente aquellos referentes a los antecedentes personales o a la alimentación previa del paciente. Por otro lado, la pulsioximetría no fue una práctica generalizada, y esto debe ser tenido en cuenta en la interpretación de los resultados, ya que probablemente se realizó en aquellos pacientes con peor estado clínico.

CONCLUSIONES

La bronquiolitis es una enfermedad potencialmente grave, que en un 10% precisan ingreso en las unidades de cuidados intensivos y conlleva una mortalidad del 1% aproximadamente. La pulsioximetría y el *score* de Downes son una ayuda fundamental para indicación de ingreso. Ac-

tualmente existe la necesidad de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos para establecer protocolos de actuación, tanto en urgencias como en pacientes hospitalizados, y así evitar el uso inadecuado de pruebas complementarias y de tratamiento farmacológico. En la actualidad la mejor arma de que disponemos frente a esta enfermedad es la prevención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stool JW, Anderson LJ. Bronchiolitis associated hospitalizations among US Children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 382: 1440-6.
2. Mallory MD, Shay DK, Garret J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics* 2003; 111: e41-e45.
3. Bonillo Perales A. Bronchiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 297-9.
4. Jonson DW, Adair C, Brant R, Holmwood J, Mitchell I. Differences in admission rates of children with bronchiolitis by pediatric and general emergency departments. *Pediatrics* 2002; 110: e49- e55.
5. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L Lohr KN. Diagnosis and testing in bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 119-26.
6. Pomeranz AJ, Busey SL, Behrman RE, Kliegman RM, Sabnis S. Sibilancias. En: Nelson. Estrategias diagnósticas en pediatría. Madrid: Ed. McGraw-Hill/Interamericana, 2002. p. 36-9.
7. González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 355-64.
8. Luaces Cubell C, García García JJ, Garrón Torrico P, Sánchez Mora ML, Camacho Díaz E. Utilidad de un sistema de puntuación clínico y la pulsioximetría (SaO₂) en la valoración de la gravedad de las crisis de asma. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 429-32.
9. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch pediatr adolesc med* 2004; 158: 127-37.
10. Martínón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez JM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 345-54.
11. Wohl MEB, Chernick V. Treatment of acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 82-3.
12. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. En: Pickering LK, ed. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26 th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 524.
13. Martínón-Torres F. Current treatment for acute viral bronchiolitis in infants. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1355-71.
14. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, et al. Nebulized 3% Hypertonic saline solution treatment

- in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003; 123: 481-7.
15. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, et al. A Randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 113-8.
 16. Wainbright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A Multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 27-35.
 17. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch pediatr adolesc med* 2003; 157: 965-8.
 18. Giachetto G, Ferrari AM. Bronquiolitis: impacto de la aplicación de una estrategia de atención en el tratamiento de los niños que ingresan al hospital. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 161-5.
 19. Danés Carreras I, Amau de Bolós JM. Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 289-91.
 20. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J, Alomar Ribes A, Blanco Bravo D, Esqué Ruiz MT, Fernández Lorenzo JR, et al. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 334-6.
 21. Collins P, Murphy B. Respiratory syncytial virus: reverse genetics and vaccine strategies. *Virology* 2002; 296: 204-21.

Determinación de la edad en menores indocumentados

J. Lirio Casero, J. García Pérez, C. Juan Marco¹

Unidad de Pediatría Social. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid. ¹Ortodoncista Centro Médico Valdesalud. Madrid

RESUMEN

La aparición de nuevos fenómenos sociales en los países desarrollados, como la inmigración de menores y la adopción internacional, está favoreciendo situaciones en las que resulta necesario calcular la edad del individuo, bien sea para admitir el asilo, tramitar la repatriación, juzgar delitos aplicando la Ley de Menores o, sencillamente, valorar su desarrollo físico e intelectual. Aunque clásicamente se han utilizado técnicas radiológicas (óseas y dentales) como la única aproximación objetiva al problema, ninguna de ellas está exenta de un grado significativo de error. Para mitigarlo, debemos referir los datos a los estándares de cada grupo de población y, en todo caso, conviene fijar, junto con la edad de desarrollo, los márgenes de confianza de cada prueba.

Palabras Clave: Adopción; Pubertad; Desarrollo óseo; Maduración sexual; Emigración e inmigración.

ABSTRACT

The appearance of new social phenomenons as immigration and international adoption in developed countries increases the necessity to calculate the individual's age in order to admit the asylum, to process the repatriation, to judge crimes applying the Smaller's Law or, simply, to value its physical and intellectual development. Although classically they have been used radiological techniques (bone and dental age) as the only approach to the problem, none of them is exempt of a significant error degree. To mitiga-

te it, we should refer the data to the standards of population's group and always fix the error margins of each test.

Key Words: Adoption; Puberty; Bone development; Sex maturation; Emigration and immigration.

INTRODUCCIÓN

Las variaciones de la realidad social en nuestro tiempo están propiciando, cada vez más, situaciones en las que se exige la utilización de métodos científicos que contribuyan a aclarar la edad de algunos menores, fundamentalmente adolescentes no acompañados e indocumentados, o niños adoptados.

El primero de los supuestos está representado por menores refugiados o inmigrantes que llegan a los países europeos, entre ellos España, huyendo del horror de la guerra, de la explotación laboral, de la prostitución, del reclutamiento forzoso o, simplemente, de la miseria en la que viven. Tras múltiples penalidades y una vez en el país de destino o de tránsito, pueden solicitar asilo acogiéndose a su fuero de "menor no acompañado" y eludir, así, la repatriación. Según el Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados (ACNUR), para otorgar tal condición debe tratarse de menores de 18 años que se encuentren fuera de su país de origen o de residencia y en situación de "no acompañados" de sus padres o tutores legales, aunque pueden estarlo por parientes no directos⁽¹⁾. También puede darse el caso que jóvenes inmigrantes indocumentados o pertenecientes a grupos marginales, desprovistos de una documentación fiable o que ocultan su fecha de nacimiento para conseguir los beneficios que contempla la Ley del Menor, hayan incurrido en un delito. Ante esta situación los Tribunales deben confirmar la mayoría de edad para establecer la responsabilidad e imponer las sanciones contempladas por la Legislación. En ambas situaciones la determinación de la edad resulta crítica.

Correspondencia: Julián Lirio Casero. Unidad de Pediatría Social. Hospital Infantil Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid
e-mail: jlirio@tiscali.es
Recibido: Noviembre 2003

Un caso distinto lo representan los niños en adopción, particularmente cuando proceden de un país poco desarrollado. Por ejemplo, un 20% de los adoptados nacidos en Rusia y Este de Europa⁽²⁾ pueden tener alterada su edad, ya que se suele otorgar una fecha de nacimiento que puede corresponderse con el momento en que fue abandonado el menor, con la fecha de ingreso en el orfanato o con su apariencia física, sin criterios rigurosos de estimación. Estas discrepancias pueden generar importantes conflictos para interpretar el desarrollo somático o intelectual, lo que implica decisiones difíciles a la hora de discernir, por ejemplo, el nivel de escolarización más oportuno.

Calcular con precisión la edad cronológica en cualquiera de los casos resulta imposible, ya que la maduración biológica es un proceso singular y distinto para cada individuo sobre el que influyen muchos factores genéticos y ambientales (herencia, nutrición, estado de salud, raza, nivel socioeconómico, clima, ejercicio, etc.). Eso hace que todos los individuos de una determinada edad cronológica no coincidan necesariamente en el mismo estadio de maduración. Además, para una misma edad cronológica, el desarrollo madurativo es mayor en mujeres que en varones, tanto más cuanto más cercana a la pubertad⁽³⁾. Por tanto, más que hablar de edad cronológica debemos expresarnos en términos de “edades de desarrollo o maduración”, como pueden ser la edad dental y la edad ósea.

MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE LA EDAD

Los métodos más utilizados para determinar la edad de desarrollo derivan del análisis de los sucesivos estadios de maduración esquelética visualizados mediante radiografías, lo que se conoce habitualmente como “edad ósea”, correspondiendo ésta con la edad cronológica para la que la puntuación obtenida representa el percentil 50. En principio, puede utilizarse cualquier área del esqueleto (senos frontales y paranasales, apófisis mastoides, silla turca del esfenoideas, fusión de la apófisis basal eseno-occipital, cartílagos costales, cabeza del húmero, clavícula, columna vertebral, pelvis...) pero en la práctica las que se emplean más asiduamente son la mano y el pie, ya que la radiación a la que se exponen es mínima y ambas regiones permiten el análisis de un gran número de huesos largos y cortos. Por consenso internacional se han elegido la mano y el pie izquierdos.

También el grado de maduración dental se utiliza en medicina forense y en odontología como indicador de la edad biológica y puede ser aproximativo de la edad cronológica si se desconoce ésta. La edad dental puede establecerse a partir del número y características de los dientes erupcionados (temporales y definitivos) o estudiando el grado de calcificación de cada uno de los 7 dientes del cuadrante inferior izquierdo tras obtener una radiografía panorámica.

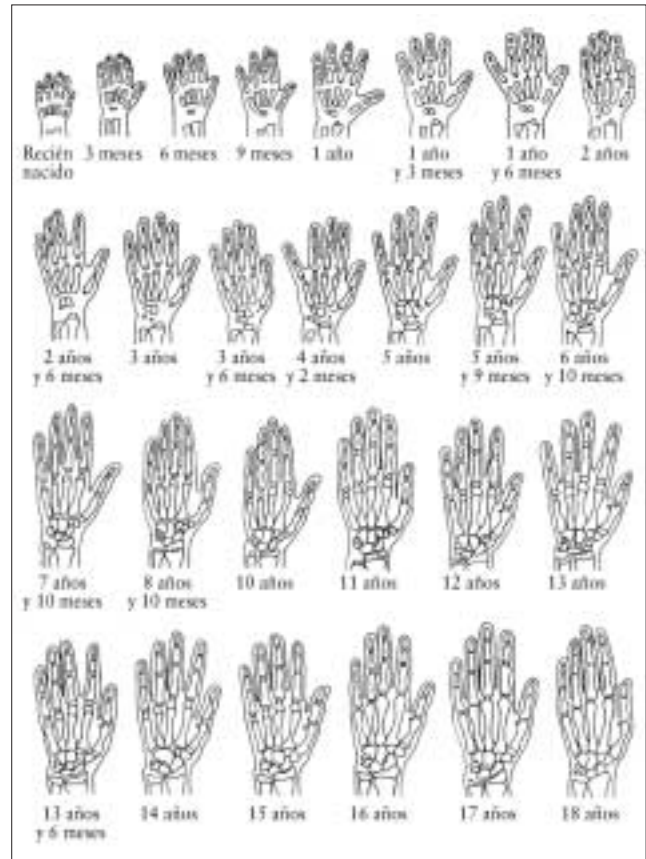


FIGURA 1. Atlas radiográfico para cálculo de la edad ósea de Greulich y Pyle en niñas.

Por último, el grado de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios a púberes puede aportar información que apoye nuestra hipótesis siempre que sea interpretado junto con los otros datos.

Edad esquelética o edad ósea

El atlas de radiografías de muñeca de Greulich y Pyle (GP)⁽⁴⁾ es el estándar más utilizado para calcular la edad esquelética. Sin embargo, se trata de un sistema que requiere una cierta pericia y que puede conducir a errores frecuentes de interpretación por lo que debe ser valorado por un especialista, ya que en la forma más habitual de valoración (o forma abreviada) se comparan los huesos de la radiografía problema con las radiografías secuenciales de un atlas estándar que muestra imágenes radiológicas a intervalos de edad entre 0,5 y 1 año (Fig. 1), asignando la edad ósea correspondiente a la más parecida, o la edad intermedia entre dos de las radiografías secuenciales del álbum si no coincide plenamente con ninguna. Una edad ósea mayor o menor de 2 desviaciones estándar de la media suele ser considerada como patológica⁽⁵⁾. No obstante, la maduración ósea depende de muchos factores, y eso

determina márgenes de error de más/menos dos años –especialmente en la franja de edad entre 16 y 18 años⁽³⁾–. Por otra parte, la variabilidad interobservador provoca un error de medición de aproximadamente $\pm 0,25$ años o, lo que es lo mismo, en el 95% de los casos la edad ósea calculada diferirá en 6 meses de la estimada por otro observador experimentado, y previsiblemente el fallo será mayor en evaluaciones rutinarias por otro tipo de personal sin tanta experiencia.

Otro de los sistemas empleados en mayores de 2 años es el método numérico de Tanner y cols. (TW2), que también emplea una radiografía anteroposterior de la mano y muñeca izquierda pero asignando una puntuación a cada uno de los 20 huesos elegidos en esta zona⁽⁶⁾: epífisis distales del radio y cúbito, huesos del carpo (con la excepción del pisiforme), y metacarpianos y falanges del I, III y IV dedos, clasificándolos en ocho-nueve estadios con diferentes puntuaciones que tienen en cuenta las diferencias entre sexos. La fiabilidad intraobservador (con intervalos de confianza del 95%) es de $\pm 0,5$ a $\pm 0,8$ años, mientras que las diferencias entre dos observadores son aproximadamente de ± 1 año⁽⁷⁾. El método TW2 presenta algunas ventajas: mayor objetividad, mayor sensibilidad a la hora de valorar pequeñas modificaciones de la edad ósea (intervalos de 0,1 año frente a intervalos de 0,5-1 año en el atlas) y la posibilidad de transformar la edad ósea en percentiles, pero también algunos inconvenientes: precisa mayor entrenamiento y consume más tiempo. Pese a sus teóricos beneficios parece que la fiabilidad de ambos métodos es similar y viene determinada más por la experiencia del observador que por el método empleado.

La utilización de una radiografía de mano para la valoración de la maduración ósea en los dos primeros años de vida tiene algunas limitaciones: en el recién nacido a término no está presente ningún núcleo de osificación del carpo al nacimiento, y los que aparecen posteriormente –hueso grande, ganchoso y epífisis distal del radio– lo hacen lentamente a lo largo del primer año de vida, además los indicadores utilizados durante el primer año (modificaciones de las diáfisis de los metacarpianos y falanges) son más difícilmente objetivables que los correspondientes a los núcleos de osificación. Por eso el método SHS para el pie⁽⁸⁾ resulta más útil en estas fases iniciales ya que en la región anatómica del tobillo y pie ya están presentes al nacimiento los núcleos de calcáneo y astrágalo mientras que sucesivamente van apareciendo en los siguientes meses los de cuboides, tercera cuña, epífisis distal de tibia y epífisis distal de peroné. A eso se une la sencillez de manejo, ya que basta con sumar las puntuaciones del nivel de calcificación de cada uno de estos huesos y trasladarlo a una curva de percentiles en la que consideraremos “probablemente patológico” todo lo que suba del percentil 97 o baje del percentil 3. El método SHS es también numérico-específico,

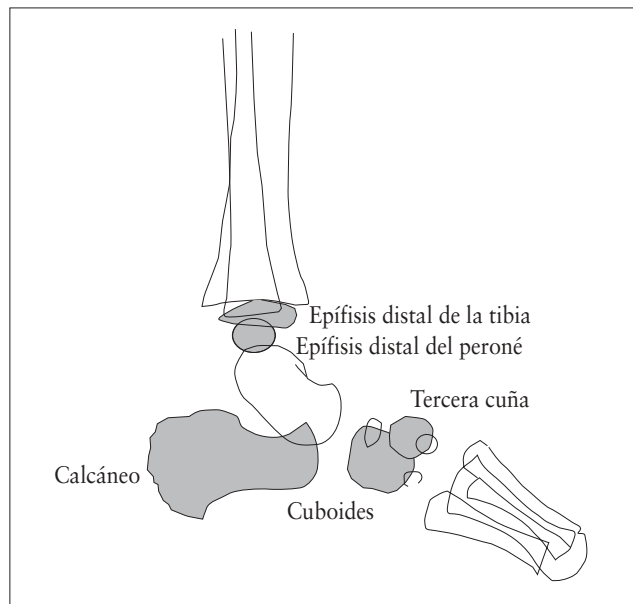


FIGURA 2. Método SHS para el cálculo de la edad ósea en menores de 2 años: se valora el grado de osificación de la epífisis distal de tibia y peroné, calcáneo, cuboides y tercera cuña.

muy semejante en su concepción al TW2, pero aplicado a esta región anatómica. Utiliza únicamente cinco huesos del pie izquierdo: epífisis distales de tibia y peroné, el calcáneo, el cuboides y la tercera cuña (Fig. 2). Al igual que en el método TW2 para la mano, la maduración esquelética resulta de la suma de las puntuaciones con un máximo de 1.000 puntos que corresponde a 24 meses de edad, siendo la escala diferente en función del sexo. El método permite, asimismo, utilizar una radiografía de mano y muñeca que comparemos con un atlas radiológico análogo al de GP o un modelo numérico con una sistemática similar a la de Tanner (TW2) pero con la gran ventaja, en ambos casos, de utilizar estándares españoles.

Uno de los condicionantes que puede alterar la maduración ósea es el nivel socioeconómico de la población estudiada. De hecho, la misma radiografía valorada por los métodos de GP y TW2 da una edad ósea superior con el atlas GP que con el método TW2, diferencia que se justifica por el distinto nivel socioeconómico de las dos poblaciones que fueron utilizadas en ambos estudios. Así, la población de Cleveland estudiada por Greulich y Pyle en la década de 1930-1940 pertenecía a una clase social media-alta, mientras que la muestra del estudio TW2 fue reclutada en un centro educativo de Londres de clase media-baja en los años 50, de entre los cuales había un porcentaje de niños procedentes de orfanato.

El ritmo de maduración esquelética refleja la interacción de fuerzas genéticas y ambientales y, en cualquier área geográfica, es más lenta en los niños de clases bajas, con un re-

TABLA 1. Edad (en meses) de aparición de la dentadura temporal: maxilar superior derecho (51-52-53-54-55), maxilar superior izquierdo (61-62-63-64-65), maxilar inferior izquierdo (71-72-73-74-75), maxilar inferior derecho (81-82-83-84-85).

Diente	Edad media niños	D.E. niños	Edad media niñas	D.E. niñas
51/61	10.01	1.67	10.47	1.82
52/62	11.20	2.25	11.55	2.34
53/63	19.30	3.04	19.18	2.86
54/64	16.08	2.45	15.93	1.91
55/65	28.89	4.12	29.35	3.55
71/81	7.88	1.86	8.20	2.25
72/82	13.23	2.84	13.11	3.20
73/83	19.92	3.33	19.47	3.03
74/84	16.39	2.25	16.12	2.08
75/85	27.14	3.92	27.07	2.94

*D.E.: desviación estándar. (Extraído de: Varela M. Erupción dentaria normal. En: Problemas bucodentales en Pediatría. Madrid: Ergon, 1999. p. 11-23).

traso de $\pm 0,5$ años en la primera infancia, llegando a ± 1 año en la pubertad⁽⁹⁾. Para vencer esas diferencias, sería ideal disponer de estándares para cada población concreta, pero incluso en una misma área geográfica puede haber diferencias derivadas exclusivamente del *status* socioeconómico⁽¹⁰⁾. También se han descrito en la literatura retrasos de varios meses en la edad ósea que pueden estar justificados por la carencia afectiva secundaria a la institucionalización⁽¹¹⁾ aun en presencia de buenos cuidados médico-sanitarios y de un adecuado aporte nutricional.

Edad dental

La edad de maduración dental, bien sea a partir de la observación de los dientes erupcionados, o de su grado de calcificación, se ha revelado como una importante ayuda para determinar la edad cronológica de cadáveres y restos humanos no identificables de otra forma, así como en casos de niños donados en adopción procedentes de naciones que no disponen de registros válidos^(12,13). Sin embargo, la fiabilidad de la estimación de edad dental no es uniforme desde el nacimiento a la madurez: así, en etapas infantiles puede ser determinada con márgenes estrechos de variación, pues la mayoría de los dientes se encuentran en período de formación y los intervalos entre los distintos estadios son cortos; pero en la adolescencia sólo los terceros molares (cordales o muelas del juicio) continúan desarrollándose. El tercer molar no es precisamente el marcador ideal de desarrollo por su frecuente ausencia congénita⁽¹⁴⁾, malformación⁽¹⁵⁾ o extracción⁽¹⁶⁾. Además, es el diente más variable en cuanto a tamaño, tiempo de formación y erupción⁽¹⁷⁾. Emerge más rápidamente en varones (a diferencia del resto de dientes) y antes en la arcada superior⁽³⁾.

La erupción dentaria comprende una fase pre-eruptiva (cuando el primer esbozo de la corona dentro del germen

dentario se calcifica y empieza a ascender desde su posición inicial intraósea), una fase prefuncional (cuando el diente rasga la encía y hace aparición en la boca) y una fase funcional (cuando llega a contactar con el antagonista)⁽¹⁸⁾. De forma estricta, la erupción no es meramente la aparición de alguna parte del diente por encima de la superficie de la encía, ya que ello representa sólo la fase prefuncional y sería más correcto hablar de **emergencia** para definir tal situación. La emergencia de la dentición temporal suele comenzar a los 6-10 meses, siempre por pares y de manera simétrica y bilateral, y termina hacia los 30 meses.

Existe una gran variabilidad en la aparición de los dientes, tanto temporales como definitivos, con un patrón familiar muy marcado y con importantes diferencias en función de la raza, nivel socio-económico y sexo, lo que determina que en las niñas y en las etnias negra, magrebí o asiática, aparezcan más rápidamente que en los niños (con amplias diferencias en la dentición permanente hasta de 6 y 12 meses para caninos, premolares y segundos molares) o la raza blanca^(19,20). La segunda dentición habitualmente comienza a aflorar a los 6 años (incisivos centrales [I1] y primeros molares [M1], seguidos de incisivos laterales [I2], caninos [C], primeros premolares [PM1], segundos premolares [PM2], segundos molares [M2] y terceros molares [M3]), y coincide con la exfoliación de la dentición temporal. En las tablas 1 y 2 figuran la edad media y desviación estándar para la erupción de dientes temporales y permanentes según una modificación del esquema de Hurme^(12,18).

Otro de los métodos para el cálculo de la edad dental toma en cuenta el grado de mineralización y el sexo del individuo⁽²¹⁾. Para ello se realiza una radiografía panorámica de la mandíbula, obteniendo una puntuación que resulta de la suma de puntos para cada uno de los 7 dientes del cuadrante inferior izquierdo (Fig. 3). En caso de au-

TABLA 2. Edad (en años) de aparición de la dentadura definitiva: maxilar superior derecho (11-12-13-14-15-16-17), maxilar superior izquierdo (21-22-23-24-25-36-27), maxilar inferior izquierdo (31-32-33-34-35-36-37), maxilar inferior derecho (41-42-43-44-45-46-47).

Diente	Edad media niños	D.E. niños	Edad media niñas	D.E. niñas
11/21	7.3	0.5	7.1	0.5
12/22	8.4	0.6	8.0	0.5
13/23	11.7	1.4	11	1.4
14/24	10.4	1.5	10	1.5
15/25	11.2	1.6	10.9	1.6
16/26	6.7	0.5	6.5	0.4
17/27	12.7	1.4	12.3	1.4
31/41	6.4	0.4	6.2	0.3
32/42	7.6	0.6	7.1	0.6
33/43	10.8	1.3	9.9	0.6
34/44	10.8	1.5	10.2	1.5
35/45	11.5	1.7	10.9	1.7
36/46	6.6	0.5	6.4	0.4
37/47	12.1	1.4	11.7	1.4

*D.E.: desviación estándar. (Extraído de: Varela M. *Erupción dentaria normal. En: Problemas bucodentales en Pediatría. Madrid: Ergon, 1999. p. 11-23*).

