

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Sumario

- PUESTA AL DÍA
- 263 **Prevención de la ferropenia durante el primer año de vida**
A. Sancho Martínez, M. Sáenz de Pipaón Marcos, J. Quero Jiménez
- ORIGINALES
- 273 **Resultados terapéuticos en la leucemia linfoblástica aguda infantil con los protocolos SHOP de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP) y la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP). 1989-2005**
I. Badell Serra, J. Cubells Rieró (en representación de los miembros de los protocolos SEOP/SEHP para leucemia linfoblástica aguda)
- 282 **Tumores tiroideos en la infancia: aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos**
C. Montero, M.T. Muñoz, J. Pozo, I. Colmenero, J.L. Alonso-Calderón, J. Argente
- 288 **Revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas**
J. González de Dios, A. Balaguer Santamaría
- REVISIÓN
- 296 **La Colaboración Cochrane por fuera y por dentro**
A. Balaguer Santamaría, J. González de Dios, X. Bonfill
- COMUNICACIONES BREVES
- 304 **Adenitis cervical por *Micobacterium scrofulaceum***
P. de la Calle, E. Sobrino, M.S. Maldonado
- 307 **Crisis parciales secundariamente generalizadas en gemelos monocoriales**
R. Rodríguez Díaz, B. Bueso Mora, A. Cayuela Mate, J.M. Jiménez Bustos
- 310 **Presentación aguda de la hipercalcemia severa por necrosis grasa subcutánea del recién nacido**
G. Cabezuelo Huerta, A. Abeledo Gómez, S. Vidal Micó, M. Évole Buselli, P. Frontera Izquierdo
- 313 **Crisis de pánico como expresión del síndrome de Alicia en el país de las maravillas durante la infección adquirida por citomegalovirus**
R. Rodríguez Díaz, M. Pangua Gómez, I. Sancho Morales, J.M. Jiménez Bustos, A. García García
- 317 **Tricobezoar gástrico en una niña diagnosticada de anorexia nerviosa purgativa**
A. Alonso-Ojembarrena, J. Martínez-Pérez, C. Amigo-Bello, M.J. Martínez González, E. García-Esparza, J.L. Rubio de Villanueva
- 320 **Pica y anemia ferropénica como manifestación inicial de enfermedad celíaca**
J.M. Fernández Bustillo, A. Conceiro Rua, E. Cavanilles Walker, A. Solar Boga, L. García Alonso
- 323 **COMUNICACIONES V CONGRESO SEINAP**
- 337 **CRÍTICA DE LIBROS**
- 338 **CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES**

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Julio - Agosto 2005

Volumen 61 - Número 4

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A E Cedrato (Buenos Aires)
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)
M^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 Zaragoza
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez

José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José M^a Martinón 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 Tarrío
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Alberto Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

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

© 2005 ERGON

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

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

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

Periodicidad

6 números al año

Suscripción anual

Profesionales 64 €; Instituciones: 106 €; Extranjero 116 €; MIR y estudiantes 54 €.

Suscripciones

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica

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

Sumario

PUESTA AL DÍA

- 263 **Prevención de la ferropenia durante el primer año de vida**
A. Sancho Martínez, M. Sáenz de Pipaón Marcos, J. Quero Jiménez

ORIGINALES

- 273 **Resultados terapéuticos en la leucemia linfoblástica aguda infantil con los protocolos SHOP de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP) y la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP). 1989-2005**
I. Badell Serra, J. Cubells Rieró (en representación de los miembros de los protocolos SEOP/SEHP para leucemia linfoblástica aguda)
- 282 **Tumores tiroideos en la infancia: aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos**
C. Montero, M.T. Muñoz, J. Pozo, I. Colmenero, J.L. Alonso-Calderón, J. Argente
- 288 **Revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas**
J. González de Dios, A. Balaguer Santamaría

REVISIÓN

- 296 **La Colaboración Cochrane por fuera y por dentro**
A. Balaguer Santamaría, J. González de Dios, X. Bonfill

COMUNICACIONES BREVES

- 304 **Adenitis cervical por *Micobacterium scrofulaceum***
P. de la Calle, E. Sobrino, M.S. Maldonado
- 307 **Crisis parciales secundariamente generalizadas en gemelos monocoriales**
R. Rodríguez Díaz, B. Bueso Mora, A. Cayuela Mate, J.M. Jiménez Bustos
- 310 **Presentación aguda de la hipercalcemia severa por necrosis grasa subcutánea del recién nacido**
G. Cabezuelo Huerta, A. Abeledo Gómez, S. Vidal Micó, M. Évole Buselli, P. Frontera Izquierdo
- 313 **Crisis de pánico como expresión del síndrome de Alicia en el país de las maravillas durante la infección adquirida por citomegalovirus**
R. Rodríguez Díaz, M. Pangua Gómez, I. Sancho Morales, J.M. Jiménez Bustos, A. García García
- 317 **Tricobezoar gástrico en una niña diagnosticada de anorexia nerviosa purgativa**
A. Alonso-Ojembarrena, J. Martínez-Pérez, C. Amigo-Bello, M.J. Martínez González, E. García-Esparza, J.L. Rubio de Villanueva
- 320 **Pica y anemia ferropénica como manifestación inicial de enfermedad celíaca**
J.M. Fernández Bustillo, A. Conceiro Rua, E. Cavanilles Walker, A. Solar Boga, L. García Alonso

- 323 **COMUNICACIONES V CONGRESO SEINAP**

- 337 **CRÍTICA DE LIBROS**

- 338 **CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES**

Contents

UP-DATING

- 263 **Prevention of iron deficiency during the first year of life**
A. Sancho Martínez, M. Sáenz de Pipaón Marcos, J. Quero Jiménez

ORIGINAL ARTICLES

- 273 **Therapeutic results in infant acute lymphoblastic leukemia with the SHOP protocols of the Spanish Society of Pediatric Hematology (SEHP) and the Spanish Society of Pediatric Oncology (SEOP). 1989-2005.**
I. Badell Serra, J. Cubells Rieró (in representation of the members of the SEOP/SEHP protocols for acute lymphoblastic leukemia)
- 282 **Thyroid tumors in childhood: clinical, diagnostic and therapeutic aspects**
C. Montero, M.T. Muñoz, J. Pozo, I. Colmenero, J.L. Alonso-Calderón, J. Argente
- 288 **Cochrane Collaboration systematic review in pediatrics and related areas of study**
J. González de Dios, A. Balaguer Santamaría

REVIEW

- 296 **The Cochrane Collaboration: from outside and from within**
A. Balaguer Santamaría, J. González de Dios, X. Bonfill

SHORT COMMUNICATIONS

- 304 **Cervical adenitis caused by *Mycobacterium scrofulaceum***
P. de la Calle, E. Sobrino, M.S. Maldonado
- 307 **Partial and secondarily generalized seizures in monozygotic twins**
R. Rodríguez Díaz, B. Bueso Mora, A. Cayuela Mate, J.M. Jiménez Bustos
- 310 **Acute presentation of severe hypercalcemia associated with subcutaneous fat necrosis of the newborn**
G. Cabezuelo Huerta, A. Abeledo Gómez, S. Vidal Micó, M. Évole Buselli, P. Frontera Izquierdo
- 313 **Panic attack as Alice in Wonderland syndrome during acquired cytomegalovirus infection**
R. Rodríguez Díaz, M. Pangua Gómez, I. Sancho Morales, J.M. Jiménez Bustos, A. García García
- 317 **Gastric trichobezoar in a girl diagnosed of purgative anorexia nervosa**
A. Alonso-Ojembarrena, J. Martínez-Pérez, C. Amigo-Bello, M.J. Martínez González, E. García-Esparza, J.L. Rubio de Villanueva
- 320 **Pica and iron deficiency anemia as initial manifestation of celiac disease**
J.M. Fernández Bustillo, A. Conceiro Rua, E. Cavanilles Walker, A. Solar Boga, L. García Alonso

- 323 COMMUNICATIONS V CONGRESS SEINAP

- 337 BOOKS

- 338 NATIONAL AND INTERNATIONAL CONGRESSES

Prevención de la ferropenia durante el primer año de vida

A. Sancho Martínez, M. Sáenz de Pipaón Marcos, J. Quero Jiménez

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

La ferropenia continúa siendo un problema frecuente entre los lactantes españoles, con potenciales efectos negativos sobre su neurodesarrollo. La mayoría de organizaciones no recomiendan la suplementación universal con hierro en los lactantes nacidos a término sanos de países desarrollados, aunque puede considerarse justificada en aquellos casos en que no pueda asegurarse la ingesta recomendada por medio de la dieta. Debe promoverse la ingesta de carne y pescado, evitar el consumo excesivo de zumos y, sobre todo, la introducción de la leche de vaca en el primer año de vida. En los niños con lactancia artificial o mixta se recomienda utilizar fórmulas suplementadas. Los lactantes nacidos pretérmino o con bajo peso para su edad gestacional alimentados al pecho deben recibir suplementos que aporten un mínimo de 2 mg por kg de peso y día de hierro elemental. La fórmula para prematuros debe estar suplementada con un contenido en hierro igual o superior a 12 mg/L. Durante el tratamiento con eritropoyetina deben aportarse un mínimo de 6 mg/kg/día de hierro oral lo antes posible. La administración parenteral de hierro continúa planteando controversia.

Palabras Clave: Ferropenia; Ferritina; Hierro; Eritropoyetina; Leche humana.

ABSTRACT

Iron deficiency is common in spanish infants, with potential negative effects on neurodevelopment. Most medi-

cal organizations do not recommend universal iron supplements in term infants born in developed countries. Preventive measures include encouraging a diversified diet rich in sources of iron and avoiding excessive juice intake. In infants, the introduction of cow's milk in the first year of life is the greatest dietary risk factor for the development of iron deficiency and iron deficiency anemia. Iron supplements can be used in those infants in which a diversified diet that is rich in sources of iron is not consumed. Formula-fed infants should consume iron-containing infant formula. Premature and low-birthweight infants should receive iron supplements of at least 2 mg/kg/day during the first months of life. Premature infant formula should contain at least 12 mg/L of iron. Erythropoietin-treated premature infants should receive iron oral supplements of at least 6 mg/kg/day as soon as possible. Intravenous iron administration remains controversial.

Key Words: Iron-Deficiency; Ferritin; Iron; Erythropoietin; Human milk.

INTRODUCCIÓN

Aunque la prevalencia de anemia ferropénica en lactantes ha disminuido drásticamente en las últimas décadas⁽¹⁾, en un reciente estudio con lactantes sanos navarros todavía un 4,3% de los niños a los 12 meses continuaban presentándola, y un 9,6% presentaban ferropenia, si bien limitadas a grupos con prácticas dietéticas inadecuadas⁽²⁾. En Norteamérica, aun a pesar de unos correctos consejos nutricionales, de la suplementación con hierro y del despistaje periódico, un porcentaje importante de niños continuaban ferropénicos (19,1%) y un 8,5% desarrollaban anemia⁽³⁾.

El déficit de hierro durante la lactancia y primera infancia se ha visto asociado a largo plazo a peor rendimiento motor, intelectual y de comportamiento⁽⁴⁻¹⁵⁾, tanto en niños a término como en prematuros⁽¹²⁾, aunque sólo existe

Correspondencia: Miguel Sáenz de Pipaón. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Pº de la Castellana 261. 28046 Madrid.

e-mail: msaenz.hulp@salud.madrid.org

Recibido: Mayo 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(4):263-272

evidencia firme de estos efectos cuando el déficit es suficiente para producir anemia^(13,14), y algunos de ellos pueden ser causados por otras deficiencias nutricionales y por factores socioeconómicos^(16,17). No obstante, en la mayoría de estudios no se logró que los pacientes anémicos igualaran los tests de neurodesarrollo y comportamiento del grupo control con la corrección de su anemia, incluso a largo plazo^(8-11,16,17). Por ello es de vital importancia evitar el desarrollo de ferropenia antes de que aparezca anemia.

No obstante, persisten controversias en cuanto a la administración de suplementos de hierro en los lactantes sanos nacidos a término^(16,18-20) y en prematuros. Se revisan a continuación las necesidades de hierro durante la lactancia y las recomendaciones dadas por los principales comités.

LACTANTES NACIDOS A TÉRMINO

Alimentados con lactancia materna

Los lactantes nacidos a término (RNT) que reciben lactancia materna raramente desarrollan ferropenia antes de los 6 meses⁽²¹⁾. La leche materna tiene baja cantidad de hierro (entre 0,2 y 0,4 mg/L^(21,22)), pero su biodisponibilidad es alta (hasta del 50%)⁽²³⁻²⁵⁾. Las necesidades de hierro se completan en los primeros meses movilizando los depósitos adquiridos durante la gestación^(21,26), que normalmente son suficientes⁽²¹⁾.

El contenido corporal de hierro aumenta en aproximadamente un 70% entre los 4 y los 12 meses de vida⁽²⁷⁾. La ingesta oral recomendada es de 1-2 mg/kg/día en el niño a término^(1,25) (6-10 mg/día^(25,28,29)) y, según un modelo factorial, el requerimiento diario promedio estimado (EAR) para el hierro absorbido entre los 7-12 meses es de 0,69 mg. Con ingestas de 616-674 mL/día de leche materna se absorben aproximadamente 0,11 mg/día (16% de los requerimientos estimados de hierro absorbido)⁽²⁷⁾. Por ello, una vez iniciada la alimentación complementaria debe promoverse la ingesta de carne y pescado pues contienen hierro heme de alta biodisponibilidad^(1,17,23,25,30). Es importante evitar el consumo excesivo de zumos ya que disminuyen el apetito y, por tanto, la ingesta de alimentos sólidos⁽³¹⁾. Más importante aún es evitar la introducción de la leche de vaca en el primer año de vida pues, aunque el contenido en hierro es ligeramente mayor al de la leche materna, su biodisponibilidad es muy baja, disminuye la absorción del hierro de otros alimentos e induce la pérdida de sangre por el intestino⁽³²⁾. Para muchos autores es el factor dietético de riesgo para ferropenia más importante^(1,32,33). En los países en vías de desarrollo es difícil cubrir las necesidades sólo con los alimentos^(34,35). Pueden ayudar los cereales fortificados^(1,23,24,30,36,37) pero, aun empleándolos, muchos lactantes desarrollan anemia⁽¹⁾ (baja biodisponibilidad por la presencia de inhibidores de la absorción)^(24,27,36).

Algunos autores aconsejan **administrar suplementos de hierro a partir de los 4-6 meses mientras reciban lactancia**

materna^(1,30,36). Actualmente existe escasa evidencia para esta recomendación⁽¹⁶⁾. La dosis habitualmente pautada es de 1 mg/kg/día de Fe elemental⁽³⁷⁾, aunque la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomienda una dosis de **2 mg/kg/día** durante un mínimo de 3 meses para aquellos nacidos a término de **gestaciones múltiples o de bajo peso para la edad gestacional**, o cuyas madres hayan sufrido ferropenia grave durante la gestación o con hemorragias uteroplacentarias o neonatales, dejando la dosis de **1 mg/kg/día** para niños sanos con **lactancia materna exclusiva más allá de los 6 meses**, o si se introduce la leche de vaca en el primer año. En el resto de casos no aconseja suplementos⁽³⁸⁾. En general se recomienda el uso de gotas de sulfato ferroso^(1,36) o vitaminas con hierro^(1,23,39), una sola dosis al día⁽³⁶⁾. El empleo de fumarato ferroso no está suficientemente evaluado para algunos autores⁽²⁷⁾ y la dosis necesaria es mayor⁽⁴⁰⁾.

El efecto de la suplementación con hierro sobre la incidencia de anemia ferropénica es controvertido. No todos los estudios han conseguido disminuir su incidencia^(18,41-44). Las ventajas sobre el comportamiento⁽⁷⁾ y desarrollo tampoco han sido demostradas en todos los estudios⁽⁴¹⁻⁴⁶⁾. Existe, asimismo, controversia acerca de si los suplementos de Fe aumentan el crecimiento (longitudinal y cefálico)^(16,44,46-48), lo disminuyen^(18,19) o no lo afectan^(20,49-52). Se ha sugerido que el descenso en el crecimiento podría estar causado por déficit de cinc (Zn)⁽⁴⁹⁾ (existe riesgo de interferencia con la absorción y metabolismo de otros cationes divalentes: Cu, Zn, Se, Mn, Co...)^(17,53,54). Sin embargo, el suplemento de hierro a 2 mg/kg/día no parece afectar a los niveles séricos de Zn ni de selenio⁽⁵⁵⁾.

Tampoco hay acuerdo en si los suplementos de hierro aumentan la incidencia de infecciones^(7,16,18), sobre todo gastrointestinales. Otro motivo de preocupación es el riesgo de sobrecarga. La absorción no disminuye en niños de 6 meses cuando la ferritina sérica es alta o se han administrado previamente suplementos⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, no se han visto signos de exceso de hierro en niños con suplementos orales, ni tan siquiera en prematuros. Y no se ha demostrado estrés oxidante con los suplementos orales^(18,53,57,58).

La mayoría de organizaciones no recomiendan en los lactantes nacidos a término sanos de países desarrollados la suplementación universal con hierro. Las recomendaciones en cuanto a la prevención de ferropenia se basan en unas pautas de alimentación correctas^(16,38,59). No obstante, tampoco existe evidencia suficiente para contraindicar la administración de suplementos⁽¹⁶⁾, **pudiendo considerarse justificada la administración de suplementos para aquellos casos particulares en que no pudiera asegurarse la ingesta recomendada por medio de la dieta**⁽⁶⁰⁾.

Alimentados con lactancia artificial

Para los lactantes alimentados con lactancia artificial se recomienda utilizar fórmulas suplementadas desaconsejándose

dose, en general, las fórmulas con bajo contenido en hierro (menos de 6,7 mg/L)^(27,61-63). Las fórmulas con alto contenido en hierro no presentan más efectos secundarios digestivos (regurgitación, flato, cólico)⁽⁶⁴⁾. Con fórmulas con más de 6,7 mg/L de hierro se ingieren al menos 1 mg/kg/día, que es la ingesta mínima que recomienda la Academia Americana de Pediatría (AAP)^(61,65) (véase Tabla 1). La AAP no recomienda más suplementos si se alimentan con estas fórmulas⁽²³⁾; en ese caso, las vitaminas que se administren en estos niños no deberían contener hierro. **La AEP recomienda la profilaxis con hierro oral a partir de los 5-6 meses durante un mínimo de 3 meses sólo en aquellos niños que consuman fórmula no suplementada más allá de los 6 meses o si se introduce la leche de vaca en los primeros 12 meses**⁽³⁸⁾. Con fórmula los suplementos de hierro se absorben peor, sobre todo si predomina la caseína, por lo que se aconseja administrarlos entre comidas⁽²³⁾.

RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO

Los lactantes pretérmino están especialmente predisuestos al déficit de hierro por sus escasos depósitos al nacimiento y por sus mayores necesidades, añadiéndose habitualmente otros factores de riesgo como las flebotomías frecuentes y la administración de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEpo)⁽⁵³⁾. La adquisición del hierro en el feto ocurre fundamentalmente durante el tercer trimestre⁽⁶⁶⁾.

En los lactantes pretérmino (RNPT) que reciben lactancia materna, las necesidades de hierro se cubren en los primeros meses principalmente movilizando los depósitos^(21,26), junto con el pequeño aporte adicional de la leche. No está claro que el calostro y la leche pretérmino contengan más hierro, y la concentración de éste en la leche materna no se puede aumentar con el suplemento materno⁽⁶⁸⁾. Si se emplea fortificador, dependiendo del que se use, pueden añadirse 2,2 mg/kg/día (véase Tabla 2), aunque es preciso tener en cuenta que los altos contenidos de calcio y fósforo en los fortificadores pueden disminuir la absorción por formar complejos insolubles⁽⁶⁹⁾. El hierro de la leche materna tiene sin ellos una alta biodisponibilidad (hasta del 50%)⁽²³⁻²⁵⁾.

Sin un aporte adicional de hierro los RNPT no transfundidos tienen suficientes reservas de hierro (excepto aquellos con un peso al nacimiento inferior a 1.000 gramos –ELBW–, véase más adelante) sólo hasta los 2 meses^(53,70,71) (o hasta que el peso dobla al del nacimiento^(23,27,53)). Los lactantes de peso extremadamente bajo al nacimiento pueden estar ya en balance negativo de hierro durante los primeros 30 días de vida si no se dan suplementos^(53,71).

Alimentados con lactancia materna

– ¿Qué cantidad suplementar? Los niños pretérmino o de bajo peso para su edad gestacional alimentados al pecho deben recibir suplementos que aporten un mínimo de **2 mg por kg de hierro elemental**^(38,53,61). Se han recomendado do-

sis de 4 mg/kg/día en niños con un peso al nacimiento inferior a 1.000 gramos, 3 mg/kg/día en niños con un peso al nacimiento entre 1 y 1,5 kg y 2 mg/kg/día en niños entre 1,5 y 2,5 kg al nacimiento^(1,27,72-74), aunque en un estudio no se vio correlación entre ingesta de hierro y valores hematológicos con ingestas entre 1-4 mg/kg/día⁽⁷⁵⁾.

– ¿Cuándo comenzar? A los dos meses según la AAP⁽⁷⁶⁾. El inicio tardío de los suplementos, tal como propone la AAP, confiere un riesgo significativo de balance negativo de hierro en pretérmino de **peso extremadamente bajo al nacimiento**. La administración temprana de suplementos (a las 4 semanas) en los menores de 1.000 g no transfundidos ha demostrado ser segura (no se han encontrado signos de sobrecarga de hierro a pesar de que en el primer mes no existe una buena regulación de la absorción enteral), y efectiva (disminuye la necesidad de transfusiones y/o la deficiencia de hierro)^(53,70,77,78). Existe evidencia indirecta de que el suplemento de hierro comenzado a las 4 semanas de edad podría resultar en un metabolismo del Cu alterado, del que se desconoce su relevancia clínica⁽⁷⁹⁾. Para la administración enteral de hierro tradicionalmente se ha esperado a que se tolerasen al menos 150 mL/kg/día, lo que podría obligar a un inicio tardío de la misma. No obstante, al menos en un estudio se ha empezado el suplemento oral con ingestas de 100 mL/kg/día sin efectos adversos⁽⁷⁷⁾.

– ¿Durante cuánto tiempo? La AAP recomienda mantenerlos hasta el año de vida⁽⁷⁶⁾. La AEP recomienda mantenerlos hasta los 6 meses en los prematuros de menos de 1.500 gramos al nacer y en los mayores de ese peso al menos durante 3 meses.

– ¿De qué manera? Se recomienda el uso de **suplementos orales en forma de sulfato ferroso**^(1,27,36) o de soluciones de complejos de polisacáridos con hierro trivalente⁽⁸⁰⁾. La administración parenteral de hierro sigue siendo controvertida. El hierro libre es tóxico para los tejidos por mecanismos oxidantes y ha sido involucrado en la patogenia de la retinopatía de la prematuridad (ROP), enfermedad pulmonar crónica (EPC), hemorragia intraventricular (HIV) y enterocolitis necrotizante (NEC)⁽⁵³⁾. Aunque con la administración intravenosa (i.v.) de hierro en niños en tratamiento con eritropoyetina (a dosis de 1 a 3 mg/kg diariamente en forma de Fe-sucrosa^(81,82) o Fe-dextrano 1 mg/kg incorporado en la solución de nutrición parenteral⁽⁸³⁾ o incluso a 20 mg/kg como inyección semanal⁽⁸⁴⁾) no se ha encontrado incremento de infecciones ni de enfermedades por daño oxidante^(82,84-86), en algunos de estos trabajos el grupo control y el grupo estudio no son comparables⁽⁸⁷⁾.