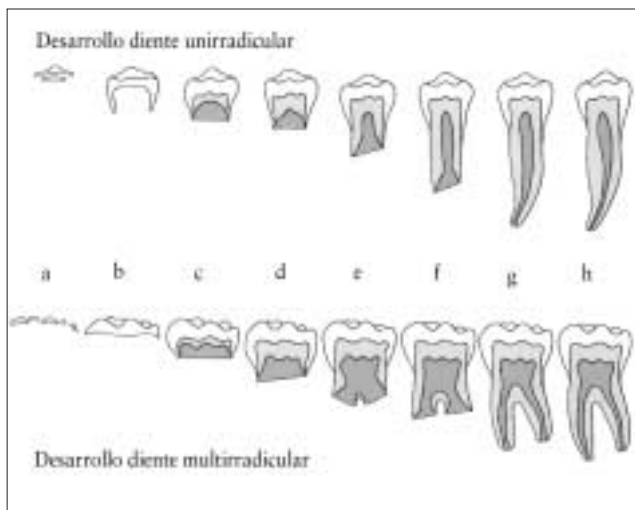


FIGURA 3. Cálculo de la edad dental según método de Demirjian: estadios de maduración dental para dientes uni y multirradiculares. A cada uno de los 7 dientes del cuadrante inferior izquierdo se le calcula un estadio (a-h), y a este estadio se le asigna una puntuación dependiendo del sexo. La suma de puntos determina la edad.

(a: Calcificación de algunos puntos oclusales sin fusión de las diferentes calcificaciones; b: fusión de los puntos de mineralización con detección del contorno dental oclusal; c: fin de la formación del esmalte de la corona y comienzo del depósito de dentina; d: formación de la corona hasta el límite amelocementario; e: la longitud de la raíz es más corta que la altura de la corona; f: la longitud de la raíz es igual o mayor que la de la corona; g: Termina la formación de la raíz; el orificio apical continúa abierto; h: cierre del orificio apical).

sencia de uno de los dientes se incluiría la puntuación del mismo en el cuadrante contralateral.

El sistema de Demirjian, sobre una muestra de niños franco-canadienses, ha sido el más aceptado y difundido en los últimos años debido a su depurada metodología; sin embargo, se ha puesto en duda su validez para diferentes poblaciones. Por ejemplo, puede sobreestimar la edad hasta en 9 meses para el caso de niños finlandeses⁽²²⁾, 10 meses en niños chinos, españoles y suecos⁽²³⁻²⁵⁾, y hasta 3 años en indúes⁽²⁶⁾. Por eso se ha recomendado el establecimiento de estándares para cada población. Junto al factor racial, otras circunstancias pueden alterar la edad de erupción. Por ejemplo, la mejora de las condiciones de vida y nutrición han acelerado el proceso de recambio dental⁽²⁷⁾, lo que se ha atribuido a un comienzo más precoz de la pubertad, pero también a las condiciones ambientales y nutritivas. También se ha visto en niños con enfermedades sistémicas que comportan variaciones en la talla y peso (gigantismo, hipotiroidismo, raquitismo...), cómo la emergencia de ambas denticiones se acelera o ententece⁽²⁸⁻³⁰⁾. Incluso se ha constatado que los niños sanos con mayor volumen corporal pueden experimentar una aceleración en la aparición de los dientes permanentes⁽³¹⁾.

Edad de maduración sexual

La pubertad es el periodo de transición desde la infancia a la vida adulta determinando, entre otros aspectos, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Los cambios puberales han sido descritos por Tanner en cinco estadios para el vello pubiano en ambos sexos, para los genita-

TABLA 3. Escala de desarrollo sexual según Tanner.

Estadio	Niños		Niñas	
	Genitales	Vello pubiano	Mamas	Vello pubiano
1	Pene, escroto y testículos infantiles	Ligera vellosidad infantil	Mamas infantiles, sólo el pezón está ligeramente sobreelevado	Ligera vellosidad infantil
2	Agrandamiento del pene y escroto. Piel escrotal más roja, delgada y arrugada. Pene no agrandado o agrandamiento insignificante	Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado al pene	Brote mamario. Las aréolas y pezones sobresalen como un cono (tejido glandular subyacente). Aumento del diámetro de la aréola	Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios.
3	Agrandamiento del pene, principalmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal	Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, arraigado al pene	Continuación del crecimiento con elevación de la mama y aréola en un mismo plano	Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios
4	Aumento del tamaño del pene, con crecimiento del diámetro y desarrollo del glande. Continuación del agrandamiento de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal	Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos)	La aréola y el pezón pueden distinguirse por una segunda elevación, por encima del contorno de la mama	Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos)
5	Genitales de tipo y tamaño adulto	Desarrollo de la vellosidad adulta con relación a tipo y cantidad; el vello se distribuye horizontalmente, el llamado femenino (el vello se extiende también hacia la cara interna de los muslos). En el 80% de los casos también crece hacia arriba, a lo largo de la línea alba (estadio 6)	Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel y sólo sobresale el pezón (en ciertos casos la mujer adulta puede mantenerse en el estadio 4)	Desarrollo de la vellosidad adulta con relación con el tipo y cantidad; el vello se distribuye horizontalmente, el llamado femenino (el vello se extiende también hacia la cara interna de los muslos). En el 10% de los casos también crece fuera del triángulo pubiano (estadio 6)

les externos en los varones y para el desarrollo mamario en las mujeres⁽³²⁾ (Tabla 3). Una vez que los cambios somáticos comienzan, la secuencia es progresiva y, habitualmente, difícil de predecir. En líneas generales, las niñas inician y completan cada estadio de la pubertad un año antes que los niños; sin embargo existe una variación interindividual significativa en el comienzo de la pubertad y el ritmo con que progresa, incluso entre niños del mismo sexo y similar origen étnico⁽³³⁾. De este modo, algunos apenas necesitan 2 años para progresar de un estadio 2 a un estadio 5, mientras que otros necesitan hasta 6 años. Si bien no existe una

edad precisa para el inicio y fin de cada etapa, se consideran estadísticamente como normales:

- Grado 1: menor a 10 años.
- Grado 2: entre 10 y 13 años.
- Grado 3: entre 11 y 14 años.
- Grado 4: entre 11 y 14 años.
- Grado 5: entre 13 y 17 años.

En el varón, la gonadarquía se pone en evidencia por el aumento del volumen testicular y por el adelgazamiento y enrojecimiento del escroto, habitualmente entre los 11,5 y 12 años de edad, con una amplio rango de variabilidad

dentro de la normalidad (9 a 14 años). Progresivamente aparece el vello facial y, más tarde, el del resto del cuerpo, en especial en la zona del pecho. A los 13-14 años (de edad media) se produce el cambio de la voz, que adquiere su tono definitivo en torno a los 15-16 años de edad.

En las niñas, la primera manifestación consiste en la aparición del botón mamario (telarquía) uni o bilateral a una edad de 11 años, también con un amplio rango de variabilidad (8 a 13 años). La menarquía se produce a una edad media de 13-14 años, aunque los ciclos son irregulares en más de la mitad de las niñas hasta 2 años después.

La variación en el comienzo de la pubertad en una población sana es multifactorial, incluyendo influencias familiares, raciales y ambientales. De entre todos estos factores la nutrición es uno de los más importantes: los niños (en especial las niñas) más delgados presentan una pubertad retrasada. También las que practican deportes a nivel competitivo presentan un retraso del desarrollo puberal y un entecimiento del crecimiento. A la inversa, se ha descrito adelanto de la pubertad en niñas adoptadas procedentes del Sudeste Asiático e Iberoamérica^(34,35), especialmente si han permanecido en el orfanato durante los primeros cuatro años de vida⁽³⁶⁾. También en niñas indias adoptadas en Suecia se ha observado un adelanto de la menarquía con respecto de las niñas suecas y de las niñas indias en su país de origen⁽³⁷⁾.

En todo caso, parece que la maduración sexual se correlaciona más estrechamente con la maduración ósea que con la edad cronológica. Así, el comienzo de la pubertad típicamente acontece a una edad ósea de 11 años en las niñas y de 13 en los niños, mientras que la menarquía y el crecimiento del vello sexual ocurren a una edad ósea de entre 13 y 14 años⁽⁹⁾.

CONCLUSIÓN

En resumen, actualmente no disponemos de ninguna metodología que permita calcular la edad de un individuo con total precisión, debiendo acudir a una combinación de todas las técnicas disponibles para intentar hacer una estimación cercana a la realidad. De todos los métodos, la determinación de la maduración sexual es el que posee una mayor variabilidad, por eso clásicamente se han venido utilizando sistemas radiológicos. La determinación de la edad ósea ofrece márgenes de error cercanos a los 2 años, a los que hay que añadir los derivados de la interpretación de la prueba. También la edad dental, bien sea por el método del dentograma (dientes emergidos) o del estado de mineralización dental tras ortopantomografía, adolece de gran variabilidad individual. A eso hay que unir el efecto que otras circunstancias frecuentes en la población susceptible de este tipo de estudios, ya sean personales (como las diferencias raciales) o ambientales (como malnutrición, raquitismo, privación social o infecciones), tienen sobre la edad ósea y la edad dental. Por eso en la valoración de menores

no acompañados debemos utilizar, siempre que sea posible, valores específicos referidos a cada grupo étnico concreto y reflejar los márgenes de error de las pruebas empleadas. En todo caso, y en el superior interés del menor, siempre que haya diferencias entre las determinaciones se optará por adjudicar la inferior de entre las horquillas de edad. Estos estudios somáticos deberían complementarse con valoraciones psicológicas que permitan establecer con mayor exactitud la edad del individuo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Save The Children Sweden & ACNUR. Documentation of the European Conference "Children First and Foremost- Policies towards Separated Children in Europe". September, 21-22: 2000. Estocolmo
2. Albers LH, Jonhson DE, Hostetter MK, Iverson S, Miller LC. Health of children adopted from the former Soviet Union and Eastern Europe: comparison with preadoptive medical records. *JAMA* 1997; 278: 922-4.
3. Prieto JL, Abenza JM. Métodos para valorar la edad en el adolescente. *Rev Esp Med Leg* 1998; XXII (84-85): 45-50.
4. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist (2ª ed.). Stanford: Stanford University Press, 1959.
5. Styne DM, ed. Basic and Clinical Endocrinology. Stanford: Appleton & Langue, 1983.
6. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall WA, Hely MJR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method) (2ª ed.). Londres: Academic Press Limited, 1983.
7. Tanner JM. Auxology. En: Kappy MS, Blizzard RM, Midgeon CJ, eds. Wilkins. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence (4ª ed.). Springfield: Charles C. Thomas Publisher, 1994. p. 137-92.
8. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM. Maduración ósea y predicción de talla. Atlas y métodos numéricos. Madrid: Díaz de Santos, 1991.
9. Pozo J, Argente J. Crecimiento: valoración auxológica. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia (2ª ed.). Barcelona: Doyma, 2000. p. 177-200.
10. Pawson IG, Huicho L, Muro M, Pacheco A. Growth of children in two economically diverse Peruvian high-altitude communities. *Am J Human Biol* 2001; 13: 323-40.
11. Molina JA, Muñoz Hoyos A. Retraso de crecimiento no orgánico o psicosocial. En: Casado J, Díaz Huertas JA, Martínez González C, eds. Niños maltratados. Madrid: Díaz de Santos, 1997. p. 145-59.
12. Hurne VO. The human dentition in forensic medicine. *J Forensic Sci* 1957; 2: 377-88.
13. Clark DH, Sainio P. Practical forensic odontology. Oxford: Ed. Wright, 1992. p. 25.
14. Lynham A. Panoramic radiographic survey of hipodontia in Australian Defense Force recruits. *Australian Dental Journal* 1989;35:19-22
15. Taylor RMS. Variation in morphology of teeth. Springfield: Charles C Tomas Publisher LTD, 1978.

16. Venta I, Murtomaa H, Turtola L, Meurman J, Ylipaavalniemi P. Assessing the eruption of lowerthird molars on the basis of radiographic features. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1991; 29: 259-62.
17. Anderson DL, Thompson GW, Popovich R. Age of attainment of mineralization stages of the permanent dentition. *Journal of Forensic Sciences* 1977; 21: 191-200.
18. Varela M. Erupción dentaria normal. En: *Problemas bucodentales en pediatría*. Madrid: Ergon, 1999. p. 11-23.
19. Demirjian A, Levesque GY. Sexual differences in dental development and prediction of emergence. *J Dent Res* 1980; 59: 1110.
20. Dixon GH, Stewart RE. Genetic aspects of anomalous tooth development. En: *Oral facial genetics*. Stewart RE, Precott GH, eds. CV Mosby Company, St Louis 1976. p: 124
21. Demirjian A, Goldstein LH, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Hum Biol* 1973; 45: 211-27.
22. Nyström M, Haataja J, Kataja M, Evälahti M. Dental maturity in Finnish children, estimated from the development of seven permanent mandibular teeth. *Acta Odontol Scand* 1986; 44: 193-8.
23. Davis PJ, Hägg U. The accuracy and precision of the "Demirjian system" when used for age determinations in Chinese children. *Swed Dent J* 1994; 18: 113-6.
24. Staaf V, Mornstad H, Welander U. Age estimation based on tooth development: a test of reliability and validity. *Scan J Dent Res* 1991; 99: 281-6.
25. Bolaños MV, Manrique MC, Bolaños MJ, Briones MT. Determinación de la edad dental de los niños andaluces mediante el sistema de Demirjian. *Ortodoncia Española* 2000; 40: 31-8.
26. Koshy S, Tandon S. Dental age assessment: the applicability of Demirjian's method in South Indian children. *Forensic Sci Int* 1998; 94: 73-85.
27. Clements EM, Davies E, Pickett KG. Order of eruption of the permanent human dentition. *Br Med J* 1953; 27: 1425-7.
28. Loevy HT, Aduss H, Rosenthal IM. Tooth eruption and craniofacial development in congenital hypothyroidism: report of case. *J Am Dent Assoc* 1987; 115: 429-31.
29. Crosher R. Advanced dental development in cerebral gigantism: case report. *Br Dent J* 1986; 161: 374.
30. Tracy WE, Campbell RA. Dentofacial development in children with vitamin D-resistant rickets. *J Am Dent Assoc* 1968; 76: 1026-31.
31. Anderson DL, Thompson GW, Popovich F. Interrelationships of dental maturity, skeletal maturity, height and weight from age 4 to 14 years. *Growth* 1975; 39: 453-62.
32. Tanner JM. *Growth at adolescence* (2ª ed.) Nueva York: Blackwell, 1962. Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA, eds. Growth hormone treatment during suppression of early puberty in adopted girls. Swedish Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr* 1999; 88: 928-32.
33. Basdemir D, Rogol AD. Maduración puberal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia* (2ª ed). Barcelona: Doyma, 2000. p. 843-66.
34. Tuvemo T, Gustafsson J, Proos LA. Growth hormone treatment during suppression of early puberty in adopted girls. Swedish Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr* 1999; 88: 928-32.
35. Tuvemo T, Proos LA. Girls adopted from developing countries: a group at risk of early puberal development and short final height. Implications for health surveillance and treatment. *Ann Med* 1993; 25: 217-9.
36. Viridis R, Street M, Zampolli M, Radetti G, Pezzini B, Benelli M, et al. Precocious puberty in girls adopted from developing countries. *Arch Dis Child* 1998; 78: 152-4.
37. Proos LA, Hofvander Y, Tuvemo T. Menarcheal age and growth pattern of indian girls adopted in Sweden. *Acta Paediatr Scand*. 1191A; 80: 852-8.

Tabaquismo parental y cáncer pediátrico

J. Ferrís i Tortajada, J.A. Ortega García¹, J.A. López Andreu²,
O. Berbel Tornero³, A. Marco Macián¹, J. Garcia i Castell⁴

Secció d'Oncologia Pediàtrica. Unitat de Salut Mediambiental Pediàtrica¹. Secció de Neumologia Pediàtrica². Secció de Nefrologia Pediàtrica³. Hospital Infantil Universitari La Fe. Valencia. Servei d'Anatomia Patològica⁴. Hospital de Sagunt. Port de Sagunt. Valencia

RESUMEN

Fundamento. El tabaquismo activo y pasivo están considerados como agentes cancerígenos seguros para diversas variedades de tumores en adultos, pero en los cánceres pediátricos la asociación causal entre el tabaquismo parental y el mayor riesgo de desarrollar neoplasias en los descendientes es controvertida.

Objetivo. El principal objetivo de este trabajo es divulgar entre los pediatras los conceptos etiopatogénicos y epidemiológicos de la asociación entre tabaquismo parental y cáncer pediátrico.

Material y Métodos. Revisión sistemática bibliográfica de los últimos 30 años, basada principalmente en el *Medline*, *Science Citation Index* y *Embase*, sobre la relación causa-efecto entre tabaquismo materno y paterno y las neoplasias pediátricas. Los perfiles de búsqueda utilizados han sido: *tobacco/passive/involuntary/environmental tobacco smoke/parental smoke/pregnancy smoking and childhood/pediatric cancer/tumors/neoplasms*. Se han seleccionado los artículos más importantes y de sus referencias se han recuperado los más relevantes publicados en los años previos a la búsqueda.

Resultados. El humo ambiental del tabaco contiene más de medio centenar de sustancias químicas cancerígenas que son las responsables de los cánceres del tracto respiratorio, urinario, digestivo y otras localizaciones, desarrollados en adultos. Los tumores pediátricos se diferencian de los de los adultos por las siguientes características: menor prevalencia, periodos cortos de latencia, localizaciones no epitelia-

les, diferentes variedades histológicas y mejor comportamiento biológico. La época fetal e infantil es más susceptible al inicio de la oncogénesis por: a) mayor división celular con menor tiempo de reparación del ADN dañado e incremento de la expansión clonal; b) menor actividad nuclear reparadora de mutaciones; c) inmadurez fisiológica de los sistemas de inmunovigilancia, detoxificación y hormonal; y d) inducción de anomalías en el desarrollo con mayor predisposición a los efectos cancerígenos ulteriores. Las sustancias químicas cancerígenas del tabaco afectan a las células germinales de los progenitores y, al atravesar la placenta, alcanzan los tejidos fetales. Diversos estudios epidemiológicos evidencian una asociación positiva entre tabaquismo parental (maternal / paternal) y un mayor riesgo de desarrollar cáncer pediátrico en general, así como de las variedades histológicas infantiles más frecuentes.

Conclusiones. La relativa baja prevalencia de los cánceres pediátricos constituye el principal inconveniente para obtener resultados estadísticamente significativos entre tabaquismo parental y cáncer pediátrico. A pesar de las dificultades epidemiológicas, el consumo de tabaco parental (maternal/paternal) se asocia a un mayor riesgo de cáncer pediátrico en general y de leucemias agudas, tumores del SNC, linfomas no-hodgkinianos, neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, tumor de Wilms y sarcoma de Ewing. La plausibilidad biológica de la asociación entre tabaquismo parental y cáncer pediátrico, a pesar del corto periodo de latencia, se fundamenta en: a) mayor vulnerabilidad feto-infantil; b) efectos preconceptionales; y c) acciones postnatales.

Palabras Clave: Tabaco. Cáncer; Tabaquismo parental; Cáncer pediátrico; Tabaquismo pasivo; Tumores infantiles; Carcinógenos; Epidemiología.

ABSTRACT

Background. Active and passive smoking are considered carcinogenic agents for different tumours in adults, but

Correspondencia: Josep Ferrís i Tortajada. Secció d'Oncologia Pediàtrica. Hospital Infantil Universitari La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia
e-mail: ferris-jos@gva.es
Recibido: Enero 2004

this causal relationship between parental smoking and paediatric cancers is controversial.

Aim. The main objective of this work is to divulge among paediatricians the etiopathogenic as well as the epidemiologic concepts of the association between parental smoking and paediatric cancer.

Material and Methods. Systematic review of the last 30 years literature, using Medline, Science Citation Index and Embase, on the cause-effect relationship between parent smoking and paediatric neoplasms. The used search profiles were: "tobacco / passive / involuntary / second hand smoke / environmental tobacco smoke / parental smoke / pregnancy smoking and childhood / paediatric cancer / tumours / neoplasms". The most important articles were selected, and those quoted by these ones were also retrieved.

Results. Environmental tobacco smoke contains over half hundred chemical carcinogen substances, responsible for cancers in the respiratory, urinary and digestive tracts, as well as in other body sites in adults. Paediatric tumours differ from those in adults by the following features lower prevalence, shorter latency periods, nonepithelial locations, different histologic varieties and more favourable biologic behaviour. Foetal and infantile period is more prone to oncogenesis because of a) higher cellular division with shorter damaged DNA repair and increased clonal expansion; b) less nuclear activity to repair mutations; c) physiologic immaturity of immune surveillance, detoxification and hormonal systems; and d) induction of abnormal development with predisposition to later carcinogen effects. The tobacco chemical carcinogen substances act on germinal cells of parents and, crossing the placenta, reach foetal tissues. Different epidemiological studies have proved a positive association between parental smoking and a higher risk of developing paediatric cancer in general, and the most frequent infant histologic cancer varieties in particular.

Conclusions. Failure to establish statistically significant results between parental smoking and paediatric cancer is likely due to the relative low prevalence of the later. Despite epidemiological difficulties, parental tobacco consume is associated with a higher risk of paediatric cancer in general, and acute leukaemias, central nervous system tumours, non-Hodgkin lymphomas, neuroblastoma, soft tissue sarcomas, Wilms's tumour, and Ewing sarcoma in particular. The association of parental smoking and paediatric cancer is, despite its short latency period, biologically likely based in a) higher foetal-infant vulnerability; b) preconceptional effects; and c) postnatal actions.

Key Words: Tobacco; Cancer; Parental smoking; Paediatric cancer; Passive smoking; Childhood tumours; Carcinogens. Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

En Occidente se estima que una de cada tres personas desarrollará un cáncer invasivo durante el transcurso de su vida media, y una de cada cuatro fallecerá por un cáncer (Tabla 1)⁽¹⁻³⁾. El rápido incremento del consumo de tabaco iniciado a mediados del siglo XX ha generado la epidemia de cáncer broncopulmonar y otras neoplasias asociadas al tabaquismo que estamos padeciendo en el momento actual⁽⁴⁻⁶⁾. Un tercio de todas las muertes por cáncer (22% en mujeres y 45% en hombres) en los países industrializados son atribuidas al tabaco^(7,8). Las principales neoplasias asociadas al tabaquismo están descritas en la tabla 2, siendo el cáncer pulmonar su máximo exponente. Anualmente, más de 1 millón de personas fallecen de cáncer pulmonar, siendo el tabaco responsable del 90% de estas neoplasias^(3,4,9).

El humo tabáquico consiste en una mezcla de más de 4.000 sustancias químicas, estando consideradas 55 de ellas como cancerígenas (Tablas 3 y 4)^(10,11). La mitad de estas sustancias son naturales de la hoja verde del tabaco y las restantes se generan por su combustión, en la que se incluyen los compuestos químicos añadidos durante su cultivo, recolección, manipulación e industrialización. Entre las complejas mezclas químicas del humo tabáquico debemos resaltar que solo es visible la fase particulada que corresponde aproximadamente al 5% del volumen total del humo^(12,13).