– ¿Qué hacer en el paciente politransfundido? Se ha encontrado una asociación entre transfusiones múltiples y ROP y EPC y una asociación controvertida entre la incidencia y severidad de la ROP con los niveles de ferritina sérica. Existen múltiples variables de confusión: los neonatos más enfermos y más prematuros son los que más fre-

TABLA 1. Aporte diario de hierro dependiendo de las fórmulas empleadas

Fórmulas	Contenido de hierro		Ingesta de hierro (mg/kg/día) si reciben 150 mL/kg/día
	(mg/100 g)	(mg/L)	
Inicio			
Adapta 1 (Novartis)	6,6	9	1,35
Almirón 1 (Nutricia)	-	5	0,75
Aptamil 1, "AR (Milupa)	4,9	7	1,05
Auxolac 1 (Heinz)	-	8	1,2
Blemil Plus 1, "Forte, "RE, AE, AR (Ordesa)	6	8	1,2
Conformil 1 (Milupa)	3,5	5,3	0,79
Enfalac 1, "Premium (Mead Johnson)	6,2	8	1,2
Enfalac LS (")	-	4	0,6
Hero Baby 1 (Hero)	6,3	8	1,2
Neomilk 1 (Niomil)	8		1,2
Nidina 1 y Nativa 1 (Nestlé)	6,2	8	1,2
Novalac 1, "AC, "FS (Chiesi)	-	9	1,35
Novalac 1 AE (Chiesi)	-	10	1,5
Nutrial 1 (Alter)	0,82	1,1	0,17
Nutriben Natal, AC 1, AE 1 (Alter)	-	7,8	1,17
Modar 1, Modar Digest (Novartis)	6,6	9	1,35
Modar Mix (Novartis)	7,2	10	1,5
O-Lac 50 (Mead-Johnson)	-	8	1,2
Puleva 1 (Puleva)	6	8,4	1,2
Sandoz Natur 1 (Novartis)	-	9	1,35
Sandoz Comfort 1 (")	7	9	1,35
Continuación			
Adapta 2 (Nutrition & Sante)	6,6	9	1,35
Almirón 2 (Nutricia)	-	13	1,95
Aptamil 2 (Milupa)	-	13	1,95
Aptamil 2 AR (Milupa)	8,6	14	2,1
Auxolac 2 (Heinz)	8	12	1,8
Blemil Plus 2, "Forte, "AE, AR (Ordesa)	8	12	1,8
Conformil 2 (Milupa)	7,5	12	1,8
Enfalac 2, "Premium (Mead Johnson)	-	12	1,8
Hero Baby 2 (Hero)	9	13	1,95
Nidina 2 y Nativa 2 (Nestlé)	8,1	11	1,65
Neomilk 2 (Niomil)	-	12	1,8
Novalac 2, "AC, "FS, "AE (Chiesi)	-	10	1,5
Modar 2 (Novartis)	6,6	9	1,35
Nutriben continuación, "AE2, AR2 (Alter)	-	10	1,5
Puleva 2 (Puleva)	7,5	11	1,65
Sandoz Natur 2 (Novartis)	6,6	9	1,35
Sandoz Comfort 2 (")	7	9,8	1,47
Similac 2 (Abbot)	8,2	13	1,95
Hidrolizados			
Alfaré (Nestlé)	6	9	1,35
Blemil Plus FH (Ordesa)	6	8	1,2
Damira (Novartis)	7,2	11	1,65
Nieda Plus (Abbot)	6	9	1,35
Nutramigen 1 (Mead Johnson)	-	9	1,35
Nutramigen 2 (Mead Johnson)	-	8,9	1,33
Nutriben Hidrolizada (Alter)	5,2	6,8	1,02
Pregestimil (Mead Johnson)	-	12	1,5
Pregomin (Milupa)	7,1	11	1,65

TABLA 1. Aporte diario de hierro dependiendo de las fórmulas empleadas (continuación)

Fórmulas	Contenido de hierro		Ingesta de hierro (mg/kg/día) si reciben 150 mL/kg/día
	(mg/100 g)	(mg/L)	
Fórmulas de soja			
Alsoy (Nestlé)	6	9	1,35
Isomil (Abbot)	9,1	13,6	2,04
Blemil Plus 1 Soja (Ordesa)	8	11	1,65
Blemil Plus 1 Soja (Ordesa)	8	11	1,65
Miltina Soja (Milte)	9	13	1,95
Nutribein Soja (Alter)	-	9	1,35
Nutrisoja (Nutricia)	-	7	1,05
Prosoobe (Mead Johnson)	-	12	1,35
Som 1 (Milupa)	6,3	8	1,2
Som 2 (Milupa)	8,39	12	1,5
Velactin (Novartis)	9	13	1,95

cuentemente se transfunden. El hierro aportado por una transfusión puede estimarse en 1 mg/mL transfundido. La incorporación al hematíe del hierro adquirido tras una transfusión es incompleta, y no necesariamente se almacena, aunque la incorporación puede ser mayor en el prematuro^(71,81). **La ferritina sérica aumenta en el primer mes de vida en los pretérmino que han recibido más de 2 transfusiones**, y sus niveles son 4 veces más altos en los que reciben más de 7. Ello a pesar de las importantes pérdidas vía flebotomía. No es necesario, por tanto, administrar suplementos mientras se mantenga la terapia transfusional, no estando indicados por ello los suplementos precoces; sin embargo, se mantienen los tardíos. Aunque tras una transfusión reciente disminuye la absorción enteral de hierro, no es suficiente para prevenir la sobrecarga⁽⁸⁸⁾. Dado este riesgo (se han descrito niveles muy altos de transferrina [hasta > 500 microg/L] en niños politransfundidos)⁽⁸⁹⁾, **es recomendable realizar determinaciones de ferritina de forma seriada.**

Alimentados con lactancia artificial

La mayoría de prematuros no mantienen la lactancia materna exclusiva más de 3 meses. En estos casos, al igual que en los no alimentados previamente con leche materna, se recomienda **utilizar fórmula suplementada**^(1,61,65,74). Es esencial un contenido mínimo de 5 mg/L de hierro en la fórmula. Ingestas de 1 mg/kg/día con fórmulas con 5⁽⁵⁷⁾-9^(57,90) mg/dL pueden ser suficientes para prevenir la ferropenia en prematuros de < 1.750 g al nacimiento (si bien un pequeño porcentaje, el 14%, desarrollan ferropenia a los 4-8 meses). La AAP⁽⁷⁴⁾ y la ESPGAN⁽⁹¹⁾ recomiendan una ingesta mínima de hierro de **2 mg/kg/día, que se consigue con fórmulas con un contenido de hierro igual o superior a 12 mg/L**^(61,65). Las tasas de absorción del hierro aportado por estas fórmulas varían, pudiendo ser de hasta el 40% en lactantes pretérmino de muy bajo peso al nacer⁽⁹²⁾.

TABLA 2. Aporte de hierro con los fortificadores de leche materna

Fortificador	Contenido de hierro	Ingesta de hierro (mg/kg/día) si reciben 150 mL/kg/día de leche
Ninguno	0,2-0,4 mg/L	0,07
Enfalac Mead Johnson	5,1 en 100 g 1,44 mg por 4 sobres (100 mL leche)	2,16
Eoprotin Milupa	0	0,07

A pesar de que puede ser difícil alcanzar una ingesta de hierro de 2 mg/kg/día sólo con fórmula (véase Tabla 3), la AAP no recomienda los suplementos de hierro para los prematuros que reciben fórmula fortificada (con 12 mg/L) a menos que el balance de hierro sea negativo⁽⁷⁶⁾. Puesto que **las fórmulas fortificadas se han visto significativamente más eficientes que las gotas de sulfato ferroso**⁽⁹³⁾, serían preferibles fórmulas con 15mg/L en niños con peso al nacimiento inferior a 1.800 g poco transfundidos⁽⁹⁴⁾.

En EE.UU. las fórmulas fortificadas contienen 14,6 mg/L de Fe (150 mL/kg/d suponen 2,2 mg/kg/día). La mayoría de fórmulas para prematuros empleadas en España, al igual que en el resto de Europa, tienen menos de 12 mg/L de Fe (véase Tabla 3), por lo que nosotros seguimos recomendando suplemento con hierro en los recién nacidos de muy bajo peso desde los dos hasta los doce meses de edad postnatal.

En tratamiento con EPO

La combinación de r-HuEPO y suplementación con hierro ha demostrado potenciar la eritropoyesis en prematuros en comparación con la administración de r-HuEPO só-

TABLA 3. Aporte diario de hierro con diferentes fórmulas para prematuros y lactantes de bajo peso al nacer (**) presentes en el mercado español

Fórmula	Contenido de hierro		Ingesta de hierro (mg/kg/día) si reciben 150 mL/kg/día
	mg/100 g	(mg/L)	
Adapta PEG (Novartis)**	6,6	9	1,35
Alprem (Nestlé)	-	12	1,8
Blemil Plus Prematuros (Ordesa)	7	11	1,65
Enfalac prematuros (Mead-Johnson)	-	15,4	2,31
Miltina 0 (Milte)	-	11	1,65
Miltina prematuros con LC-PUFA	-	10	1,5
Nenatal (Nutricia)	5,83	8,5	1,27
Neomilk 1 Prem (Nionil)	-	11	1,65
Nutriben RN bajo peso (Alter)**	-	5	0,75
Preadapta (Novartis)	7,1	11	1,65
Pre Aptamil H.A (Milupa)	5,7	9	1,35
Similac Special Neo* (Abbot)	-	14,4	2,16

**Diseñada para prematuros tras el alta*

TABLA 4. Factores de riesgo de ferropenia

Factores de riesgo de ferropenia	
Obstétricos	Postnatales
Parto pretérmino ⁽⁶⁶⁾	Introducción de la leche de vaca en el primer año de vida ^(23,32)
Bajo peso al nacimiento - Retraso del crecimiento intrauterino ⁽⁹⁹⁾	Retraso o inadecuación de alimentación complementaria ^(30,36,37)
Insuficiencia placentaria ⁽¹⁰⁰⁾	Bajo nivel socioeconómico ^(1,16)
Diabetes mellitus materna mal controlada ^(99,101)	No se haya realizado prevención primaria ⁽¹⁾
Anemia materna, especialmente el déficit severo de hierro materno (Hb < 6,5 g/dL) ⁽¹⁰²⁾	Dieta pobre en vitamina C ⁽²⁷⁾
Hemorragia antenatal o intranatal ⁽¹⁰⁰⁾	Infecciones frecuentes ⁽³⁷⁾
Retraso/precocidad en la pinza del cordón ⁽¹⁰³⁾	Parálisis cerebral ⁽¹²⁾
Corioamnionitis ⁽¹⁰²⁾	Flebotomías frecuentes ⁽⁸⁵⁾
	Administración de r-HuEpo ^(45,69,81)

la^(69,81,95). Sin suplementos de hierro la ferritina sérica disminuye en 14 días⁽⁸⁴⁾. La dosis a administrar es controvertida: la AAP recomienda administrar 6 mg/kg/día de hierro vía oral aun cuando puede ser insuficiente⁽⁷⁶⁾. En Noruega dan de rutina 18-36 mg/kg/día de fumarato ferroso vía oral^(71,81) pero algunos autores no han visto que dar 16 mg/kg/día vía oral tenga ventajas a corto plazo respecto a dar 8 mg/kg/día oral⁽⁹⁶⁾. En prematuros con edad gestacional igual o inferior a 32 semanas en tratamiento con altas dosis de r-HuEPO (1.200 IU/kg por semana durante 4-6 semanas) se ha visto que los niveles de ferritina, hierro sérico y volumen corpuscular medio (VCM) descendían y la saturación de transferrina aumentaba por igual con suplementos enterales de hierro a 6 y a 12 mg/kg/día, por lo que se ha especulado que el hierro adicional no se absorbía o no se almacenaba o era utilizado por otros tejidos⁽⁶⁹⁾. Aun así, si se diagnostica ferropenia, algunos autores doblan las dosis⁽⁹⁷⁾. Nosotros postulamos comenzar con suplementos de

hierro a la dosis de 6 mg/kg/día y, en función de las cifras de ferritina, aumentar a 9 mg/kg/día.

Los suplementos de hierro deben administrarse lo más precozmente posible⁽⁵³⁾, lo que puede resultar complicado si se inicia temprano el tratamiento con r-HuEPO y aún no se ha alcanzado la tolerancia enteral. Algunos autores han comenzado la suplementación con hierro cuando los niños toleraban un mínimo de 50 mL/kg/día por vía enteral, consiguiendo esta tolerancia dentro de los primeros 10 días del inicio del tratamiento con r-HuEPO (16-24 días de edad)⁽⁶⁹⁾.

¿CUÁNDO DESCARTAR LA FERROPENIA?

Se aconseja limitar la realización del despistaje de ferropenia a niños con uno o más factores de riesgo⁽⁹⁸⁾ (véase Tabla 4). La AAP recomienda el despistaje universal mediante medición de concentración de hemoglobina y hematocrito sólo en áreas de alta prevalencia, reservando el *scree-*

ening más selectivo a poblaciones de alto riesgo⁽⁶⁰⁾. Si existen factores de riesgo, los diferentes comités aconsejan realizar el *screening* entre los 6 y los 12 meses^(1,16,34,37) (véase Tabla 5), adelantándolo en el caso de prematuridad (es recomendable el *screening* previo al alta aunque se haya realizado prevención^(16,53)). Una vez descartada la ferropenia no hay suficiente evidencia para recomendar el *screening* periódico⁽¹⁶⁾.

El diagnóstico de ferropenia es complejo y faltan criterios diagnósticos uniformes⁽⁵³⁾. El mejor indicador continúa siendo la ferritina sérica^(16,53). No aparecen niveles bajos en ninguna otra condición^(17,53). Sin embargo, ferritina y transferrina son reactantes de fase aguda^(53,60,105), por tanto su determinación debe retrasarse en el caso de existir una infección clínica. Sus variaciones pueden ser normales durante la infancia, limitando su valor^(104,105). Los puntos de corte sugeridos para la ferritina sérica varían, aunque los más aceptados se sitúan en 10 microg/L^(40,53,56,106) y 12 microg/L^(49,56,73,98,107-116). En los primeros 4 meses de vida y sobre todo en prematuros, con menos de 20^(58,77,116)-30 microg/L, es difícil asegurar que no va a existir déficit en el futuro⁽⁷⁷⁾. Con r-HuEPO los puntos de corte propuestos son mayores y oscilan entre 60 ó 100 microg/L según distintos autores⁽⁸¹⁾.

También es indicativa de ferropenia una saturación de la transferrina inferior al 10%⁽⁵³⁾ (inferior al 17%⁽¹¹⁷⁾ para otros autores). Sin embargo, es poco válido el hierro sérico⁽⁹⁹⁾. Otros indicadores de ferropenia menos utilizados son la cinc, protoporfirina eritrocitaria (> 350 µg/L⁽⁹⁸⁾), el *ratio* cinc protoporfirina/hemo (> 75 µmol/mol hemo a los 4 y 6 meses y > 90 µmol/mol hemo a los 9 meses⁽⁵⁶⁾ u 80 µmol/mol hemo para cualquier edad⁽¹¹⁸⁾) y el receptor soluble de la transferrina (TfR) (> 11 mg/L⁽⁵⁶⁾).

A la hora de diagnosticar anemia, la mayoría de autores sugieren situar el punto de corte para la hemoglobina (Hb) en lactantes en 11 g/dL^(1,16,53,56,60,98,115). Éste es un punto de corte válido a partir de los 6 meses^(16,60,119), no antes, pudiendo en realidad ser más pequeño en niños menores de esa edad⁽¹¹⁹⁾. Se han sugerido puntos de corte de 10,5 g/dL para los lactantes entre 4 y 6 meses⁽⁵⁶⁾. Una infección reciente aun leve o la administración de una vacuna puede disminuir transitoriamente la cifra de Hb^(1,3,53,60,98) por lo que es conveniente retrasar el análisis si hubo infección en las últimas 2 semanas⁽¹⁾. Y es preciso conocer que en las primeras 6-10 semanas la cifra de Hb no representa los depósitos de hierro. A partir de los 2 meses de edad la Hb empieza lentamente a subir y se estabiliza hacia los 6-9 meses a pesar de que los depósitos de hierro estén completamente deplecionados⁽¹¹⁹⁾. Los lactantes de peso extremadamente bajo al nacimiento presentan frecuentemente cifras de 9-11⁽⁷¹⁾ y excepto en éstos, en el resto de niños pretérmino con cifras de Hb <11 g/dL los depósitos de hierro pueden estar llenos (anemia fisiológica de la prematuridad)⁽¹¹⁹⁾.

TABLA 5. Recomendaciones de despistaje

Organismo	Edad a la que recomienda el despistaje
AAP	9-12 meses ^(1,3,16)
CDC	9-12 meses ⁽³⁾
CTFPHE (Canadian Task Force on the Periodic Health Examination)	6-12 meses, idealmente a los 9 meses ^(16,98)
Canadian Paediatric Society and Dietitians of Canada	6-8 meses ⁽⁹⁸⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Kazal LA Jr. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1217-25.
2. Dura Trave T, Díaz Velaz L. Prevalence of iron deficiency in healthy 12-month-old infants. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 209-14.
3. Kahn JL, Binns HJ, Chen T, Tanz RR, Listernick R. Persistence and emergence of anemia in children during participation in the special supplemental nutrition program for women, infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1028-32.
4. Grantham-McGregor S, Ani C. Review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001; 131: 649S-668S.
5. Oski FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. *Am J Dis Child* 1979; 133: 315-22.
6. Stoltzfus RJ, Kvalsvig JD, Chwaya HM, Montresor A, Albonico M, Tielsch JM, et al. Effects of iron supplementation and antihelminthic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 323: 1-8.
7. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full term infants. *Pediatrics* 2003; 112: 845-54.
8. Oski FA, Honig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr* 1978; 92: 21-5.
9. Lozoff B, Jiménez E, Hagen J, Mollen H, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: E51.
10. Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; 341: 1-4.
11. Lozoff B, Wolf AW, Jiménez E. Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996; 129: 382-9.
12. O'Keefe MJ, O'Callaghan MJ, Cowley D, Tudehope DI, Gray P, Burns Y, Mohay H. Non-anemic iron deficiency identified by ZPP test in extremely premature infants: prevalence, dietary risk factors, and association with neurodevelopment problems. *Early Hum Dev* 2002; 70: 73-83.
13. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84: 7-17.

14. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manuel M, Chacon ME. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. *Child Dev* 1998; 69: 24-36.
15. Sherriff A, Emond A, Bell JC, Golding J. Should infants be screened for anaemia? A prospective study investigating the relation between haemoglobin at 8, 12 and 18 months and development at 18 months. *Arch Dis Child* 2001; 84: 480-5.
16. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services, second edition. Metabolic, nutritional and environmental disorders. Screening for iron deficiency anemia—including iron prophylaxis. Washington DC: US Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion; 1996. On line.
17. Aggett P, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, et al. Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 346-52.
18. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lonnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutrition* 2002; 132: 3249-55.
19. Idjradinata P, Watkins W, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet* 1994; 343: 1252-4.
20. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr* 2003; 143: 582-6.
21. Dallman PR. Changing iron needs from birth through adolescence. En: Fomon SJ, Zlotkin S, eds. *Nutritional anemias*. New York: Vevey/Raven Press Ltd; 1992.
22. Dorea JG. Iron and copper in human milk. *Nutrition* 2000; 16: 209-20.
23. Fomon SJ. Feeding normal infants: rationale for recommendations. American Dietetic Association. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 1002-5.
24. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. American Dietetic Association. National Academy of Sciences. Institute of Medicine. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 294-301.
25. Bosscher D, van Caillie-Bertrand M, Robberecht H, van Dyck K, van Cauwenbergh R, Deelstra H. In vitro availability of calcium, iron, and zinc from first-age infant formulae and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 54-8.
26. Oski FA. The hematological aspects of the maternal-fetal relationship. En: Oski FA, Naiman JL, eds. *Hematologica Problems in the Newborn*. 3rd ed. Philadelphia: PA Saunders Co; 1982. p. 32-3.
27. Lynch SR, Stoltzfus RJ. Iron and ascorbic acid: proposed fortification levels and recommended iron compounds. *J Nutrition* 2003; 133: S2978.
28. Anonymous. Section VII: normal requirements-pediatrics. *JPEN* 2002; 26: SA25-32.
29. Hunt C, Meacham SL. American Dietetic Association. Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium and zinc: Concentrations in common western foods and estimated daily intakes. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 1058-60.
30. Briefel RR, Reidy K, Karwe V, Devaney B. Feeding Infants and Toddlers Study: improvements needed in meeting infant feeding recommendations. American Dietetic Association. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: S31-37.
31. American Academy of Pediatrics. The use and misuse of fruit juice in pediatrics. *Pediatrics* 2001; 107: 1210-3.
32. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. The use of cow's milk in infancy (policy statement). *AAP News* 1992; 8: 8-22.
33. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Hascke F, EuroGrowth Iron Study Group. Prevalence of iron deficiency in 12-month-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status. *Acta Paediatr* 2001; 90: 492-8.
34. Lutter CK, Rivera JA. Nutritional status of infants and young children and characteristics of their diets. *J Nutrition* 2003; 133: S2941.
35. Gibson RS, Hotz C. The adequacy of micronutrients in complementary foods. *Pediatrics* 2000; 106: 1298-70.
36. Zlotkin S. Clinical nutrition: 8. The role of nutrition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescents. *CMAJ* 2003; 168: 59-63.
37. Godel JC. Breast-feeding and anemia: let's be careful. *CMAJ* 2000; 162: 343-4.
38. AEP. Recomendaciones para la prevención de la ferropenia. En: www.AEPed.es.
39. Geltman PL, Meyers AF, Bauchner H. Daily multivitamins with iron to prevent anemia in infancy: a randomized clinical trial. *Clin Pediatrics* 2001; 40: 549-54.
40. Zlotkin S, Antwi KY, Schauer C, Yeung G. Use of microencapsulated iron (II) fumarate sprinkles to prevent recurrence of anaemia in infants and young children at high risk. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 108-15.
41. Moffatt MEK, Longstaffe S, Besant J, Durewski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high risk infants through iron fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994; 125: 527-34.
42. Williams J, Wolf A, Daly A, MacDonald A, Aukett A, Booth IW. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomized study. *BMJ* 1999; 318: 693-8.
43. Akobeng AK, Thomas AG. Iron-fortified formula milk reduces psychomotor decline in high-risk infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 610-1.
44. Aukett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986; 61: 849-57.
45. Irigoyen M, Davidson LL, Carriero D, Seaman C. Randomized, placebo-controlled trial of iron supplementation in infants with low hemoglobin levels fed iron-fortified formula. *Pediatrics* 1991; 88: 320-6.
46. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, MacFadyen U, Stephenson T, Lucas A. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 247-52.

47. Bhatia D, Seshadri S. Growth performance in anemia and following iron supplementation. *Indian Pediatr* 1993; 30: 195-200.
48. Angeles IT, Schultink WJ, Matulesi P, Gross R, Sastroamidjojo S. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 339-42.
49. Zlotkin S, Arthur P, Schauer C, Antwi KY, Yeung G, Piekarz A. Home-fortification with iron and zinc sprinkles or iron sprinkles alone successfully treats anemia in infants and young children. *J Nutrition* 2003; 133: 1075-80.
50. Rahman MM, Akramussaman SM, Mitra AK, Fuchs GJ, Mahalanabis D. Long-term supplementation with iron does not enhance growth in malnourished Bangladeshi children. *J Nutr* 1999; 129: 1319-22.
51. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Martuti S, Muhilal. Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth. *J Nutr* 2001; 131: 2860-5.
52. Bougle D, Laroche D, Bureau F. Zinc and iron status and growth in healthy infants. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 764-7.
53. Rao R, Georgieff MK. Neonatal iron nutrition. *Semin Neonatol* 2001; 6: 425-35.
54. Lönnerdal B, Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula. *Acta Paediatr* 1994; 83: 367-73.
55. Salvioli GP, Faldella G, Alessandrini R, Lanari M, Benfenati L. Plasma zinc concentrations in iron supplemented low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1986; 61: 346-8.
56. Domellof M, Dewey KG, Lonnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutrition* 2002; 132: 3680-6.
57. Griffin IJ, Cooke RJ, Reid MM, McCormick KPB, Smith JS. Iron nutritional status in preterm infants fed formulas fortified with iron. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F45-9.
58. Friel JK, Andrews WL, Aziz K, Kwa PG, Lepage G, L'Abble M. A randomized trial of two levels of iron supplementation and developmental outcome in low birth weight infants. *J Pediatr* 2001; 139: 254-60.
59. Eden AN, Baker SS. Iron fortification on infant formulas/In reply. *Pediatrics* 2000; 105: 1370-1.
60. Annette C. Anemia: when is it iron deficiency? *Pediatric Nurs* 2003; 29: 127-33.
61. Baker SS, Cochran WJ, Flores CA, Georgieff MK. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Iron fortification of infant formulas. *Pediatrics* 1999; 104: 119-23.
62. Rose VL. AAP statement on iron-fortified infant formulas. *Am Fam Physician* 1999; 60: 1029.
63. ESPGAN. Committee on Nutrition. Comment on the composition of cow's milkbased follow-up formulas. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 250-4.
64. Nelson SE, Ziegler EE, Copeland AM, Edwards BB, Fomon SJ. Lack of adverse reactions to iron-fortified formula. *Pediatrics* 1988; 81: 360-4.
65. AAP. Committee on Nutrition. Iron-fortified infant formulas. *Pediatrics* 1999; 104: 119-23.
66. Singla PN, Gupta VK, Agarwal KN. Storage iron in human fetal organs. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 701-6.
67. Ehrenkranz RA. Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. p. 177-92.
68. Dorea JG. Iron and copper in human milk. *Nutrition* 2000; 16: 209-20.
69. Nazir S, Peverini RL, Deming DD, Hopper AO, Vyhmeister NR. Comparison of 2 iron doses in infants receiving recombinant human erythropoietin therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 540-4.
70. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. At what age does iron supplementation become necessary in low birth-weight infants? *J Pediatr* 1977; 91: 878-83.
71. Aggett PJ. Trace elements of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 119-20.
72. Smes MA, Jarvenpaa AL. Prevention of anemia and iron deficiency in very low-birth-weight infants. *J Paediatr* 1982; 101: 277-80.
73. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993; 329: 190-3.
74. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birthweight infants. *Pediatrics* 1985; 75: 976-86.
75. Halliday HL, Lappin TRJ, McClure GT. Iron status of the preterm infants during the first year of life. *Bio Neonate* 1984; 45: 228-35.
76. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Nutritional needs of preterm infants. En: Kleiman RE (ed). *Pediatric Nutrition Handbook*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1998. p. 55-87.
77. Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000; 106: 700-6.
78. Aziz K, Andrews WL, Friel J. Iron supplementation of breastfed infants (abstract). Ottawa: Proceedings of the Canadian Federation of Biological Sciences; 2001. T036.
79. Barclay SSM, Aggett PPJ, Lloyd DJ, Duffy P. Reduced erythrocyte superoxide dismutase activity in low birth weight infants given iron supplements. *Pediatr Res* 1991; 29: 297-301.
80. Naude S, Clijsen S, Naulaers G, Daniels H, Vanhole C, Devlieger H. Iron supplementation in preterm infants: a study comparing the effect and tolerance of a Fe²⁺ and a nonionic Fe^{III} compound. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1447-51.
81. Kling PJ, Winzerling JJ. Iron status and the treatment of the anemia of prematurity. *Clin Perinatol* 2002; 29: 283-94.
82. Pollak A, Hayde M, Hayn M, Herkner K, Lombard KA, Lubec G, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin-treated premature infants. *Pediatrics* 2001; 107: 78-85.
83. Ohls RK, Veerman MW, Christensen RD. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J Pediatr* 1996; 128: 518-23.
84. Carnielli VP, Da Riolo R, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human eryth-

- ropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1998; 79: F44-48.
85. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997; 131: 661-5.
 86. Hays S, Guy B, Boulard MS, Bourgeois J, Blondet C, Putet G. Blood transfusion despite early use of erythropoietin: failure or limit of therapy? Annual cohort study of premature infants weighing less than 1.500 g. *Arch Pediatr* 2001; 8: 355-60.
 87. Miklos S, Vasarhelyi B, Pollak A, Widness JA, Lombard KA. Iron supplementaion during erythropoietin treatment/In reply *Pediatrics* 2001; 108: 1390-1.
 88. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, Blood JC. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 47-50.
 89. Inder TE, Clemett RS, Austin NC, Graham P, Darlow BA. High iron status in very low weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr* 1997; 131: 541-4.
 90. Griffin IJ, Cooke RJ, McCormick KP, Smith JS. Iron nutritional status (INS) in preterm infants (PI) on intermediate levels of iron supplementation. *Pediatr Res* 1997; 41: 232A.
 91. European Society of Pediatr Gastroenterology. Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Pediatr Scand* 1987; suppl 336: 1-14.
 92. Stekel A, Olivares M, Pizarro F, Chadud PP, López II, Amar MM. Absorption of fortification iron from milk formulas in infants. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 917-22.
 93. Vianna GM, Goncalves AL. Comparison between two methods of supplemental iron intake to prevent iron deficiency anemia in the first year of life of preterm infants. *J Pediatr (Río J)* 2002; 78: 315-20.
 94. Hall RT, Wheeler, RE, Benson J, Harris G, Rippetoe L. Feeding iron-fortified premature formula during initial hospitalization to infants less than 1.800 grams birth weight. *Pediatrics* 1993; 92: 409-14.
 95. Reiter PD, Rosenberg AA, Valuck RJ. Factors associated with successful eritropoietin alfa therapy in premature infants. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 433-9.
 96. Bader D, Kugelma A, Maor-Rogin N, Weinger-Abend M, Hershkowitz S, Tamir A, et al. The role of high-dose oral iron supplementation during erythropoietin therapy for anemia of prematurity. *J Perinatol* 2001; 21: 215-84.
 97. Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S. Erythropoietin, protein and iron supplementation and the prevention of anemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1993; 69: 19-23.
 98. Bogen DL, Whitaker RC. Anemia screening in the special supplemental nutrition program for women, infants and children: time for change? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 969-70.
 99. Juul SE, Zerzan JC, Strandjord TP, Woodrum DE. Zinc protoporphyrin/heme as an indicator of iron status in NICU patients. *J Pediatr* 2003; 142: 273-8.
 100. Georgieff MK, Mills MM, Gordon K, Wobken JD. Reduced neonatal liver iron concentrations after uteroplacental insufficiency. *J Pediatr* 1995; 127: 308-11.
 101. Petry CCD, Eaton MMA, Wobken JD, Mills MM, Johson DDE, Georgieff MK. Iron deficiency of liver, heart and brain in newborn infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1992; 121: 109-14.
 102. Savoie N, Rioux FM. Impact of maternal anemia on the infant's iron status at 9 months of age. *Can J Public Health* 2002; 93: 203-7.
 103. Pisacane A. Neonatal prevention of iron deficiency. *B Med J* 1996; 312: 136-7.
 104. Formon SJ. Iron. En: Formon SJ, ed. *Nutrition of normal infants*. St Louis: Mosby; 1993. p. 239-60.
 105. Wieringa FT, Dijkhuizen MA, West CE, Northrop-Clewes CA, Muhilal. Estimation of the effect of the acute phase response on indicators of micronutrient status in Indonesian infants. *J Nutrition* 2002; 132: 3061-6.
 106. Worwood M. The laboratory assessment of iron status-an update. *Clin Chim Acta* 1997; 259: 3-23.
 107. Friel JK, Andrews WL, Edgecombe C, McCloy UR, Belk-hode SL, L'Abbe MR, et al. Eighteen-month follow-up of infants fed evaporated milk formula. *Can J Public Health* 1999; 90: 240-3.
 108. Siimes MA, Addiego JEJ, Dallmann PR. Ferritin in serum: diagnosis of iron deficiency and iron overload in infants and children. *Blood* 1974; 43: 581-90.
 109. Saarinen UM, Siimes MA. Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *J Pediatr* 1978; 92: 412-6.
 110. Saarinen UM, Siimes MA. Serum ferritin in assessment of iron nutrition in healthy infants. *Acta Pediatr Scand* 1978; 67: 745-51.
 111. Oski, FA. Nutritional anemias. *Semin Perinatol* 1979; 3: 381-5.
 112. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Screening strategies for nutritional iron deficiency. En: Formon SJ, Zlotkin S, eds. *Nutritional Anemias, XXX*. New York: Raven Press; 1992. p. 159-68.
 113. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 1-29.
 114. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 367-73.
 115. Geaghan SM. Hematologic values and appearances in the healthy fetus, neonate, and child. *Clin Lab Med* 1999; 190: 1-37.
 116. Obalden M, Diepold K, Maier RF. Venous and arterial hematologic profiles of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000; 106: 707-11.
 117. Griffin IJ, Reid MM, McCormick KP, Cooke RJ. Zinc protoporphyrin/haem ratio and plasma ferritin in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F49-51.
 118. Rettmer RL, Carlson TH, Origenes ML, Jack RM, Labb RF. Zinc protoporphyrin/heme ratio for diagnosis of preanemic iron deficiency. *Pediatrics* 1999; 104: e37.
 119. de Pee S, Bloem MW, Sari M, Kiess L, Yip R, Kosen S. The high prevalence of low hemoglobin concentration among Indonesian infants aged 3-5 months is related to maternal anemia. *J Nutr* 2002; 132: 2215-21.

Resultados terapéuticos en la leucemia linfoblástica aguda infantil con los protocolos SHOP de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP) y la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP). 1989-2005

I. Badell Serra, J. Cubells Rieró (en representación de los miembros de los protocolos SEOP/SEHP para leucemia linfoblástica aguda)

Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu y San Pau. Barcelona

RESUMEN

Se presentan los resultados obtenidos por los protocolos SHOP-89, SHOP-94 y SHOP-99 de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica infantil. Se trata de los primeros protocolos exclusivamente pediátricos puestos en marcha en España, con los objetivos de mejorar los resultados y unificar los criterios diagnóstico-terapéuticos. Se excluyeron de su aplicación los niños menores de 1 año y los inmunofenotípicamente B. Entre enero de 1989 y mayo de 2005 se incluyeron en estos protocolos 1.168 pacientes evaluables: 250 en el SHOP-89, 423 en el SHOP-94 y 495 en el SHOP-99. La supervivencia libre de eventos se incrementó desde el 57% en el SHOP-89 al 69% en el SHOP-94 y al 79% en el SHOP-99 ($p=0,002$). En los pacientes de riesgo estándar, la SLE pasó del 62 al 80 y al 88%, respectivamente ($p=0,024$). La SLE acumulada en los pacientes de alto y muy alto riesgo pasó del 51 al 61 y al 75% ($p=0,001$).

Palabras Clave: Leucemia aguda linfoblástica; Quimioterapia; Radioterapia.

ABSTRACT

The results obtained by the SHOP-89, SHOP-94 and SHOP-99 protocols of the Spanish Societies of Hematology and Pediatric Oncology in the treatment of infant acute lymphoblastic leukemia are presented. These are the first

exclusively pediatric protocols initiated in Spain in order to improve results and unify the diagnostic-therapeutic criteria. Infants under 1 year and those who were immunophenotypically B were excluded from their application. A total of 1.168 evaluable patients were included in these protocols between January 1989 and May 2005: 250 in SHOP-89, 423 in SHOP-94 and 495 in SHOP-99. Event free survival increased from 57% in SHOP-89 to 69% in SHOP-94 and to 79% in SHOP-99 ($p=0.002$). In patients with standard risk, systemic lupus erythematosus (SLE) went from 62% to 80% and 88% respectively ($p=0.024$). Accumulated SLE in patients with high and very high risk went from 51% to 61% and 75% ($p=0.001$).

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia; Chemotherapy; Radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

En el año 1989, varios miembros de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas fundaron el grupo SHOP para el estudio y tratamiento de la leucemia aguda y el linfoma en el niño. El primer protocolo desarrollado en el grupo fue el de la leucemia aguda linfoblástica LAL/SHOP-89, el primero nacional exclusivamente pediátrico. El objetivo principal de este protocolo fue unificar el tratamiento y mejorar los resultados terapéuticos de la leucemia aguda linfoblástica infantil en España. Este grupo cooperativo, formado inicialmente por diecinueve hospitales, incluyó en el primer protocolo LAL/SHOP-89 un total de 250 pacientes con edades entre uno y dieciocho años, diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica entre 1989 y 1993. Se excluyeron los niños menores de un año y los pacientes con leucemia aguda linfoblástica con inmunofenotipo de células B.

Correspondencia: I. Badell.

Servicio de Pediatría. Hospital de la Santa Creu y San Pau. Barcelona.

Recibido: Junio 2005

El segundo protocolo LAL/SHOP-94, elaborado teniendo en cuenta los resultados del anterior protocolo, incluyó a un total de 423 pacientes diagnosticados y tratados en veinticuatro centros durante los años 1994 a 1998. El tercer protocolo del grupo, el LAL/SHOP-99, actualmente vigente, había incluido a un total de pacientes pertenecientes a veinticinco centros españoles, hasta el mes de mayo de 2005.

PACIENTES Y MÉTODOS

Describiremos las características de los sucesivos protocolos terapéuticos SHOP de la leucemia aguda linfoblástica, los resultados obtenidos tras un largo seguimiento de los dos primeros protocolos, así como las expectativas del protocolo actual. Para analizar los resultados de supervivencia, se utilizó la información obtenida hasta mayo de 2005.

Protocolo LAL/SHOP-89

En el estudio de la leucemia se exigía el inmunofenotipo y se preconizaba el estudio citogenético. Para establecer el tratamiento más adecuado y minimizar sus secuelas, se constituyeron dos grupos de riesgo a los que se les asignó una puntuación. Los factores pronósticos eran la edad, la cifra de leucocitos al diagnóstico, la existencia de masas tumorales, la infiltración del sistema nervioso central, el inmunofenotipo, la existencia de anomalías cromosómicas y la respuesta al tratamiento en el día +14. Se consideraban pacientes de alto riesgo (AR) aquellos cuya puntuación era igual o superior a 3. Los pacientes con una puntuación inferior a 3 se consideraban de riesgo estándar (RE). Se consideraban pacientes de RE aquellos pacientes con edad inferior a 10 años, cifra de leucocitos al diagnóstico inferior a $20 \times 10^9/L$, con ausencia de organomegalia, masa mediastínica o infiltración del sistema nervioso central (SNC), con inmunofenotipo de pre-B inmadura y ausencia de anomalías citogenéticas de muy mal pronóstico, tales como las traslocaciones t(9;22), t(4;11) o t(1;19). Aquellos pacientes de RE que en el día +14 del tratamiento presentaban una infiltración blástica medular igual o superior al 25%, pasaban a ser considerados de alto riesgo y se les aplicaba el protocolo correspondiente.

El protocolo de tratamiento LAL/SHOP-89 constaba de las siguientes fases: inducción I, inducción II con la profilaxis de afectación del SNC, consolidación precoz aplicada sólo en pacientes de alto riesgo, consolidación tardía también dirigida para el grupo de alto riesgo pero aleatorizada y, por último, la fase de mantenimiento, hasta un total de dos años de tratamiento (Tabla 1).

En el protocolo LAL/SHOP 89 se incluyeron un total de 259 pacientes, siendo 250 los evaluables. De ellos, 111 pertenecían al grupo de alto riesgo (44,4%) y 139 (55,6%), al de riesgo estándar. La mayoría de pacientes pertenecían al grupo de edad entre 1 y 9 años; 199 pacientes (79,6%).

Se apreciaba un ligero predominio del sexo masculino, 137 pacientes (54,8%). El 62,4% de los casos presentaban una cifra de leucocitos al diagnóstico inferior a $20 \times 10^9/L$. El inmunofenotipo no-T se encontró en un 86% de los pacientes. El estudio citogenético fue realizado en 130 casos, siendo patológico en el 28,5% de ellos y la hiperdiploidia la alteración más frecuentemente observada.

Protocolo LAL/SHOP-94

En el estudio de la leucemia, se exigían, además del inmunofenotipo, la citogenética, siendo ésta considerada como imprescindible para incluir al paciente en el protocolo. Se constituyeron tres grupos de riesgo, a los que se les asignó una puntuación. Dichos factores de riesgo consideraban la edad y cifra de leucocitos al diagnóstico (intensificándose la puntuación respecto al protocolo previo), existencia de masas tumorales, infiltración del sistema nervioso central, el inmunofenotipo (introduciendo como factor de riesgo la ausencia del antígeno CALLA y la presencia de antígenos mieloides), la existencia de anomalías cromosómicas de mal pronóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento en el día +14. Se consideraban pacientes de muy alto riesgo (MAR) los que presentaban una t(9;22) o t(4;11) o aquellos con una LAL-T asociada a un antígeno CALLA negativo. Se calificaron como pacientes de alto riesgo (AR) aquellos cuya suma de factores era igual o superior a 3. Los pacientes con una puntuación inferior a 3 se consideraban de riesgo estándar (RE). Aquellos pacientes de RE que en el día +14 de tratamiento presentaban una infiltración blástica medular igual o superior al 5% eran considerados como pacientes de alto riesgo, intensificándose, por tanto, el tratamiento. Se consideraban pacientes de RE aquellos pacientes con edad inferior a 10 años, cifra de leucocitos al diagnóstico inferior a $20 \times 10^9/L$ con ausencia de organomegalia, masa mediastínica o infiltración del sistema nervioso central, con inmunofenotipo de pre-B inmadura y ausencia de anomalías citogenéticas de mal pronóstico.

El protocolo de tratamiento LAL/SHOP-94 en pacientes de riesgo estándar y alto riesgo constaba de las siguientes fases: inducción, que era más intensiva en los pacientes de alto riesgo, administrándose la dosis total de daunorrubicina en las primeras 48 horas del tratamiento, consolidación con la profilaxis del SNC, intensificación aplicada sólo en pacientes de alto riesgo y, por último, la fase de mantenimiento, hasta un total de dos años de tratamiento (Tabla 2). La fase de mantenimiento incluía reinducciones mensuales durante el primer año. En pacientes de muy alto riesgo se aplicaba el protocolo de inducción intensificado y una consolidación. Tras esta fase los pacientes tenían dos opciones de tratamiento: el trasplante de médula ósea alogénico o autólogo, según la disponibilidad del donante familiar HLA-idéntico o bien seguir quimioterapia; dicha quimioterapia constaba de 4 bloques de intensificación (dos

TABLA 1. Protocolo de tratamiento LAL/SHOP-89

	Riesgo estándar (RE)		Alto riesgo (AR)	
	mg/m ²	día	mg/m ²	día
Inducción I				
Vincristina	1,5 ¹	1,8,15,22	1,5 ¹	1,8,15,22
Prednisona	60	1 a 28 ²	60	1 a 28 ²
Daunorrubicina	30	1,8,15,22	30	1,8,15,22
Asparaginasa ³	10.000	16 a 20, 23 a 27	10.000	16 a 20, 23 a 27
Ciclofosfamida			1.000	36
TIT ⁴		1,22		1,22
Inducción II				
ARA-C	1.000 ⁵	29,30	1.000 ⁵	29,30
Metotrexato	3.000 ⁶	43,57,71	3.000 ⁶	43,57,71
TIT ⁴		29,43,57,71		29,43,57,71
Consolidación precoz¹²				
Vincristina			1,5 ¹	1,8,15
Dexametasona			10	1 a 15 ²
Daunorrubicina			30	1,8
Asparaginasa ³			10.000	2,3,4 y 8,9,10
Ciclofosfamida			1.000	22
VM-26			150	36,43
ARA-C			300	36,43
TIT ⁴				1,22
Tratamiento SNC				
TIT ⁷				
Irradiación craneal ⁸				
Consolidación tardía⁹				
Vindesina			3	1,8
Dexametasona			10	1 a 15 ²
Mitoxantrona			10	1,8
Asparaginasa ³			20.000	2,9
Ciclofosfamida			600	22
VM-26			150	29,36
ARA-C			300	29,36
Mantenimiento				
Mercaptopurina ¹⁰	60	Diaria	60	Diaria
Metotrexato ¹¹	15	Semanal	15	Semanal

¹Dosis máxima 2 mg; ²disminución en 8 días; ³vía EV o IM; ⁴tratamiento triple intratecal con metotrexato, hidrocortisona y ARA-C, modificando dosis según edad; ⁵cada 12 horas, 6.500 mg en media hora y 2.500 mg en 23,5 horas de infusión continua; ⁷TIT mensual hasta un total de 12 dosis; ⁸irradiación craneal sólo en pacientes con afectación del SNC (18-24 Gy), y profilaxis con 15-18 Gy en pacientes con LAL-T + factor de riesgo ≥ 3, cifra de leucocitos al diagnóstico >100 x 10⁹/L o factor de riesgo ≥ 5; ⁹randomización en el grupo de pacientes de alto riesgo; ¹⁰vía oral hasta 2 años; ¹¹vía IM hasta 2 años; ¹²en grupo de pacientes de alto riesgo.

I y dos II), seguida del mantenimiento hasta los dos años de tratamiento (Tabla 3). La decisión terapéutica la tomaba el centro responsable.

En el protocolo LAL/SHOP 94 se incluyeron un total de 453 pacientes, siendo 423 los evaluables. De ellos, 54 (12,8%) pertenecían al grupo de muy alto riesgo, 194 (45,9%), al grupo de alto riesgo y 175 (41,4%), al de riesgo estándar.

La mayoría de pacientes, 346 (81,8), pertenecían al grupo de edad entre 1 y 9 años. Se apreciaba también un ligero predominio del sexo masculino con 236 pacientes (55,8%). El 61,5% de los casos presentaban una cifra de leucocitos al diagnóstico inferior a 20 x 10⁹/L. El inmunofenotipo T fue observado en un 15% de los pacientes. El estudio citogenético fue realizado en 391 pacientes (92,4%).

TABLA 2. Protocolo de tratamiento LAL/SHOP-94 (pacientes de riesgo estándar y alto riesgo)

	Riesgo estándar (RE)		Alto riesgo (AR)	
	mg/m ²	día	mg/m ²	día
Inducción				
Vincristina	1,5 ¹	1,8,15,22	1,5 ¹	1,8,15,22
Prednisona	60	1 a 28 ²	60	1 a 28 ²
Daunorrubicina ³	120	1 a 2	120	1 a 2
Asparaginasa ⁴	10.000	16 a 20, 23 a 27	10.000	16 a 20, 23 a 27
Ciclofosfamida			1.000	15 ⁵
TIT ⁶		1,22		1,22
Consolidación				
Metotrexato	3.000 ⁷	29,43,57	3.000 ⁷	29,43,57
ARA-C	1.000 ⁸	71,72	1.000 ⁸	71,72
TIT ⁶		29,43,57,71		29,43,57,71
Intensificación (en alto riesgo)				
Vincristina			1,5 ¹	1,8,15,22
Dexametasona			10	1 a 15 ²
Mitoxantrono			10	1,8
Asparaginasa ⁴			10.000	2 a 6
Ciclofosfamida			1.000	22
VM-26			150	30,31 37,38
ARA-C			300	30,31 37,38
TIT ⁶				22
Tratamiento SNC				
TIT ⁹				
Irradiación craneal ¹⁰				
Mantenimiento				
Mercaptopurina ¹¹	60	Diario	60	Diario
Methotrexate ¹²	15	Semanal	15	Semanal
Reinducción¹³				
Vincristina ¹	1,5	1	1,5	1
Prednisona	40	1 a 7	40	1 a 7

¹Dosis máxima, 2 mg; ²disminución en 8 días; ³infusión en 48 horas; ⁴vía EV o IM; ⁵ciclofosfamida adicional en el día +29 en pacientes de alto riesgo por citogenética; ⁶tratamiento triple intratecal con metotrexato, hidrocortisona y ARA-C, modificando dosis según edad, 7.500 mg en media hora y 2.500 mg en 23,5 horas de infusión continua; ⁸cada 12 horas; ⁹TIT mensual hasta un total de 12 dosis; ¹⁰irradiación craneal como tratamiento en pacientes con afectación del SNC (18-24Gy) y como profilaxis (15-18 Gy) en pacientes con LAL-T y leucocitos > 100 x 10⁹/L y en pacientes con índice de riesgo > 5; ¹¹vía oral hasta 2 años; ¹²vía IM hasta 2 años; ¹³mensual hasta 1 año de tratamiento desde el diagnóstico.

Protocolo LAL/SHOP-99

En el protocolo LAL/SHOP-99, actualmente vigente, se mantiene la división en tres grupos de riesgo, es decir, riesgo estándar, alto riesgo y muy alto riesgo, siendo este último grupo tratado con un protocolo especial. Es notoria la importancia que adquieren la citogenética y la biología molecular en la clasificación de riesgo.