Para establecer el riesgo, el humo tabáquico ha sido clasificado como corriente principal y secundaria. La principal es, inhalada a través de la columna del cigarrillo y del filtro en cada aspiración. La secundaria, es emitida directamente por la punta incandescente del cigarrillo, por la difusión a través de la superficie del papel, e indirectamente por las espiraciones del fumador. Aunque la composición química de ambas corrientes es similar, las concentraciones de muchas sustancias son mayores en la secundaria. Lógicamente, la exposición de los fumadores pasivos, involuntarios o de segunda mano, es a través de la corriente secundaria del humo tabáquico^(14,15).

La nicotina, segunda sustancia química más abundante del humo tabáquico por detrás de los óxidos de carbono, condiciona la dependencia o adicción al tabaco, a pesar de conocer la persona fumadora sus efectos negativos en la salud^(13,16). Está presente tanto en la corriente principal como en la secundaria, se absorbe rápidamente en los alvéolos pulmonares, penetra, embolizada, en las venas pulmonares y, en 10 segundos desde la aspiración activa, alcanza los receptores colinérgicos del cerebro y desencadena las respuestas hormonales de las catecolaminas y del cortisol⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Los polimorfismos en el gen receptor dopaminérgico D₂ del sistema nervioso central, contribuyen a la mayor o menor dependencia nicotínica⁽²⁰⁾. La nicotina representa la mayor fuente de nitrosaminas específicas del tabaco y, aunque no está considerada carcinógena *per se*, puede inducir tumores experimentales en condi-

TABLA 1. Probabilidad de desarrollar un cáncer invasivo en el transcurso de una vida media⁽¹⁾.

	0-39 años	40-59 años	60-79 años	Toda la vida
Hombres	1,39%(1 en 72)	8,33%(1 en 12)	32,26%(1 en 3)	43,48%(1 en 2)
Mujeres	1,96%(1 en 51)	9,09%(1 en 11)	22,22%(1 en 5)	38,46%(1 en 3)

ciones especiales, tales como la hiperoxia⁽²¹⁾. Recientemente, un trabajo ha demostrado que la nicotina y su metabolito 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona, también conocido como nitrosaminoketona (NNK), pueden contribuir a la carcinogénesis como promotores tumorales⁽²²⁾. La nicotina y la NNK inhiben la destrucción apoptótica de las células con mutaciones del ADN, permitiendo su persistencia e incrementando las oportunidades de sufrir transformaciones malignas^(12,21,22).

Además de las sustancias cancerígenas, diversos compuestos del humo tabáquico de las corrientes principales y secundarias, actúan como cocarcinógenos o promotores tumorales. En esta categoría están incluidos los compuestos acídicos débiles (catecoles, metilcatecoles, pirogallol, decano, undecano, pireno, benzo-e-pireno, fluoranteno, etc.). Otras sustancias tóxicas sobre la mucosa respiratoria (NO₂, NO₃, SO₂, acetaldehído, etc.) aumentan la absorción de los compuestos carcinógenos, contribuyendo indirectamente a la carcinogénesis broncopulmonar^(6,7,11,12).

METABOLISMO DE LOS CARCINÓGENOS DEL TABACO

La respuesta de un organismo a las sustancias carcinógenas (agente físico, químico o biológico que causa cáncer o incrementa su incidencia), es similar a la de cualquier otra sustancia extraña^(6,23). Los enzimas detoxificadores juegan un papel central al proteger a los individuos de los carcinógenos ambientales. Se clasifican en dos grandes grupos basados en sus propiedades funcionales⁽⁷⁾. Los enzimas de la fase I activan metabólicamente las sustancias exógenas y endógenas (ácidos grasos, hormonas esteroideas, etc.) a compuestos electrofílicos altamente reactivos (especies reactivas de oxígeno, epóxidos, etc.). El proceso de detoxificación metabólica está asistido posteriormente por los enzimas de la fase II, que inhiben la actividad de los intermediarios oxidantes por un doble mecanismo: a) competir directamente con los enzimas activadores de cancerígenos de la fase I; y b) catalizar la conversión de los reactivos electrofílicos a conjugados hidrosolubles inactivos, que son fácilmente eliminados del organismo. La eficiencia y el balance celular entre los enzimas de la fase I y II influyen decisivamente el riesgo individual de desarrollar cáncer químicamente inducido⁽²³⁾. Datos clínicos y epidemio-

TABLA 2. Principales cánceres humanos asociados al tabaquismo⁽⁶⁻⁹⁾.

Pulmón
Laringe
Labios y cavidad oral
Cavidades nasales
Riñón y pelvis renal
Vejiga urinaria
Esófago
Estómago
Hígado
Colon y recto
Intestino delgado
Leucemia mieloide
Leucemia linfoide
Cuello uterino
Mama

lógicos sugieren que los polimorfismos genéticos en los enzimas de la fase I y II, pueden servir como biomarcadores del mayor o menor riesgo de cáncer asociado al tabaco^(7,24).

Enzimas de la fase I^(6,23-27)

Uno de los principales enzimas de este grupo es el citocromo P450 2D6, responsable de convertir diversos compuestos específico del tabaco, como el NNK, en metabolitos altamente reactivos. Numerosos polimorfismos en este gen han sido identificados y correlacionados con la variabilidad en la extensión y expresión de su metabolismo. Los individuos se clasifican como recesivos o de pobre expresión (aproximadamente el 9% de la población caucásica) o como metabolizadores dominantes homo / heterocigóticos (aproximadamente el 91%). Se ha demostrado que los individuos que exhiben la metabolización dominante tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias que los recesivos.

Otro de los enzimas de esta fase es el citocromo P450 1A1, producido en los microsomas y que oxigena a los carcinógenos del grupo de los hidrocarburos policíclicos aro-

TABLA 3. Sustancias químicas cancerígenas contenidas en el humo tabáquico⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Compuestos genéricos	Sustancias específicas
Hidrocarburos policíclicos aromáticos	10
Aza-arenos	3
N-nitrosaminas	7
Aminas aromáticas	3
Aminas aromáticas heterocíclicas	8
Aldehidos	2
Compuestos orgánicos	15
Compuestos inorgánicos	7
TOTAL	55

máticos (HPAs), para facilitar su ulterior detoxificación y eliminación. La mayor expresión del gen específico de este enzima, está asociada a mayores niveles de alteraciones moleculares del ADN producidas por los HPAs. Diversos estudios han demostrado que la mutación puntual del exón 7 ocurre más frecuentemente en pacientes con cánceres asociados al tabaco. También existen diferencias en el polimorfismo génico asociadas al sexo, con mayor expresividad en el género femenino, explicando las concentraciones más elevadas en pulmones de mujeres fumadoras respecto a los hombres fumadores. También se han demostrado polimorfismos génicos de este enzima asociados a etnias afroamericanas y asiáticas.

Un tercer enzima implicado es el citocromo P450 2E1, que cataliza la oxidación de los bencenos, nitrosaminas y otros carcinógenos, para la posterior formación de alteraciones estructurales en el ADN. Los polimorfismos génicos asociados a mayor expresión se relacionan con mayores riesgos de cánceres asociados al tabaco. Cuando la mayor expresión coincide con la del citocromo P450 2D6 incrementa notablemente la *odds ratio* hasta un 14.0 para el cáncer pulmonar.

Enzimas de la fase II^(7,23-25,28-31)

El enzima N-Acetil-Transferasa 2 (NAT 2) inactiva las arilaminas y la frecuencia (baja / lenta y alta / rápida) de acetilación, y está controlado por un único gen. La acetilación lenta es un rasgo autosómico recesivo que ocurre aproximadamente en el 50-60% de la población blanca occidental y sólo en el 10% de los asiáticos. Estas personas son menos eficaces en detoxificar las arilaminas, que son carcinógenos potentes del tracto urinario humano. Se ha demostrado que los acetiladores lentos presentan más mutaciones y alteraciones en el ADN celular, proporcional al número de cigarrillos fumados al día y con mayor riesgo de desarro-

TABLA 4. Principales sustancias químicas cancerígenas del humo tabáquico^(10,11).

Compuestos químicos genéricos	Cancerígeno
Hidrocarburos policíclicos aromáticos	Benzo (a) pireno Benzo (b) fluoranteno Benzo (f) fluoranteno Benzo (k) fluoranteno Dibenzo (a,i) pireno Indeno (1,2,3-cd) antraceno 5- metilcriseno
Aza-arenos	Dibenzo (a,h) acridina 7H-Dibenzo (c,f) carbazole
N-nitrosaminas	N-nitrosodietilamina 4-Metilnitrosamino -1-(3-piridil-1-butanona (NNK)
Compuestos orgánicos	1, 3- Butadieno Etil-carbonato
Compuestos inorgánicos	Níquel Cromo Cadmio Polonio-210 Arsénico Hidracina

llar neoplasias urogenitales, tracto respiratorio superior y epitelio glandular mamario en mujeres postmenopáusicas.

Otro enzima importante es el GST M1, que pertenece al grupo glutatión-S- transferasa y cataliza la conjugación de los HPAs activados con el glutatión, produciendo otros compuestos intermedios menos tóxicos. El compuesto conjugado es más hidrosoluble y, por tanto, más fácil de eliminar por el organismo humano. El gen que codifica el isoenzima M1 está ausente en el 50% de la población general. Diversos estudios han sugerido una asociación entre el genotipo nulo GST M1 y el mayor riesgo para desarrollar diversos cánceres relacionados con el tabaco. Un meta-análisis sobre 12 trabajos de casos controles sobre el riesgo de cáncer de pulmón y el estado de portador GST M1 clasificó el genotipo nulo GST M1 como factor de riesgo moderado para todos los subtipos histológicos de cáncer pulmonar (OR=1.4)⁽⁷⁾. También se ha demostrado que pacientes con mutaciones del citocromo P450 1A1 y genotipo nulo GST1

tienen un riesgo significativamente mayor para desarrollar cáncer pulmonar. Las personas con el genotipo combinado activan metabólicamente los carcinógenos con mayor rapidez pero son menos eficientes en proporcionar protección celular a los reactivos intermedios resultantes.

CÁNCERES ADULTOS ASOCIADOS

AL TABAQUISMO^(3,6,7,9,12,13,32-36)

Teóricamente, mientras el proceso de metabolización entre los enzimas de las fases I y II sea eficiente, el organismo estará protegido contra los carcinógenos. Sin embargo, algunos de los componentes intermedios originados son muy reactivos, presentando generalmente un centro electrofílico (electrón deficiente). Estos metabolitos, antes de ser procesados por las enzimas de la fase II, pueden reaccionar con el ADN, formando enlaces covalentes. Las células tienen sistemas para reparar el daño ocasionado en los ácidos nucleicos por los enlaces covalentes y restituyen la estructura normal molecular al ADN. El mayor o menor riesgo de cáncer también se ve afectado por las diferencias individuales en la reparación del ADN. Estos sistemas no son completamente eficientes, escapando algunos enlaces covalentes a la reparación; y la persistencia del daño en el ADN genera errores en la codificación del ARN. Por ejemplo, cuando la posición O6- de la desoxiguanosina en el ADN es metilada por la activación metabólica de la NNK, el enlace covalente (O6- metilguanina) es interpretado erróneamente por la ADN polimerasa como desoxiadenosina y la timidina es insertada durante la replicación. La consecuencia es la conversión permanente de un par de bases G-C a un par de bases A-T. Esta mutación puede activar oncogenes del grupo RAS o inactivar genes supresores tumorales como el p53. Otras mutaciones similares inducen el proceso de la oncogénesis, incluyendo pérdidas de heterocigosidad; alteraciones epigenéticas de microsatélites; mutaciones del BCL 2; amplificación del MY2; inactivaciones de los genes supresores tumorales del RB, p16 y FHIT; expresión de la actividad telomerasa; etc. La secuencia temporal de todas las mutaciones no está completamente establecida, pero sí conocemos que los carcinógenos causan alteraciones biomoleculares en los genes críticos que dirigen y controlan el crecimiento celular. Este asalto constante a los genes está dirigido a las seis principales rutas genéticas que están implicadas en el cáncer humano: a) autosuficiencia en las señales de crecimiento; b) insensibilidad a las señales reguladoras del anti-crecimiento; c) evasión del proceso de la apoptosis; d) invasión tisular y metástasis; e) mantenimiento de la angiogénesis; y f) potencial replicativo ilimitado.

Las células humanas normalmente presentan una elevada eficiencia de los enzimas de la fase II, por lo que presentan una resistencia biológica innata ante las acciones de los agentes cancerígenos físicos, químicos y biológicos. El proceso de la oncogénesis (transformación de una célula

normal en neoplásica) precisa como mínimo entre 5-6 mutaciones de los protooncogenes y de los genes supresores tumorales, las cuales sólo aparecen tras las acciones mantenidas de los carcinógenos durante largos períodos de latencia. Como resultado de lo expuesto, se explica que la gran mayoría de los cánceres (97-98%) aparezcan durante la época adulta. En la figura 1 queda perfectamente reflejado el biocronograma de las SQC del tabaco y cómo necesitan períodos de incubación o latencia entre 2-3 décadas de consumo regular de tabaco para desarrollar el carcinoma broncopulmonar como exponente máximo del cáncer ocasionado por el tabaquismo^(9,12,13).

La gran mayoría de los cánceres adultos son carcinomas, variedad tumoral que se desarrolla a partir de tejidos epiteliales cutáneos o mucosos. Solamente los carcinomas cutáneos (de células basales y de células escamosas) representan un tercio de todas las neoplasias humanas pero, por su buen pronóstico y fácil tratamiento quirúrgico, se excluyen del resto de cánceres invasivos. De este grupo, los carcinomas de los epitelios mucosos respiratorios, digestivos, mama y próstata suponen más del 80% del total de neoplasias. La elevada incidencia de cánceres en la población adulta, como hemos comentado en la introducción y reflejado en la tabla 1, así como el consumo adictivo de tabaco entre los jóvenes y adultos, han permitido que los estudios epidemiológicos hayan establecido resultados significativos e irrefutables del tabaco como cancerígeno seguro, tanto para la exposición activa como pasiva, a pesar de los obstáculos y dificultades de la industria tabaquera y de los científicos corruptos y prostituidos.

CÁNCERES PEDIÁTRICOS ASOCIADOS

AL TABAQUISMO

Características de los tumores pediátricos⁽³⁷⁻⁴⁰⁾

Los tumores pediátricos son enfermedades relativamente raras con una incidencia de 13-15 casos por 100.000 menores de 14 años y año. Excluyendo a los carcinomas cutáneos, corresponden al 2% del total de cánceres humanos, e incluyéndolos, solo corresponden el 0,3%.

Otra peculiaridad es su diferente localización anatómica, desarrollándose en el sistema hematopoyético, sistema nervioso central y simpático y en tejidos mesenquimales (músculos, riñón, hígado, hueso, etc.). Representan más del 90% de los cánceres pediátricos.

Otro rasgo diferencial con los adultos son sus patrones histológicos. Los carcinomas, que como hemos comentado previamente son mayoritarios en adultos, sólo corresponden al 2% de los cánceres pediátricos. Las leucemias agudas representan un tercio de los cánceres pediátricos y en los adultos sólo el 4% (Tabla 5)⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Las neoplasias pediátricas también se diferencian de las adultas por su mejor pronóstico y supervivencia. Aun-

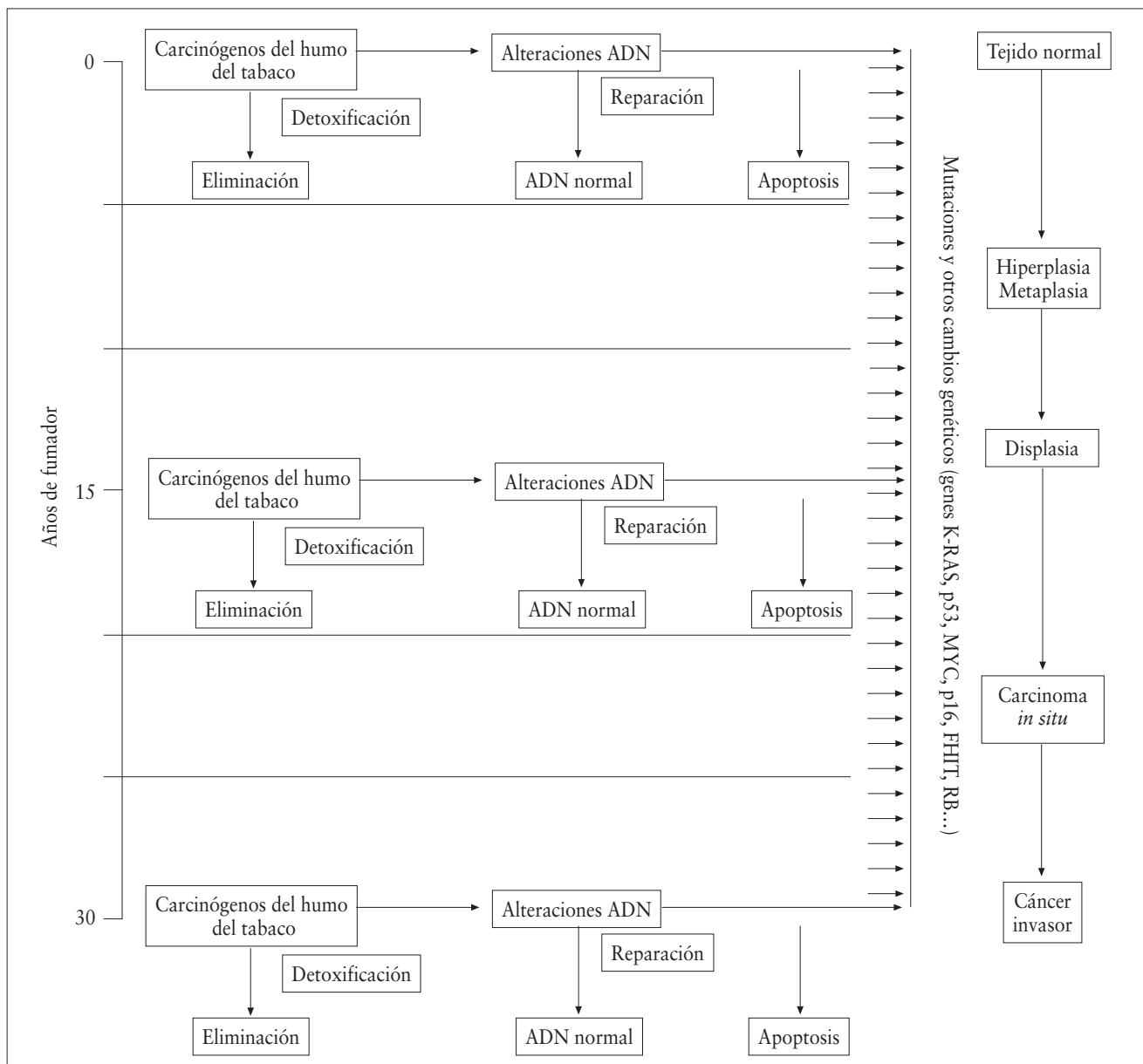


FIGURA 1. Biocronograma del cáncer broncopulmonar asociado al tabaco^(9,12,13).

que es variable para cada localización y tipo histológico, globalmente, el tratamiento multidisciplinario proporciona supervivencias a los 3-5 años superiores al 70% en los tumores infantiles, mientras que en los adultos sólo llegan al 45%.

Finalmente, el período de latencia, que para la mayoría de los cánceres adultos es de varias décadas, como hemos explicado previamente, es más corto en las neoplasias pediátricas. Aproximadamente, el 40% de todos los cánceres pediátricos se presentan antes de los 4 años de edad, e incluso se diagnostican prematuramente (ecografías fetales) y durante el período neonatal.

Fases de la oncogénesis pediátrica⁽⁴¹⁻⁵⁰⁾

El notable acortamiento del período de incubación de los agentes cancerígenos en general y de las SQC del tabaco para desarrollar los cánceres pediátricos se explica por las acciones aisladas o combinadas de la oncogénesis preconcepcional, transplacentaria y postnatal.

Las SQC del tabaco penetran al organismo a través de las mucosas respiratoria y digestiva. Por vía sanguínea llegan a todos los tejidos y, tras ser metabolizadas por las enzimas de la fase I y II, se eliminan principalmente por vía urinaria y, en menor proporción, por excreción biliar. Así se explica la gran diversidad de cánceres asociados al ta-

TABLA 5. Principales cánceres en niños y adultos por orden de frecuencia⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Pediátricos	Adultos	
	Hombres	Mujeres
Leucemias agudas	Próstata	Mama
Sistema nervioso central	Pulmón	Pulmón
Linfomas*	Colon-Recto	Colon-Recto
Sistema nervioso simpático	Vejiga urinaria	Útero
Sarcomas partes blandas	Melanoma	Ovario
Renales	Linfoma**	Linfoma**
Óseos	Renales	Melanoma
Células germinales	Cavidad oral	Tiroides
Retinoblastoma	Leucemias	Páncreas
Hepáticos	Páncreas	Vejiga urinaria

*Linfomas no-hodgkinianos y de Hodgkin; **Linfomas no-hodgkinianos.

baco desarrollados en localizaciones que no contactan con el humo tabáquico. Por lo tanto, las SQC del tabaco impregnan y afectan a todas las células del organismo, incluidas las germinales. En ellas pueden ocasionar lesiones genéticas precigóticas que favorecerían el desarrollo de cánceres en sus descendientes. La hipótesis transgeneracional de la oncogénesis quedó demostrada en animales de experimentación en la década de los años 80, así como en los humanos, merced al descubrimiento de los protooncogenes y genes supresores tumorales asociados a los denominados cánceres familiares o hereditarios. El máximo exponente pediátrico es el retinoblastoma, ocasionado por la delección del gen supresor tumoral RB1 localizado en el cromosoma 13q14. Diversos autores han demostrado que el consumo de tabaco induce la aparición de aneuploidias en las células germinales espermáticas. Asimismo, el benzo (a) pireno induce la aparición de mutaciones en el ADN fetal con pérdida de la función del gen supresor tumoral p53⁽⁴⁴⁾.

Intrauterinamente el feto, desde el momento de la concepción o fecundación, también está expuesto a las acciones mutagénicas y cancerígenas de las SQC del tabaco. El tabaquismo pasivo fetal puede ser de segunda mano cuando la madre es fumadora activa y de tercera mano cuando la madre es fumadora pasiva. Existen tres mecanismos de acción de las SQC del tabaco transplacentaria: a) lesión directa sobre el ADN de las células fetales, activando los oncogenes o inactivando los dos genes supresores tumorales; en ambos casos el cáncer se desarrollará precozmente en los primeros meses-años de vida; b) lesión sobre las estructuras tisulares fetales, convirtiendo a uno o varios tejidos orgánicos en más vulnerables a los cancerígenos en épocas posteriores de la vida; y c) deleccionando sólo un gen supresor

tumoral fetal, convirtiendo a dicha célula y a los tejidos derivados en más susceptibles ante los efectos de los agentes cancerígenos. En los dos últimos apartados, los cánceres se desarrollarán tanto en la época pediátrica como en la adulta. También se ha demostrado que la Hb fetal presenta mayor afección hacia las SQC del tabaco que la Hb adulta, aumentando las concentraciones fetales de las cancerígenas.