Respecto al anterior protocolo destacamos:

1. Cambio conceptual de la caracterización del riesgo, abandonando el sistema de puntuación y adoptando un criterio de definición de cada grupo de riesgo. El riesgo estándar

incluye a los pacientes que cumplen todos los siguientes requisitos: edad entre 1 y 9 años, cifra de leucocitos al diagnóstico < 20 x 10⁹/L, inmunofenotipo “común”, ausencia de afectación extramedular, buena respuesta al tratamiento de inducción y ausencia de citogenética desfavorable. El alto riesgo lo constituyen aquellos pacientes que presentan uno o más criterios desfavorables tales como edad superior a 10 años, inmunofenotipo distinto del “común”, leucocitos entre 20 y 200 x10⁹/L, afectación extramedular inicial, citogenética desfavorable y no remisión completa tras el tratamiento de inducción. El grupo de muy alto riesgo lo

TABLA 3. Protocolo de tratamiento LAL/SHOP-94 (pacientes de muy alto riesgo)

	mg/m ²	día	
Inducción			
Vincristina	1,5 ¹	1,8,15,22	
Prednisona	60	1 a 282	
Daunorrubicina ³	120	1 a 2	
Asparaginasa ⁴	10.000	16 a 20, 23 a 27	
Ciclofosfamida	1.000	155	
TIT ⁶		1,8,15,22	
Consolidación			
Metotrexato	3.000 ⁷	57,79,92	
ARA-C	100 ⁸	57 a 61	
ARA-C	3.000 ⁹	64,65	
VP-16	100	57 a 61	
Tioguanina	75 ¹⁰	64 a 68	
TIT ⁶	58,80,93		*TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA o INTENSIFICACIÓN con quimioterapia
Intensificación I			
Tioguanina	300 ¹⁰	100 a 103	
Ciclofosfamida	600	103	
Metotrexato	3.000 ⁷	103,117,128	
TIT ⁶		104,118,129	
Hidroxiurea	2.400 ¹⁰	114 a 117	
Epirubicina	45 ⁷	118	
Vincristina	2 ¹	128s	
ARA-C	3.000 ⁹	142,143	
VP-16	100	142 a 144	**Repetir ciclo I, a partir del día 164
Intensificación II			
Tioguanina	300 ¹⁰	228 a 231	
Ciclofosfamida	600	232	
Hidroxiurea	2.400 ¹⁰	242 a 245	
Epirubicina	45 ⁷	246	
Metotrexato	10 ¹¹	256 a 259	
Vincristina	2	260	
ARA-C	100 ⁸	270 a 273	
VP-16	100	270 a 272	
Irradiación craneal ¹²			***Repetir ciclo II, a partir del día 292 (sin irradiación craneal)
Mantenimiento			
Mercaptopurina ¹⁰	60	Diario ¹³	
Metotrexato ¹¹	15	Semanal ¹³	

¹Dosis máxima, 2 mg; ²disminución en 8 días; ³infusión en 48 horas; ⁴vía EV o IM; ⁵ciclofosfamida adicional en día +29 en pacientes de alto riesgo por citogenética; ⁶tratamiento triple intratecal con metotrexato, hidrocortisona y ARA-C, modificando dosis según edad; ⁷vía EV en 3 horas; ⁸vía EV o SC; ⁹vía EV en tres horas, cada 12 horas; ¹⁰vía oral; ¹¹vía IM, 1224 Gy; ¹³hasta 2 años.

configuran los pacientes con las alteraciones citogenéticas o moleculares consideradas como de muy mal pronóstico, los que cursan con hiperleucocitosis > 200 x 10⁹/L y los enfermos del grupo de alto riesgo que no responden adecuadamente al tratamiento de inducción.

2. En el grupo de riesgo estándar destacan la intensificación de la inducción y la introducción de reinducciones más intensas durante el primer año de mantenimiento. Se

unifica la fase de inducción y consolidación para los pacientes de alto y muy alto riesgo. En el grupo de alto riesgo se intensifican las reinducciones. En el grupo de muy alto riesgo se administran bloques de intensificación mensuales en número de tres, si el paciente es subsidiario de trasplante alógeno de progenitores hematopoyéticos, o de cinco bloques en el caso en que esté previsto realizar un trasplante autólogo.

TABLA 4. Protocolo de tratamiento LAL/SHOP-99

	mg/m ²	día
Inducción		
Vincristina	1,5 ¹	1,8,15,22
Prednisona	60	1 a 28 ²
Daunorrubicina ³	120	1 a 2
Asparaginasa ⁴	10.000-15.000	16 a 20, 23 a 27
Ciclofosfamida	1.000	15, (29) ⁵
Metotrexato ⁵	3.000	15
TIT ⁶		1,8,15,22
Consolidación (en alto riesgo se inicia una semana más tarde)		
Metotrexato	3.000 ⁷	29,43,57
ARA-C	1.000 ⁸	71,72
TIT ⁶		29,43,57,71
Intensificación alto riesgo⁹		
Epiadriamicina	25 ¹⁰	92,99,106
Vincristina	1,5 ¹	92,99,106,113
Dexametasona	10	92 a 1062
Ciclofosfamida	1.000	113
Metotrexato	3.000 ⁵	113
Asparaginasa ⁴	15.000	100 a 104, 107 a 111
ARA-C	200 ¹¹	121 a 125
TIT ⁶		92,99,113
Mantenimiento¹²		
Prednisona	40 ¹³	Mensual
Vincristina	1,5 ¹	Mensual
Asparaginasa	20.000 ¹⁴	Bimensual
Ciclofosfamida	600 ¹⁵	Bimensual
TIT ⁶		Hasta un total de 12 dosis ¹⁶
Mantenimiento		
Mercaptopurina ¹⁸	60	Diario ¹⁹
Metotrexato ¹⁴	20	Semanal ¹⁹

Bloques de consolidación en muy alto riesgo

Pacientes con trasplante alogénico: bloques A, B y C y con autotrasplante: bloques A, B, C, A y B.

A: dexametasona (20 mg/m² x 6), vincristina, metotrexato (3 g/m²), ARA-C (1 g/m² x 4), asparraginasa (25.000 U/m²), TIT.

B: dexametasona, vincristina, daunorrubicina (60 mg/m²), ciclofosfamida (200 mg/m² x 5), metotrexato (3 g/m²), asparraginasa (25.000 U/m²), TIT.

C: dexametasona, ARA-C (1 g/m² x 4), asparraginasa (25.000 U/m²), VP-16 (100 mg/m²/12 horas x 5), TIT.

¹Dosis máxima 2 mg; ²disminución en 8 días; ³infusión en 48 horas; ⁴vía EV o IM a dosis de 15.000 U/m² en alto riesgo;

⁵Ciclofosfamida adicional en el día +29 en pacientes de alto riesgo; ⁶tratamiento triple intratecal con metotrexato, hidrocortisona y ARA-C, modificando dosis según edad, 7.500 mg en media hora y 2.500 mg en 23,5 horas de infusión continua; ⁸cada 12 horas;

⁹sólo en pacientes de alto riesgo; ¹⁰vía EV en 6 horas; ¹¹vía EV en 1 hora, 126 reinducciones en riesgo estándar y 9 en alto riesgo;

¹³vía oral durante 7 días; ¹⁴vía IM; ¹⁵vía EV; ¹⁶suspender TIT si se aplica radioterapia craneal; ¹⁷sólo en pacientes con afectación del SNC o con riesgo de afectación; ¹⁸vía oral; ¹⁹hasta 2 años.

3. Limitación de la radioterapia a los pacientes con afectación del SNC, a los pacientes con cifra de leucocitos > 100 x 10⁹/L y a los pacientes con inmunofenotipo T asociado a cifra de leucocitos superior a 50 x 10⁹/L (Tabla 4).

En el protocolo LAL/SHOP-99 se habían incluido hasta mayo de 2005 un total de 518 pacientes, de ellos, 495 evaluables. El 17,5% (87 pacientes) pertenecían al grupo de muy alto riesgo, el 51,5% (256), al grupo de alto riesgo y

el 31% (154) al de riesgo estándar. Los enfermos tenían entre 1 y 16 años al diagnóstico (media, 6,32 años). Se apreciaba también un predominio del sexo masculino (57,9%). El 65,8% de los niños presentaban una cifra de leucocitos al diagnóstico inferior a $20 \times 10^9/L$. El inmunofenotipo T se observó en un 12,3% (61 pacientes). El estudio citogenético se había realizado en el 98,7% de los pacientes; es decir, se cumplimentó en casi todos los casos y se mejoró la técnica de realización.

RESULTADOS

Desde febrero de 1989 hasta mayo de 2005, 1.213 niños con edades entre 1 y 18 años diagnosticados de leucemia aguda linfoblástica (LAL) fueron incluidos en los protocolos LAL/SHOP, de los cuales 1.168 son evaluables. Han recibido tratamiento en 25 centros españoles. Pertenecen 250 pacientes al protocolo LAL/SHOP-89, 423, al LAL/SHOP-94 y 495, al LAL/SHOP-99. Los resultados de los protocolos SHOP-89 y SHOP-95 pueden darse como definitivos en tanto que los resultados del protocolo SHOP-99 son sólo provisionales, dado el menor tiempo de seguimiento.

Respuesta a la inducción (respuesta medular al tratamiento en el día +14 de tratamiento)

Se alcanzó una cifra de blastos $< 5\%$ en médula ósea en el 64,4% de los pacientes del protocolo LAL/SHOP-89, en el 82,1% en el protocolo LAL/SHOP-94 y en el 83,3% en el LAL/SHOP-99. La diferencia es significativa entre el SHOP-89 y el SHOP-94 ($p < 0,05$) y entre el SHOP-89 y SHOP-99 ($p < 0,005$).

Remisión completa tras la inducción (evaluada al finalizar el tratamiento de inducción)

Se alcanzó la remisión medular en el 95,6% de los pacientes del protocolo LAL/SHOP-89, en el 96,5% en el protocolo LAL/SHOP-94 y en el 95% en el LAL/SHOP-99. No se observaron diferencias significativas entre los diferentes protocolos.

Mortalidad durante la inducción

Se define como la mortalidad observada desde que el paciente es introducido en el protocolo hasta que se presenta el *exitus* durante la fase de inducción. En el protocolo LAL/SHOP-89 fue del 0,8%, en el LAL/SHOP-94, del 1,89% y en el LAL/SHOP-99, del 3,3%.

Supervivencia libre de evento (SLE)

Definida como el tiempo de supervivencia en meses desde el momento del diagnóstico hasta la presentación de un evento, recidiva o *exitus* de cualquier etiología.

La SLE en la serie global de pacientes en el protocolo LAL/SHOP-89 es del $0,57 \pm 0,03$ a los 15 años; en el pro-

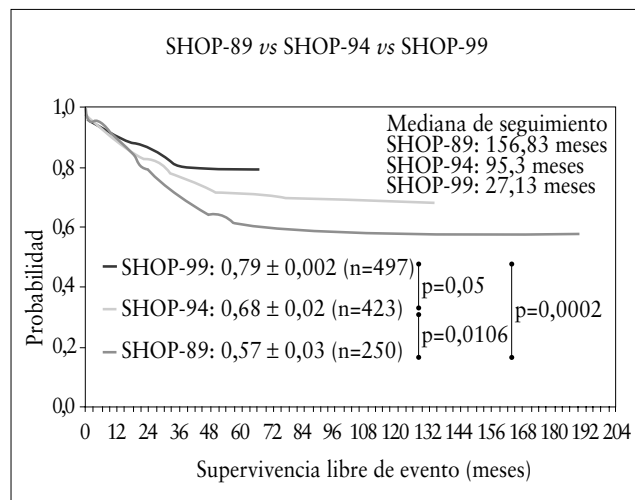


FIGURA 1. Supervivencia libre de eventos comparativa entre los protocolos SHOP-89, SHOP-94 y SHOP-99.

toloco LAL/SHOP-94 es del $0,69 \pm 0,02$ a los 10 años y en el protocolo LAL/SHOP-99 es del $0,79 \pm 0,03$ a los 5 años. Se observa diferencia significativa entre SHOP-89 y SHOP-94 ($p=0,007$) y entre SHOP-89 y SHOP-99 ($p=0,002$). Vemos pues, como se observa una mejoría de la SLE de la serie global de pacientes en los sucesivos protocolos (Fig. 1).

También se presenta la SLE por grupos de riesgo. Dado que la estratificación de los grupos de riesgo varió en cada uno de los tres protocolos, la comparación de resultados entre ellos tiene un valor solamente orientativo.

La SLE en los pacientes de riesgo estándar presenta la misma tendencia observada en la serie global. La SLE de estos pacientes en el protocolo LAL/SHOP-89 es del $0,62 \pm 0,04$ a los 15 años; en el protocolo LAL/SHOP-94 es del $0,80 \pm 0,03$ a los 10 años y en el protocolo LAL/SHOP-99 es del $0,88 \pm 0,04$ a 5 años. Se observa diferencia significativa entre SHOP-89 y SHOP-94 ($p=0,0004$) y entre SHOP-89 y SHOP-99 ($p=0,024$) (Fig. 2).

La SLE acumulada en los pacientes de alto y muy alto riesgo presenta una tendencia a la mejoría en los sucesivos protocolos, aun cuando los resultados son inferiores a los del grupo estándar. La SLE de estos pacientes en el protocolo LAL/SHOP-89 es del $0,51 \pm 0,05$ a los 15 años; en el protocolo LAL/SHOP-94 es del $0,61 \pm 0,03$ a los 10 años y en el protocolo LAL/SHOP-99 es del $0,75 \pm 0,03$ a los 5 años. Se observa diferencia significativa entre SHOP-89 y SHOP-99 ($p=0,001$) y entre SHOP-94 y SHOP-99 ($p=0,018$). Hemos conseguido, por tanto, mejorar con el último protocolo los resultados de SLE en los pacientes de alto riesgo (Fig. 3).

Distinguiendo la SLE según el inmunofenotipo, los resultados obtenidos con los sucesivos protocolos en la LAL-T son: SLE en el protocolo LAL/SHOP-89 es del $0,40 \pm 0,08$ a los 15 años; en el protocolo LAL/SHOP-94 es del

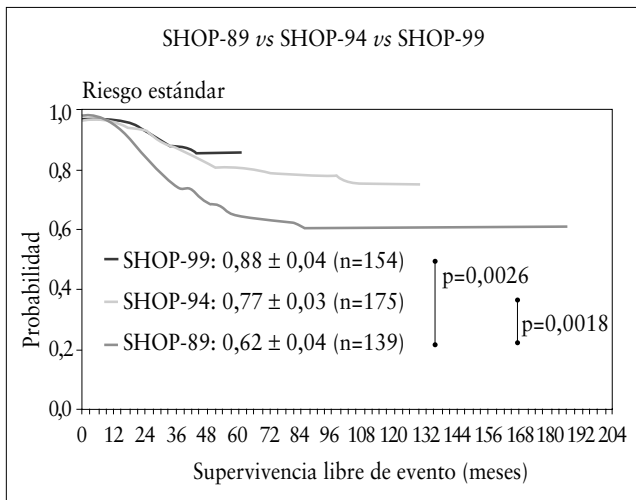


FIGURA 2. Supervivencia libre de eventos en los pacientes de riesgo estándar.

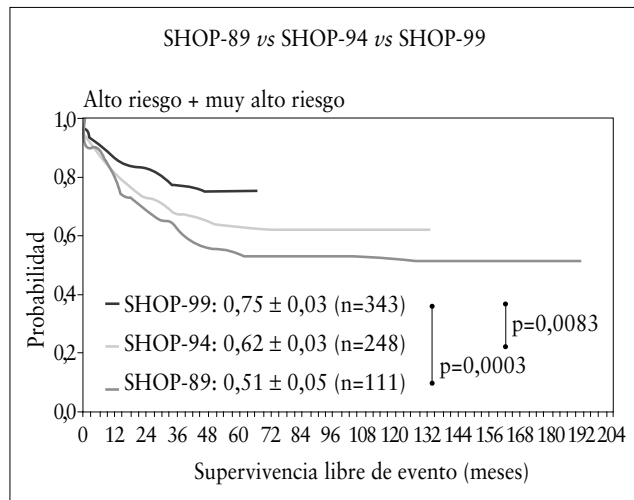


FIGURA 3. Supervivencia libre de eventos en los pacientes de alto riesgo y muy alto riesgo.

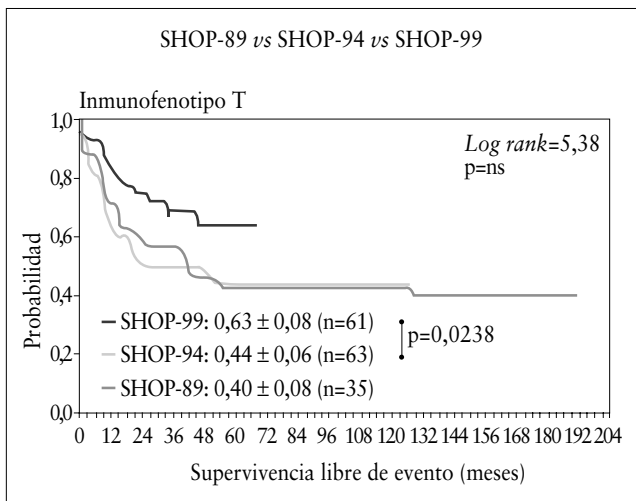


FIGURA 4. Supervivencia libre de eventos en los pacientes con inmunofenotipo T.

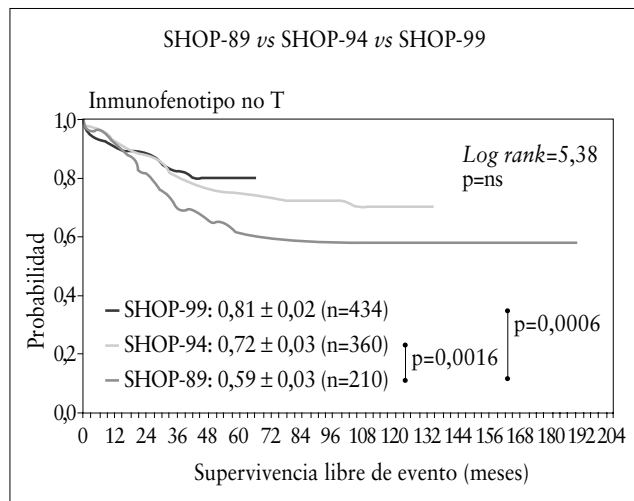


FIGURA 5. Supervivencia libre de eventos en los pacientes con inmunofenotipo no T.

0,44 + 0,06 a los 10 años y en el protocolo LAL/SHOP-99 es del 0,63 + 0,08 a los 5 años. Se observa diferencia significativa entre SHOP-94 y SHOP-99 ($p=0,023$). Hasta el momento hemos conseguido mejorar con el último protocolo los resultados de SLE en los pacientes con inmunofenotipo T, resultados que eran muy pobres con los protocolos anteriores (Fig. 4).

Los resultados obtenidos con los sucesivos protocolos en la LAL-no T son (Fig. 5): SLE en el protocolo LAL/SHOP-89 es del 0,60 + 0,03 a los 15 años; en el protocolo LAL/SHOP-94 es del 0,73 + 0,02 a los 10 años y en el protocolo LAL/SHOP-99 es del 0,81 + 0,02 a los 5 años. Se observa diferencia significativa entre SHOP-89 y SHOP-99 ($p=0,006$) y entre SHOP-89 y SHOP-94 ($p=0,0016$).

Factores predictivos de eventos

Para estudiar los factores predictivos de eventos, se realizaron análisis univariado y multivariado. En el estudio multivariado, las variables consideradas fueron las siguientes: sexo, edad (punto de corte a los 10 años), leucocitos $\times 10^9/L$ (punto de corte 20, 50 y 100 leucocitos $\times 10^9/L$), inmunofenotipo y porcentaje de blastos en médula ósea en el día 14.

En el protocolo LAL/SHOP-89, los factores que resultaron ser estadísticamente significativos ($p < 0,05$) en el análisis univariado (test χ^2 y test de Kaplan-Meier) fueron: el sexo (los niños tienen peor pronóstico que las niñas, RR=1,75), la edad (los pacientes mayores de 10 años tienen peor pronóstico, RR=2,04), cifra de leucocitos supe-

rior a $20 \times 10^9/L$ (RR=2,27) y tener el inmunofenotipo T (RR=2,25). En el análisis multivariado (regresión de Cox) el único factor pronóstico estadísticamente significativo fue la cifra de leucocitos superior a $20 \times 10^9/L$ (RR=1,79; $p=0,007$).

En el protocolo LAL-SHOP-94, los factores que resultaron ser estadísticamente significativos en el análisis univariado fueron: el sexo (los niños tienen peor pronóstico que las niñas, RR=2,12), la edad (los pacientes mayores de 10 años tienen peor pronóstico, RR=2,92), cifra de leucocitos superior a $20 \times 10^9/L$ (RR=2,82), tener inmunofenotipo T (RR=3,53) y porcentaje de blastos en médula ósea superior al 5% en el día 14 (RR=2,76). En el análisis multivariado los factores pronósticos significativos fueron el sexo masculino, edad superior a 10 años, leucocitos superiores a $20 \times 10^9/L$ y porcentaje de blastos en médula ósea superior al 5% en el día 14.

En el protocolo LAL-SHOP-99, los factores que resultaron ser estadísticamente significativos en el análisis univariado fueron: la cifra de leucocitos superior a $20 \times 10^9/L$ (RR=1,96), tener inmunofenotipo T (RR=2,29) y porcentaje de blastos en médula ósea superior al 5% en el día 14 (RR=2,88). En el análisis multivariado, los factores pronósticos significativos fueron la edad superior a 10 años, leucocitos superiores a $20 \times 10^9/L$, inmunofenotipo T y porcentaje de blastos en médula ósea superior al 5% en el día 14.

CONCLUSIONES

Estos protocolos han supuesto un gran avance en el tratamiento de la LAL infantil en España. La experiencia acumulada en estos estudios consecutivos ha permitido estratificar mejor a los pacientes y diseñar protocolos más adecuados a sus características clínico-biológicas⁽¹⁻⁴⁾.

Los resultados de estos protocolos son muy similares a los obtenidos con protocolos aplicados en los diferentes grupos cooperativos de otros países. La supervivencia libre de evento de las series globales de pacientes oscila entre el 60 y el 75% a los 8-10 años⁽⁵⁻¹¹⁾, coincidentes con nuestros resultados.

Los esfuerzos actuales están encaminados a la mejor estratificación de los pacientes en grupos de riesgo, intensificando el tratamiento en aquellos pacientes que presentan enfermedad mínima residual, detectada más afinadamente por el seguimiento de aberraciones fenotípicas y alteraciones citogenéticas o moleculares⁽¹²⁻¹⁵⁾.

En ese sentido se orienta el nuevo protocolo SHOP-2005 que será puesto en marcha dentro del año 2005.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bezanilla JI, Cubells J, Muñoz A, et al. Treatment of acute lymphoblastic leucemia with the SHOP-89 protocol: preliminary results. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 407.
2. Torras A, Cubells J, Muñoz A, et al. Resultados del protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica SHOP-89 en 259 pacientes. *Sangre* 1995; 40: 52.
3. Badell I, Cubells J. Experiencia de grupos cooperativos españoles en el tratamiento de la leucosis aguda linfoblástica infantil. En: Madero L, Muñoz A, editores. *Hematología y Oncología Pediátricas*. Madrid: Ergon; 1997. p. 406-9.
4. Cubells J. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pediatría (LAL/SHP-99). *Rev Esp Pediatr* 2001; 57: 523-33.
5. Schrappe M, Camitta B, Pui CH, et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14: 2193-4.
6. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14: 2205-22.
7. Pui CH, Boyett JM, Rivera GK, et al. Long-term results of total therapy studies 11, 12 and 13^a for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia* 2000; 14: 2286-94.
8. Paolucci G, Vecchi V, Favre C, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AEIOP-ALL 87 study. *Haematologica* 2001; 86: 478-84.
9. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002; 16: 1099-111.
10. Nachman J, Sather HN, Cherlow JM, et al. Response of children with high-risk acute lymphoblastic leukemia treated with and without cranial irradiation. A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 920-30.
11. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001; 97: 1211-18.
12. Dworzak MN, Fröschl G, Printz D, et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 1952-8.
13. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 2691-6.
14. Moppett J, Burke GAA, Steward CG, et al. The clinical relevance of detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pathol* 2003; 56: 249-53.
15. Cazzaniga G, Biondi A. Molecular monitoring of childhood acute lymphoblastic leukemia using antigen receptor gene rearrangements and quantitative polymerase chain reaction. *Haematologica* 2005; 90: 382-90.

Tumores tiroideos en la infancia: aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos

C. Montero¹, M.T. Muñoz¹, J. Pozo¹, I. Colmenero²,
J.L. Alonso-Calderón³, J. Argente¹

¹Servicio de Endocrinología. ²Servicio de Anatomía Patológica. ³Servicio de Cirugía.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

RESUMEN

El objetivo de este trabajo consiste en analizar de forma retrospectiva los aspectos clínicos, anatomopatológicos, diagnósticos y terapéuticos de los tumores tiroideos recogidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús desde 1989 a 2004.

Pacientes. Un total de catorce pacientes han sido diagnosticados de patología tumoral tiroidea. Sólo uno de ellos había recibido irradiación en el área cervicocéfálica en el curso de un trasplante de médula ósea. Dos pacientes tenían historia familiar de síndrome de MEN tipo 2A.

Resultados. La edad media al diagnóstico de los 14 pacientes revisados, 11 niñas (79%) y 3 niños (21%), fue de 10,3 años (5-14 años); de ellos, 6 tenían una edad inferior a 6 años al diagnóstico. El principal signo que condujo al diagnóstico fue la aparición de bocio con o sin nodularidad tiroidea (n=10; 71%). De los restantes 4 pacientes, uno consultó por adenopatías cervicales (7%), dos fueron diagnosticados en el seguimiento por historia familiar de síndrome MEN2A (12%) y el último, que no presentaba bocio, pero sí adenopatías cervicales, fue diagnosticado casualmente al observarse metástasis pulmonares en una radiografía realizada por otro motivo (7%). Los diagnósticos anatomopatológicos fueron: carcinoma papilar (n=7; 50%), carcinoma folicular (n=2; 14%), carcinoma medular (n=2; 14%), adenoma folicular (n=1; 7%), adenoma tóxico (n=1; 7%) y poliadenomatosis (n=1, 7%). En 11 de los pacientes el tumor estaba confinado al tiroides, mientras que 3 pacientes (22%) presentaban metástasis en el momento del diagnóstico, 2 gan-

glionares y uno ganglionares y pulmonares. Todos los pacientes, salvo el que presentó un adenoma tóxico (hipertiroidismo clínico y bioquímico), se encontraban eutiroides. El tratamiento fue quirúrgico en el 100% de los casos: tiroidectomía total con limpieza ganglionar (11 carcinomas y 1 poliadenomatosis) o hemitiroidectomía (2 adenomas). Los pacientes con carcinoma papilar y folicular recibieron terapia ablativa con I¹³¹ tras la cirugía y, posteriormente, levotiroxina a dosis supresoras de TSH. La función tiroidea de la paciente con adenoma tóxico se mantuvo normal tras la hemitiroidectomía. No se observaron secuelas de la cirugía, salvo la lesión de uno de los nervios recurrentes laríngeos, en un paciente con carcinoma papilar en el que la tumoración englobaba el nervio y fue necesaria su resección. Tras un período de seguimiento de 4,4 años (intervalo, 0,75-11,75 años) sobreviven el 100% de los pacientes. Sólo dos pacientes (14%) han presentado recaídas clínicas.

Conclusiones. Los tumores tiroideos en la infancia y adolescencia son preferentemente malignos y suelen presentarse como bocios nodulares, siendo la presencia de metástasis relativamente poco frecuente. La tiroidectomía total con limpieza ganglionar, seguida de la administración de I¹³¹ y levotiroxina, muestra escasos efectos secundarios, al menos a corto y medio plazos.

Palabras Clave: Carcinoma; Tiroglobulina; Radioyodo; Tiroidectomía.

ABSTRACT

The main objective of this study was to retrospectively analyze the clinical, pathological, diagnostic and therapeutic elements related to the patients with thyroid carcinoma admitted to the Department of Endocrinology of the Hospital Infantil Universitario Niño Jesús from 1989 until 2004.

Patients. Fourteen patients [(11 girls (70%) and 3 boys (21%)] with thyroid carcinoma were studied. The mean age at diagnosis was 10.3 yrs (5-14 yrs); with six patients less

Correspondencia: Dra. María Teresa Muñoz. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo 65. Madrid
e-mail: munozmaite@yahoo.es
Recibido: Junio 2005

than 6 yrs of age at diagnosis. Only one patient received irradiation in the neck-head area during bone marrow transplantation. Two patients had familial antecedents of MEN syndrome type 2A.

Results. The most important clinical sign was the existence of goiter with or without thyroid nodule (n=10; 71%). Among the other four patients, one exhibited cervical adenopathy (7%), two were diagnosed during follow-up of familial history of MEN syndrome type 2A (12%) and the remaining patient was diagnosed when pulmonary metastasis was observed in a thoracic X-ray (7%). The pathological diagnoses were as follows: papilar carcinoma (n=7; 50%), follicular carcinoma (n=2; 14%), medular carcinoma (n=2; 14%), follicular adenoma (n=1; 7%), toxic adenoma (n=1; 7%) and polyadenomatosis (n=1, 7%). In eleven patients the tumor was only localized in the thyroid gland (78%); while the presence of metastasis was evident in three patients (22%). In two cases it was gangliar and one case pulmonary and gangliar. All children were euthyroid, except the patient with toxic adenoma (clinical and biochemical hyperthyroidism). Surgical treatment was employed in all cases: total thyroidectomy with ganglionectomy in 12 cases (11 carcinomas and one polyadenomatosis) or hemithyroidectomy in two patients with adenoma. All patients with either papilar or follicular carcinoma received I¹³¹ after surgery and later levothyroxine to suppress TSH levels. Thyroid function in the patient with toxic adenoma was normal after hemithyroidectomy. No side effects were observed after surgery, with the exception of one patient with papilar carcinoma who showed a lesion in one of the laryngeal recurrent nerves, due to the fact that the carcinoma involved the nerve and specific surgery was necessary. After a follow-up of 4.4 years (range: 0.75-11.75 years) all of the patients are alive. Only two patients have shown clinical relapses (14%).

In conclusion, thyroid carcinomas in children and adolescents are mainly malignant. The presence of nodular goiter is common. In contrast, metastasis is not frequent at diagnosis. Total thyroidectomy and ganglionectomy followed by the administration of I¹³¹ and levothyroxine, has reduced side effects, at least at short and medium intervals of time.

Key Words: Carcinoma; Tiroglobuline; Radioiodine; Thyroidectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es una entidad poco frecuente en la infancia, con una incidencia anual de 0,02-0,3 casos por 100.000 en menores de 16 años⁽¹⁾, siendo su presencia rara por debajo de los 10 años. La distribución por frecuencias y subtipos histológicos es: en el 75% se trata de carcinomas papilares, en el 20%, de carcinomas foliculares y en el 5% restante, de carcinomas medulares^(1,2).

Generalmente, se presenta como un nódulo tiroideo solitario, asintomático, detectado por los familiares o el pediatra en una revisión por otro motivo. En ocasiones, puede presentarse al diagnóstico en estadios más avanzados de la enfermedad⁽¹⁻³⁾ con invasión de ganglios y metástasis a distancia (principalmente pulmonares y óseas); pese a ello, el pronóstico a largo plazo suele ser mejor que en pacientes adultos, lo cual ha originado un gran debate sobre su tratamiento y seguimiento^(4,5).

La baja incidencia de este tipo de tumores en la edad pediátrica ha impedido la publicación de grandes series de pacientes que permitan establecer unos protocolos de tratamiento adecuados a la edad y al estadio clínico del tumor.

El objetivo de este trabajo es presentar un estudio retrospectivo de los aspectos clínicos, anatomopatológicos y terapéuticos de los tumores tiroideos recogidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús durante los años 1989-2004.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han revisado de forma retrospectiva las historias referentes a pacientes diagnosticados de tumores tiroideos durante los últimos 15 años en este Servicio de Endocrinología. En todos ellos se recogieron los datos relativos a los aspectos epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos y terapéuticos.

Un total de 14 pacientes menores de 18 años fueron diagnosticados de tumor tiroideo durante los años 1989 al 2004. La edad media al diagnóstico fue de 10,3 años (rango, 5-14 años), de los cuales 6 (43%) eran menores de 10 años. El 79% (n=11) fueron niñas mientras que sólo 3 de los pacientes (21%) fueron niños. Tan sólo uno de los pacientes había recibido irradiación en el área cérvico-cefálica en el curso del tratamiento de un osteosarcoma [radioterapia corporal total con 12 Gy previo a la realización de un trasplante de médula ósea (TMO)]. En dos de las pacientes (dos hermanas) existía historia familiar de síndrome MEN 2A, con diagnóstico molecular del protooncogén RET.

Aspectos clínicos en el momento del diagnóstico

La manifestación inicial más frecuente fue la presencia de un nódulo o de aumento difuso del tiroides (71%, n=10). En los restantes casos, uno consultó por adenopatías laterocervicales (7%), dos fueron diagnosticados por su historia familiar de MEN 2A (14%), y el último, que presentaba adenopatías cervicales al diagnóstico, fue diagnosticado casualmente al realizarse una radiografía simple de abdomen por un estudio de enuresis y observarse lesiones metastásicas en las bases pulmonares. Todos los pacientes, excepto uno (diagnosticado de adenoma tóxico), se encontraban eutiroideos en el momento del diagnóstico.

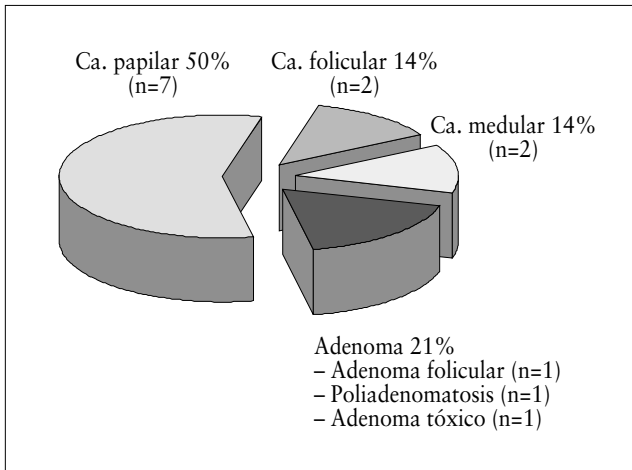


FIGURA 1. Distribución de los tipos histológicos de tumores tiroideos estudiados.

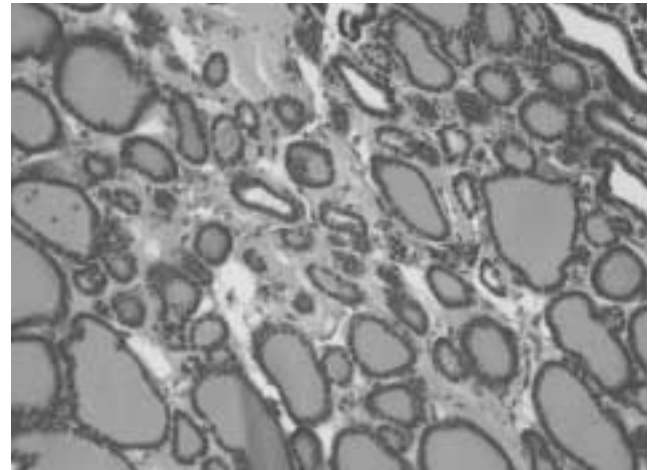


FIGURA 2a. Histología de un adenoma folicular.

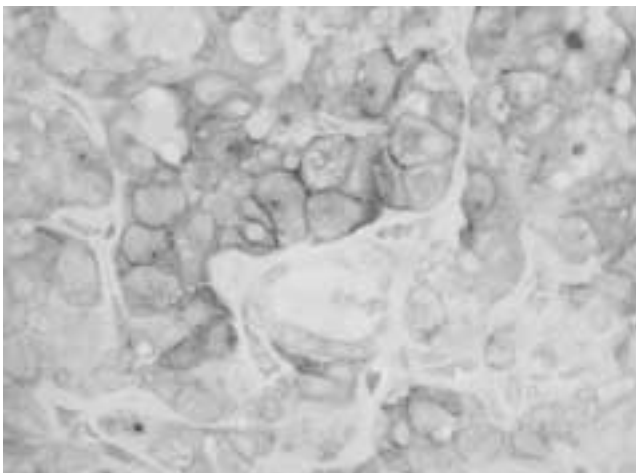


FIGURA 2b. Histología de un carcinoma medular.

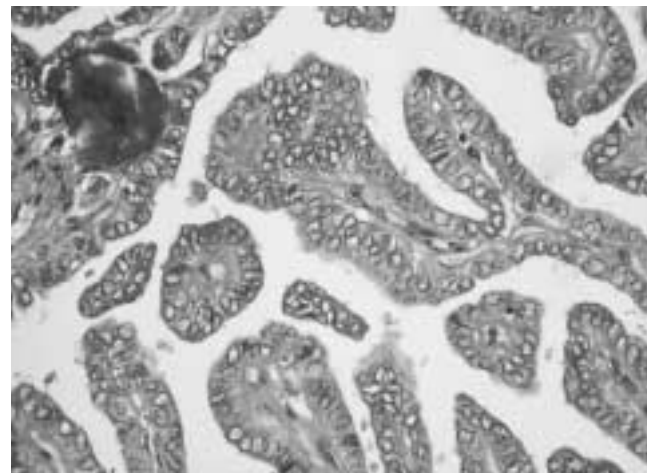


FIGURA 2c. Histología de un carcinoma papilar.

Punción aspiración con aguja fina

Se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) en la totalidad de los pacientes, siendo diagnóstica en el 79% de los tumores. Una de las PAAF fue informada como carcinoma medular, siendo el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma papilar. Otro paciente, diagnosticado inicialmente por PAAF de adenoma folicular, tras la tiroidectomía fue diagnosticado de carcinoma papilar, variante folicular.

Histología

Los subtipos histológicos hallados quedan reflejados en la figura 1: carcinoma papilar (n=7, 50%), carcinoma folicular (n=2, 14%), carcinoma medular de tiroides, (las dos pacientes con historia familiar de MEN 2A) (n=2, 14%), adenoma folicular (n=1, 7%), poliadenomatosis (n=1, 7%) (el paciente tratado con radioterapia cérvico-cefálica), y ade-

noma tóxico (n=1, 7%). En la Figura 2 está representada la histología de los diferentes tipos de tumores.

En el 78% de las ocasiones, el tumor estaba confinado al tiroides (n=11), mientras que 3 de los pacientes (22%) presentaron metástasis al diagnóstico, siendo en dos casos ganglionares y, en uno, ganglionar y pulmonar (Fig. 3).

Tratamiento y seguimiento

En todos los casos se realizó cirugía tras el diagnóstico. En los dos pacientes diagnosticados por PAAF de adenomas se efectuó hemitiroidectomía, mientras que en aquellos con la sospecha de tumor maligno se realizó tiroidectomía total con limpieza ganglionar (linfadenectomía cervical ipsilateral), 7 de ellos de primera intención y 5 hemitiroidectomía inicial con posterior extirpación total del tiroides tras confirmarse el diagnóstico de carcinomas. En el paciente diagnosticado de poliadenomatosis, se practicó



FIGURA 3. Patrón micronodular difuso pulmonar en un paciente con carcinoma papilar de tiroides.

inicialmente hemitiroidectomía y, ante el riesgo de malignización, dados los antecedentes de radioterapia previa, fue sometido a tiroidectomía total posteriormente.

Se procedió a efectuar rastreo con radioyodo (2-4 mCi) en todos los pacientes diagnosticados de carcinomas papilar y folicular a las 4-6 semanas de la cirugía. Recibieron dosis ablativas con ^{131}I como parte del tratamiento el 58% de los pacientes (n=7) y, posteriormente, levotiroxina a dosis supresoras de TSH. Los dos pacientes diagnosticados de carcinoma medular (CM) recibieron levotiroxina a dosis sustitutiva. El paciente diagnosticado de poliadenomatosis recibió levotiroxina a dosis suficiente para mantener niveles de TSH en el rango bajo de la normalidad. Los dos pacientes con adenomas sometidos a hemitiroidectomía se mantienen eutiroides sin precisar levotiroxina exógena.

En todos los casos se ha procedido a seguimiento mediante exploración clínica, determinación de tiroglobulina, anticuerpos antitiroglobulina y ecografía tiroidea cada 6 meses, así como rastreo con radioyodo (cada 6 ó 12 meses, dependiendo del riesgo de recurrencia y de los niveles de tiroglobulina).

Complicaciones

No se observó sangrado ni infección de la herida quirúrgica en el transcurso del post-operatorio inmediato. Ningún paciente ha presentado secuelas a corto o medio pla-

zo de la cirugía, excepto en un paciente con carcinoma papilar, en que la tumoración englobaba el nervio recurrente laríngeo y fue necesaria su resección para la extirpación total del tumor. No se ha notificado ninguna complicación como consecuencia de la administración de radioyodo.

Recidivas

El tiempo medio de seguimiento ha sido de 4,4 años (rango, 0,75-11,75 años), con una supervivencia del 100%.

Tan sólo tres pacientes diagnosticados de carcinoma presentaron recaídas (elevación de las cifras de tiroglobulina en plasma y/o rastreo corporal positivo). La paciente con metástasis pulmonares al diagnóstico presentaba niveles persistentemente elevados de tiroglobulina en suero, a pesar de haber recibido cuatro dosis de radioyodo, si bien se encuentra asintomática clínicamente.

Uno de los pacientes con metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico presentó en dos ocasiones recidiva ganglionar, siendo en ambas ocasiones negativo el rastreo con ^{131}I y con mínima elevación de los niveles de tiroglobulina. El diagnóstico se realizó tras cirugía ganglionar.

DISCUSIÓN

El carcinoma de tiroides es una causa relativamente poco frecuente de muerte por cáncer en la población adulta (menos del 1%)⁽¹⁾, y menos aún en el caso de menores de 21 años. Aunque el pronóstico es indudablemente mejor que en los adultos, paradójicamente el curso clínico es más agresivo localmente, con mayor incidencia de enfermedad ganglionar, infiltración extratiroidea y metástasis a distancia (principalmente en pulmón, aunque también en hueso y otras localizaciones) en el momento del diagnóstico^(6,7).

La distribución por sexos es de 1,5/1 (mujer/varón) en el caso de menores de 15 años y de 3:1 en pacientes entre 15 a 20 años, lo cual contrasta con la alta incidencia de mujeres con alteraciones del tiroides por otras causas. En nuestro estudio, encontramos una relación niña/niño 3,6:1, similar a las descritas en otras series^(2,3).

El nódulo tiroideo es generalmente la primera manifestación de tumor tiroideo, presentándose en el 4-7% de la población adulta, y sólo en el 1-2% de la infantil; sin embargo, el riesgo de malignidad es mucho mayor en el segundo caso. Aproximadamente, el 5% de los nódulos diagnosticados en adultos son malignos. Por el contrario, este porcentaje asciende al 33% si hablamos de menores de 16 años. Generalmente, estos nódulos son asintomáticos, siendo descubiertos accidentalmente durante una exploración por otro motivo⁽⁷⁾. La presencia de un nódulo doloroso a la palpación o de signos inflamatorios debe hacernos sospechar la existencia de una infección o una hemorragia intranodular. Casi el 75% de nuestros pacientes fueron diagnosticados al detectarse un aumento localizado o generalizado de la glándula tiroidea. Ningún paciente refi-

rió clínica relacionada con el tumor (dolor, disfonía, disfagia o síntomas sistémicos), encontrándose la mayor parte de ellos eutiroideos.

La PAAF tiroidea, directamente o bien mediante control ecográfico, es actualmente el procedimiento idóneo para el diagnóstico inicial de los tumores tiroideos. La limitación más importante es la escasa especificidad para diferenciar tumores foliculares benignos de malignos. En las diferentes series publicadas, los falsos negativos oscilan entre el 4-9%, y los falsos positivos entre el 0% y el 1%⁽⁸⁾. En nuestra serie observamos que la PAAF fue diagnóstica en el 75% de los casos. Tan sólo encontramos un falso negativo (un paciente, diagnosticado inicialmente por PAAF de adenoma folicular y, posteriormente, tras la cirugía, de carcinoma papilar), mientras que en otro paciente, el diagnóstico inicial fue de carcinoma medular y, posteriormente, de carcinoma papilar.

El adenoma folicular benigno es la causa más frecuente de nódulo solitario benigno en la edad pediátrica⁽⁹⁾. Se trata de nódulos solitarios, bien delimitados y encapsulados, constituidos por epitelio glandular, por lo general no funcionante. La mayoría poseen una histología folicular, aunque ocasionalmente son papilares. De nuestros pacientes, tres mujeres fueron diagnosticadas de adenoma folicular. Tan sólo en una de ellas el adenoma resultó productor de hormona tiroidea, estando clínicamente hipertiroidea al diagnóstico.

Clásicamente, se ha dividido el carcinoma tiroideo en: tumores diferenciados (papilar, folicular o carcinoma medular), tumores indiferenciados o anaplásicos y otros, de acuerdo con los criterios histológicos definidos por la OMS en 1988, aunque a efectos terapéuticos se habla de tumores diferenciados o poco diferenciados⁽¹⁰⁾. El carcinoma papilar es el más frecuente (70%), pudiendo ser puro o tener componente folicular, siendo el carcinoma folicular y el anaplásico menos frecuentes (20% y 5%, respectivamente)⁽¹⁻³⁾. En nuestra serie, más de la mitad fueron carcinomas de estirpe epitelial, siendo el carcinoma papilar el diagnóstico más habitual.

Se han considerado diversos indicadores de buen o mal pronóstico. El estudio realizado por Carcagui et al. sobre una serie de 241 pacientes adultos antes del tratamiento considera factores de mal pronóstico: edad mayor de 45 años, histología folicular, tamaño tumoral mayor de 4 cm de diámetro, infiltración local y metástasis a distancia mientras que la afectación ganglionar constituye factor de buen pronóstico⁽¹¹⁾. Por el contrario, otros estudios^(12,13) no relacionan la existencia de adenopatías con el pronóstico a largo plazo, o incluso la consideran como factor adverso^(3,5,14). Durante los años 1950-1960, se utilizó ampliamente la radiación en el tratamiento de numerosas patologías benignas (acné, hipertrofia adenoidea, amigdalas o de timo, entre otras), aumentando en estos pacientes la incidencia de car-

cinoma de tiroides. Actualmente, los pacientes oncológicos sometidos a radioterapia como parte de su tratamiento, o previo a la realización de un trasplante de médula ósea, tienen mayor riesgo de desarrollar un tumor de tiroides a largo plazo⁽¹⁵⁾. De nuestros pacientes, existía el antecedente de radioterapia en uno que había sido diagnosticado inicialmente de sarcoma de Ewing; este paciente recibió radioterapia corporal total (1.200 cGray) como preparación a la realización de trasplante autólogo de médula ósea, desarrollando a los siete años una poliadenomatosis nodular.

La discrepancia entre la extensión del tumor inicial y el pronóstico a largo plazo, junto al número relativamente pequeño de casos en la infancia⁽²⁾, ha motivado que la conducta a seguir sea ampliamente debatida⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Inicialmente, el tratamiento de elección ha sido la tiroidectomía total con limpieza ganglionar, seguida por la administración de radioyodo a dosis ablativas^(3,4). Tras la cirugía ninguno de nuestros pacientes desarrolló hipoparatiroidismo permanente, y tan sólo en uno de los casos se produjo lesión del nervio recurrente laríngeo por afectación tumoral.