El periodo postnatal es más susceptible a las SQC del tabaco por las siguientes razones basadas en el conocimiento actual de los procesos multiseuenciales de la oncogénesis: a) mayor frecuencia de división celular generada por la hiperplasia celular, resultando en una elevada tasa de fijación de mutaciones por el menor tiempo para reparar el ADN y la mayor probabilidad de expansión clonal de las células mutadas; b) menor actividad cuantitativa y cualitativa de los procesos reparadores de las mutaciones del ADN, siendo especialmente destacado en el sistema nervioso central; c) inmadurez fisiológica de los sistemas enzimáticos de metabolización-detoxicación-eliminación de las SQC; d) hipofuncionalidad de la mayoría de componentes de los sistemas de inmunovigilancia antitumoral y antiinfecciosa; e) inmadurez orgánica y funcional del sistema endocrino-hormonal ante la posibilidad de incrementar las neoplasias hormodependientes en la vida adulta; f) inducción de anomalías en el desarrollo que favorecen la aparición de tumores en épocas posteriores; y g) mayores necesidades metabólicas-energéticas derivadas del crecimiento y desarrollo infantil, condicionando que por unidad de peso respiran más aire contaminado por las SQC del humo tabáquico. Todos estos procesos están más acusados durante los primeros años de vida, pero aún persisten en la segunda década de vida, habiéndose demostrado que los fumadores activos que ini-

cien la adicción entre los 10-19 años presentan un 50% de mayor riesgo de cáncer pulmonar que aquellos que inician el consumo entre los 20-29 años. También se ha documentado la persistencia de mutaciones por la exposición precoz a las SQC del tabaco.

Dificultades epidemiológicas de la relación tabaco y cánceres pediátricos^(32,47,50-55)

En 1965, Bradford Hill publicó y describió magistralmente los nueve criterios (fuerza de la asociación, consistencia, temporalidad, relación dosis-respuesta, plausibilidad biológica, especificidad, coherencia, comprobación experimental y analogía) que demuestran irrefutablemente que la asociación entre dos variables es de tipo causa-efecto. Como hemos comentado anteriormente en la población adulta, tanto las enfermedades neoplásicas como el tabaquismo presentan elevadas prevalencias poblacionales, y se han podido demostrar todos los criterios de causalidad entre el tabaquismo activo y pasivo con las diversas variedades de neoplasias. Para demostrar la relación causa-efecto entre el tabaquismo y los cánceres pediátricos, los estudios epidemiológicos han encontrado muchas dificultades (Tabla 6), entre las que destacan las inherentes a las características peculiares de los cánceres pediátricos y las generadas por la complejidad de diseño y metodología e interpretación de los datos epidemio-estadísticos. Entre el primer grupo destaca la relativa baja prevalencia de los cánceres pediátricos en general, fragmentándose cuando se consideran los diversos tipos tumorales y atomizándose cuando se analizan las numerosas variedades histológicas de cada tipo tumoral. Los largos periodos de latencia para los agentes cancerígenos químicos, incluso actuando prenatalmente, quedan perfectamente demostrados con el dietilestilbestrol. El paso transplacentario se asocia causalmente con el adenocarcinoma vaginal de células claras, neoplasia que se presenta en una edad media de 19 años y con unos límites de 7 y 42 años, respectivamente⁽⁵³⁾.

Entre el segundo grupo, cuando se analizan detalladamente los estudios específicos publicados, se observa que en muchos de ellos no están analizados los numerosos factores de confusión (profesiones de los padres, antecedentes familiares, contaminantes ambientales cancerígenos, dieta, radiaciones electromagnéticas, infecciones víricas gestacionales y postnatales, etc.), en otros no se detallan los hábitos familiares del tabaco, tampoco se detallan los principales variables cuantificables que mayor relación presentan con el desarrollo de neoplasias asociadas al tabaco (años de fumador, número de cigarrillos/día y profundidad de las aspiraciones), ni la gran mayoría validan el estado de fumador.

Todas las limitaciones comentadas limitan la validez de los resultados obtenidos y explican que los resultados obtenidos sean contradictorios. A pesar de ello, los datos,

TABLA 6. Principales dificultades de los estudios epidemiológicos sobre tabaquismo parental y cáncer pediátrico^(47,52,54,55).

1. Baja prevalencia del cáncer pediátrico
2. Etiología multifactorial
3. Largos e indefinidos periodos de latencia
4. Heterogeneidad de los tumores pediátricos
5. Numerosos factores de confusión no documentados (profesiones parentales, antecedentes familiares, contaminación química atmosférica, dieta, radiaciones electromagnéticas ionizantes y no-ionizantes, infecciones víricas, drogas farmacológicas prenatales, pesticidas domésticos y ambientales externos, estado socio-económico, etc.)
6. Hábitos familiares de los fumadores:
Materna/paterna
Prenatal:
Preconcepcional: bigeneracional, multigeneracional
Transplacentaria
Postnatal
7. Variables cuantificables:
Años de fumador
Cigarrillos por día
Profundidad de las inspiraciones
8. Validación del estado de fumador
9. Razones éticas para diseñar estudios prospectivos.

globalmente, sugieren una leve asociación entre exposición prenatal al tabaco y cáncer pediátrico.

Tabaco y cánceres pediátricos

Cánceres en general^(56,57)

Considerando el total de cánceres pediátricos, independientemente de sus tipos y variedades histológicas, un meta-análisis basado en 11 estudios (4 de cohortes y 7 de casos control) ha evidenciado un RR de 1.11 (IC 95% de 1.00-1.23), entre tabaquismo materno gestacional y el riesgo de cáncer pediátrico en sus hijos⁽⁵⁶⁾. En otro estudio sobre la asociación de cáncer pediátrico y tabaquismo paterno se evidenció un RR de 1.5 (IC 95% de 1.0-2.3)⁽⁵⁷⁾.

Leucemias agudas⁽⁵⁷⁻⁶⁴⁾

La mayoría de los estudios en los que se ha considerado la asociación entre tabaquismo materno durante el embarazo y el riesgo de leucemias agudas en los hijos, no han evidenciado resultados consistentes⁽⁵⁷⁻⁶⁴⁾. Considerando el tabaquismo paterno prenatal y el riesgo de leucemias agudas infantiles, cuatro^(57-59,61) de cinco^(57-59,61,62) estudios encuentran la asociación consistente, con resultados estadís-

ticamente significativos en 3 de ellos: RR de 3.8 (IC 95% de 1.3-12.3)⁽⁵⁷⁾, RR de 1.6 (IC 95% de 1.0-2.4)⁽⁵⁸⁾ y RR de 1.4 (IC 95% de 0.6-3.1)⁽⁶¹⁾.

Tumores del sistema nervioso central⁽⁶⁵⁻⁷¹⁾

No se ha encontrado una relación consistente entre el tabaquismo materno prenatal y el mayor riesgo de tumores del SNC⁽⁶⁵⁻⁶⁹⁾. El tabaquismo paterno presenta una asociación convincente cuando coexiste con otro miembro familiar fumador⁽⁷⁰⁾. Considerando la exposición postnatal, un trabajo encuentra una asociación convincente y estadísticamente significativa con el mayor riesgo de desarrollar tumores del SNC con RR de 2.3 (IC 95% de 1.1-4.6)⁽⁷¹⁾.

Linfomas^(59,61,62,72,73)

No se ha encontrado ninguna asociación consistente entre tabaquismo materno durante el embarazo y el riesgo de linfoma de Hodgkin y no-hodgkiniano en los hijos. Respecto al padre fumador, se ha evidenciado una asociación convincente y estadísticamente significativa con el mayor riesgo a desarrollar linfomas no-hodgkinianos con RR de 2.3 (IC 95% de 1.1-4.6)⁽⁷¹⁾.

Neuroblastomas⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾

En tres trabajos publicados sobre la relación entre tabaquismo parental y riesgo de neuroblastoma en los hijos, dos de ellos han encontrado una asociación positiva con RR de 1.3 (IC 95% de 0.7-2.3)⁽⁷⁵⁾ y RR de 1.7 (IC 95% de 0.7-2.4)⁽⁷⁶⁾.

Sarcomas de partes blandas^(61,73,76-78)

No se ha identificado ninguna asociación positiva entre tabaquismo materno gestacional y el riesgo de sarcoma de partes blandas en hijos. Un estudio encontró una asociación convincente entre tabaquismo paterno prenatal y un mayor riesgo de sarcomas blandos en los descendientes con RR de 3.9 (IC 95% de 1.5-9.6)⁽⁷⁷⁾. Otros estudios no han ratificado estos hallazgos⁽⁷⁸⁾.

Tumor de Wilms^(59,64,72,73,79-81)

De un total de 7 trabajos publicados sobre la relación entre tabaquismo parental (materno/paterno) y el riesgo de tumor de Wilms, 4 de ellos han encontrado una ligera asociación positiva pero sin resultados convincentes^(64,72,79,80). Los tres trabajos restantes no han evidenciado ninguna asociación entre ambas variables^(59,73,81).

Tumores óseos^(59,72,82-84)

Considerados globalmente, no se ha identificado ninguna asociación entre los tumores óseos pediátricos y el consumo tabáquico materno o paterno^(59,72,82). En el sarcoma de Ewing, un estudio sí encontró una asociación convincente entre tabaquismo paterno prenatal y el mayor

riesgo a desarrollar sarcoma de Ewing con RR de 3.7 (IC 95% de 1.0-13.1), con una clara dosis-respuesta: RR de 3.2 (IC 95% de 0.9-11.8) cuando se fumaban 1-19 cigarrillos por día y un RR de 6.7 (IC 95% de 1.2-37.8) cuando se superaban los 20 cigarrillos diarios⁽⁸³⁾. Otros trabajos en este tipo de tumores no han ratificado los resultados comentados⁽⁸⁴⁾.

Tumores de la época adulta^(32,43,85)

Teóricamente y por la plausibilidad biológica de los largos periodos de latencia y por similitud con la acción transplacentaria del dietilestilbestrol, las exposiciones pre y postnatales al tabaquismo pasivo pueden incrementar el riesgo a desarrollar cánceres en épocas adultas. Un estudio evidenció que, cuando se superaban los 25 años fumando (obtenidos multiplicando los años vividos en el ámbito familiar por el número de fumadores domésticos) durante la época pediátrica, el riesgo es 2 veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón en la vida adulta⁽⁸⁵⁾.

CONCLUSIONES

1. El humo ambiental del tabaco contiene las mismas sustancias químicas cancerígenas que la corriente principal y está catalogado como cancerígeno seguro por la *International Agency for Research on Cancer* y por el *U.S. National Toxicology Program* y el *National Cancer Institute*.

2. A pesar de las dificultades y limitaciones epidemiológicas, el consumo adictivo de tabaco parental (maternal/paterno) se asocia a un mayor riesgo de cáncer pediátrico global.

3. Aunque existen resultados contradictorios, diversos trabajos con rigor científico han demostrado que el consumo parental de tabaco se asocia a un mayor riesgo de los siguientes tumores pediátricos: leucemias agudas, tumores del SNC, linfomas no-Hodgkinianos, neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing.

4. El tabaquismo pasivo durante la época pediátrica también se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cánceres adultos, especialmente en localizaciones broncopulmonares.

5. La plausibilidad biológica de la asociación entre tabaquismo parental y cáncer pediátrico, a pesar del corto periodo de latencia, se fundamenta en la acción aislada o combinada de: a) mayor vulnerabilidad feto-infantil; b) efectos prenatales (preconcepcionales y transplacentario); y c) acciones postnatales.

6. La relativa baja prevalencia de las neoplasias pediátricas constituye el principal inconveniente para obtener resultados estadísticamente significativos entre tabaquismo parental y cáncer pediátrico.

7. Las células fetales e infantiles son especialmente susceptibles para iniciar el proceso de la oncogénesis generado

por las sustancias químicas cancerígenas contenidas en el humo ambiental tabáquico.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer públicamente al Dr. Ahmad Khalaf, Director de la Consulta de Deshabituación Tabáquica del Hospital La Magdalena, de Castellón, y miembro del Comité Nacional de Prevención del Tabaquismo, su estímulo y confianza para desarrollar esta revisión. También a Gema Martínez Martínez, bibliotecaria del Hospital Infantil Universitario La Fe, por su ayuda bibliográfica y a Josep Ferrís i Garcia por el soporte técnico e informático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer Statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2003.
3. Stewart BW, Kleihues P, eds. World Cancer Report. International Agency for Research on Cancer. Lyon, IARC Press, 2003.
4. Koh HK. The end of the "tobacco and cancer" century. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 660-1.
5. Wingo PA, Ries LAG, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 675-90.
6. Koh HK, Kannler C, Geller AL. Cancer Prevention: Preventing Tobacco-Related Cancers. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2001. p. 549-60.
7. Engstrom PF, Clapper M, Schnoll RA, Orleans CT. Cancer Prevention: Prevention of Tobacco-Related Cancers. En: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei III E, eds. *Cancer Medicine*. 5th edition. Hamilton: B C Decker Inc, 2000. p. 314-27.
8. Levi F. Cancer prevention: epidemiology and perspectives. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1912-24.
9. Shields PG. Epidemiology of tobacco carcinogenesis. *Curr Oncol Rep* 2000; 2: 257-62.
10. Hoffman D, Hoffman I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50: 307-64.
11. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1994-210.
12. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 2002; 3: 461-9.
13. Doll R, Crofton J, eds. *Tobacco and Health*. 1st edition. London : Royal Soc Med Press Ltd, 1996.
14. Tutka P, Wielosz W, Zatonski W. Exposure to environmental tobacco smoke and children health. *Int J Occup Med Environ Health* 2002; 15: 325-35.
15. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Smoking: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD, 1986.
16. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency. Smoking and Tobacco Control Monograph N° 10. Bethesda, MD, NIH-NCI Pub N° 99-4645, 1999.
17. Perkins KA. Chronic tolerance to nicotine in humans and its relationship to tobacco dependence. *Nicotine Tob Res* 2002; 4: 405-22.
18. U.S. Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and others Disorders. Washington, DC, EPA/600/6-90/006F, 1992.
19. Levin ED. Nicotinic subtypes and cognitive function. *J Neurobiol* 2002; 53: 633-40.
20. Mansvelder HD, McGehee DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002; 53: 606-17.
21. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene* 2002; 21: 6870-6.
22. West KA, Brognard J, Clark AS, Linnoila IR, Yang X, Swain SM, et al. Rapid Akt activation of nicotine and tobacco carcinogen modulates the phenotype of normal human airway epithelial cells. *J Clin Invest* 2003; 111: 81-90.
23. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Vol n° 38. Tobacco Smoking. Lyon: IARC Press, 1986.
24. Harris CC. Interindividual variation among humans in carcinogen metabolism, DNA adduct formation and DNA repair. *Carcinogenesis* 1989; 10: 1563-6.
25. Crespi CI, Penman BW, Gelboim HU, Gonzales FJ. A tobacco smoke-derived nitrosamine, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1 butanona, is activated by multiple human cytochrome P 450s including the polymorphic human cytochrome P4502D6. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1197-201.
26. Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP, Idale JR, Smith RC. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet* 1980; 17: 102-5.
27. Caporaso N, Hayes RB, Dosemeci M, Hoover R, Ayesh R, Hetzel M, et al. Lung cancer risk, occupational exposure and the debrisoquine metabolic phenotype. *Cancer Res* 1989; 49: 3675-9.
28. De Flora S, D'Agostini F, Balansky R, Camoirano A, Bennicelli C, Bagnasco M, et al. Modulation of cigarette smoke-related end-points in mutagenesis and carcinogenesis. *Mutat Res* 2003; 523: 237-52.
29. Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The TP 53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* 2003; 21: 229-39.
30. Wiencke JK. DNA adduct burden and tobacco carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 7376-91.
31. Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene* 2002; 21: 7307-25.
32. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumor type. *J Intern Med* 2002; 252: 206-24.

33. Kiyosara C, Otsu A, Shirakawa T, Fukuda S, Hopkin JM. Genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility: a review. *Lung Cancer* 2002; 37: 241-56.
34. Fagerstrom K. The epidemiology of smoking health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002; 62: 1-9.
35. Morabia A. Smoking (active and passive) and breast cancer: epidemiologic evidence up to June 2001. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39: 89-95.
36. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 82-6.
37. Smith MA, Ries LAG. Childhood Cancer: Incidence, Survival, and Mortality. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2002: 1-12.
38. Muñoz A. Introducción a la oncología pediátrica. En: Madero López L, Muñoz Vila A, eds. *Hematología y Oncología Pediátricas*. 1ª edición. Madrid: Ed Ergon, 1997. p. 197-206.
39. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. eds. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute. Bethesda, MD, NIH Pub N° 99-4649, 1999.
40. Pappo AS, Rodríguez-Galindo C, Dome JS, Santana VM. Pediatric Tumors. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, eds. *Clinical Oncology*. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone, 2000. p. 2346-401.
41. Ferris i Tortajada J, Garcia i Castell J, López Andreu JA. Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte I). *Rev Esp Pediatr* 1998; 54: 245-52.
42. Ferris i Tortajada J, Garcia i Castell J, López Andreu JA. Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte II). *Rev Esp Pediatr* 1998; 54: 526-33.
43. U.S. Environmental Protection Agency. OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment. Critical Periods in Development. Paper 2003-2. Washington, DC, 2003.
44. Zenzes MT, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo (a) pyrene diol epoxide-DNA adducts in sperm of men exposed to cigarette smoke. *Fertil Steril* 1999; 72: 330-5.
45. U.S. Environmental Protection Agency. Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early Life Exposure to Carcinogens. EPA/630/R-03/003. Washington, DC, 2003.
46. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, Roman E. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human, epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models. *Environ Health Perspect* 2000; 108(suppl/3): 573-94.
47. Grufferman S. Methodologic approaches to studying environmental factors in childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998; 106(suppl/3): 881-6.
48. U.S. Environmental Protection Agency. OCHP Paper Series on Children's Health and the Environment. Overview of the Special Vulnerability and Health Problems of Children. Paper 2003-1. Washington, DC, 2003.
49. Engeland A, Haldorsen T, Andersen A, Tretli S. the impact of smoking habits on lung cancer risk: 28 years observation of 26.000 Norwegian men and woman. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 366-76.
50. Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT, Varkony A, Wain JC, Mark EJ, et al. Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 614-9.
51. Bradford Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Med* 1965; 58: 295-300.
52. International Agency for Research on Cancer. *Epidemiology of Childhood Cancer*. Little J, ed. IARC Scientific Publications N° 149. Lyon, IARC Press, 1999.
53. Hatch EE, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Noller KL, Kanfman RH, Mittendorf R, et al. Cancer risks in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *JAMA* 1998; 280: 630-4.
54. Tredaniel J, Boffeta P, Little J, Saracci R, Kirsch A. Exposure to passive smoking during pregnancy and childhood cancer risk: the epidemiological evidence. *Paed Perinat Epidemiol* 1994; 8: 233-55.
55. Linet MS, Brookmeyer R. Use of cancer controls in case-control cancer studies. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 1-11.
56. Boffetta P, Tredaniel J, Greco A. Parental Tobacco Smoke and Childhood Cancer. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization. Lyon, IARC Press, 1999.
57. Ji BT, Shu XO, Linet MS, Zheng W, Wacholder S, Gao YT, et al. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of non-smoking mothers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 238-44
58. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking and risk of infant leukemia: a Children's Cancer Group Study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 24-31.
59. Sorahan T, Lancashire R, Prior P, Peck I, Stewart A. Childhood cancer and parental use of alcohol and tobacco. *Am J Epidemiol* 1995; 5: 354-9.
60. Cnattingius S, Zack MM, Ekblom A, Gunnarskog J, Kreuger A, Linet M, et al. Prenatal and neonatal risk factors for childhood lymphatic leukaemia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 908-14.
61. John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 123-32.
62. Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood : a case-control study. *Tumori* 1990; 76: 413-9.
63. Nishi M, Miyake H. A case-control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol Commun Health* 1989; 43: 352-5.
64. Stjernfeldt M, Lindsten J, Berglund K, Ludrigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986; i: 1350-2.
65. Norman MA, Holly EA, Ahn DK, Preston-Martin S, Mueller BA, Bracci PM. Prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors: results from the United States West Coast childhood brain tumors study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 127-33.
66. Linet MS, Gridley G, Cnattingius S, Nicholson HS, Martinsson V, Glimelius B, et al. Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). *Cancer Causes Control* 1996; 7: 437-48.
67. McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumors in New South Wales children. *Inst J Cancer* 1994; 56: 6-10.

68. Filippini G, Farinotti M, Lovicu G, Maisonneuve P, Boyle P. Mother's active and passive smoking during pregnancy and risk of brain tumors in children. *Inst J Cancer* 1994; 57: 769-74.
69. Gold EB, Levinton A, López R, Austin DF, Gilles FH, Heddeley-Whyte ET, et al. The role of family history in risk of childhood brain tumors. *Cancer* 1994; 73: 1302-11.
70. Preston-Martin S, Yu MC, Benton B, Henderson BE. N-nitrosos compounds and childhood brain tumors: a case-control study. *Cancer Res* 1982; 42: 5240-5.
71. Cordier S, Iglesias MJ, Le Gosater C, Guyot MM, Mandereau L, Hemon D. Incidence and risk factors for childhood brain tumors in the Ile de France. *Int J Cancer* 1994; 59: 776-82.
72. McKinney PA, Stiller CA. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer (letter). *Lancet* 1986; i: 519.
73. Pershagen G, Ericson A, Otterblad-Olavsson P. Maternal smoking in pregnancy: does it increase the risk of childhood cancer? *Int J Epidemiol* 1992; 21: 1-5.
74. Sorahan T, Lancashire RJ, Hulten MA, Peck J, Stewart AM. Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1953 to 1955. *Br J Cancer* 1997; 75: 134-8.
75. Kramer S, Ward E, Meadows AT, Malone KE. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 797-804.
76. Schwartzbaum JA. Influence of the maternal prenatal drug consumption on risk of neuroblastoma in the child. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1358-67.
77. Grufferman S, Wang HH, De Long ER, Kimm SYS, Delzell ES, Falletta JM. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1992; 68: 107-13.
78. Magnani C, Pastore G, Luzzato L, Carli M, Lubrano P, Terracini B. Risk factors for soft tissue sarcomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1989; 75: 396-400.
79. Buckley JD, Hobbie WL, Ruccione K, Sather HN, Woods WG, Hammond GD. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer (letter). *Lancet* 1986; ii: 519-20.
80. Bunin GR, Kramer S, Marrero O, Meadows AT. Gestational risk factors for Wilms tumor: results of a case-control study. *Cancer Res* 1987; 47: 2972-7.
81. Olshan AF, Breslow NE, Falletta JM, Grufferman S, Pendergrass T, Robison LL, et al. Risk factors for Wilms tumor: Report from the National Wilms Tumor Study. *Cancer* 1993; 72: 937-44.
82. Hartley AL, Birch JM, McKinney PA, Tease MD, Blair V, Carrette J, et al. the Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): case-control study of children with bone and soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 1998; 58: 838-42.
83. Winn DM, Li FP, Robison LL, Mulvihill JO, Daigle AE, Fraumeni JE Jr. A case-control study of the etiology of Ewing's sarcoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1: 525-32.
84. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ. Ewing's bone sarcoma, paternal occupational exposure, and other factors. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 127-9.
85. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990; 323: 632-6.