Dado que la mayoría de los cánceres epiteliales de tiroides expresan receptores de TSH, y que la TSH es una hormona que estimula el crecimiento tumoral, la mayoría de los pacientes son tratados con levotiroxina a dosis suficiente para mantener TSH en cifras bajas^(21,22). La dosis de tiroxina indicada sería aquella que permita mantener niveles de TSH inferiores a 0,05 mU/L en pacientes de bajo riesgo, y por debajo de 0,01 mU/L en aquellos de alto riesgo. Todos nuestros pacientes, excepto aquellos considerados de alto riesgo (la paciente con metástasis pulmonares al diagnóstico y el paciente con metástasis ganglionares recurrentes), mantienen cifras de TSH < 0,05 mU/L, consideradas como seguras, con dosis de L-tiroxina de 130-150 µg/m²/día. Ninguno de los pacientes ha presentado clínica de hipertiroidismo que obligara reducir la dosis de tiroxina, a pesar de que este tratamiento mantenga las cifras de L-T4 en rangos de hipertiroidismo.

Aproximadamente entre el 10% y el 30% de los pacientes considerados libres de enfermedad después del tratamiento inicial presentarán recidiva del tumor primario o metástasis, siendo la mayoría (80%) de localización cervical. El seguimiento de los pacientes se efectúa mediante el control clínico y ecográfico periódicos, así como con la determinación de los niveles de tiroglobulina cada 6 meses⁽²¹⁾. Nuevos rastreos con ¹³¹I se realizarán en caso de valores de tiroglobulina superiores a 2 ng/mL o en pacientes de alto riesgo. Si el rastreo es positivo, se administrará nueva dosis ablativa con ¹³¹I (100-150 mCi) y, posteriormente, determinaciones de cifras de tiroglobulina cada seis meses y rastreos cada seis o doce meses. Aquellos en los que la presencia tumoral sea detectada únicamente mediante rastreo con ¹³¹I y no sean aparentes mediante la exploración clínica poseen, en general, un excelente pronóstico. En ocasio-

nes, el rastreo es negativo pese a la elevación de la tiroglobulina; esto puede ser debido a insuficiente elevación de los valores de TSH, contaminación reciente con yodo o metástasis microscópicas, entre otros motivos, si bien hay que tener en cuenta que hasta un 25% de las recidivas y metástasis del cáncer de tiroides diferenciado no captan radioyodo^(1,22). En estos paciente el seguimiento debe realizarse utilizando otras técnicas de imagen (talio-201, RMN, entre otros)⁽²³⁾. Un paciente de nuestra serie presentó dos recaídas ganglionares, con rastreo con ¹³¹I negativo y tiroglobulina dentro de límites normales, efectuándose el diagnóstico tras extirpación quirúrgica de adenopatías en ambas ocasiones.

CONSIDERACIONES FINALES

Aunque el hallazgo de un nódulo tiroideo en un niño sea poco frecuente y la mayoría de las ocasiones suele deberse a tumores benignos (quistes simples o adenomas), hay que descartar que se trate de un carcinoma. El antecedente de irradiación previa, el crecimiento rápido de la lesión y la existencia de signos de infiltración local, son factores que apoyan esta sospecha. Dada la elevada frecuencia de presentación multicéntrica en este tipo de tumores en el momento del diagnóstico y la afectación bilateral, actualmente se considera que la tiroidectomía total con limpieza ganglionar, seguida de ¹³¹I y levotiroxina a dosis supresoras de TSH, es una terapia eficaz a corto y medio plazos.

BIBLIOGRAFÍA

- Muñoz MT, Argente J. Nódulo tiroideo y cáncer de tiroides. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Madrid: Ed. Doyma; 2000. p. 763-72.
- Wiersinga WM. Thyroid cancer in children and adolescents: consequences in later life. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1289-96.
- Arici C, Erdogan O, Altunbas H, Boz A. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *Horm Res* 2002; 57: 153-6.
- Grigsby PW, Gal-Or A, Michalski JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 724-9.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
- Giuffrida C, Scollo C, Pellegriti G, Lavenia G, Iurato MP, Pezino V, Belfiore A. Differentiated thyroid cancer in children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 18-24.
- Tamez-Pérez HE, Saavedra-Castillo E, Oliveros-Rodríguez A, Gómez de Ossio MD, Hernández-Coria MI, Tamez-Pena AL, Forsbach-Sánchez G, et al. Thyroid cancer in children and adolescents. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 449-53.
- Rausch P, Nowels K, Jeffrey RB. Ultrasonographically guided thyroid biopsy: a review with emphasis on the technique. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 79-85.
- Follicular-cell derived thyroid cancer in children. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1655-9.
- Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 387-90.
- Carcagui ML, Zamp G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985; 55: 805-28.
- Borson-Chazot F, Causeret S, Lifante JC, Augros M, Berger N, Peix JL. Predictive factors for recurrence from a series of 74 children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2004; 28: 1088-92.
- Voutilainen PE, Multanen MM, Leppäniemi AK. Prognosis after lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma depends on age. *Thyroid* 2001; 11: 953-7.
- Massimino M, Gasparini M, Ballerini E, Del Bo R. Primary thyroid carcinoma in children: a retrospective study of 20 patients. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 13-7.
- Paulino AC, Fowler BZ. Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 89-101.
- Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714-20.
- Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 50: 105-12.
- Causeret S, Lifante JC, Borson-Chazot F, Varcus F, Berger N, Peix JL. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: therapeutic strategy according to clinic presentation. *Ann Chir* 2004; 129: 359-64.
- Leboulleux S, Baudin E, Hartl DW, Travagali JP, Schlumberger M. Follicular cell derived thyroid cancer in children. *Horm Res* 2005; 63: 145-51.
- Filho JG, Kowalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 225-30.
- Mazzaferri EL. Carcinoma of follicular epithelium. Radioiodine and other treatment outcomes. En: Braverman LE, Utiger RD, editores. *The Thyroid*. 8ª ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 904-29.
- Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004; 28: 1187-98.
- Mallin WH, Elgazzar AH, Maxon HR. Imaging modalities in the follow-up of non-iodine avid thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1994; 15: 417-22.

Revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas

J. González de Dios¹, A. Balaguer Santamaría²

¹Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

²Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona

RESUMEN

Introducción. La Colaboración Cochrane (CC) es una fuente de información importante y fácilmente accesible para ayudar a los médicos a que su atención sanitaria se fundamente en revisiones exhaustivas, críticas y actualizadas de la mejor evidencia científica disponible. El objetivo de este artículo es realizar un análisis bibliométrico de las revisiones sistemáticas (RS) publicadas en los 50 Grupos Colaboradores de Revisión (GCR) de la CC Neonatal que están relacionados con la edad pediátrica.

Métodos. Análisis bibliométrico de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de la CC, Issue 2, 2004. Se analizaron las siguientes variables en cada GCR: número de RS y protocolos, RS relacionadas con la pediatría, áreas temáticas de estudio, tipo de estudio (diagnóstico, tratamiento, prevención, pronóstico, etc.), autores.

Resultados. En el momento del estudio hay registrados 1.915 RS y 1.420 protocolos en todos los GCR. En 28 GCR encontramos alguna RS relacionada con la pediatría, con un total de 395 RS (20,6% del total de RS). Los GCR que han publicado más RS relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas son *Cochrane Neonatal Group* (171 RS), *Cochrane Airways Group* (41), *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group* (41), *Cochrane Acute Respiratory Infections Group* (21) y *Cochrane Infectious Diseases Group* (19). Las principales áreas de estudio son la peri-neonatología (principalmente la patología respiratoria), asma y fibrosis quística. La mayoría de las RS estudian intervenciones terapéuticas o preventivas. Se identifican grupos selectivos

de investigación secundaria, principalmente en la patología respiratoria neonatal (surfactante, modalidades de asistencia respiratoria, enfermedad pulmonar crónica, etc.).

Discusión. El análisis bibliométrico de la CC demuestra que una quinta parte de las RS publicadas están relacionadas con la pediatría. En estos momentos, las RS publicadas en los diferentes GCR permiten una toma de decisiones basadas en pruebas en las áreas temáticas de neonatología (principalmente en la patología respiratoria) y asma. Pero no encontramos RS en otras patologías importantes y prevalentes de la infancia (bronquiolitis, meningitis, neumonía, etc.), y esto sugiere que muchas intervenciones terapéuticas en pediatría permanecen sin un soporte de evidencia científica. Los cambios de futuro en la CC incluyen la preparación de RS sobre temas no suficientemente analizados e incrementar el número de RS acerca de pruebas diagnósticas. Cada toma de decisiones en pediatría debe fundamentarse en las mejores pruebas científicas obtenidas de la revisión sistemática de la literatura, en el contexto de los valores prevalentes y recursos disponibles.

Palabras Clave: Colaboración Cochrane; Revisiones sistemáticas; Grupos Colaboradores de Revisión; Análisis bibliométrico; Toma de decisiones basadas en pruebas; Medicina basada en la evidencia.

ABSTRACT

Introduction. Cochrane Collaboration (CC) provides growing and readily accessible resource to help assure physicians that their care is based on detailed, critical, and current reviews of the best available evidence. The objective of this article is to make a bibliometric analysis of the systematic reviews (SR) published in the 50 Collaborative Review Groups (CRG) of the CC that are related with paediatrics.

Methods. Bibliometric analysis of The Cochrane Database Systematic Reviews in CC, Issue 2, 2004. The follo-

Correspondencia: J. González de Dios.
C/ Prof. Manuel Sala 6, 3º A.
03003 Alicante.
e-mail: gonzalez_jav@gva.es
Recibido: Junio 2005

wing variables were registered in each CRG: number of SR and protocols, SR related with paediatrics, subject areas of study, type of study (diagnosis, treatment, prevention, prognosis, etc.), authors.

Results. At the moment of the study there are 1915 SR and 1420 protocols registered in all the CRG. In 28 CRG we found some SR related with paediatrics, with a total of 395 SR (20,6% of all SR). The CRG with more SR related with paediatrics are Cochrane Neonatal Group (171 SR), Cochrane Airways Group (41), Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group (41), Cochrane Acute Respiratory Infections Group (21) and Cochrane Infectious Diseases Group (19). The main subject areas of study are peri-neonatology (mainly respiratory pathology), asthma and cystic fibrosis. Almost all the SR are about interventions for the treatment or prevention of diseases. We identified selective clusters of secondary investigation, mainly in respiratory neonatal pathology (surfactant, modalities of respiratory support, bronchopulmonary dysplasia, etc.).

Discussion. The bibliometric analysis of CC show that one fifth of the published SR are related with paediatrics. At the moment, the SR published in the different CRG support an evidence-based decision making mainly in the subject area of neonatology (mainly in respiratory pathology) and asthma. But we don't found SR in other important and prevalent pathologies in infancy (bronchiolitis, meningitis, pneumonia, etc.), and that show that many therapies in Paediatrics persist without supportive evidence. Challenges for the future include the need for the preparation of SR of topics not yet covered and to keep an increasing number of SR about diagnostic tests. Every decision in Paediatrics will have to be based on a systematic appraisal of the best evidence available in the context of the prevailing values and resources available.

Key Words: Cochrane Collaboration; Systematic reviews; Collaborative Review Groups; Bibliometric analysis; Evidence-based decision making; Evidence-based medicine.

INTRODUCCIÓN

La medicina basada en la evidencia (MBE), o en pruebas, 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 médica 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⁽¹⁻⁴⁾.

TABLA 1. Fuentes de información bibliográfica

Fuentes de información primaria:

- Libros de texto
- Revistas de biomedicina
- Bases de datos bibliográficas (Medline, Embase, Índice Médico Español, etc.)

Fuentes de información secundaria:

- 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
- Bases de datos de medicina basada en la evidencia (TRIP, SUMSearch, etc.)

La búsqueda eficiente de información biomédica y su valoración crítica son aspectos clave en la práctica de la MBE. El pediatra ha dejado de ser un acumulador de información para convertirse en un buscador de fuentes de información, de forma que la MBE se plantea como una posible solución ante el exceso de información médica actual, con el objetivo final de tomar decisiones en la práctica clínica basado en las mejores pruebas científicas. El problema actual en las búsquedas bibliográficas es tanto cuantitativo (es imposible acceder y revisar a fondo todo lo que se publica sobre un determinado tema) como cualitativo (es difícil analizar críticamente la evidencia científica existente y discernir la utilidad de lo nuevo en relación al conocimiento previo)^(5,6).

Las fuentes de información bibliográficas se pueden dividir, desde un punto de vista didáctico, en dos grandes grupos en base al paradigma de la MBE⁽⁶⁾: fuentes de información primarias o "tradicionales" (en donde es necesario realizar valoración crítica de los artículos, para analizar su validez científica, importancia clínica y aplicabilidad en la práctica habitual) y fuentes de información secundarias (suelen llevar implícita la valoración crítica de los documentos realizada por expertos en esta materia) (Tabla 1).

Los profesionales sanitarios necesitamos información científica adecuada, clara, rigurosa y accesible. Sin embargo, el acceso ordenado, sistemático y sin sesgos, de la información derivada de los trabajos científicos es muy complejo. Se puede afirmar que, en la actualidad, las revisiones convencionales de la bibliografía no suelen constituir un mecanismo suficientemente aceptable, desde el punto de vista de la evidencia científica, para transmitir los conocimientos

TABLA 2. Bases de datos de *The Cochrane Library*

1. Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*The Cochrane Database Systematic Reviews-CDSR*): recoge el texto completo de todas las Revisiones Cochrane preparadas y actualizadas por los Grupos Colaboradores de Revisión
2. Base de datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad (*The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness-DARE*)*: contiene resúmenes estructurados y referencias bibliográficas de revisiones sistemáticas de eficacia, críticamente valoradas por los revisores
3. Base de datos de Evaluación de Tecnología Sanitaria (*Health Technology Assessment Database-HTA*)*: contiene resúmenes de distintas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias
4. Base de datos de Evaluación Económica (*NHS Economic Evaluation Database-NHS-EED*)*: contiene resúmenes de las evaluaciones económicas de los servicios sanitarios
5. Registro Cochrane de Ensayos Controlados (*The Cochrane Controlled Trials Register-CCTR*): es la principal base de datos de ensayos clínicos que existe en la actualidad, identificados en búsqueda informatizada así como en búsqueda manual a través de las revistas y en la literatura "gris" (libros de ponencias y comunicaciones, tesis, etc.)
6. Base de datos Cochrane de Metodologías (*The Cochrane Review Methodology Database-CRMD*): contiene bibliografía de libros y artículos acerca de cuestiones metodológicas relevantes para resumir la evidencia en la atención sanitaria
7. About the Cochrane Collaboration: referencias bibliográficas sobre los conceptos y metodología en los que se basa la CC, así como especificaciones de grupos y centros colaboradores en las diferentes partes del mundo

*Están producidas por el Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York (Reino Unido).

médicos⁽⁷⁾. Son necesarias otro tipo de revisiones más fiables y sistemáticas, lo que justifica la aparición de algunos modelos de investigaciones para sintetizar toda la información cualitativa y cuantitativa de los estudios que tratan sobre un mismo tema en biomedicina: son las revisiones sistemáticas (RS) que, cuando utilizan procedimientos estadísticos adecuados, se conocen como metaanálisis⁽⁷⁻⁹⁾.

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. La CC es una organización internacional, independiente y sin ánimo de lucro, que busca ayudar a quienes necesitan tomar decisiones sanitarias bien informadas mediante la preparación, actualización y divulgación de RS sobre los efectos de la atención sanitaria⁽¹⁰⁾. 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 (GCR) está coordinado por un equipo editorial, quien difunde sus resultados principalmente a través de *The Cochrane Library*, que incluye varias bases de datos diferentes (Tabla 2). La de mayor interés es la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*The Cochrane Database Systematic Reviews*), que recoge el texto completo de todas las RS; se actualiza trimestralmente y tiene dos secciones: revisiones completas y protocolos⁽¹¹⁾.

Actualmente existen Grupos Colaboradores de Revisión en más de 50 áreas clínicas, algunas íntimamente ligadas a la pediatría. El objetivo de este estudio es analizar las características de las RS relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas publicadas en cada una de las 50 áreas clínicas valoradas por los GCR de la CC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fuentes de estudio

Análisis bibliométrico de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de la CC. Revisión de todas las RS publicadas en el Issue 2-2004, por medio del acceso en línea (www.cochrane.org/cochrane/revabstr/crgindex.htm) y a través del formato electrónico de *The Cochrane Library* (<http://www.update-software.com/cochrane/>) en todos los GCR. La búsqueda de las RS relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas no se realizó por medio de palabras clave (ej: *child**, *infancy*, etc.), sino de forma exhaustiva por medio de la lectura del resumen y metodología de la RS, seleccionando aquellas RS que incluían población pediátrica (recién nacidos, lactantes, escolares y/o adolescentes), bien de forma aislada o en combinación con población adulta.

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.

Variables analizadas

Para la confección de los indicadores bibliométricos se analizaron las siguientes variables en cada GCR:

- Número de RS y de protocolos publicados en cada GCR.
- RS relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas (se especifican aquellas RS mixtas, definiendo como tales la que incluyen en los criterios de inclusión población pediátrica y adulta).
- Áreas temáticas pediátricas de estudio principales en las RS; en este apartado consideramos el área neonatal de forma independiente.
- Tipo de estudio considerado: diagnóstico, tratamiento, prevención, efectos adversos, pronóstico, etc.

– Autoría de las RS y descripción de posibles grupos específicos de investigación (*clusters*).

RESULTADOS

En el total de las 50 GCR de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de la CC se contabilizan un total de 1.915 RS y 1.420 protocolos en el Issue 2, 2004. En 28 GCR se detectan alguna RS relacionada con la pediatría (Tabla 3), con un total de 395 RS (20,6% del total de las RS), de las cuales 95 son mixtas (niños/adultos).

Los GCR más productivos (con un número ≥ 45 RS publicadas) son, por orden de frecuencia: *Cochrane Pregnancy and Childbirth* (215 RS), *Cochrane Neonatal Group* (171), *Cochrane Airways Group* (152), *Cochrane Schizophrenia Group* (83), *Cochrane Stroke Group* (76), *Cochrane Musculoskeletal Group* (74), *Cochrane Infectious Disease Group* (54), *Cochrane Musculoskeletal Injuries Group* (54), *Cochrane Injuries Group* (47), *Cochrane Acute Respiratory Infections Group* (45) y *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorder Group* (45).

De forma complementaria, los GCR con más protocolos en marcha (≥ 45 censados) son, por orden de frecuencia: *Cochrane Pregnancy and Childbirth* (82 RS), *Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group* (63), *Cochrane Hepato-biliary Group* (61), *Cochrane Airways Group* (60), *Cochrane Heart Group* (60) y *Cochrane Neonatal Group* (57).

Los GCR que publican más RS relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas son, por orden de frecuencia: *Cochrane Neonatal Group* (171 RS), *Cochrane Airways Group* (41), *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorder Group* (41), *Cochrane Acute Respiratory Infections Group* (21), *Cochrane Infectious Disease Group* (19), *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group* (17), *Cochrane Epilepsy Group* (13) y *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group* (11).

El área temática más estudiada en las RS de la CC son los correspondientes al área neonatal, donde encontramos un total de 171 RS en la *Cochrane Neonatal Group* y 11 en *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*. Del total de 182 RS relacionadas con la peri-neonatología, las principales áreas temáticas registradas son, por orden de frecuencia, las siguientes:

– Respiratorio (78 RS), principalmente en relación con intubación-extubación, surfactante, modalidades de asistencia respiratoria, apnea de la prematuridad y enfermedad pulmonar crónica.

– Gastroenterología-nutrición (28 RS), principalmente en relación con las modalidades de nutrición, suplementos nutricionales y patología digestiva neonatal.

– Neurológico (15 RS), principalmente en relación con hemorragia intraventricular, asfixia perinatal y síndrome de abstinencia a opiáceos.

– Infeccioso (14 RS), principalmente en relación con fármacos para prevención de la infección en el recién nacido.

– Cardiovascular (13 RS), principalmente en relación con conducto arterioso persistente e hipotensión arterial.

– Medio interno (10 RS), principalmente en relación con termorregulación, ictericia y líquidos-electrolitos.

– Cirugía neonatal (4 RS).

– Órganos de los sentidos (4 RS), en todos los casos sobre la retinopatía de la prematuridad.

– Miscelánea (16 RS), principalmente con aspectos del manejo del recién nacido y catéteres.

Las áreas temáticas pediátricas (excluidas el área neonatal) más estudiadas en las RS de la CC son, por orden de frecuencia (Tabla 4): asma (36 RS), fibrosis quística (27), epilepsia (13), anemia de células falciformes (8), malaria (7), caries dental (7), otitis media (6), VIH/SIDA (5), diarrea (5), diabetes mellitus (5), infección de orina (4), bronquiolitis (4), espectro autista (4), meningitis (3), parálisis cerebral infantil (3), síndrome nefrótico (3).

El tipo de estudio realizado en las distintas RS relacionadas con la pediatría se clasifica como 313 RS sobre tratamiento, 79 RS sobre prevención, 2 RS sobre diagnóstico, 1 RS sobre pronóstico.

Los *clusters* identificados se encuentran principalmente en el área de peri-neonatología: DJ Henderson-Smart es el megaproducer por antonomasia de RS en la CC Neonatal, que diversifica la mayoría de sus estudios en el área respiratoria, 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 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. R.F. Soll acapara 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: K.J. Barrington acapara las RS sobre catéteres umbilicales y óxido nítrico, L.P. Brion sobre diuréticos en las patologías neonatales (enfermedad pulmonar crónica, síndrome de estrés respiratorio, conducto arterioso persistente), H.L. Halliday sobre corticoides en la enfermedad pulmonar crónica, P.G. Woodgate sobre las condiciones de manejo de la asistencia respiratoria neonatal, C.A. Kuschel y J.E. Hardign sobre suplementos de la lactancia materna, A. Whitelaw sobre hemorragia intraventricular, S. Phelps sobre retinopatía de la prematuridad, y C.A. Crowther sobre el uso de tratamiento farmacológico en la madre para prevenir una patología neonatal.

TABLA 3. Revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas

	RS	RS (pediatría)	Protocolos
1. Cochrane Acute Respiratory Infections Group	45	21	34
2. Cochrane Airways Group	152	41 (mx=22)	60
3. Cochrane Anaesthesia Group	12	2 (mx=1)	38
4. Cochrane Back Group	26	0	8
5. Cochrane Breast Cancer Group	19	0	22
6. Cochrane Colorectal Cancer Group	19	0	33
7. Cochrane Consumers & Communication Group	10	1	19
8. Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorder Group	45	41 (mx=36)	12
9. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group	53	0	24
10. Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group	38	3	63
11. Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group	24	17 (mx=3)	23
12. Cochrane Drugs and Alcohol Group	19	0	13
13. Cochrane Ear, Nose and Throat Disorder Group	17	5	32
14. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group	29	0	26
15. Cochrane Epilepsy Group	25	13 (mx= 6)	10
16. Cochrane Eyes and Vision Group	25	1	8
17. Cochrane Fertility Regulation Group	23	0	14
18. Cochrane Gynaecological Cancer Group	29	0	25
19. Cochrane Haematological Malignancies Group	4	1	17
20. Cochrane Heart Group	27	5 (mx= 3)	60
21. Cochrane Hepato-biliary Group	34	1	61
22. Cochrane HIV/AIDS Group	18	5	31
23. Cochrane Hypertension Group	6	0	26
24. Cochrane Incontinence Group	37	0	21
25. Cochrane Infectious Diseases Group	54	19 (mx=13)	32
26. Cochrane Inflammatory Bowel Disease Group	15	2 (mx=1)	22
27. Cochrane Injuries Group	47	2 (mx=1)	27
28. Cochrane Lung Cancer Group	11	0	13
29. Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group	17	0	43
30. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group	20	9 (mx=5)	32
31. Cochrane Methodology Review Group	9	0	8
32. Cochrane Movement Disorders Group	26	2 (mx=2)	20
33. Cochrane Multiple Sclerosis Group	12	0	9
34. Cochrane Musculoskeletal Group	74	1	41
35. Cochrane Musculoskeletal Injuries Group	54	0	27
36. Cochrane Neonatal Group	171	171	57
37. Cochrane Neuromuscular Disease Group	30	1 (mx=1)	31
38. Cochrane Oral Health Group	40	7	38
39. Cochrane Pain, Palliative Care and Supportive Care Group	44	2	39
40. Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group	42	0	27
41. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group	215	11	82
42. Cochrane Prostatic Diseases and Urologic Cancer Group	16	0	6
43. Cochrane Renal Group	25	9	39
44. Cochrane Schizophrenia Group	83	0	23
45. Cochrane Sexually Transmitted Diseases Group	3	0	2
46. Cochrane Skin Group	15	0	28
47. Cochrane Stroke Group	76	0	31
48. Cochrane Tobacco Addiction Group	32	0	9
49. Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group	17	1	32
50. Cochrane Wounds Group	31	1 (mx=1)	22

RS= revisiones sistemáticas; RS (pediatría)= revisiones sistemáticas relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas;
mx= revisiones sistemáticas con población mixta (niños/adultos).