Consideraciones éticas sobre la circuncisión en España

M. Brusa

Departamento de Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

En España se asiste a un aumento de la demanda de circuncisión con indicación de carácter religioso/cultural. En este momento histórico, la medicina pública se encuentra ante el desafío de atender prácticas autóctonas que personas ajenas a su tradición originaria encuentran éticamente cuestionables o, cuando menos, extrañas.

El objetivo del presente artículo es analizar la medicalización de la circuncisión masculina desde una perspectiva bioética, y proponer algunas alternativas de resolución. Este trabajo considera los orígenes históricos de la circuncisión masculina, su explicación cultural y los problemas éticos que de ésta se derivan, los posibles cursos de acción éticamente razonables y los asuntos que quedan abiertos a la deliberación colectiva. Se concluye afirmando que actualmente, en nuestro contexto, no existe la obligación de realizar esta práctica de circuncisión masculina por razones no terapéuticas.

Palabras Claves: Bioética; Circuncisión; Niños.

ABSTRACT

In Spain there is an increasing request of religious/cultural circumcision. Public medicine is now challenged by an indigenous practice which many outsiders of its original traditions find unethical or bizarre.

The goal of this article is to analyze the medicalization of male circumcision from a bioethical point of view, and to suggest some alternatives of resolution. The paper surveys the historical origins of male circumcision, the cultural ex-

planation offered and the ethical problems that ensues, the possible courses of action ethically reasonable and the open matter to common deliberation. The conclusions affirm that nowadays in our context there is no obligation to perform this practice of no therapeutics male circumcision.

Key Words: Bioethics; Circumcision; Children.

INTRODUCCIÓN

En España el número de circuncisiones rutinarias (CR) realizadas en pacientes varones menores de edad sigue aumentando proporcionalmente al incremento numérico de población inmigrante, sobre todo de procedencia africana y/o de religión musulmana⁽¹⁾.

Esta técnica quirúrgica, practicada por razones no estrictamente terapéuticas, hasta hace pocos años afectaba a este país sólo marginalmente, no formando parte de su tradición cultural y religiosa. Pero últimamente este tema está empezando a ser objeto de debate entre los profesionales de la salud⁽²⁾, principalmente entre pediatras de atención primaria y cirujanos infantiles, debido, esencialmente, a la presión asistencial que de esta demanda se deriva.

Para favorecer una correcta deliberación sobre si es pertinente realizar la CR no terapéutica y, eventualmente, en qué condiciones, se intentarán aclarar algunos asuntos de carácter bioético que puedan contribuir a un correcto manejo de este debate, en un marco de diálogo intercultural.

¿POR QUÉ REALIZAR UNA CIRCUNCISIÓN EN UN NIÑO SANO? LA PERSPECTIVA CIENTÍFICA

La circuncisión masculina es la operación con la cual se secciona y elimina una parte o la totalidad del prepucio. Los cirujanos realizan esta técnica como tratamiento en caso de fimosis. Sin embargo, en muchos casos la circuncisión se practica sin clara indicación terapéutica, en virtud de razo-

Correspondencia: Margherita Brusa. Departamento de Historia de la Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid
Recibido: Enero 2004

nes culturales. La primera pregunta que surge al respecto es la siguiente: ¿una operación quirúrgica sin indicación terapéutica específica puede ser considerada un acto maleficiente?

El primer deber del profesional sanitario es el de ayudar a su paciente o, como dice el texto hipocrático, al menos no causarle daño⁽³⁾. Existen ríos de tinta, tanto a favor como en contra, de la circuncisión. Pero nadie, hasta ahora, ha conseguido demostrar claramente sus beneficios o sus daños, reales o potenciales⁽⁴⁾. La *AAP Task Force on Circumcision* del 1999 lo dice claramente: existen evidencias que justifican beneficios potenciales con respecto a la circuncisión en neonatos, pero estos datos no son suficientes para recomendar esta operación como rutinaria⁽⁵⁾.

Los beneficios potenciales a los que se refiere la *task force* son principalmente: la protección contra el cáncer, la prevención de infecciones del tracto urinario y el menor riesgo de contraer enfermedades de transmisión sexual, incluido el SIDA. Existe mucha bibliografía que respalda esta posición⁽⁶⁾, incluidos varios estudios sobre la prevención de la transmisión de HIV, realizados en poblaciones que practican la circuncisión de forma ordinaria^(7,8). Sin embargo, ninguno resulta concluyente, a veces por defectos en el diseño de investigación, otras por razones estadísticas, dada la dificultad objetiva de comparar grupos tan dispares y la interferencia de innumerables factores de confusión a la hora de interpretar los datos obtenidos.

Si es difícil demostrar que la circuncisión en neonatos aporta beneficios potenciales, tampoco está claro que conlleve daños específicos. La incidencia efectiva de posibles complicaciones menores, como el sangrado post-operatorio o posibles infecciones, parece ser muy baja. Excepcionalmente se han descrito casos de muerte⁽⁹⁾. Una de las consecuencias fisiológicas que más se sigue debatiendo es si el pene sigue manteniendo la misma sensibilidad para el placer sexual o, por el contrario, disminuye. Este controvertido asunto empezó a ser objeto de debate ya desde los tiempos de Maimónides. Este médico y filósofo judío del siglo XII advertía que la circuncisión podía disminuir la sensibilidad específica del pene⁽¹⁰⁾. Muchos estudios contemporáneos demuestran que no existen diferencias significativas en la capacidad sensorial-táctil entre hombres circuncidados y los no circuncidados⁽¹¹⁻¹³⁾. De todas formas, independientemente de que la circuncisión no implique algún daño real o potencial, el simple hecho de someter a un niño a una operación quirúrgica con anestesia conlleva de por sí la asunción de cierto riesgo, por mínimo que sea. Si la CR se demostrase un tratamiento fútil, en la gran mayoría de los casos sin indicación de fimosis, la circuncisión sería maleficiente. Pero, por ahora, tan sólo se ha demostrado maleficiente cuando la operación se realiza en condiciones inadecuadas, por manos inexpertas⁽¹⁴⁾.

En conclusión, el dato clínico más importante a tener en cuenta para el análisis bioético es que la evidencia médica

sobre la CR no terapéutica es equívoca. No hay pruebas tajantes ni a favor ni en contra de esta práctica, es decir, no parece indicada ni contraindicada. Esto genera inevitablemente una ambigüedad de interpretaciones éticas, y también legales, importantes a la hora de tomar decisiones. Para un correcto proceso de deliberación entre el médico y los padres que piden realizar la circuncisión a su hijo, hay que incluir esta incertidumbre científica.

¿POR QUÉ REALIZAR UNA CIRCUNCISIÓN EN UN NIÑO SANO? LA PERSPECTIVA HISTÓRICA

Se ha estimado que aproximadamente 1/3 de la población masculina mundial está circuncidada⁽¹⁵⁾. ¿Por qué hay padres que quieren circuncidar a sus hijos varones?

Ante todo hay que suponer que los padres consideran un bien para su hijo que se le realice la circuncisión. Los motivos por los que los padres solicitan esta operación son de distinta naturaleza: hay razones religiosas, médicas, estéticas, tribales y, en general, culturales. En la relación clínica es esencial tomar en consideración los valores y las creencias que todos tenemos, específicamente las que están relacionadas con los temas de salud. Esto permite que las personas involucradas en esta relación tomen decisiones coherentemente a su *rol* profesional y sistema de valores personal. Por ello, resulta necesario explorar las creencias existentes sobre la circuncisión, que motivan su persistencia en la actualidad.

La circuncisión con significado ritual tiene una historia muy remota⁽¹⁶⁾. Los primeros testimonios encontrados en Egipto se remontan a unos 2.300 años a.C. En esta civilización, la circuncisión tenía el significado de “ritual de paso” de la juventud a la edad adulta. Parece haber sido una práctica reservada a una élite de personas, formada por la casta sacerdotal y los intelectuales, ya que su realización implicaba la transmisión de importantes conocimientos de carácter mágico-científico. Además tenía el significado de “purificación” corporal y espiritual, coherentemente con su visión del hombre entendido como unidad psicofísica.

Los indígenas australianos y algunas tribus del centro de África practicaban la circuncisión de carácter tribal con el significado social de rito de paso hacia la edad adulta⁽¹⁷⁾. Una minoría de estas tribus siguen, en la actualidad, realizando formas de circuncisión grupal con significado totémico.

Las religiones que llevan a cabo la circuncisión de forma ritual son la judía y la musulmana. Entre los judíos, el rito de la circuncisión empezó con Moisés –quizás como forma de imitación del pueblo egipcio– después de la fuga desde la esclavitud hacia la tierra prometida. Pero su significado se transforma, adquiriendo relevancia religiosa: para los judíos la circuncisión es un signo de la alianza con Dios. Este pacto con el “pueblo elegido” se hace explícito con Abraham, extendiéndose por los siglos a toda su descendencia⁽¹⁸⁾. Además de ser signo de distinción frente a las otras

naciones, los judíos consideraban que la circuncisión favorecía la función sexual y reproductora del órgano masculino. En la actualidad la circuncisión se sigue practicando al octavo día del nacimiento, generalmente en la sinagoga, por mano del mohel, experto en su realización. Por esta razón, este colectivo suele ser experto e independiente en la gestión de esta práctica.

Los argumentos de carácter estético empezaron a ser tomados en consideración cuando el pueblo judío entró en contacto con los incircuncisos griegos. Según el canon estético que ellos proponían, la belleza era entendida como integridad física, reflejo exterior de la integridad moral de los hombres. Tan es así que el mismo Miguel Ángel esculpió la estatua del David siguiendo este ideal de belleza griego, físicamente íntegro, para reflejar en ese cuerpo inanimado la integridad moral que querría transmitir con su obra, en lugar de representarlo según la tradición, que lo recuerda como un rey circuncidado^(19,20). La circuncisión estética, o el simple argumento de querer que el hijo se parezca al padre, sigue siendo hoy una razón para pedir que se realice la circuncisión⁽²¹⁾.

Generalmente los adeptos de una religión siguen el ejemplo de su maestro o fundador. En el caso del cristianismo, Jesús fue circuncidado, tal como narran los Evangelios y la iconografía posterior representa⁽²²⁾. San Pablo tuvo que manejar este delicado tema desde un punto de vista doctrinario, ya que los primeros conversos debatían sobre si la circuncisión era necesaria para la salvación. El problema, evidentemente, no atañía a los judíos conversos, sino a los gentiles, para los que esta práctica, realizada de adultos (y sin las medidas anestésicas actuales), podía ser un escollo importante para la adhesión a esta nueva religión. Pablo afirmó que la nueva religión cristiana no miraba a la circuncisión del cuerpo, sino la del espíritu⁽²³⁾. De esta forma, el ritual del bautismo sustituyó simbólicamente el ritual de la circuncisión, extendiéndose también a las mujeres. Actualmente, en los países de tradición católica, como es el caso de España, no se realiza la circuncisión rutinaria.

En la tradición musulmana hay referencias indirectas a la circuncisión. Dependiendo de las tradiciones, parece que Mahoma nació circuncidado o que lo fue al séptimo día. Si bien nunca ha sido definida una edad específica en la que los niños han de ser circuncidados, generalmente se prefiere realizar el rito durante la infancia, entre los 5 y 9 años. Estos datos varían según el país y puede ser posterior, aunque difícilmente después de los 12 años⁽²⁴⁾. Entre los musulmanes este ritual es razón de fiesta grande⁽²⁵⁾: los niños visten un traje blanco típico para esta ocasión y los familiares celebran la ceremonia con comida y bailes. Se han dado casos en los que han llegado al hospital niños así vestidos con sus padres y otros familiares justo antes de entrar en quirófano para la circuncisión.

No obstante, la fuerza que siguen teniendo estas milenarias tradiciones en su ritual pagano o religioso, otra tradición contribuyó a la implantación de la práctica de la CR en Occidente, sobre todo en Estados Unidos e Inglaterra: la tradición médica⁽²⁶⁾. Fue durante la segunda mitad del siglo XIX cuando el doctor Lewis Sayre, licenciado en medicina en 1842, condecorado por la BMA en 1877 y presidente de la AMA en 1880, introdujo la circuncisión en el ámbito científico como tratamiento estándar para la “neurosis de reflejo”. Según esta teoría, las partes del cuerpo estaban sutilmente interconectadas entre ellas, razón por la cual, interviniendo en una zona corporal específica se podía sanar otra parte del mismo organismo. La circuncisión, como tratamiento de la neurosis refleja, llegó a ser una práctica cada vez más utilizada para curar patologías musculares, alguna forma de parálisis, epilepsia, hernia, masturbación y enfermedades mentales. A finales del siglo XIX, la circuncisión formaba parte de la práctica de la medicina preventiva. Poco a poco, frente a los ojos del público ilustrado de la clase medio-alta norteamericana, la percepción cultural de la circuncisión la transformó en una medida profiláctica, llevada a cabo en ambientes asépticos, por profesionales sanitarios, considerándose una operación rutinaria, necesaria para la salud y el adecuado desarrollo de sus hijos. Actualmente, según datos oficiales, se calcula que en Estados Unidos, en el año 2000, por lo menos el 70% de los hombres estaban circuncidados⁽²⁷⁾.

Esta perspectiva histórica resulta tremendamente reveladora para comprender nuestra situación actual: si es verdad que razones de carácter religioso no pueden ser consideradas “científicas”, hay que reconocer que tampoco la medicina oficial puede ser considerada fuente de conocimiento “objetivo”. La medicina, como otras ciencias, nace, participa y crece dentro de un contexto cultural que inevitablemente influye en su desarrollo⁽²⁸⁾. Por esta razón el componente cultural, al que pertenecen los valores y las creencias de las personas, no puede excluirse de la relación médico-enfermo, ni tampoco del proceso de toma de decisiones relativas a la salud de los pacientes, ya que forma parte intrínseca de la misma⁽²⁹⁾. Si pensamos que en la actualidad se calcula que solamente un 20% de los tratamientos estándar están corroborados por la medicina basada en la evidencia (EBM), esto significa que el restante 80% siguen siendo “probablemente correcto” pero no cierto, sino abierto a estudios y rectificaciones.

Analizando nuestro tema desde esta perspectiva cultural, en la que diferentes tradiciones confluyen en el mantenimiento actual de esta práctica, la CR sigue siendo un tratamiento cuya relevancia depende de los conceptos de salud y enfermedad que se manejan⁽³⁰⁾. Estos conceptos no son absolutos ni universales, sino que son creaciones culturales, dependiendo del sentido que el hombre y la sociedad en la que vive confieren a determinadas situaciones biológicas,

psicológicas y sociales. La circuncisión es un ejemplo de ritual que ha experimentado una racionalización no menos creativa por parte de la medicina oficial⁽³¹⁾, hasta asumir un *status* científico que todavía queda por demostrarse. Esta perspectiva histórico-cultural orienta así nuestro trabajo por lo menos en dos direcciones: la primera, en seguir investigando científicamente para aclarar la efectividad de posibles beneficios o riesgos presentes en la CR; la segunda, en aprender a incorporar los valores culturales como componente fundamental en la toma de decisiones clínicas.

LOS PROBLEMAS ÉTICOS DE LA CR NO TERAPÉUTICA

El presente análisis de los problemas éticos planteados por la CR no terapéutica se desarrolla a tres niveles: el primero se centra en las dinámicas propias de la relación clínica; el segundo considera el tema de la justicia sanitaria dentro del ámbito nacional español; el tercero, más amplio, presenta algunos temas actualmente debatidos en el ámbito internacional.

La relación clínica

Muchos de los problemas éticos que se presentan en caso de la CR no terapéutica arraigan en el hecho de que esta actuación médica se realiza en niños. Aunque la edad puede variar entre los pocos días hasta el comienzo de la adolescencia, los pacientes son todos menores de edad y los padres tienen la responsabilidad de decidir por ellos. Pero, ¿cuál es el mayor beneficio para un niño sano? Y ¿quién lo establece?

Los dos principios bioéticos implicados en estas preguntas son el respeto de la autonomía del paciente menor de edad y el principio de beneficencia que los padres, ante todo, y los médicos seguidamente, quieren promover en el niño.

El criterio del mejor interés del paciente es el hilo conductor de este primer análisis. Si el deber de un médico es el de no hacer daño a su paciente, su misión es actuar en su mayor beneficio. Pero éste no está claramente definido ya que hemos visto cómo, desde un punto de vista científico, la CR no está indicada, pero tampoco contraindicada, sino que se mueve en ese “área gris” de las actuaciones posibles, donde resulta necesario tomar en cuenta otros elementos no-médicos para decidir qué hacer. Moral y legalmente los padres son quienes tienen esta responsabilidad global hacia sus hijos. Existen varias razones por las que los padres piden que se realice la CR. Para algunos es muy importante que su hijo entre a formar parte de una comunidad específica, cultural o religiosa. El sentido de pertenencia familiar y social que este procedimiento quirúrgico conlleva, es considerado como un factor muy relevante para el desarrollo psicológico del niño. Los padres quieren respetar la tradición de la que provienen, probablemente la evalúan de for-

ma positiva y, por consiguiente, quieren transmitirla a sus hijos. Otros progenitores piden la circuncisión por razones estéticas, como ya se ha dicho. Otros siguen creyendo en beneficios médicos de diferente naturaleza (como puede ser una mayor capacidad reproductiva) no siempre acordes con los conocimientos actuales de la comunidad científica internacional.

¿Qué papel juega el médico en la definición del mejor interés del niño?

Empezando por considerar las creencias médicas que puedan tener los padres, resulta imprescindible que el médico les informe del estado de la cuestión desde su perspectiva profesional, despejando creencias infundadas e incluyendo los posibles riesgos/beneficios de la operación, junto a las incertidumbres que todavía existen al respecto. Además, sería conveniente asegurarse de que ambos padres estén de acuerdo con el procedimiento (ya que empieza a haber problemas entre parejas con diferentes creencias) y que ambos progenitores firmen un formulario de consentimiento informado específico para esta operación no terapéutica⁽³²⁾. En caso de que el niño pueda expresar su opinión, debe ser escuchado y si el paciente manifiesta dudas sobre la operación, se puede ofertar el aplazamiento de la circuncisión como posible salida ante el desacuerdo familiar.

Aun no existiendo discrepancias entre los familiares, se puede dar la circunstancia de que el médico no quiera operar. Aunque los riesgos sean mínimos, realizar una operación terapéuticamente no necesaria en pacientes pediátricos no es sencillo de justificar y, además, puede estar en contra de los propios valores del profesional. En este caso, el médico no tiene obligación ni ética ni legal de realizar una circuncisión no terapéutica. Sin embargo, habrá que tener en cuenta las posibles consecuencias de su elección, siempre a la vista del mayor beneficio del paciente, sobre todo si existe la posibilidad de que su rechazo a la operación conlleve una posterior realización de la misma en situaciones de mayor riesgo. Una posible solución alternativa a este escenario sería ofertar a los padres el nombre de otro colega que esté de acuerdo en operarle, manteniendo así todas las garantías que supone su realización en un hospital. De este modo, en la relación clínica es posible plantear una serie de alternativas factibles en el proceso de toma de decisión, salvaguardando la buena práctica clínica y, al mismo tiempo, respetando los valores culturales implicados por las personas involucradas en ella.

La distribución de recursos nacionales

La CR masculina no terapéutica es, probablemente, uno de los próximos temas a debatir en la sanidad pública española. Ello se debe, ante todo, a una cuestión de justicia. Siendo los recursos sanitarios materiales y humanos escasos por definición, resulta necesario revisar y redefinir pe-

riódicamente las prestaciones incluidas en el catálogo de los hospitales públicos con el fin de establecer unos criterios adecuados de distribución de los mismos. Actualmente, parece que la presión asistencial generada por la circuncisión no conlleva una lista de espera importante. Algunos profesionales prefieren evitar que la CR se realice en un contexto inadecuado con el fin de prevenir consecuencias indeseables para la salud de los niños. Esta actitud parece sostenible mientras no aumente la demanda. Sin embargo, dado el incremento en nuestro país de población inmigrante que cuenta entre sus ritos con la circuncisión, se hace necesario que el tema se encauce dentro de un marco de debate público y encuentre allí su solución a través de los procedimientos democráticos correspondientes, incluyendo o no la circuncisión por motivos no terapéuticos dentro de las prestaciones del Sistema Nacional de Salud. En esta fase de transición y clarificación, se debería dar prioridad a las prestaciones de carácter terapéutico.

El debate internacional

Existe una corriente de opinión cada vez más fuerte en contra de la realización de la CR. Los que la alimentan consideran que realizar una operación irreversible sobre el cuerpo de una persona que no puede expresar su opinión de forma libre y voluntaria, vulnera su derecho fundamental a la integridad física. Además, le impide ejercer su autonomía en decisiones futuras. Esta autonomía es entendida en dos sentidos: como libertad de tomar decisiones sobre su propio cuerpo, y como libertad de conciencia, al poder elegir personalmente su propio credo sin estar marcado por ello desde la infancia⁽³³⁾. En Suecia existe una ley que desde el 1970 regula la circuncisión masculina⁽³⁴⁾, debido a abusos ocurridos en el pasado. Varias asociaciones médicas de otros países, como Canadá y Australia, producen literatura científica en contra de esta práctica, con el fin de educar a los cirujanos y a la opinión pública para su desarraigo cultural⁽³⁵⁾. En la Comunidad Europea el debate legal se centra en la defensa de los derechos del menor, aunque no es fácil interpretar la legislación de forma unívoca⁽³⁶⁾.

El reto de diálogo e integración cultural que a todos se nos presenta en el próximo futuro requiere una comprensión de la tradición propia y ajena, así como de los diferentes sistemas interpretativos de la realidad inherentes a cada una de ellas. La capacidad de poner en relación diferentes ideas de salud y enfermedad por parte de los profesionales sanitarios contribuirá a una mejora de la relación clínica en su práctica diaria.

CONCLUSIONES

La circuncisión rutinaria masculina por motivos religiosos y/o culturales es un tema relativamente nuevo en el contexto socio-sanitario español. Su ambigüedad terapéutica, junto a sus posibles riesgos, hace de esta operación qui-

rúrgica un tema de discusión entre los profesionales de la salud. Para facilitar el proceso de toma de decisión sobre su posible realización, los médicos necesitan conocer e incorporar la relevancia de las razones culturales por las que se mantiene esta práctica.

Desde una perspectiva bioética, se pueden extraer las siguientes conclusiones.

1. La CR masculina no terapéutica es una práctica que no está indicada ni contraindicada. Por ello no es claramente maleficiente.

2. Dado que existen razones a favor y en contra de su realización, la voluntad de los padres tiene mucho peso a la hora de decidir si circuncidar a su hijo.

3. Es necesario deliberar en cada caso y sopesar la motivación por la que los padres la piden, sobre todo si está basada en creencias biológicas infundadas.

4. Los médicos que trabajan en el sistema sanitario público no parece que tengan la obligación de realizar este procedimiento por motivos no terapéuticos. Se pueden justificar algunas excepciones en base al mejor interés del paciente.

5. En caso de realizarse, es aconsejable la firma de un formulario de consentimiento informado específico para esta cirugía, obteniendo la firma de ambos padres.

6. Y, por último, sería deseable definir mejor los procedimientos institucionales para manejar la CR masculina no terapéutica, incluyendo una educación sanitaria general sobre temas de salud intercultural.