TABLA 4. Áreas temáticas de la Colaboración Cochrane relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas

	Número de revisiones sistemáticas (RS)
Asma	36
Fibrosis quística	27
Epilepsia	13
Patología ORL*	12
Anemia de células falciformes	8
Malaria	7
Caries dental	7
VIH/SIDA	5
Gastroenteritis	5
Diabetes	5
Infección de orina	5
Bronquiolitis	4
Espectro autista	4
Meningitis	3
Parálisis cerebral infantil	3
S. nefrótico	3
Adicción al tabaco	3
Infecciones víricas**	3
Tos ferina	2
Tos	2
Fenilcetonuria	2
Dolor abdominal recurrente	2
Fiebre reumática	2
Obesidad	2
Parasitosis intestinal	2
Fiebre	2
Déficit de yodo	2
Neumonía	1
Hipercolesterolemia	1
Talasemia	1
Hemofilia A	1
Retraso del lenguaje	1
Salmonelosis	1
Piojos	1
Talla corta	1
Síndrome de Turner	1
Insuficiencia renal crónica	1
Reflujo gastroesofágico	1
....	

*Incluye 6 RS sobre otitis media, 2 adenoiditis, 1 rinosinusitis, 1 croup, 1 apnea obstructiva del sueño y 1 estridor postextubación; **incluye 1 RS sobre varicela, 1 sarampión y 1 gripe.

En el resto de las áreas temáticas pediátricas los únicos *clusters* identificados son los relacionados con las RS sobre prevención de caries dental (V.C.C. Marinho, J.P.T. Higgins, A. Sheiham y S. Logan) y sobre infección por VIH (P. Brocklehurst).

DISCUSIÓN

La CC es una de las fuentes de información bibliográfica más importantes (en términos de validez científica, re-

levancia y aplicabilidad clínica), principalmente por medio de las RS almacenadas en la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Los GCR no se encuentran relacionados con las especialidades médicas sino por áreas específicas de interés, tal como se refleja en la denominación de los 50 GCR presentes en la actualidad (Tabla 3). Por tanto, no existe un GCR relacionado con la pediatría, sino que las RS relacionadas con nuestra especialidad pueden estar almacenadas en cualquiera de los distintos GCR.

De la revisión y análisis bibliométrico del Issue 2, 2004 de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, detectamos alguna RS relacionada con la pediatría y sus áreas específicas en 28 de los 50 GCR, con un total de 395 RS. Es decir, una de cada cinco RS publicadas actualmente en la CC se relacionan con patología en la edad pediátrica.

Apreciamos una correspondencia importante entre los GCR más productivos (a nivel global) y aquellos que publican más RS relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas. Destacamos que se engloban en la edad pediátrica el 100% de las RS publicadas en *Cochrane Neonatal Group* (171 RS), el 91% de las RS publicadas en *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorder Group* (41), el 30% de las RS publicadas en *Cochrane Airways Group* (41), el 47% de las RS publicadas *Cochrane Acute Respiratory Infections Group* (21) y el 35% de las RS publicadas en *Cochrane Infectious Disease Group* (19).

Respecto a los temas más estudiados en las RS pediátricas, destacamos el área temática de la peri-neonatología, cuyo análisis bibliométrico ya hemos realizado en estudios previos⁽¹²⁻¹⁵⁾. Tras el análisis bibliométrico de las áreas temáticas de estudio del GCR de la *Cochrane Neonatal Group* (desde el punto de vista cuantitativo 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 cardiovascular, neurológico e infeccioso). Las áreas de interés de la CC neonatal se corresponden con el tema de mayor preocupación del neonatólogo: disminuir la morbi-mortalidad a corto y medio plazos de los prematuros de mayor riesgo (< 1.500 gramos)^(12,13).

Se constata una importante variabilidad en el número de ensayos clínicos y paciente incluidos, lo que justifica la diferente calidad de las RS: se han publicado RS que no encontraron ningún ensayo clínico, frente a otras RS que incluían ≥ 10 ensayos clínicos y/o ≥ 1.000 pacientes. En base a estos aspectos bibliométricos básicos, en la CC Neonatal se pueden diferenciar RS de “baja” y de “alta” consistencia científica⁽¹²⁾. Esta diferente “calidad” intrínseca de las RS es lo que plantea la posibilidad de revisar las RS (*reviewing the reviews*)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Aunque se ha demostrado que las RS de la CC tienen mayor calidad metodológica que las RS

publicadas en revistas biomédicas⁽¹⁹⁾, éstas no están libres de limitaciones, tal como demostraron Olsen O, et al.⁽²⁰⁾: más de una cuarta parte de las 53 RS de la CC revisadas en 1998 presentaban algún problema mayor, principalmente respecto al sesgo en las conclusiones, problemas metodológicos y problemas estilísticos.

Casi la mitad de las RS de la CC neonatal de nuestro estudio, como ya hemos demostrado previamente^(12,13), carecían de evidencia científica para llegar a una conclusión (favorable o desfavorable) respecto a las intervenciones terapéuticas analizadas. Y es que, pese a la solidez de la metodología utilizada, las conclusiones de las RS dependerán siempre de los ensayos clínicos disponibles.

En general se aprecia un alto grado de conformidad en las RS con los estándares metodológicos de la CC, lo que se puede atribuir al seguimiento de las normas del *Cochrane Reviewer's Handbook* y al riguroso proceso de revisión a que son sometidos los protocolos y revisiones. 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.

Respecto a las áreas temáticas pediátricas (excluidas el área neonatal) destaca que el tema más estudiado es el asma infantil, principalmente en relación con las distintas modalidades de tratamiento y prevención (beta-2 adrenérgicos, anticolinérgicos, corticosteroides, antileucotrienos, etc.). Es bien conocido que la CC no es la única fuentes de RS, pero en el caso del asma sí se ha demostrado que el rigor y la calidad de las mismas son superiores a los de las RS publicadas exclusivamente en revistas biomédicas⁽¹⁹⁾. Otras áreas de estudio prevalentes son la fibrosis quística y la epilepsia, posiblemente debido a la presencia de dos GCR relacionados específicamente con estas patologías (*Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorder Group* y *Cochrane Epilepsy Group*).

Es importante destacar las áreas temáticas de especial interés en pediatría, como un recurso para mejorar la toma de decisiones en la práctica clínica. En la actualidad estas áreas más estudiadas en la infancia son la patología del recién nacido, el asma y la fibrosis quística. Detectamos escaso número de RS en ámbitos muy prevalentes en la práctica pediátrica (infección de orina, gastroenteritis, neumonía, meningitis, bronquiolitis, cefalea, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, etc.), lo que puede ser un punto de partida a lo hora de plantear futuros protocolos de estudio.

Respecto al tipo de estudio de las RS, el interés actual de la CC se centra en intervenciones terapéuticas y/o preventivas, dado que apenas encontramos RS sobre diagnóstico, pronóstico, efectos adversos, etc. Es patente que el mayor interés de la MBE se ha centrado en los aspectos que versan sobre el tratamiento de las distintas patologías,

pero cabe recordar que un correcto diagnóstico es el paso previo para realizar un correcto tratamiento, de ahí la interrelación entre ambos campos, y el actual interés y reto de la CC para promover la realización de RS sobre pruebas diagnósticas.

Es posible identificar *clusters* de investigadores orientados a la realización de RS específicas sobre un tema, lo que se aprecia principalmente en el área temática de peri-neonatalogía, por ser la más prolífica, y dentro de ellas destacan las RS relacionadas con la patología respiratoria del recién nacido (surfactante, modalidades de asistencia respiratoria, apnea de la prematuridad, enfermedad pulmonar crónica, etc.)^(12,13).

Los indicadores bibliométricos obtenidos de las RS de la CC nos permiten apoyar su importancia como fuente de información secundaria en pediatría, pero nos orienta a la necesidad de realizar una mirada crítica (*reviewing the reviews*) en base a las diferencias cualitativas detectadas entre las diferentes RS publicadas, pues no todas tendrán el mismo valor a la hora de poder modificar nuestra práctica clínica^(16,17). Es decir, el hecho de que la CC publique RS no es garantía absoluta de calidad científica, y cada RS debe ser analizada de manera objetiva y sistemática de la misma forma que se establece para un artículo original⁽¹²⁾. Los cambios en el futuro inmediato incluyen la necesidad de elaborar RS sobre temas prevalentes en pediatría aún poco estudiados, así como implementar estudios diagnósticos (y no sólo de intervención terapéutica y/o preventiva).

Las RS recogidas en la CC constituyen, probablemente, la fuente bibliográfica más importante a la hora de reunir y sintetizar de forma exhaustiva toda la información existente acerca de un problema clínico concreto. La posibilidad de poder consultar gratuitamente *The Cochrane Library* desde el año 2003 en España, con la ventaja añadida de que una gran parte de sus RS están ya traducidas al castellano, la convierten en una fuente de información imprescindible, que es necesario conocer y utilizar.

De nuestro análisis bibliométrico se destaca la importancia cuantitativa de las RS relacionadas con la pediatría en la CC, principalmente en determinadas áreas de estudio (por ejemplo, neonatología, asma y fibrosis quística). Revisar la CC se antoja como una herramienta imprescindible a la hora de realizar una adecuada toma de decisiones en la práctica clínica en estas áreas de estudio, si bien se ha destacado que en la toma de decisión basadas en pruebas la evidencia procedente de la investigación no debe ser la única guía que determine la acción; por el contrario, los clínicos deben aplicar su experiencia en la valoración del problema del paciente y combinar la evidencia de la investigación con las preferencias de los pacientes o la escala de valores de los mismos antes de establecer la intervención⁽²¹⁾.

Desafortunadamente, todavía hay muchas preguntas clínicas para las cuales no existen buenas respuestas en las que

basar nuestra práctica clínica en pediatría. Es por eso muy importante dirigir esfuerzos en la elaboración de estudios originales que cubran todos los ámbitos (diagnóstico, tratamiento, pronóstico, etc.). Partiendo de ellos serán necesarios los trabajos de RS con la mejor calidad posible; en esta tarea la CC sigue perfilándose como una iniciativa primordial para un quehacer clínico basado en evidencias (o en pruebas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
2. 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.
3. González de Dios J. La medicina basada en la evidencia: ¿qué es?, ¿por qué?, ¿para qué? *Pediatr Integral* 1999; 3: 493-7.
4. Moyer VA, Elliott EJ. Evidence-based pediatrics: the future is now. *J Pediatr* 2000; 136: 282-4.
5. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (I): "infoxicación" e Internet. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 246-58.
6. 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.
7. Balaguer A, González de Dios J. Digiriendo la información científica. Excelencias y limitaciones de las revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Acta Pediatr Esp* 2004; 62: 4-10.
8. González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (II): la revisión sistemática. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 250-6.
9. González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (III): el metaanálisis. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 368-76.
10. López Arrieta JM, Qizilbash N. La medicina basada en pruebas: revisiones sistemáticas. *La Colaboración Cochrane. Med Clin (Barc)* 1996; 107: 581-5.
11. Balaguer A, González de Dios J, Bonfill X. La Colaboración Cochrane por fuera y por dentro. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 296-303.
12. 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.
13. González de Dios J. Áreas temáticas de estudio y grupos de investigación en la Colaboración Cochrane Neonatal. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 194-210.
14. González de Dios J. Toma de decisiones en Neurología neonatal a través de las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. *Rev Neurol (Barc)* 2005; 40: 453-9.
15. González de Dios J, Balaguer A. Toma de decisiones en cardiología neonatal a través de las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. *Acta Pediatr Esp* (en prensa).
16. Ezzo J, Bausell B, Moerman DE, Berman B, Hadhazy V. Reviewing the reviews. How strong is the evidence? How clear are the conclusions? *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17: 457-66.
17. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. Reviewing the reviewers: the quality of reporting in three secondary journals. *CMAJ* 2001; 164: 1573-6.
18. Davidoff F. Reports of reports: How good are secondary publications in medicine? *CMAJ* 2001; 164: 1580-1.
19. Jadad AR, Cook DJ, Jose A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses. A comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998; 280: 278-80.
20. Olsen O, Middleton P, Ezzo J, Gøtzsche PC, Hadhazy V. Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998. *BMJ* 2001; 323: 829-32.
21. 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.

La Colaboración Cochrane por fuera y por dentro

A. Balaguer Santamaría¹, J. González de Dios², X. Bonfill³

¹Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Universidad Rovira i Virgili. Tarragona.

²Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

³Centro Cochrane Iberoamericano. Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona

RESUMEN

La presencia de la Colaboración Cochrane (CC) entre las fuentes de información médica ha ido creciendo en los últimos años. Sin embargo, todavía hay mucho desconocimiento acerca de su naturaleza y fines.

El principal objetivo de la CC, ayudar a tomar decisiones bien informadas en materia de salud, se concreta en la preparación, mantenimiento y difusión de revisiones sistemáticas (RS) sobre los efectos de la atención sanitaria. A continuación efectuamos un análisis acerca de las RS y el metaanálisis: sus principales características, aportaciones y limitaciones.

Se describe la estructura organizativa de la CC: los grupos colaborativos de revisión, los centros a lo largo del mundo, ámbitos, grupos metodológicos, red de consumidores y grupo director. Se efectúa una descripción detallada de la biblioteca Cochrane y el estado actual de las bases de datos que contiene. Finalmente se aborda el impacto, repercusión y futuro de la CC, los retos y mejoras que el futuro inmediato probablemente traerá.

Palabras Clave: Colaboración Cochrane; Revisiones sistemáticas; Grupos Colaboradores de Revisión; Medicina basada en la evidencia.

ABSTRACT

The presence of the Cochrane Collaboration (CC) has been increasing in recent years among the sources of medical information. But there is a lot of ignorance about its nature and its purposes.

Correspondencia: J.A. Balaguer Santamaría.
Avda. Lluís Companys 12-B, 1-1.
43005 Tarragona.

e-mail: albert.balaguer@urv.net.

Recibido: Junio 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(4):296-303

The main purpose of the CC - to help people make well-informed decisions about health care- is implemented by preparing, maintaining and promoting the accessibility of Systematic Reviews (SR) of the effects of healthcare interventions. Here we analyse the main features of SR and meta-analysis, their contributions and limitations.

The structure and organization of the CC are described: Collaborative Review Groups, Centers all over the world, Fields, Methods groups, Consumer Network, and The Steering Group. A detailed description of the Cochrane library and of the current situation of the data base stored in it is done. Finally the impact, repercussion and future of the CC are considered, and also the challenges and improvements that the near future will probably bring.

Key Words: Cochrane Collaboration; Systematic reviews; Collaborative Review Groups; Evidence-based medicine.

Con frecuencia oímos hablar de la Colaboración Cochrane (CC) en relación con la MBE o con las síntesis de estudios clínicos. Pero, ¿qué es exactamente?, ¿cuáles son sus fines?, ¿quiénes la integran?, ¿cuál es el origen de su peculiar nombre?, ¿qué es el metaanálisis y qué tiene que ver con la CC?

En este artículo vamos a intentar responder a estas y otras preguntas con una perspectiva amplia. Información complementaria puede encontrarse en la web del Centro Iberoamericano (<http://www.cochrane.es>) y también en la web general de la CC (<http://www.cochrane.org>)

NATURALEZA Y PRINCIPIOS DE LA COLABORACIÓN COCHRANE

La CC se autodefine como una organización internacional, independiente y sin ánimo de lucro, cuya misión es ayudar en la toma de decisiones en materia de salud proveyendo la mejor información disponible. Su principal ob-

jetivo se concreta en la preparación, mantenimiento y difusión de revisiones rigurosas sobre los efectos de la atención sanitaria. En esencia, pues, la CC se propone sintetizar y difundir información fiable en materia de salud.

Sin embargo, la CC no efectúa esa labor de manera centralizada. No opera como un instituto especializado en ello, sino como una red de profesionales sanitarios (y también de pacientes y ciudadanos) de todo el mundo interesados en revisar críticamente la base empírica que sustenta las actuaciones clínicas y sanitarias. Así, cada RS está elaborada por las personas implicadas, conocedoras e interesadas por un tema particular⁽¹⁾.

Se trata en realidad de un proyecto de gran envergadura que, a pesar de todas sus limitaciones, algún autor ha llegado a comparar al proyecto genoma⁽²⁾. De hecho, como en el citado proyecto, también aquí es necesaria la colaboración internacional de personas de muy diferente formación; y su extenso ámbito y necesidad no hacen más que crecer si tenemos en cuenta el incremento exponencial de la información biomédica.

Entre la declaración de los principios que guían su actuación, la CC establece los siguientes: edificar sobre el entusiasmo individual, fomento de la colaboración, evitar los sesgos y la duplicación de esfuerzos, asegurar la puesta al día y dar el máximo acceso a su información. En los documentos más actuales emitidos por su equipo directivo, la CC expresa además su interés por dirigir sus esfuerzos por los temas que importan a la gente, por mantener e incrementar la calidad de sus informes, aceptando e incorporando críticas, y por asegurar la continuidad de sus objetivos.

Todo el trabajo y la información recopilada y sintetizada por la CC se plasma en la Biblioteca Cochrane (*Cochrane Library* o CL), actualmente disponible en Internet a texto completo.

UN POCO DE HISTORIA

La CC lleva el nombre de un médico inglés, Archie Cochrane (1909-1988) que, de algún modo, inspiró la idea, a pesar de que no la llegó a verla realizada. En 1972 publicó "*Effectiveness and Efficiency*"⁽³⁾, y planteó con agudeza la necesidad de recopilar y revisar críticamente los ECC para que las decisiones médicas se fundamentaran en pruebas empíricas fiables.

El nacimiento de la CC tiene mucho que ver con la pediatría, más concretamente con la perinatología⁽⁴⁾. El precedente inmediato a su constitución formal fue la publicación, en 1987, de "*Effective Care in Pregnancy and Childbirth*" (Oxford: Oxford University Press). Este libro, editado por Iain Chalmers, Murray Enkin y Marc Keirse, constituía un conjunto de revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos de temática perinatólogica. En su prólogo, Archie Cochrane consideraba esta publicación como un ini-

cio histórico en la evaluación de los servicios sanitarios, sugiriendo a otros especialistas utilizar la metodología empleada por estos autores.

El desarrollo y expansión de la CC coincidió en el tiempo con el avance y explosión de Internet, de tal manera que sus bases de datos, inicialmente publicadas en CD, empezaron a estar disponibles a través de Internet a partir de 1998. Este paso supuso un hito importante pues, no sólo facilitaba el acceso potencial a mucha más gente (en estos primeros momentos, previo pago), sino que, sobre todo, facilitaba la interactividad de los revisores con autores de estudios, lectores, etc. Más tarde, la posibilidad de acceso gratuito a diferentes países tras acuerdos institucionales ha facilitado aún más la expansión de esta información.

En nuestro ámbito geográfico la CC ha cobrado nuevo relieve desde que, en 2003, un acuerdo con el Ministerio de Sanidad español hizo que pudiéramos disponer gratuitamente de todo su contenido vía Internet. La colaboración de la industria farmacéutica permitió además obtener los recursos para su traducción al castellano. Este proyecto está siendo coordinado desde el Centro Iberoamericano de la CC que, en la actualidad, tiene su sede en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona). Su trascendencia internacional no es fácil de calcular, pero abre una puerta muy importante a todo el ámbito iberoamericano.

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS. SU RELACIÓN CON LA COLABORACIÓN COCHRANE

La principal información que la CC elabora y disemina son síntesis estructuradas de estudios que se han popularizado con el nombre de revisiones sistemáticas (RS). Las RS se han definido como síntesis de la evidencia científica existente para responder una pregunta determinada. Para ello utiliza métodos específicos y sistemáticos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación primaria y para extraer y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión. El resultado final consiste básicamente en resúmenes bibliográficos, generalmente efectuados por más de una persona, siguiendo unos pasos explícitos definidos previamente^(5,6). Las RS efectuadas según el método de la CC se realizan generalmente sobre ensayos clínicos controlados (ECC), siguen un proceso de "*peer review*" bajo la supervisión de un equipo editorial (coordinador y varios editores), conforme a un protocolo consensuado previamente y publicado en la propia CL. En el protocolo se especifican las estrategias de búsqueda bibliográfica, cómo se hará la selección de estudios, cómo se evaluarán para determinar su validez, etc. En definitiva, se trata de que este proceso sea exhaustivo, riguroso y lo más objetivo posible y, por tanto, reproducible (es decir, de ser efectuado por otros autores, éstos idealmente obtendrían resultados equivalentes). Efectuadas según estos estándares de calidad exigentes, las RS han sido considera-

das una de las mejores fuentes de “evidencia” científica disponible⁽⁷⁾.

En ocasiones las RS permiten la extracción de conclusiones no sólo cualitativas sino cuantitativas. En estos casos se habla de metaanálisis (MA). El MA aplica procedimientos estadísticos que hacen posible la agrupación de resultados y la obtención de estimaciones numéricas globales⁽⁸⁻¹⁰⁾. Hay que tener en cuenta que el MA sólo se aplica cuando los estudios incluidos ofrecen resultados numéricos que clínica y estadísticamente tienen sentido combinados, porque manejan conceptos homogéneos⁽¹¹⁾.

UTILIZAR, INTERPRETAR, JUZGAR LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS: VIRTUDES Y LIMITACIONES

A pesar de ser una excelente fuente de información las RS tienen, lógicamente, limitaciones que son consecuencia de su propia naturaleza. Se trata de síntesis de estudios que no son modificables; por lo tanto, si los originales son escasos o de baja calidad, la RS únicamente podrá constatar este hecho. Aun en este caso, la utilidad de las RS como orientadora de nuevas investigaciones es muy importante⁽⁵⁾.

Las RS idealmente deberían elaborarse con la información procedente de todos los estudios de calidad efectuados sobre el tema en cuestión. El problema es que esta tarea resulta casi imposible debido al conocido “sesgo de publicación”⁽¹²⁾. Este sesgo traduce la mayor o menor probabilidad que tienen los estudios de ser publicados por razones distintas de su calidad. Un factor que influye notablemente sobre la publicación de los estudios es su conclusión con resultados positivos⁽¹³⁾; esto es, aquellos estudios con resultados estadísticamente significativos y a favor de las nuevas intervenciones serán publicados más fácilmente que sus opuestos. Pero, además, otras características como el tamaño muestral, lengua, autores y fuentes de financiación, influyen también de forma decisiva en su difusión⁽¹⁴⁾. El sesgo de publicación induce a sobreestimar los efectos positivos de las nuevas intervenciones, y puede afectar a las conclusiones de las RS (aunque su efecto es muy superior en las revisiones de autor). La CC trata de minimizar este problema procurando efectuar una búsqueda exhaustiva (“manual”) de estudios no publicados y de aquellos publicados en revistas de difícil acceso; además, mediante técnicas estadísticas, puede detectar la posible presencia de tal sesgo e informar de ello^(13,15).

Otra de sus limitaciones procede de la heterogeneidad de los estudios incluidos. Como las RS reúnen trabajos efectuados por diferentes equipos y en lugares distintos, necesariamente diferirán en algunos aspectos de los tres elementos que definen esencialmente un estudio clínico: población, intervención y resultados medidos. Esta heterogeneidad, que puede verse como limitación (y realmente lo es, en cuanto a la precisión de las conclusiones extraíbles

y a la posibilidad de informar sobre mecanismos de actuación de determinadas intervenciones), tiene como contrapartida la virtud de admitir inferencias más amplias, es decir, la posibilidad de extender sus conclusiones a más situaciones que las estrictamente definidas por determinados estudios originales^(16,17).