BIBLIOGRAFÍA

1. El 25% de la población inmigrante en España es de procedencia africana, mayormente marroquí. Fuente actualizada al año 2001: www.ine.es
2. Véase como ejemplo, <http://www.aepap.org/inmigrante/circuncision.htm>
3. Epidemias I, 11. En: Carlos García Gual, ed. Tratados Hipocráticos, No. 5, Madrid: Gredos; 1989. p. 62-3.
4. Puig Solá C, García-Algar O, Vall Combelles O. Circuncisión infantil: revisión de la evidencia. *An Pediatr* 2003; 59: 448-53.
5. "Existing scientific evidence demonstrates potential medical benefits of newborn male circumcision; however, these data are not sufficient to recommend routine neonatal circumcision". American Academy of Pediatrics, Task Force on Circumcision. Circumcision Policy Statement. *Pediatrics* 1999; 103: 686-93.
6. <http://www.cps.ca/english/statements/FN/fn96-01.htm>
7. Rain-Taljaard RC, Lagarde E, Taljaard DJ, Campbell C, Macphail C, Williams B, et al. Potential for an intervention based on male circumcision in a South African town with high levels of HIV infection. *AIDS Care* 2003; 15: 315-27.
8. Kebaabetswe P, Lockman S, Mogwe S, Mandevu R, Thior I, Essex M, et al. Male circumcision: an acceptable strategy for HIV prevention in Botswana. *Sexually Transmitted Infections* 2003; 79: 214-19.
9. Sullivan P. Infat's death another nail in circumcision's coffin, broup says. *CMAJ* 2002; 167: 789.

10. Maimónides M. Guía de perplejos. III, 49, Madrid: Trotta, 2001. p. 520-9.
11. Master WL, Jonson VR. Human Sexual Response. Boston, MA: Little, Brown and Company; 1966. p. 189-91.
12. Collins S, Upshaw J, Rutchik S, Ohannesian C, Ortenberg J, Albertsen P. Effects of circumcision on male sexual functioning: Debunking a myth? *Journal of Urology* 2002; 167: 2111-12.
13. Masood S, Himpson R, Patel HR, Palmer JH, Mufti GR, Sheriff MK. Penile sensitivity and sexual satisfaction: effect of circumcision on British men. *BJU International – Supplement* 91, Supplement 2:41, June 2003.
14. Committee on Medical Ethics. The law & ethics of male circumcision: guidance for doctors. London: British Medical Association, 2003. <http://www.bma.org.uk/ap.nsf/Content/malecircumcision> 2003
15. Crawford DA. Circumcision: a consideration of some of the controversy. *J Child Health Care* 2002; 6: 259-70.
16. Gollaher DL. Circumcision. A history of the world's most controversial surgery. New York: Basic Books, 2000.
17. Botkin JR. Male circumcision. En: Reich W, ed. *Encyclopedia of Bioethics*. New York: The Free Press, 1995. p. 387-90.
18. *Gen.* 17,11-13.
19. Ciaglia P. The 'David' of Michelangelo or (why the foreskin?). *JAMA* 1971; 218: 1304.
20. Strauss R, Marzo-Ortega H. Michelangelo and medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2002; 95: 514-5.
21. Lee PA, Neonatal circumcision. *N Engl J Med* 1990; 323: 1204-5.
22. *Luc.* 2, 21.
23. *Col.* 2, 11-12.
24. Sahin F, Beyazova U, Akturk A. Attitudes and practices regarding circumcision in Turkey. *Child: Care, Health & Development* 2003; 29: 275-80.
25. Bhrolchain, Cliona Mi. Muslim birth customs. *Child: Care, Health & Development*. 2002; 28: 267.
26. Gollaher DL. From ritual to science. In: Gollaher DL, ed. *Circumcision. A history of the world's most controversial surgery*. New York: Basic Books, 2000. p. 73-108.
27. <http://www.census.gov/population/www/socdemo/birth.html>
28. Duch L. Aproximación a la salud (y a la enfermedad). In Duch L. *Antropología de la vida cotidiana*. Madrid: Trotta; 2002. p. 313-80.
29. Gracia D. Historia de los conceptos de salud y enfermedad. In: Gracia D, ed. *Bioética clínica. Estudios de Bioética No. 2*. Bogotá: El Buho; 1998. p. 19-31.
30. Smith R. In: Search of "non-disease". *BMJ* 2002; 324: 883-5.
31. Szasz T. Routine neonatal circumcision: symbol of the birth of the therapeutic state. *J Med & Phil* 1996; 21: 137-48.
32. Committee on Medical Ethics. The law & ethics of male circumcision: guidance for doctors. London: British Medical Association, 2003.
33. Van Howe RS, Svoboda JS, Dwyer JG†, Price CP. Involuntary circumcision: the legal issue. *BJU International* 1999; 83: 63-73.
34. Hofvander Y. New law on male circumcision in Sweden. *Lancet* 2002; 359: 630.
35. <http://www.cirp.org/library/statements/>
36. Gatrad AR, Sheikh A, Jacks H. Religious circumcision and the Human Rights Act. *Arch Dis Child* 2002; 86: 76-8.

Neurofibromatosis tipo 1: escoliosis distrófica y tumor paravertebral

A. Coca Pérez¹, J.J. Heredero², J. Burgos³, A. Ferrero⁴, J.M. Aparicio-Meix¹

Servicio de Pediatría¹, Neurocirugía², Ortopedia Infantil³ y Rehabilitación⁴. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1 es el más frecuente de los síndromes neurocutáneos. Es una enfermedad heterogénea y progresiva, en la que existe una gran tendencia a desarrollar tumores. Los del sistema nervioso periférico constituyen la complicación más numerosa de la enfermedad. Los neurofibromas espinales pueden causar deformidades vertebrales. La escoliosis es el trastorno óseo más frecuentemente encontrado.

Se describe el caso de una niño con neurofibromatosis tipo 1 que desarrolló una escoliosis dorso-lumbar progresiva de tipo distrófica que necesitó intervención quirúrgica, asociada a un tumor paravertebral en "reloj de arena" que histológicamente fue un neurofibroma plexiforme.

Palabras Clave: Neurofibromatosis tipo 1; Neurofibroma paravertebral; Escoliosis distrófica.

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 is the most common of the neurocutaneous syndromes. It is a disorder with a wide range of clinical features, progressive in time and in which a high capacity for the development of tumors at any part of the body is seen. The peripheral nervous system tumors are the most common complication. Paraespal neurofibroma can cause spinal deformities. Scoliosis is considered the main bone disorder in NF1.

A case of neurofibromatosis type 1 with a progressive dystrophic dorsol-lumbar scoliosis that underwent surgical tre-

atment associated to a paravertebral plexiform neurofibroma is described.

Key Words: Neurofibromatosis type 1; Paravertebral neurofibroma; Dystrophic scoliosis.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), también llamada periférica o enfermedad de von Recklinghausen, es el más frecuente de los síndromes neurocutáneos (1:3-4.000 recién nacidos). Su herencia es autosómica dominante aunque hasta en el 50% de los casos se debe a mutaciones que se producen *de novo*. A pesar del descubrimiento de la mutación genética (el gen se localiza en el cromosoma 17q11.2) y de la identificación de la proteína involucrada en la producción de la enfermedad (neurofibromina), el sustrato fundamental del diagnóstico sigue estando en las alteraciones clínicas⁽¹⁾. En la tabla 1 se enumeran los criterios diagnósticos.

La NF1 es un síndrome heterogéneo ya que prácticamente no existe una sola zona del cuerpo humano que quede libre de sufrir algún tipo de alteración, y progresivo pues, aunque sus manifestaciones más características pueden estar presentes al nacer, la aparición de complicaciones puede retrasarse. Las manchas café con leche aparecen casi en el 100% de los pacientes. Otras manifestaciones se ven con menos frecuencia: alteraciones óseas (fundamentalmente de columna, en forma de escoliosis o cifoscoliosis); oculares (las más frecuentes son los nódulos de Lisch, hamartomas benignos del iris presentes en el 90% de los casos); endocrinológicas (talla corta, pubertad precoz); fenotipo Noonan; hemihipertrofia; problemas neuropsicológicos; anomalías vasculares y patología del sistema nervioso central como crisis epilépticas, siringomielia, meningoceles radiculares y estenosis del acueducto de Silvio, ésta última una de las complicaciones más habituales y una de las principales

Correspondencia: Ana Coca Pérez. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid

Recibido: Octubre 2003

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la NF1 (1988)⁽²⁾.

Son necesarios dos o más de los siguientes criterios:

1. Seis o más manchas café con leche:
De al menos 0,5 cm de longitud en prepúberes
De al menos 1,5 cm de longitud en postpúberes
2. Dos o más neurofibromas de cualquier tipo, o uno o más neurofibromas plexiformes
3. Pecas en las axilas y/o ingles
4. Glioma de vías ópticas
5. Dos o más nódulos de Lisch
6. Una lesión ósea distintiva:
Displasia del esfenoides
Displasia o adelgazamiento cortical del hueso largo
7. Un familiar en primer grado con NF1

razones por las que hacer controles periódicos cada 6-12 meses.

Un capítulo aparte lo constituyen los tumores. Existe una gran tendencia a desarrollar tumores en cualquier parte del cuerpo. En la edad infantil los tumores más frecuentes son los gliomas de vías ópticas, que llegan a encontrarse en un 14-15% de todos los sujetos⁽³⁾ y son la patología más importante de la NF1 durante los primeros años de vida. Pueden localizarse en uno o en los dos nervios ópticos y/o quiasma o cintillas ópticas. Suelen progresar durante los dos o tres primeros años de vida, después se estancan y pueden incluso regresar⁽⁴⁾. La mayoría son astrocitomas pilocíticos benignos. Su tratamiento es un tema controvertido, aunque la mayoría de los autores con experiencia en el seguimiento de estos tumores son partidarios de no hacer nada, es decir, “observar y esperar”^(7,8) y reservar la cirugía para los tumores gigantes. Los gliomas de tronco son los segundos tumores intracraneales más frecuentes (8,5%) y tienen un comportamiento similar al de los gliomas ópticos. La actitud terapéutica es expectante, haciendo controles periódicos clínicos y radiológicos. La terapia se deja para los casos de rápido y/o constante crecimiento en las imágenes o que causan deterioro neurológico progresivo.

Los tumores del sistema nervioso periférico constituyen la más numerosa de las complicaciones. Se pueden encontrar en forma de masas solitarias (los neurofibromas subcutáneos aislados se dan en el 95% de los pacientes a partir de la tercera década de vida) o bien afectando a toda la longitud del nervio o del plexo nervioso o a una parte de él, llamándose entonces neurofibromas plexiformes. El tratamiento de los últimos sigue siendo fundamentalmente quirúrgico. Ante el riesgo de crecimiento, conviene observar e

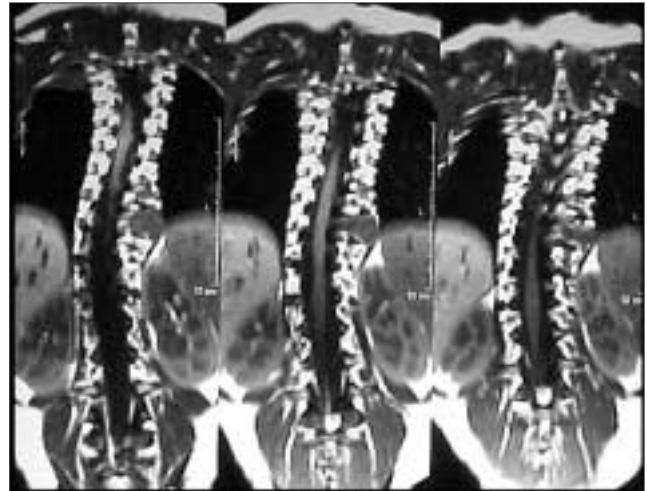


FIGURA 1. Tumor paravertebral en “reloj de arena” a nivel de agujero de conjunción D10-D11.

intervenir antes de que afecte a las estructuras vecinas o de que perturbe excesivamente su función. Cuando los neurofibromas se localizan en las regiones paraspinales pueden causar escoliosis o erosiones vertebrales.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de cuatro meses y medio, sin antecedentes personales de interés, que presenta manchas café con leche desde la primera semana de vida. Su madre, tías maternas y abuelo materno tenían NF1. A la exploración física se observaban múltiples manchas café con leche: en región inguinal izquierda y rodilla derecha (2 x 2 cm cada una), en región dorsal de los miembros inferiores (múltiples de 1 x 1 cm), efélides en ambas axilas y manchas café con leche puntiformes, agrupadas, formando una extensión de 5 x 3 cm en la región subescapular izquierda. Según los criterios que se enumeran en la tabla 1 se pudo hacer el diagnóstico de NF1 al cumplir tres de los siete criterios. Las pruebas complementarias que se realizaron (PEV, PET, EEG, RMI craneal, serie ósea) fueron normales, salvo por la existencia de una mínima escoliosis en la radiografía de columna vertebral. Se hicieron controles evolutivos cada 12 meses. Con tres años de edad se objetivó una escoliosis dorsolumbar con giba derecha y un neurofibroma plexiforme subyacente a la gran mancha café con leche dorsal izquierda. En la RMI raquímedular se vio un aumento del agujero de conjunción D10-D11 izquierdo por la existencia de un tumor implantado en vainas nerviosas que se extendía al espacio paravertebral pero con escaso componente en el interior del canal medular (Fig. 1). Fue intervenido por el Servicio de Neurocirugía de tumor paravertebral en “reloj de arena”. El resultado de la histología fue de neurofibroma



FIGURA 2. Evolución de la deformidad vertebral.

plexiforme. La deformidad vertebral siguió evolucionando a pesar del tratamiento ortopédico. Con cinco años y cuatro meses, y con la presencia de acuñamiento vertebral, aumento de los orificios de conjunción y afilamiento de las cabezas costales, se intervino en dos tiempos de escoliosis distrófica. En la figura 2 se muestra la evolución que siguió la deformidad vertebral.

DISCUSIÓN

La escoliosis torácica es el trastorno óseo más frecuente en la NF1. Existen 2 tipos dependiendo de la presencia o no de trastornos distróficos vertebrales. La escoliosis no distrófica es la más común, y sus características clínicas y radiológicas, así como su progresión y tratamiento, son muy parecidos a los de la escoliosis idiopática⁽⁷⁻⁹⁾. La escoliosis distrófica tiene una evolución más agresiva, con una gran tendencia a la progresión. El abombamiento de los cuerpos vertebrales con bordes muy afilados, la rotación vertebral muy pronunciada, el ensanchamiento del canal medular y de los forámenes vertebrales, así como el adelgazamiento costal y la presencia de masas paravertebrales, son cambios distróficos. No existe justificación alguna a la observación pasiva, debiéndose hacer tratamiento quirúrgico en curvas superiores a los 20°.

La localización más frecuente de los tumores espinales (neurofibromas) es intradural extramedular y extradural intramedular. Son muy frecuentes los tumores intra-extrarraquídeos con crecimiento en “reloj de arena”, afectando a una, varias o a todas las raíces raquídeas de uno o de ambos lados.

Se acompañan de sintomatología orgánica sólo en el 5% de los pacientes, mientras que en los estudios con RMI raquimedular se ven neurofibromas casi en el 40% de los casos. La cifra real de neurofibromas espinales es, por lo tanto, mucho más alta que la derivada de los sujetos que presentan sintomatología neurológica⁽¹⁰⁾. Se recomienda cirugía sólo en los sintomáticos y actitud conservadora en los asintomáticos^(11,12). La necesidad de vigilancia de la médula espinal mediante RMI en los niños asintomáticos con

NF1 es controvertida, aunque, ante la presencia de una escoliosis que requiere tratamiento ortopédico (y que, por lo tanto, es evolutiva), está indicada la realización de una RMI raquimedular para descartar patología tumoral subyacente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual-Castroviejo I. Neurofibromatosis. Fundación ONCE. Madrid; 2001.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988; 45: 575-8.
3. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Strely NB. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. J Pediatr 1989; 114: 788-99.
4. Parazzini C, Triulzi F, Bianchini E, Agnetti V, Conti M, Zanolini C, et al. Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: Serial contrast MR evolution. Am J Neuroradiol 1995; 16: 1711-8.
5. Tenny RT, Laws ER Jr, Younge BR, Rush JA. The neurosurgical management of optic glioma. Results in 104 patients. J Neurosurg 1982; 57: 452-8.
6. Hoffman HJ, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT, Becker LE, Jenkin D, et al. Optic pathway/hypothalamic gliomas: a dilemma in management. Pediatr Neurosurg 1993; 19: 186-95.
7. Vilmos MD, István MD, Tomás de Jonge MD, Tomás Illés MD. Surgical treatment of spinal deformities associated with neurofibromatosis type 1. J Neurosurg 2002; 97 (3 suppl): 310-6.
8. Handbook of Clinical Neurology. Vol 6(50): Malformations. Elsevier Science Publishers B.V., 1987.
9. Losntein JE. Adolescent idiopathic scoliosis. The Lancet 1994; 344 : 1407-12.
10. Khong PL, Goh WH, Wong VC, Fung CW, Ooi Gc. MR imaging of spinal tumors in children with neurofibromatosis 1. Am J Roentgenol 2003; 180(82): 413-7.
11. Seppala MT, Haltia MJ, Sankila RJ, Jaaskelainen JE, Heiskanen O. Long-term outcome after removal of spinal neurofibroma. J Neurosurg 1995; 82(4): 572-7.
12. Espinal JB, Indakoetxea B, López de Munain A, Matí-Mansó JE, Riu I. Tumores radicales múltiples y neurofibromatosis: aportación de la resonancia magnética. Neurología, 1991; 6: 142-7.

Transposición penoescrotal en la infancia. Presentación de un caso

M. Toledo Lamelas¹, N. Lahaba Liquí², G. Bauzá López², M. Vallés Gamboa³

¹Urología Pediátrica, ²Cirugía Pediátrica, ³Cirugía General.
Hospital Infantil Hermanos Cordové. Manzanillo. Cuba

RESUMEN

Se presenta el caso de un niño de 11 años de edad con el diagnóstico de una rara anomalía congénita, poco frecuente en la edad pediátrica conocida con el nombre de transposición penoescrotal; presentaba anomalías no urológicas asociadas como el paladar hendido y estrabismo. Se le realiza procedimiento quirúrgico en dos etapas para reparar el defecto congénito. La fístula uretrocutánea fue la complicación postoperatoria encontrada y requirió tratamiento quirúrgico. Actualmente el paciente es adulto y presenta buena apariencia de sus genitales externos y buen desarrollo funcional de los mismos.

Palabras Clave: Transposición penoescrotal; Tratamiento quirúrgico.

ABSTRACT

A case of a 11 year old boy with the diagnosis of a rare congenital abnormality, rare in the pediatric age and known with the name of penoscrotal transposition, is presented. He presented non-urolological abnormalities associated with cleft palate and strabismus. A two step surgical procedure was performed to repair the congenital defect. The urethrocutaneous fistula was the post-operative complication found and required surgical treatment. At present, the patient is an adult and his external genitals have good appearance and good functional development.

Key Words: Penoscrotal transposition; Surgical treatment.

Correspondencia: María Toledo Lamelas. C/ Astillero 102 (entre Martí y Mártires de Viet-Nam) Manzanillo. Cuba. CP 87510
e-mail: lahaba@golfo.grm.sld.cu
Recibido: Enero 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(3):246-248

INTRODUCCIÓN

La transposición penoescrotal es una anomalía congénita de los genitales externos y surge como resultado final del cambio de posición entre el pene y el escroto en la vida embrionaria, concomita con malformaciones congénitas urogenitales y de otros órganos y sistemas.

El hipospadias perineal y el escroto bífido se señalan como los defectos urológicos más frecuentes; se han reportado pacientes con agenesia renal, displasia renal y atresia uretral. Dentro de los defectos no urológicos se mencionan el paladar hendido, la imperforación anal y la hidrocefalia entre otros^(1,2).

El tratamiento quirúrgico se basa en lograr óptimos resultados en el orden funcional así como en apariencia de los genitales externos, algunos autores plantean realizar la corrección quirúrgica en dos tiempos para la transposición penoescrotal completa; inicialmente se resuelve la elongación del pene con escrotoplastia y uretroplastia parcial seguida posteriormente de la uretroplastia definitiva de acuerdo a la técnica quirúrgica de uretroplastia adaptada para cada caso. Otros recomiendan la corrección del hipospadias y la transposición en un solo tiempo siempre y cuando sea posible⁽³⁻⁵⁾.

CASO CLÍNICO

Escolar de 11 años de edad con diagnóstico de anomalía congénita de genitales externos, el cual es enviado a consulta externa de urología pediátrica para su valoración (Fig. 1).

- Examen físico urológico:
 - Inversión de pene y escroto.
 - Escroto bífido completo.
 - Uretra hipospádica perineal.
- Anomalías no urológicas asociadas:
 - Estrabismo.
 - Paladar hendido.
- Proceder quirúrgico practicado: se procedió a realizar la intervención quirúrgica en dos etapas.



FIGURA 1. Malformación genital : escroto bífido y pene insertado en periné con uretra hipospádica perineal.



FIGURA 2. Desinserción del pene del periné mediante la técnica de Z plastia.



FIGURA 3. Se realiza la escrotoplastia.

- *Primera etapa:* desinserción del pene del periné con Z plastia, lográndose la elongación del mismo hasta su posición anterior sin complicaciones postoperatorias (Fig. 2).
- *Segunda etapa:* a los 6 meses se realizó la escrotoplastia seguida de la uretroplastia total definitiva por técnica de Dupplay (Fig. 3).

Como complicación postoperatoria luego de la uretroplastia definitiva apareció una fístula uretrocutánea en la uretra anterior, que requirió tratamiento quirúrgico posteriormente.

Actualmente el paciente es adulto, presenta buena apariencia estética de sus genitales externos y buen desarrollo funcional de los mismos.

COMENTARIO

En la literatura revisada esta anomalía congénita de genitales externos, conocida como transposición o inversión penoescrotal, se considera una rara malformación congénita urológica y poco frecuente en la edad pediátrica. Se han reportado casos de pacientes con historia familiar de transposición penoescrotal. En algunos casos ha sido posible su diagnóstico por sonografía prenatal^(6,7).

En pacientes con hipospadias posterior severa puede estar asociada la inversión penoescrotal, como sucedió en el caso reportado en el que apareció, además, el escroto bífido.

La inversión penoescrotal suele estar presente en grandes síndromes genéticos con desordenes cromosómicos. Puede concomitar con alteraciones de órganos y sistemas como la agenesia renal, el paladar hendido, imperforación anal, anomalías del sistema nervioso central, defectos cardiovasculares (defectos del septum arterial) y otros.

El tratamiento quirúrgico se basa en alcanzar óptimos resultados en el orden funcional y estético de los genitales externos^(1,8-10).

En este paciente, con la desinserción de la cuerda fibrosa del pene se pudo lograr una buena elongación del mismo hacia su posición anterior seguido de la escrotoplastia y la uretroplastia definitiva en un segundo tiempo. Algunos autores plantean resolver el grado severo de hipospadias parcialmente previa desinserción de la cuerda fibrosa y, posteriormente, la transposición otros, por el contrario recomiendan la corrección del hipospadias y la transposición en un solo tiempo siempre que sea posible.

CONCLUSIÓN

El tratamiento quirúrgico en la transposición penoescrotal está basado en lograr buenos resultados desde el pun-

to de vistas estético y funcional de los genitales externos. El proceder quirúrgico dependerá del grado severo de hipospadias posterior (perineal, penoescrotal) asociada a esta malformación unido a un escroto bífido y micropene.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinke LA, Rathbun SR, Husmann DA, Kramer SA. Penoscrotal transposition: review of 53 patients. *J Urol* 2001; 166: 1865-8.
2. Kolligian ME, Franco I, Reda EF. Correction of penoscrotal transposition a novel approach. *I Urol* 2000; 164: 994-6; discussion 997.
3. Chadha R, Mann V, Sharma, Bagga D. Complete penoescrotal transpositions *pediatr surg int* 1999; 15: 507-7.
4. Wy WH, Chuang JH, Ting YC, Lee SY, Hisieh CS. Developmental anomalies and disabilities associated with hypospadias. *J Urol* 2002; 168: 229-32.
5. Parida SK, Hall BD, Barton L, Fujimoto A. Penoscrotal transposition and associated anomalies: report of five new cases and review of the literature. *Am J Med* 1995; 59: 68-75.
6. Chung JL, Chioi JR, Park MS, Choi SH. A case of del (13) (g22) with multiple major congenital anomalies imperforate anus and penoescrotal transposition. *Yonsei Med J* 2001; 42: 558-62.
7. González Landa G, Prado C, Santos Terrón MI, Sánchez Ruiz I. Penoscrotal inversión. *Arch Esp Urol* 1990; 43: 66-8.
8. Chen SC, Yarg SS, Hsich CH, Wang CC, ChenYT. One-Stage correction of proximal hipospadias and penoescrotal transposition. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 48-51.
9. Germiyanoglu C, Ozkardes H, Altug U, Erol D. Reconstruction of penoscrotal transposition. *Br J Urol* 1994; 73:200-3.
10. Vijayaraghavan SB, Muruganand SK. Prenatal sonographic features of penoscrotal transposition. *J Ultrasound Med* 2002; 21(12): 1427-30.

Segundo trasplante de precursores hematopoyéticos en un paciente con leucemia mieloide crónica

J. Úriz, N. Dedieu, M.S. Maldonado

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

RESUMEN

El único tratamiento curativo bien documentado para la leucemia mieloide crónica en la infancia es el trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico. Para los pacientes que recaen, una buena opción terapéutica es un segundo trasplante. Se debe considerar en aquellos casos que recaen tras más de 12 meses postrasplante evitando regímenes de acondicionamiento excesivos.

Presentamos un caso de un paciente que recibió un segundo trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico ante una recaída tardía de su enfermedad, consiguiéndose una remisión clínica y citogenética mantenida tras 7,5 años del mismo.

Palabras Clave: Leucemia mieloide crónica; Trasplante de precursores hematopoyéticos; Segundos trasplantes.

ABSTRACT

The only well-documented curative treatment for chronic myeloid leukemia in childhood is transplantation of allogenic hematopoietic precursors. For patients with relapse, a good therapeutic option is a second transplant. It should be considered in those cases that relapse after more than 12 months post-transplant, avoiding excessive conditioning regimens.

We present a case of a patient who received a second allogenic hematopoietic precursor transplant due to a late relapse of his disease, achieving maintained cytogenetic and clinical remission after 7.5 years of it.

Correspondencia: J. Úriz. Hospital Ramón y Cajal. Servicio de Pediatría. Ctra. de Colmenar, km. 9,100. 28034 Madrid

Recibido: Octubre 2003

REV ESP PEDIATR 2004;60(3):249-250

Key Words: Chronic myeloid leukemia. Hematopoietic precursor transplant. Second transplants.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) Philadelphia positivo es una enfermedad infrecuente en la infancia y supone solamente el 3-5% de las leucemias en este periodo de la vida⁽¹⁾.

En la actualidad se acepta que el único tratamiento curativo bien documentado es el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénico⁽¹⁾. La controversia surge en el modo de tratar al porcentaje de pacientes que recaen tras el TPH. Las posibilidades de tratamiento incluyen la quimioterapia convencional⁽²⁾, infusión de leucocitos de donante⁽³⁾, anticuerpos monoclonales⁽⁴⁾ o un segundo TPH alogénico.

Presentamos el caso de un paciente afecto de LMC que recayó tras un TPH en el que se efectuó un segundo TPH como opción terapéutica de rescate.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 6 años y 11 meses con un cuadro de hepatosplenomegalia, hiperleucocitosis (165.000) y presencia de blastos en sangre periférica que se diagnostica de LMC tipo adulto cromosoma Philadelphia positivo en fase crónica.

Tras tratamiento inicial con busulfán ingresa en nuestro Hospital para TPH a partir de su hermana HLA compatible al año del diagnóstico. Se realizó acondicionamiento con irradiación corporal total fraccionada (12 Gy) y ciclofosfamida i.v (60 mg/kg/d), siendo la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) con ciclosporina i.v. y metotrexato i.v.

La evolución posterior fue favorable, sin evidencia de EICH agudo ni crónico y con remisión hematológica y citogenética en las evaluaciones sucesivas.

TABLA 1. Supervivencia libre de enfermedad.

	Supervivencia libre de enfermedad
Michalet et al. ⁽⁶⁾ (SFGM)*	38% (2 años)
Muñoz et al. ⁽⁵⁾ (GETMON)**	32% (5 años)

*2ª TPH en LMC. 42 casos (niños y adultos); **2º TPH en leucemias (LLA, LMA y LMC). 21 casos. (niños)

Transcurridos 6 años y 3 meses post TPH (a la edad de 13 años), en un análisis de control se evidencia trombocitosis, confirmándose recaída hematológica y citogenética en fase crónica, por lo que se inicia tratamiento con hidroxiurea.

Tras 4 meses de la recaída se opta por un segundo TPH como terapia de rescate a los 6 años y 7 meses del primer TPH, recurriendo de nuevo a su hermana HLA compatible como donante. Se efectuó acondicionamiento con busulfán (4 mg/kg/d) y profilaxis de EICH con ciclosporina i.v. No hubo complicaciones ni tampoco constancia de EICH agudo ni crónico en este segundo TPH.

Los estudios citogenéticos posteriores han sido normales con buena evolución en los controles sucesivos hasta la fecha, tras 7,5 años del segundo TPH.

DISCUSIÓN

Un estudio del Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea (GETMON) ha comprobado que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años de los pacientes con LMC tratados con un TPH alogénico se sitúa en torno al 70%⁽⁵⁾. La causa más frecuente de fracaso terapéutico en estos pacientes es la recaída de la enfermedad⁽²⁾, siendo otras causas el fallo del injerto y el fallecimiento por complicaciones relacionadas con el TPH.

Existen varias posibilidades de tratamiento ante una recaída. Por un lado, la quimioterapia consigue remisiones completas en muchos casos, pero de corta duración⁽²⁾. Sobre otros posibles tratamientos como la infusión de leucocitos de donante⁽³⁾ o el tratamiento con anticuerpos monoclonales, existe aún una limitada experiencia en niños⁽⁴⁾. Una de las opciones más aceptadas es un segundo TPH alogénico, que, aunque se asocia con una elevada morbimortalidad, consigue un aumento de la supervivencia, e incluso la curación, para un subgrupo de pacientes.

Algunos estudios, como el de Muñoz y cols.⁽²⁾ obtienen una SLE a los 5 años del 32% en leucemias infantiles tras un segundo TPH, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$) entre los que recayeron más de 12 me-

ses tras el TPH (SLE 61,5%) y los que recayeron antes (SLE 0%). Este mismo estudio resalta que, tanto un intervalo entre ambos TPH menor a un año como un acondicionamiento muy intensivo (p. ej., irradiación corporal total en los dos TPH) se asocian a una alta toxicidad y mortalidad por lo que debieran ser evitados.

En publicaciones que abarcan tanto, niños como, adultos como el de Michalet y cols.⁽⁶⁾ que incluyen a un total de 42 casos de LMC sometidos a un segundo TPH, se encuentra también una supervivencia significativamente mayor ($p = 0,0007$) en el subgrupo de pacientes que recayeron a partir de un año del primer TPH. Otro dato a destacar es la mayor SLE y menor mortalidad (a los 2 años del segundo TPH) de los pacientes menores de 16 años afectos de leucemia ($p = 0,04$). Este dato explica en parte la diferencia de estrategias de tratamiento que se plantean en niños o en adultos.

Como resumen, podríamos concluir que, en la edad pediátrica, una de las mejores opciones de tratamiento de la LMC con recaída postrasplante es un segundo TPH alogénico. Esto es válido para pacientes que recaen tras 12 meses o más del primer TPH con un periodo entre TPH de más de un año y evitando regímenes de acondicionamiento excesivos. En los casos que no cumplen estos criterios se debieran plantear otras opciones terapéuticas (Tabla 1).

BIBLIOGRAFÍA

- Altman AJ. Chronic leukemias of childhood. En: Principles and Practices of Pediatric Oncology (4th Ed) Pizzo PA, Poplack DG, eds.
- Muñoz A, Badell I, Olive T, Verdeguer A, Gómez P, Bureo E. Spanish Working Party for BMT in Children (GETMON). Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignances in children: long term results of a multicenter study. *Hematologica* 2002; 87: 331-2.
- Mehta P, Mageed A, Robertrs C, Fisk D, Skoda-Smith S, et al. Donor leukocyte infusions after bone marrow transplantation in children: series from a single institution and review of the literature. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 7: 71-9.
- Maziarz RT, Mauro MJ. Transplantation for chronic myelogenous leukemia: yes, no, maybe so... an Oregon perspective. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 32: 459-69.
- Muñoz A, Bureo E, Ortega JJ, Richard C, Olivé T, Maldonado MS, et al. Spanish Working Party for BMT in Children (GETMON). Treatment of ph1-positive chronic myelogenous leukemia in children: comparison between allogeneic bone marrow transplantation and conventional chemotherapy. *Hematologica* 1998; 83: 981-4.
- Michalet M, Tanguy ML, Socie G, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation: a survey of the Societe Francaise de Greffe de moelle (SFGM). *Br J Haematol* 2000; 108: 400-7.

Polimorfismos genéticos y reflujo vesico-ureteral: ¿nuevos factores pronóstico en enfermedad renal?

R. Pardo de la Vega, S. Málaga Guerrero

Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias

RESUMEN

En los últimos años han aparecido nuevas líneas de investigación que tratan de establecer la influencia de los polimorfismos genéticos en la progresión de diversas enfermedades, principalmente cardiovasculares y renales. Se denomina polimorfismo a la variación en la secuencia nucleotídica de un gen.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona tiene gran importancia en la progresión de la enfermedad renal tanto por sus efectos hemodinámicos como por otras acciones proescleróticas descubiertas recientemente. Se han identificado varios polimorfismos de los genes que codifican para este sistema enzimático, entre los que destaca el polimorfismo I/D del gen del enzima convertidor de la angiotensina (ECA). Se intentan encontrar, en definitiva, “marcadores genéticos” que permitan identificar a pacientes con alto riesgo de desarrollar una determinada enfermedad o presentar una evolución desfavorable de la misma, por ser de portadores de unas características genéticas determinadas.

El objetivo de este trabajo es revisar el estado actual de la posible asociación entre polimorfismos genéticos y enfermedad renal, tomando como ejemplo el reflujo vesico-

reteral, analizando la literatura relacionada y tratando de explicar las razones de los resultados contradictorios.

Palabras Clave: Sistema renina-angiotensina; Polimorfismos; Reflujo vesicoureteral.

ABSTRACT

Recent data suggest that several diseases, cardiovascular and renal mainly, may be influenced by genetic polymorphisms. A polymorphism is defined as a variation in the nucleotide sequence of a gene. Thus, investigation efforts are guided to identify “genetic markers” associated to high risk of severe disease.

The renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in the progression of glomerular diseases not only through hemodynamic effects, but prosclerotic actions that have been recently described. Several polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system have been published, and the angiotensin converting enzyme insertion/deletion (ACE I/D) polymorphism has attracted main interest.

The aim of this publication is reviewing the hypothetical association between genetic polymorphisms and kidney diseases, focusing on vesicoureteral reflux. We discuss the controversial results of the published data.

Key Words: Renin-angiotensin system; DNA polymorphism; Vesicoureteral reflux.

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por una Beca de la “Fundación Ernesto Sánchez Villares” de ayuda a la investigación clínica y epidemiológica en pediatría en su III Convocatoria (año 2000).

Correspondencia: Dr. D. Serafín Málaga Guerrero. Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil s/n. 33006 Oviedo. Asturias
e-mail: smalaga@hca.es
Recibido: Marzo 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(3):251-257

Los novedosos hallazgos en el campo de la biología y la genética molecular han aportado importantes avances en el conocimiento del origen de las enfermedades renales⁽¹⁾. En este sentido se han estudiado múltiples genes que pudieran tener un papel determinante en su aparición y/o progresión a la insuficiencia renal. En general las investigaciones realizadas han tratado de encontrar “marcadores

genéticos” con el fin de identificar a pacientes de alto riesgo para una determinada enfermedad o para una evolución desfavorable de la misma, por el hecho de presentar unas características genéticas determinadas⁽²⁾. Uno de los objetivos inmediatos de la investigación genómica es la identificación de estas variantes génicas o polimorfismos, entendiendo como polimorfismo genético la variación en la secuencia nucleotídica de un gen.

Gran parte de las publicaciones sobre polimorfismos genéticos y enfermedad renal se centran en los genes codificadores de los diversos componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), debido a su papel primordial tanto en el desarrollo fetal del aparato excretor como en la fisiopatología de muchas enfermedades renales. Independientemente de las ya conocidas acciones sistémicas de la angiotensina II, con un efecto fundamentalmente hipertensivo, se conoce que este enzima presenta un papel muy importante en la progresión de la enfermedad renal crónica una vez establecida la lesión. El aumento en los niveles de angiotensina II, tanto a nivel sistémico como intrarrenal⁽³⁾, sería determinante para la progresión de la enfermedad. Esta acción vendría propiciada, no sólo por sus efectos hemodinámicos que condicionan hiperfiltración y proteinuria, sino también por los relacionados con la expresión de factores de crecimiento, de efecto principalmente proesclerótico⁽⁴⁾, que derivaría en la formación de cicatriz parenquimatosa y aparición de fibrosis. Las acciones de carácter profibrogénico se producen por la vía del receptor AT1 de la angiotensina II, en relación con un aumento de la expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β_1)⁽⁵⁾.

Por otra parte, se han descrito recientemente las posibles implicaciones del SRAA en el desarrollo embrionario del aparato excretor. Entre los genes implicados se encuentran los que codifican para la síntesis del angiotensinógeno, de la angiotensina II y de sus dos receptores conocidos, denominados AT1R y AT2R. Los conocimientos actuales provienen principalmente de estudios de experimentación animal en los que se han eliminado estos genes de forma selectiva, presentando un glomérulo inmaduro con dilatación tubular, hipertrofia vascular, hipoplasia papilar, hipotensión y defectos de concentración de la orina⁽⁶⁾.

POLIMORFISMO I/D ECA Y ENFERMEDAD RENAL

De todos los polimorfismos del SRAA, el denominado I/D-ECA ha sido el que ha recibido mayor atención. En el ser humano, el gen de la ECA tiene un tamaño de 21 kilobases y está localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q23). El polimorfismo I/D fue descrito a principios de los años 90 por Rigat y cols.⁽⁷⁾ y consiste en la inserción o delección (I/D) de un fragmento de 287 pares de bases en el intrón 16 del gen humano de la ECA, lo que origina variaciones en el nivel sérico de este enzima⁽⁸⁾. Por combinación

de estos dos alelos, existen tres genotipos posibles para cada individuo: 2 homocigotos (DD o II) y un heterocigoto (ID), que se determinan por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa a partir del ADN extraído de leucocitos de una muestra sanguínea. La homocigosis para el alelo de delección (DD) se asocia a un incremento en la concentración sérica de ECA y parece estar relacionado con un aumento de la actividad del SRAA⁽⁸⁾.

El polimorfismo I/D del gen ECA ha sido estudiado en relación con diversas enfermedades, principalmente cardiovasculares y renales, si bien no faltan publicaciones que han tratado de relacionarlo con otros procesos, como la enfermedad de Alzheimer⁽⁹⁾ o la adaptación al ejercicio físico⁽¹⁰⁾. En el año 2001, la literatura científica había recogido más de 300 artículos sobre este tema⁽¹¹⁾ y, en el momento actual, existen más de 1.300 publicaciones acerca de los polimorfismos del SRAA. El objetivo de todos los estudios ha sido tratar de establecer si el genotipo DD, al estar probablemente asociado a un aumento de la actividad del SRAA, se relaciona con una mayor incidencia de enfermedad o con una peor evolución de la misma.

La investigación acerca del papel de estos polimorfismos en las enfermedades renales comienza a dar sus primeros resultados a mediados de la década de los noventa, cuando Harden y cols.⁽¹²⁾ describieron por primera vez la distribución genotípica del polimorfismo I/D-ECA en un grupo de pacientes con nefropatía Ig A, postulando que el genotipo DD podría asociarse a evolución desfavorable de la enfermedad⁽¹²⁻¹⁴⁾. Otras nefropatías han sido también objeto de estudio, como la glomerulosclerosis segmentaria y focal^(15,16) o la nefropatía diabética⁽¹⁷⁾. En todos los casos, los resultados han sido contradictorios, con evidencias a favor y en contra de la posible influencia del polimorfismo en la enfermedad.

En relación con las implicaciones del SRAA con el desarrollo prenatal del aparato excretor, diversas malformaciones congénitas nefrourológicas han sido objeto de estudio en este sentido. En 1997, Brock y cols.⁽¹⁸⁾ estudiaron a un grupo de 70 niños caucásicos con diversas malformaciones renales congénitas (válvulas de uretra posterior, RVU, displasia renal multiquistica o estenosis de la unión pieloureteral), que presentaron una distribución genotípica del polimorfismo I/D-ECA similar a la estimada para la población general. Sin embargo, entre los pacientes con evidencia de daño parenquimatoso confirmado por estudios de medicina nuclear se encontró una mayor frecuencia del genotipo DD. En este mismo sentido, Hohenfellner y cols.⁽¹⁹⁾ estudiaron a 196 pacientes con uropatías congénitas, hallando resultados similares, con mayores evidencias en el subgrupo de pacientes con RVU, en los que el genotipo DD fue más frecuente entre aquellos niños que desarrollaron nefropatía por reflujo (NR) confirmada mediante gammagrafía renal Tc-99 DMSA.

POLIMORFISMO I/D-ECA Y RVU

El RVU constituye una enfermedad muy frecuente en la edad pediátrica, con una prevalencia estimada del 1% entre la población general. Las investigaciones sobre polimorfismos genéticos y RVU han tratado de responder a las siguientes hipótesis, que son similares a las que se pueden plantear con otras nefropatías (Fig. 1):

1. El genotipo DD puede ir asociado a cierta susceptibilidad para padecer RVU y mayor riesgo de desarrollar cicatriz renal, sin olvidar su posible papel en las formas familiares de RVU.

2. La presencia de genotipo DD puede influir en el deterioro de la función renal y evolución progresiva a insuficiencia renal.

Para responder a estos interrogantes se han realizado en la mayoría de los casos estudios de asociación, analizando si la frecuencia de un genotipo determinado (en este caso, el DD-ECA) es mayor en pacientes afectados de RVU al compararla con la población general, o bien si los pacientes que desarrollan NR presentan una distribución de genotipos diferente con respecto a los enfermos con RVU sin evidencia de daño renal. Siguiendo estas premisas, hemos realizado un estudio multicéntrico en varios hospitales españoles que incluyó a 246 pacientes con RVU⁽²⁰⁾, sin encontrar asociación entre el genotipo DD-ECA y un mayor riesgo de padecer RVU o de desarrollar NR.

La tabla 1 recoge los datos de los trabajos relacionados con polimorfismo I/D-ECA en el RVU y la NR publicados hasta ahora en la literatura y que muestran resultados contradictorios. Un reciente trabajo de Bajpai⁽²¹⁾ que estudia a un grupo de 80 niños con uropatías congénitas (29 de ellos con RVU) encuentra asociación entre el alelo D y la aparición de cicatriz renal. De los trabajos publicados se desprende que el genotipo DD del polimorfismo I/D-ECA no condiciona predisposición a padecer RVU, dado que la distribución de genotipos en enfermos no difiere de la obtenida en la población general a partir de grupos de voluntarios sanos⁽²²⁾. Esta afirmación incluye también las formas familiares de RVU ya que, en concordancia con Yoneda y cols.⁽²³⁾, no hemos encontrado diferencias genotípicas en pacientes con antecedentes familiares de RVU al compararlos con la población general⁽²⁰⁾.

Sin embargo, a la hora de establecer una asociación entre genotipos y riesgo de desarrollar cicatriz renal, los resultados son muy dispares. Varios serían los factores que explicarían estas diferencias en las investigaciones llevadas a cabo:

– *Factores raciales.* Como defienden Schena y cols.⁽²⁴⁾ la distribución del polimorfismo no es igual para todas las poblaciones, con una mayor frecuencia del genotipo DD en caucásicos. Probablemente, en el caso del grupo de Haszon y cols.⁽²⁵⁾ hubiera sido necesario ampliar el tamaño muestral, pues su distribución en el grupo control difiere bastante

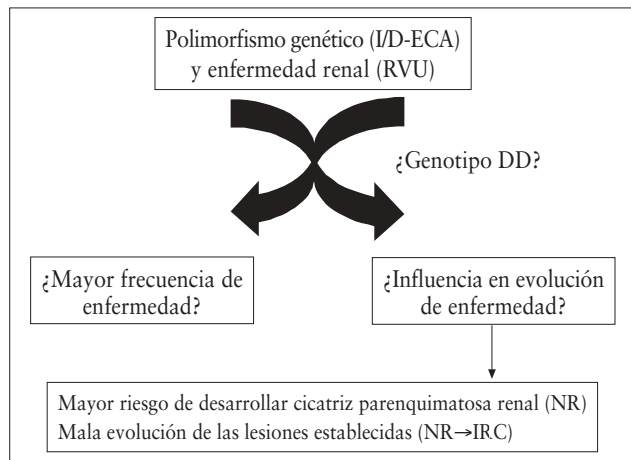


FIGURA 1. Influencia de los polimorfismos genéticos en la enfermedad renal.

TABLA 1. Revisión de la literatura sobre la distribución del polimorfismo I/D del gen ECA en pacientes con reflujo vesicoureteral.

	DD(%)	ID (%)	II (%)
Nefropatía por reflujo			
Ozen et al. ⁽²⁷⁾ (n = 53)	52,8	37,7	9,5
Dudley et al. ⁽²⁶⁾ (n = 80)	24,1	50	25,9
Park et al. ⁽²²⁾ (n = 42)	7,1	52,4	40,5
Haszon ⁽²⁵⁾ (n = 43)	44	40	16
Pardo et al. ⁽²⁰⁾ (n = 137)	34,3	50,3	15,3
Reflujo vesicoureteral			
Ozen et al. ⁽²⁷⁾ (n = 41)	17	63,4	19,6
Dudley et al. ⁽²⁶⁾ (n = 75)	31,9	55,3	12,8
Park et al. ⁽²²⁾ (n = 24)	16,7	58,3	25
Haszon ⁽²⁵⁾ (n = 34)	21	38	41
Pardo et al. ⁽²⁰⁾ (n = 69)	31,9	49,3	18,8

de la hallada por Dudley y cols.⁽²⁶⁾ y nuestro grupo, todos ellos con pacientes de raza caucásica.

– *Heterogeneidad de los grupos muestrales,* con grupos de control de tamaño reducido y, en ocasiones, diferentes de los recogidos en muestras poblacionales grandes. Park y cols.⁽²²⁾ definen a los pacientes con NR mediante una disminución del aclaramiento de creatinina y no por la presencia de áreas de hipocaptación cortical en la gammagrafía renal. Tanto Ozen y cols.⁽²⁷⁾ como Haszon y cols.⁽²⁵⁾ recogen solamente RVU de grado IV o V. En nuestra serie⁽²⁰⁾, si tomamos como muestra solamente, los pacientes con RVU grado IV-V, existe un predominio del alelo D en los pacientes con cicatriz, pero la distribución genotípica de este subgru-

po (DD 34,8%, ID 51,7% e II 13,5%) es muy similar a la de un grupo control de jóvenes sanos de nuestro país, por lo que no creemos que tenga especial significación. Además, el hecho de presentar RVU de alto grado constituye, por sí mismo, en nuestro estudio un factor de riesgo de desarrollar afectación parenquimatosa.

– *Interpretación de los hallazgos de hipocaptación cortical en la gammagrafía renal Tc-99 DMSA.* Habitualmente se infiere que estas áreas son cicatrices renales secundarias a RVU. Sin embargo, para muchos autores el término NR comprende dos entidades diferentes: la NR secundaria a RVU y la NR “congénita”:

- Las cicatrices renales adquiridas estarían producidas por la coexistencia de ITU y RVU, con mayor incidencia en mujeres y asociado en muchos casos a cierto grado de disfunción vesical.
- Las cicatrices “congénitas”, que aparecen predominantemente en varones, pondrían de manifiesto áreas de displasia en el parénquima renal. Esta forma de presentación, mucho menos frecuente, parece estar relacionada con un mayor riesgo de evolución a insuficiencia renal⁽²⁸⁾.

En base a esta premisa, se ha intentado establecer diferencias entre ambas formas de NR en las pruebas diagnósticas, especialmente en los estudios de medicina nuclear. Para Polito y Wennerstrom^(29,30), existen dos patrones gammagráficos diferentes según se trate de NR “congénita” o “adquirida”. Así, los hallazgos de reducción global de captación isotópica suelen asociarse a las formas congénitas y son más frecuentes en varones, presentando riñones de menor tamaño y forma redondeada. Por el contrario, defectos focales de captación se asocian habitualmente a las formas adquiridas, preferentemente en niñas con historia de ITU. Esta distinción entre ambas formas tendría, además, trascendencia clínica, pues cabe plantearse si los actuales protocolos de tratamiento del RVU y NR (profilaxis antibiótica, cirugía correctora, etc.) tendrían capacidad de modificar la evolución en estos pacientes afectados de procesos displásicos/malformativos, al estar implicados mecanismos patogénicos diferentes⁽³¹⁾. En este sentido, Ohtomo y cols.⁽³²⁾, en una población de 78 pacientes con RVU primario, encontraron que los portadores de genotipo DD correspondían en su mayoría a formas de hipo/displasia renal; estos hallazgos deben corroborarse con el estudio de series más amplias.

Parece necesaria, en definitiva, una mejor definición del término NR para poder discriminar mejor estos dos tipos de procesos (por ejemplo, en función de los hallazgos gammagráficos) y con ellos analizar de forma más precisa la distribución genotípica de estos polimorfismos.

– *Factores que determinan el pronóstico de la lesión renal.* Entre ellos se encuentran el número de pielonefritis agudas, el grado de RVU, la edad de la primera ITU y los tra-

tamientos recibidos. En estos casos, el análisis de los polimorfismos se lleva a cabo como variables independientes, ya que el control de todas las variables resulta muy difícil, lo que obviamente condiciona la interpretación de los resultados. Todos estos factores determinarían una historia natural de la enfermedad muy variable, y probablemente tengan mayor influencia que el hecho de ser portador de una variante genética determinada.

Aparte de los factores anteriormente mencionados, se ha tratado también de relacionar el genotipo DD-ECA con una progresión desfavorable del daño renal una vez establecido; es decir, no tanto en relación con la formación de cicatriz renal como con un empeoramiento de la función renal. En este sentido, trabajos como el de McLaughlin y cols.⁽³³⁾ encontraron que los pacientes afectados de diversas glomerulopatías y genotipo DD presentaban un deterioro más rápido de la función renal. Hohenfellner y cols.⁽³⁴⁾ estudiaron a un grupo de 95 pacientes con IRC de diversas causas (59 de ellos debido a malformaciones renales entre las que se incluía el RVU), determinando de forma bimensual la filtración glomerular durante un período de dos años; en el subgrupo de pacientes con uropatía encontraron una mayor disminución del filtrado glomerular en los pacientes con genotipo DD, independiente de la presencia de otros factores reconocidos de progresión de la enfermedad renal, como proteinuria o HTA. Recientemente han aparecido nuevos trabajos que apoyan esta hipótesis en pacientes con glomerulosclerosis segmentaria y focal⁽³⁵⁾, lesión histológica básica de la NR. En nuestra experiencia⁽²⁰⁾, los pacientes con IRC no presentaron diferencias significativas en cuanto a la distribución de los diferentes genotipos del polimorfismo I/D con respecto al resto de grupos estudiados. Dentro de los enfermos con IRC, los pacientes con genotipo DD no presentaron una mayor probabilidad de evolución a IRT, lo que está en consonancia con lo hallado por Schmidt y cols.⁽³⁶⁾ y Aucella y cols.⁽³⁷⁾ en estudios realizados en pacientes en IRT, cuya distribución genotípica fue similar a controles de la misma zona geográfica. Al igual que en el desarrollo de cicatriz renal en pacientes con RVU, la historia natural de la IRC y su posible evolución a la fase terminal se ve influenciada por múltiples factores, por lo que el análisis de la importancia real de los factores genéticos se halla dificultada. También en este aspecto parecen necesarios estudios más amplios capaces de determinar el peso real del polimorfismo en esta situación.

En conclusión, los datos actuales muestran claramente que el alelo D del polimorfismo I/D-ECA no se asocia a una mayor susceptibilidad de padecer enfermedad (en este caso, RVU), afirmación que puede hacerse extensiva a otras glomerulopatías. Sin embargo, los resultados en relación con confirmar una mayor frecuencia de cicatriz parenquimatosa o con un empeoramiento de la función renal son todavía insuficientes. Probablemente sean necesarios estudios

metodológicamente más complejos para intentar aclarar la controversia en los resultados de las publicaciones existentes. Las investigaciones propuestas van desde los meta-análisis (de los que ya existen ejemplos en otras nefropatías⁽²⁴⁾) a los denominados “tests de desequilibrio de transmisión”, que estudian la distribución de genotipos entre los descendientes de padres heterocigotos para el alelo estudiado⁽³⁸⁾.

OTROS POLIMORFISMOS DEL SRAA

Se han identificado otros polimorfismos del SRAA, aunque han recibido menor atención que el I/D-ECA. Entre ellos destacan los siguientes.

Polimorfismo A1166C del gen del receptor AT1

Consiste en un cambio nucleotídico de adenina por citosina en la posición 1166 (A1166C AT1) del gen que codifica para el receptor tipo I de la angiotensina II (AT1R), situado en el cromosoma 3, por lo que los posibles genotipos son CC, AC y AA. Aunque ha sido considerado como un polimorfismo no funcional (no supone variaciones en los niveles séricos) el alelo C parece asociado a un aumento de la actividad de la angiotensina II sistémica y renal⁽³⁹⁾. Se ha sugerido que puede actuar de forma sinérgica con el polimorfismo I/D de la ECA, de forma que los pacientes con genotipo DD+CC tendrían entre 5 y 15 veces mayor riesgo de padecer enfermedad coronaria^(39,40).

Existen escasas publicaciones sobre este polimorfismo y su implicación en enfermedades renales^(25,27). Hasta el momento ninguno de sus genotipos ha sido asociado con una mayor susceptibilidad de padecer RVU ni con una evolución desfavorable.

Polimorfismo A3123C del gen del receptor AT2

El receptor tipo 2 de la angiotensina II (AT2R)⁽⁴¹⁾ es el menos conocido de los receptores de este péptido. Se encuentra localizado en el cromosoma X. Su activación durante el período prenatal parece estar relacionada con fenómenos de apoptosis de células mesenquimatosas indiferenciadas, de forma que, a lo largo del desarrollo del aparato excretor, promueve la reabsorción de este tipo de células que no participan en la formación de uréteres, metanefros o nefronas, contribuyendo además a una adecuada interacción a nivel molecular entre el blastema indiferenciado y el conducto wolffiano para un correcto desarrollo del mismo⁽⁴²⁾. Las mutaciones que afectan al gen que codifica para este receptor podrían originar, siguiendo la hipótesis de Mackie y Stephens⁽⁴³⁾, ectopia del orificio ureteral, desarrollo anómalo del uréter y/o hipo-displasia del parénquima renal.

El denominado polimorfismo A3123C-AT2R es la sustitución de una adenina por una citosina en la posición 3123 del gen que codifica para el receptor AT2R, que se encuen-

tra localizado en el cromosoma X. En consecuencia, podemos encontrarnos con 5 genotipos diferentes: AA, CC y AC en mujeres, A o C en varones. El hecho de que la mayor parte de los pacientes con NR “congénita” fueran varones sugirió la hipótesis de la posible influencia de este gen en la patogenia de la enfermedad. En este sentido, tanto nuestros resultados⁽²⁰⁾ como los publicados por Hohenfellner y cols.⁽⁴⁴⁾, no muestran diferencias en la distribución del polimorfismo A1332G-AT2R al comparar pacientes con RVU primario y controles, ni tampoco con las formas de RVU familiar⁽²³⁾, con lo que su posible influencia no parece ser importante.

Polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno (M235T AGT)

El cambio aminoacídico de una metionina por una treonina en la posición 235 (M235T AGT) del angiotensinógeno (AGT) es otra de las variaciones génicas estudiadas del SRAA. De forma similar al polimorfismo I/D ECA, el alelo T se asocia con mayores niveles de angiotensinógeno circulante y se ha relacionado con una mayor susceptibilidad de padecer enfermedad coronaria, hipertensión arterial (HTA) esencial⁽⁴⁵⁾ y con mayor progresión a IRT en pacientes con diversas nefropatías^(38,46).

Existen aún escasos trabajos acerca de su relación con el RVU, aunque los resultados actuales muestran que no parece asociado a una mayor frecuencia de RVU ni constituye un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía^(20,27). Este polimorfismo tampoco parece estar asociado a mayor incidencia de HTA, según los estudios realizados por Pontremoli y cols.⁽⁴⁶⁾. Aunque Frishberg y cols.⁽¹⁵⁾ ofrecen datos similares en su estudio con pacientes que presentaron glomerulosclerosis segmentaria y focal, que comparte elementos histológicos comunes con la NR, los datos recientemente aportados por Luther y cols.⁽³⁵⁾ no corroboran esta teoría.

Se ha sugerido que la asociación de varios genotipos de diferentes polimorfismos, y no uno de ellos de forma aislada, podrían ser los determinantes de una evolución desfavorable, como se ha investigado en la HTA esencial^(46,47). Nosotros no hemos hallado ninguna asociación genotípica que muestre tal predisposición.

Como conclusión, se ha producido un espectacular aumento de la producción científica en los últimos años sobre polimorfismos genéticos y enfermedad renal, con resultados todavía no concluyentes. No parece que el genotipo DD del polimorfismo I/D-ECA, que ha sido la variante génica más estudiada, tenga especial influencia sobre la susceptibilidad de padecer enfermedad renal, pero no existen aún evidencias suficientes acerca de su papel como factor pronóstico de enfermedad. Se han iniciado los primeros pasos hacia un mejor conocimiento del significado de los diferentes polimorfismos del SRAA; con la realización de nuevos y más completos estudios, es previsible que en un futuro llegue-

mos a conocer si desempeñan un papel importante en la evolución de diferentes patologías renales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez VA. Polymorphism of the renin-angiotensin system and renal failure. *Nefrologia* 2002; 22 Suppl 1: 89-94.
2. Rodríguez Pérez JC, Rodríguez EF, Torres MJ, Hernández PO. Genes and kidney disease. Candidate genes. *Nefrologia* 2002; 22 Suppl 1: 80-8.
3. Mizuiri S, Hemmi H, Kumanomidou H, Iwamoto M, Miyagi M, Sakai K, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D genotype and renal ACE gene expression. *Kidney Int* 2001; 60: 1124-30.
4. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531-40.
5. Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497-510.
6. Brock JW, III, Hunley TE, Adams MC, Kon V. Role of the renin-angiotensin system in disorders of the urinary tract. *J Urol* 1998; 160: 1812-9.
7. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.
8. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin-converting enzyme gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51:197-205.
9. Kehoe PG, Russ C, McIlroy S, Williams H, Holmans P, Holmes C, et al. Variation in DCP1, encoding ACE, is associated with susceptibility to Alzheimer disease. *Nat Genet* 1999; 21: 71-2.
10. Montgomery H, Clarkson P, Barnard M, Bell J, Brynes A, Dollery C, et al. Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet* 1999; 353: 541-5.
11. Coto E. Polymorphisms of the ACE gene and cardiovascular disease. *Nefrologia* 2001; 21 Suppl 1: 67-9.
12. Harden PN, Geddes C, Rowe PA, McIlroy JH, Boulton-Jones M, Rodger RS, et al. Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995; 345: 1540-2.
13. Asano T, Tatsuma N, Yoshida J, Ohashi R, Ambo K, Tsuchiya M, et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and renal pathology in Japanese children with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999; 51: 335-40.
14. Tanaka R, Iijima K, Murakami R, Koide M, Nakamura H, Yoshikawa N. ACE gene polymorphism in childhood IgA nephropathy: association with clinicopathologic findings. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 774-9.
15. Frishberg Y, Becker-Cohen R, Halle D, Feigin E, Eisenstein B, Halevy R, et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Kidney Int* 1998; 54: 1843-9.
16. Lee DY, Kim W, Kang SK, Koh GY, Park SK. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with minimal-change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron* 1997; 77: 471-3.
17. Freire MB, Van Dijk DJ, Erman A, Boner G, Warram JH, Krolewski AS. DNA polymorphisms in the ACE gene, serum ACE activity and the risk of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2553-8.
18. Brock JW, III, Adams M, Hunley T, Wada A, Trusler L, Kon V. Potential risk factors associated with progressive renal damage in childhood urological diseases: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *J Urol* 1997; 158: 1308-11.
19. Hohenfellner K, Hunley TE, Brezinska R, Brodhag P, Shyr Y, Brenner W, et al. ACE I/D gene polymorphism predicts renal damage in congenital uropathies. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 514-8.
20. Pardo R, Málaga S, Coto E, Navarro M, Álvarez V, Espinosa L, et al. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 310-4.
21. Bajpai M, Pratap A, Somitesh C, Tyagi J. Angiotensin converting enzyme polymorphism in asian indian children with congenital uropathies. *J Urol* 2004; 171: 838-40.
22. Park HW, Koo JW, Kim JS, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Association of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism with reflux nephropathy in children. *Nephron* 2000; 86: 52-5.
23. Yoneda A, Oue T, Puri P. Angiotensin-converting enzyme genotype distribution in familial vesicoureteral reflux. *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 308-11.
24. Schena FP, D'Altri C, Cerullo G, Manno C, Gesualdo L. ACE gene polymorphism and IgA nephropathy: an ethnically homogeneous study and a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 60: 732-40.
25. Hazson I, Friedman AL, Papp F, Bereczki C, Baji S, Bodrogi T, et al. ACE gene polymorphism and renal scarring in primary vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 1027-31.
26. Dudley J, Johnston A, Gardner A, McGraw M. The deletion polymorphism of the ACE gene is not an independent risk factor for renal scarring in children with vesico-ureteric reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 652-4.
27. Ozen S, Alikasifoglu M, Saatci U, Bakkaloglu A, Besbas N, Kara N, et al. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 140-5.
28. Marra G, Ardissino GL, Dacco V, Maffioli R. Major role of congenital versus acquired renal damage in VUR. Data from the Italian Pediatric Registry of Chronic Renal Insufficiency on Conservative Treatment (abstract). *Pediatr Nephrol* 1997; 13: C44.
29. Polito C, La Manna A, Rambaldi PF, Nappi B, Mansi L, Di Toro R. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000; 164: 479-82.
30. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136: 30-4.
31. Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2377-83.
32. Ohtomo Y, Nagaoka R, Kaneko K, Fukuda Y, Miyano T, Yamashiro Y. Angiotensin converting enzyme gene polymor-

- phism in primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 648-52.
33. McLaughlin K, Harden PN, Ueda S, Boulton-Jones M, Connell JM, Jardine AG. The role of genetic polymorphisms of angiotensin-converting enzyme in the progression of renal diseases. *Hypertension* 1996; 28: 912-5.
 34. Hohenfellner K, Wingen AM, Nauroth O, Wuhl E, Mehls O, Schaefer F. Impact of ACE I/D gene polymorphism on congenital renal malformations. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 356-61.
 35. Luther Y, Bantis C, Ivens K, Fehsel K, Kolb-Bachhofen V, Heering P. Effects of the genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26: 333-7.
 36. Schmidt A, Kiener HP, Barnas U, Arias I, Illievich A, Auinger M, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphism in patients with terminal renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 314-7.
 37. Aucella F, Vigilante M, Margaglione M, Grandone E, del Popolo A, Forcella M, et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in end-stage renal failure patients. *Nephron* 2000; 85: 54-9.
 38. Gumprecht J, Zychma MJ, Grzeszczak W, Zukowska-Szczepowska E. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T polymorphisms: risk of chronic renal failure. End-Stage Renal Disease Study Group. *Kidney Int* 2000; 58: 513-9.
 39. Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Álvarez V, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 375-9.
 40. Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O, Ricard S, Marqués-Vidal P, Evans A, et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet* 1994; 344: 910-3.
 41. Kambayashi Y BSTK. Molecular cloning of a novel angiotensin II receptor isoform involved in phosphotyrosine phosphatase inhibition. *J Biol Chem* 1993; 268: 24543-6.
 42. Nishimura H, Yerkes E, Hohenfellner K, Miyazaki Y, Ma J, Hunley TE, et al. Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Mol Cell* 1999; 3: 1-10.
 43. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114: 274-80.
 44. Hohenfellner K, Hunley TE, Yerkes E, Habermehl P, Hohenfellner R, Kon V. Angiotensin II, type 2 receptor in the development of vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 1999; 83: 318-22.
 45. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169.
 46. Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 2000; 57: 561-9.
 47. Giner V, Corella D, Chaves FJ, Pascual JM, Portoles O, Marin P, et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and essential hypertension in the Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 525-9.

JULIO 2004

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
IX Curso de Introducción a la Medicina Basada en las Evidencias. Primer Nivel de Epidemiología Clínica. Organizado por la SLIPE	Comienzo 1	A distancia (vía Internet) + módulo presencial final en Córdoba (Argentina)	Ver programa
3 ^{er} Congreso Mundial sobre Cistinosis	9-11	Tarragona	Dr. Ángel Vila. Presidente del 3 ^{er} Congreso Mundial sobre Cistinosis. Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Vall d'Hebrón. e-mail: avila@cs.vhebron.es. tlf.: 93-489-30-82
Curso "La Salud, la Ciudad y el Mar" de la Universidad Europea de Madrid	14-15	Altea	Ver programa

 AGOSTO 2004

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
IV Simposio Internacional de Cuidado Intensivo Neonatal y Pediátrico	5-7	Bucaramanga, Colombia	jforero@intercable.net.co
24 ^o Congreso Mundial de Pediatría	15-20	Cancún-México	info@icp2004.com

SEPTIEMBRE 2004

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
XVIII Congreso Nacional de la SEPEAP	16-19	Alicante	www.sepeap.es
IV Congreso Nacional de la SEINAP	17-18	Alicante	www.seinap.org
I Congreso Español de Embarazo Múltiple (coorganizado por SEGO, AEP, SEN y otras instituciones)	17-18	Barcelona	Web oficial Contacto: Tel.: 93 227 47 09 Fax: 93 417 02 98 e-mail: emultiple2004@dexeus.com
International Symposium "Childhood Obesity: From Basic Knowledge to Effective Prevention" and 14 th Workshop "European Childhood Obesity Group"	23-25	Zaragoza	ERGONTIME. C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid). ergontime@ergon.es
15º Congreso de la Sociedad Europea de Pediatría Ambulatoria (SEPA-ESAP)	24-25	Chamonix, Mont-Blanc	Web Oficial
III Congreso Mundial de Bioética (SIBI)	27 Septiembre a 1 Octubre	Cuenca	ver programa
III Congreso Español de Lactancia Materna	30 Septiembre y 1-2 Octubre	Santander	web oficial

ATLAS DE OTOSCOPIA**Tapia Risueño M.**

Madrid: Editorial Ergon; 2003.

El Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Bierzo (Ponferrada), bajo la dirección del Dr. Tapia Risueño, ha editado un Atlas de Otoscopia que, como se subraya en el prólogo, se ha redactado con un criterio didáctico y práctico más que como un tratado teórico. Con este enfoque, el libro es de extraordinaria utilidad, especialmente para el médico no especialista.

Tras una introducción dedicada a recordar los fundamentos de la técnica, un recuerdo anatómico y una sucinta descripción de la técnica otoscópica, el volumen continúa con una completa descripción de las alteraciones otoscópicas del oído externo y del oído medio. Hay un último capítulo en el que se estudian las técnicas quirúrgicas en el oído medio. Todas las imágenes proceden de la experiencia propia de los autores.

En una obra de estas características, la calidad de la iconografía y de su reproducción técnica es esencial. En este sentido el libro es modélico y cumple plenamente con sus objetivos. Obra muy recomendable.

A. Muñoz Villa

ESQUEMAS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA ESPECIAL-I**Oliva Aldamiz H.**

Madrid: Editorial Ergon; 2004.

El Prof. Oliva, en colaboración con un grupo de anatomopatólogos de diversos hospitales españoles, acaba de publicar este volumen, primera parte de las dos que constituirán la obra completa. En esta primera parte se abordan, entre otras, la anatomía patológica cardiovascular, respiratoria, digestiva, de la médula ósea, del timo, de los ganglios linfáticos y del bazo. Como el título indica, se trata de un volumen planteado en forma de esquemas con los que, a partir de la etiopatogenia y la clínica, se aborda la anatomía patológica de las diversas entidades.

Lógicamente, está dirigida fundamentalmente a los clínicos, a los que permite correlacionar los distintos aspectos de cada enfermedad. El esfuerzo de claridad y de síntesis ha sido importante y los resultados, muy satisfactorios. Esperamos con interés la aparición de la segunda parte.

A. Muñoz Villa

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

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

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

REVISIÓN

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

CARTAS AL DIRECTOR

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

ORIGINALES

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

Los originales constarán de los siguientes apartados:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

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

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

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

CRÍTICA DE LIBROS

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

OTRAS SECCIONES

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

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

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

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

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

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