Algunas de las objeciones que ha recibido el MA son fruto más bien de un exceso de confianza en sus posibilidades o de una incorrecta interpretación de su propia naturaleza. Por ejemplo, se ha achacado a estos estudios que, con frecuencia, emiten conclusiones que parecen pobres o desalentadoras, pues a veces no pueden sino concluir que no hay pruebas suficientes que permitan recomendar determinada intervención. Sin embargo, es lógico que las RS no puedan proporcionar unas conclusiones que vayan mucho más allá de los estudios originales que manejan^(18,19). Tales conclusiones únicamente ponen de manifiesto las deficiencias de la investigación clínica. Y, en cualquier caso, descubrir la escasez de estudios o los errores metodológicos que subyacen en los trabajos originales permiten efectuar recomendaciones para futuras investigaciones y aportan a los clínicos una información rigurosa sobre la que tomar sus decisiones.

En todo caso, es importante familiarizarse con las RS, los MA y saberlos interpretar y enjuiciar adecuadamente^(1,20). Una buena guía para su evaluación crítica es la propuesta por el grupo CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*, o programa de habilidades en lectura crítica). En nuestro entorno el grupo CASP español (CASPe), ofrece en su página web herramientas muy útiles con esta finalidad (<http://www.redcaspe.org>).

ESTRUCTURA ORGANIZATIVA Y ESTADO ACTUAL DE LA COLABORACIÓN COCHRANE

La CC opera como una organización democrática, con un grupo director que es elegido y renovado periódicamente. Una visión sumada de su estructura organizativa se ofrece en la figura 1. A continuación repasamos sus elementos más significativos.

a. *Grupos Colaborativos de Revisión (GCR)*. Un elemento fundamental de su organización radica en el establecimiento de grupos de interés (*Collaborative Review Groups* o Grupos Colaborativos de Revisión). Éstos no coinciden necesariamente con las especialidades médicas tradicionales, sino que están dirigidos a problemas o conjuntos de patologías específicas. En los diferentes GCR colaboran profesionales de distintas disciplinas interesados por revisar un determinado conjunto de problemas de salud. Cada uno de ellos escoge periódicamente un comité editorial que actúa como “*peer review*” de las RS que se elaboran. Este comité no sólo juzga, sino que apoya y ayuda en la elaboración, trata de evitar solapamientos y favorece el establecimiento de vínculos entre revisores de distintas áreas geográficas para potenciar su cooperación.

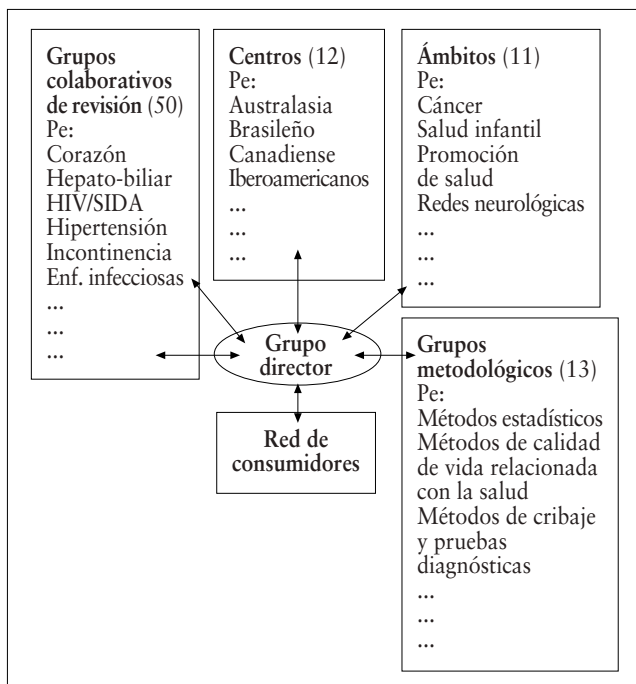


FIGURA 1. Esquema de la estructura organizativa de la CC.

Los grupos son actualmente 50 (CL núm 2-2005). Aunque ninguno de ellos recibe el nombre de pediátrico, varios están muy relacionados con la infancia. Así, hay un GCR neonatológico y otros grupos que, por su propia naturaleza, abordan gran número de problemas de nuestra especialidad (por ejemplo, los denominados “Fibrosis quística y enfermedades genéticas”, “Vías aéreas”, “Desarrollo, psicossocial y problemas de aprendizaje”, “Enfermedades infecciosas” o “Embarazo y parto”); por último, con mucha frecuencia, algunas revisiones desarrolladas por otros GCR dedican subapartados a la población pediátrica.

En la actualidad (CL núm 2-2005), los GCR que cuentan con más revisiones están relacionados con la peri-neonología, concretamente el de embarazo y parto (con 273 RS y 76 protocolos) y el GC neonatal (con 198 RS y 61 protocolos).

b. *Centros de la CC.* Para dinamizar y extender las actividades de la CC se han constituido una serie de centros que cubren diferentes áreas geográficas y culturales. A fecha de hoy, son doce los centros activos (Tabla 1). En nuestro entorno, el Centro Cochrane Iberoamericano se constituyó en 2000 como ampliación de las funciones del *Spanish Cochrane Centre*, que había nacido en 1997^(21,22). Actualmente tiene su sede en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y opera bajo la dirección de X Bonfill. Una de sus tareas prioritarias es, además de la difusión de información, el apoyo metodológico a los potenciales revisores y a grupos de clínicos o de investigadores. Procura entrenamiento y formación de revisores y da soporte a dos grupos de re-

TABLA 1. Centros de la Colaboración Cochrane

1. Alemán
2. Australiano
3. Brasileño
4. Canadiense
5. Chino
6. Holandés
7. Iberoamericano
8. Italiano
9. Nórdico
10. Sudafricano
11. Reino Unido
12. Estados Unidos de América

Centros de la Colaboración Cochrane (actualizado en The Cochrane Library, número 2 de 2005).

visiones coordinados en su área de influencia (*Lung Cancer Group*, y el *Movement Disorders Group*). Actúa también como coordinador en tareas de traducción de material de la CC y, sobre todo, de la edición en castellano de la *Cochrane Library (Cochrane Library Plus)* y la búsqueda manual en revistas científicas.

c. *Ámbitos (fields) de la CC.* Con el fin de organizar la información, facilitar la coordinación entre grupos y promover la investigación en ótras áreas amplias, están definidos los llamados ámbitos (*fields*) de actuación. En la actualidad son diez y cada uno de ellos mantiene una web activa (Tabla 2).

d. *Grupos metodológicos de la CC.* La síntesis rigurosa de la información sanitaria es siempre un reto. La CC entiende que la metodología de las RS no es un proceso completamente resuelto. Para ello se han establecido grupos de trabajo implicados en diversos aspectos metodológicos, desde la estadística al tratamiento de los sesgos, pasando por la síntesis de estudios diagnósticos, etc. (Tabla 3).

e. *Red de consumidores.* La CC cuenta con una “red de consumidores” en cuidados de salud. A través de ella trata de animar a cualquier usuario de la sanidad a expresar sus opiniones, necesidades y preocupaciones. Un miembro representante de esta red forma parte del grupo director de la CC. Con ello se pretende contribuir a que el desarrollo de las RS se haga con un enfoque centrado en el paciente. Actualmente tiene miembros de 50 países y cuenta con un grupo coordinador internacional que trabaja básicamente vía Internet⁽²³⁾.

LA BIBLIOTECA COCHRANE (COCHRANE LIBRARY O CL)

Éste es el conjunto de bases de datos que agrupa, tanto las principales fuentes, como el producto de la investigación de la CC. Dispone de una web en Internet que, de hecho es el elemento más interesante de la CC, donde se materia-

TABLA 2. Ámbitos (*fields*) de la Colaboración Cochrane

1. Ámbito de cuidados de salud a los ancianos
2. Ámbito de promoción de salud
3. Ámbito de rehabilitación y terapias relacionadas
4. Ámbito de salud de los niños y jóvenes
5. Ámbito de vacunas
6. Ámbito en atención primaria de salud
7. Ámbito en medicina complementaria
8. Red de cáncer
9. Red neurológica
10. Ámbito de salud ocupacional
11. Ámbito de emergencias y atención prehospitalaria

Ámbitos de estudio de la Colaboración Cochrane (actualizado en The Cochrane Library, número 2 de 2005).

liza su labor y donde podemos tomar contacto y tener acceso a toda su información.

He aquí un pequeño resumen de los contenidos de las principales bases incluidas (Tabla 4).

a. La Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*, CDSR). Ésta es la base principal de la biblioteca. Contiene el texto completo de las RS preparadas por los grupos colaborativos (GCR) de la CC. Se actualiza trimestralmente y tiene dos secciones: revisiones completas y protocolos. Estos últimos explican la metodología completa acordada *a priori* para la elaboración de las RS que están en fase de preparación.

Para hacernos una idea de su evolución, tengamos en cuenta que, en su inicio en 1995, la CDSR incluía 65 RS y 53 protocolos, en 1999 había crecido a 923 y 827, respectivamente y el número 1/2005 contenía 2.249 RS y 1.539 protocolos.

b. *Other Published Reviews*. Se incluyen aquí resúmenes estructurados de RS de cualquier otra procedencia.

c. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). CENTRAL es actualmente la mayor base de datos de referencias y resúmenes de ECC del mundo. La segunda edición de 2005 contenía casi medio millón de ellos (concretamente 446.156). Una de sus funciones primordiales es facilitar a los autores de RS la identificación del máximo número de ECC incluibles en sus estudios. Los registros que contiene, no sólo proceden de bases como Medline y Embase, sino de otras muchas bases menos accesibles y de la identificación manual que, voluntarios en todo el mundo, efectúan para la CC.

d. *The Cochrane Methodology Register* (CMR). Recoge resúmenes y referencias sobre cuestiones metodológicas de la revisión crítica y síntesis de estudios de atención sanitaria. Esta bibliografía está siendo continuamente actualizada y en la actualidad contiene más de 6.000 citas.

e. *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED). Éste es un registro de resúmenes de evaluaciones económicas

TABLA 3. Grupos metodológicos de la Colaboración Cochrane

1. Efectos de placebo
2. Métodos estadísticos
3. Calidad de vida relacionada con la salud
4. Cribaje y pruebas diagnósticas
5. Información de sesgos
6. Metaanálisis de datos de pacientes individuales
7. Metaanálisis prospectivo
8. Recuperación de información
9. Economía de la salud
10. Estudios empíricos
11. Informática
12. Métodos para la aplicabilidad y las recomendaciones
13. Estudios no-aleatorizados
14. Posible entrenamiento y apoyo
15. Posible investigación cualitativa
16. Posible seguridad de drogas

Grupos Metodológicos de la Colaboración Cochrane (actualizado en The Cochrane Library, número 2 de 2005).

de servicios sanitarios. Esta base de datos puede consultarse también en el *York Centre for Reviews & Dissemination* <http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm>

En este Centro, además de DARE, se publica también la *Health Technology Assessment Database*.

f. *Health Technology Assessment Database* (HTA). Esta base contiene información sobre evaluación de tecnología sanitaria. Recoge informes completos así como proyectos en fase de elaboración. Se mantiene al día con la colaboración de la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA). También puede consultarse en el *York Centre for Reviews & Dissemination*.

La versión de la CL en español (Biblioteca Cochrane Plus) contiene además otras bases:

- Los informes completos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Iberoamericanas.
- Los resúmenes de la web temática de la espalda de la Fundación Kovacs.
- Los artículos de la revista *Gestión Clínica y Sanitaria* de la Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud (iiss).
- La traducción realizada por "Los Bandoleros" de la revista *Bandolier del National Health Service* británico.
- El manual sobre la metodología de las revisiones.
- Un glosario de términos metodológicos.
- Otras informaciones de interés.

IMPACTO, REPERCUSIÓN Y FUTURO DE LA COLABORACIÓN COCHRANE

La CC nació, de algún modo, con el propósito principal de la objetividad: descubrir la realidad empírica que sus-

tenta las actuaciones sanitarias. Al mismo tiempo que este propósito se va demostrando esencial, el paso del tiempo, con el enorme crecimiento de la información biomédica, no hace sino subrayar otra función primordial: la de cribar y sintetizar la información biomédica.

Actualmente, como muchos nuevos fenómenos o ideas en la historia de la ciencia, su existencia, vista con la perspectiva de sus pocos años de vida, se nos antoja bien lógica, casi como una necesidad. Su papel promotor y difusor de la información médica es enorme a pesar de su corta historia. En la actualidad, es casi insólito asistir a una conferencia o sesión médica sin que oigamos las palabras “evidencia” o “Cochrane”, bien o mal tratadas. Su aparición o cita en artículos científicos es también enorme. A fecha de mayo 2005, el número de veces que la palabra “Cochrane” es utilizada, en este contexto, en la base de MEDLINE es de 5.779 (búsqueda efectuada con los términos: Cochrane AND [Library OR, Collaboration OR, Review OR, Meta-Analysis]). Sin embargo, sabemos muy bien que su impacto en la literatura científica es mucho mayor, aunque el hecho de no pertenecer hasta ahora (acaba de aprobarse) al índice bibliográfico de ISI hace que su “factor impacto” no sea público, y ni siquiera sea posible saber el número de veces que es citada su base de RS.

Una consideración a tener en cuenta es su excelente rendimiento económico, en relación a la importancia de la información que suministra (si pudiera calcularse en términos de costo-beneficio). Esto es más llamativo si comparamos su escaso costo de infraestructura con la enorme inversión que suponen los ECC. De hecho, la CC se mantiene esencialmente con el voluntarismo de sus colaboradores y las generalmente escasas contribuciones oficiales o de la industria⁽²⁴⁾.

Sin embargo, el proyecto de la CC tiene todavía muchos retos y mejoras que afrontar. Entre ellos podríamos destacar:

- **Extensión: materias estudiadas por las RS.** El número de temas abordados es escaso en relación al vastísimo campo de la salud. Se ha estimado que serían necesarias unas 10.000 revisiones para llegar a cubrir todas las intervenciones sanitarias que han sido investigadas mediante ECC; y éstas deberían ser actualizadas con una cadencia de cinco mil por año⁽²⁵⁾. En nuestro ámbito pediátrico, aunque aproximadamente una quinta parte de las RS publicadas en la CL están relacionadas con la pediatría, queda mucho terreno por explorar. En estos momentos, las RS permitirían una toma de decisiones basadas en pruebas en bastantes áreas temáticas de la neonatología (principalmente en la patología respiratoria) y en asma infantil. Sin embargo otros muchos aspectos importantes y prevalentes de la patología de infancia no cuentan con las necesarias RS⁽²⁶⁻²⁹⁾.

- **La puesta al día.** Los autores de las RS se comprometen a actualizarlas periódicamente y siempre que apa-

TABLA 4. Contenido general de la *Cochrane Library Plus*

Parte en español:

- La Base-Datos Cochrane-Revisiones Sistemáticas (2151)
- Revisiones completas (2150)
 - Títulos de protocolos (1)
- Registro-ensayos clínicos iberoamericanos (2996)
- Bandolera (310-310)
- Informes-gestión clínica y sanitaria (509)
- Agencias iberoamericanas-evaluación-tecnologías sanitarias (166)
- Kovacs (revisiones del dolor-espalda) (163)
- Acerca la Colaboración Cochrane (77)

Parte en inglés:

- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (435786)
- *The Cochrane Methodology Register* (CMR) (6370)
- *About the Cochrane Collaboration* (87)
- *Other published reviews* (3388)
- *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED) (15186)
- *Health Technology Assessment Database* (HTA) (4516)

Biblioteca Cochrane (actualizado en The Cochrane Library, número 1 de 2005).

rezca algún estudio que deba ser incluido. Teniendo en cuenta el carácter voluntario de ese trabajo, es fácil imaginar la dificultad de que este objetivo se lleve a cabo del modo más apropiado y con la celeridad que sería deseable.

- **Homogeneizar y mejorar la calidad.** Se estima que hay actualmente más de diez mil personas de 80 países contribuyendo de algún modo con la CC, y alrededor del 9% de los revisores ya proceden de nacionalidades de bajo o medio-bajo nivel de renta⁽³⁰⁾. Al lado de la gran potencialidad que esto supone, el peligro de disminuir el rigor y la calidad de su producción siempre estará presente⁽³¹⁾. De ahí la importancia de la adecuada formación de los revisores y la necesidad de mantener y mejorar el esfuerzo de los distintos equipos editoriales y del grupo director, para asegurar la homogeneidad y excelencia de las RS. Con todo, la información que la CC provee a través de las RS es considerada actualmente el *gold standard* de calidad en este ámbito^(32,33).

- **Viabilidad económica y conflicto de intereses.** Los revisores se comprometen a declarar cualquier ayuda económica recibida en relación con su revisión y, en cualquier caso, a no aceptar nada de entidades implicadas en los términos del estudio. La CC, aparentemente incontaminada por las presiones de la industria, se debate entre esta simple declaración de las ayudas recibidas, a un rechazo a cualquier aportación no oficial. En cualquier caso, teniendo en cuenta la importancia de que mantenga su independencia y su carácter riguroso y descentralizado, parece deseable que pudiera desarrollarse fundamentalmente mediante colaboraciones oficiales bien controladas.

– **La síntesis de otros tipos de estudios.** Aunque el MA puede aportar resultados cuantitativos de estudios de muy diversa índole⁽³⁴⁻³⁶⁾, hasta el momento la CC ha centrado su interés en la síntesis de ECC y está iniciando las revisiones sobre temas diagnósticos. El problema de los riesgos y efectos adversos atribuibles a las diferentes intervenciones sanitarias constituye otro campo que precisa atención creciente y que exigirá nuevas maneras de afrontar la síntesis de estudios clínicos.

– **Difusión, accesibilidad.** La CC tiene planteada la meta de hacer llegar su información más fácilmente y a más personas, tanto profesionales de la salud como otros usuarios. Eso exigirá mejorar su forma de presentarse, con especiales cuidados a su aspecto y sencillez de uso e interpretación⁽³⁷⁾.

Hay muchas facetas de la medicina que merecen la máxima objetividad empírica. En ellas el papel de la CC será probablemente creciente en los próximos años. La incorporación de esa información a la práctica no debe hacernos olvidar la importancia de otros aspectos primordiales en nuestro quehacer médico, como la atención a los valores del paciente y su familia, la consideración de su individualidad, el respeto a la persona y su dignidad, etc. En definitiva, la atención a estos y otros aspectos intangibles, como la importancia de la experiencia personal del médico, no debería ser incompatible con el interés por efectuar una medicina cada vez más fundamentada en información científica rigurosa.

BIBLIOGRAFÍA

- Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis? *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 129-49.
- Naylor CD. Grey zones of clinical practice: some limits of evidence-based medicine. *Lancet* 1995; 345: 840-2.
- Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust; 1972. (Reimpreso en 1989 en colaboración con BMJ).
- Chalmers I. The prehistory of the UK Cochrane Centre. En: Bosch X, editor. Back to the front. Barcelona; 2003.
- Chalmers I, Haynes RB. Reporting, updating, and correcting systematic reviews of the effects of health care. *BMJ* 1994; 309: 862-5.
- Balaguer Santamaría JA, González de Dios J. Digiriendo la información científica. Excelencias y limitaciones de las revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Acta Pediatr Esp* 2004; 62: 4-10.
- Cook DJ, Mulrow C, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126: 376-80.
- Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berck VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316: 450-5.
- L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-33.
- Fernández-Ballart JD, Vobecky J, Marti-Henneberg C. Meta-analysis: the synthesis and integration of the results of independent studies in medicine. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 382-7.
- Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *Clin Epidemiol* 1995; 48: 167-71.
- Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 207-16.
- Montori VM, Smieja M, Guyatt GH. Publication bias: a brief review for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1284-8.
- Delgado-Rodríguez M, Sillero-Arenas M. Sesgos en metaanálisis. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Suppl 1): 43-50.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-34.
- Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1995; 274: 1800-4.
- González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (III): el metaanálisis. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 368-76.
- Petticrew M. Why certain systematic reviews reach uncertain conclusions. *BMJ* 2003; 326: 756-8.
- Shannon S. Critical appraisal of systematic reviews. *Can Assoc Radiol J* 2002; 53: 195-8.
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272: 1367-71.
- Bonfill X, Etcheverry C, Martí J, Glutting JP, Urrutia G, Pladevall M. El desarrollo de la Colaboración Cochrane Española. *Med Clin (Barc)* 1999; 12 (Suppl 1): 17-20.
- Bonfill X. The development of The Cochrane Collaboration in Spain and Latin America. En: Bosch FX, editor. *Archie Cochrane: back to the front*. Barcelona: F. Xavier Bosch, Ricard Molas; 2003. p. 254-60.
- White PJ. Evidence-based medicine for consumers: a role for the Cochrane Collaboration. *J Med Libr Assoc* 2002; 90: 218-22.
- Clarke M. The Cochrane Collaboration: providing and obtaining the best evidence about the effects of health care. *Eval Health Prof* 2002; 25: 8-11.
- Mallet S, Clarke M. How many Cochrane reviews are needed to cover existing evidence on the effects of healthcare interventions? *Evidence Based Med* 2003; 8: 100-1.
- González de Dios J, Balaguer A. Revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane relacionadas con la pediatría y sus áreas específicas. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 288-95.
- González de Dios H. 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.
- González de Dios J. Áreas temáticas de estudio y grupos de investigación en la Colaboración Cochrane Neonatal. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 194-210.

29. González de Dios J. Toma de decisiones en Neurología neonatal a través de las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. *Rev Neurol (Barc)* 2005; 40: 453-9.
30. Grimshaw J. So what has the Cochrane Collaboration ever done for us? A report card on the first 10 years. *CMAJ* 2004; 171: 721-3.
31. Olsen O, Middleton P, Ezzo J, Gotzsche PC, Hadhazy V, Herxheimer A, et al. Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998. *BMJ* 2001; 323: 829-32.
32. Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998; 280: 278-80.
33. Shea B, Moher D, Graham I, Pham B, Tugwell P. A comparison of the quality of Cochrane reviews and systematic reviews published in paper-based journals. *Eval Health Prof* 2002; 25: 116-29.
34. Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994; 120: 667-76.
35. Mosteller F, Colditz GA. Understanding research synthesis (meta-analysis). *Annu Rev Public Health* 1996; 17: 1-23.
36. Walter SD, Irwig L, Glasziou PP. Meta-analysis of diagnostic tests with imperfect reference standards. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 943-51.
37. Green S, McDonald S. Cochrane Collaboration: more than systematic reviews? *Intern Med J* 2005; 35: 3-4.

Adenitis cervical por *Micobacterium scrofulaceum*

P. de la Calle, E. Sobrino, M.S. Maldonado

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

RESUMEN

La incidencia de adenitis cervical por micobacterias atípicas ha aumentado en los últimos años, especialmente por el complejo *Micobacterium avium-intracellulare* y *Micobacterium scrofulaceum*.

Presentamos dos casos clínicos de dos niñas con adenopatía submandibular unilateral de más de 2 semanas de evolución. En ambos casos se inició un ciclo antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico sin objetivarse mejoría. En su evolución ambas pacientes desarrollaron una adenitis cervical supurada. El hemograma, las serologías y la radiografía de tórax, no aportaron datos de interés. El Mantoux fue positivo; de 8 y 12 mm, respectivamente. En el estudio microbiológico de las adenitis se obtuvo tinción de ziehl-auramina positiva y en el cultivo de micobacterias crecieron colonias de *Micobacterium scrofulaceum*. Ambos casos recidivaron tras una cirugía parcial inicial. Finalmente se trataron mediante extirpación quirúrgica de todos los ganglios afectados, añadiendo en una de las pacientes tratamiento médico antibiótico.

Palabras Clave: Adenitis cervical; Micobacterias atípicas; *Micobacterium scrofulaceum*.

ABSTRACT

The incidence of cervical adenitis caused by atypical mycobacteria has increased in recent years, especially due to the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex and *Mycobacterium scrofulaceum*.

Correspondencia: Dr. P. de la Calle. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. 28034 Madrid.
e-mail: palomact@ya.com
Recibido: Mayo 2005

We present two clinical cases of two female children with unilateral submandibular adenopathy having more than 2 week's evolution. In both cases, an antibiotic cycle was initiated with amoxicillin-clavulanic acid without observing improvement. In their course, both patients developed suppurative cervical adenitis. The complete blood count, serologies and chest X-ray did not provide any data of interest. Mantoux was positive: from 8 and 12 mm respectively. Ziehl-auramine staining was positive in the microbiologic study of adenitis and *Mycobacterium scrofulaceum* colonies grew in mycobacteria culture. Both cases reoccurred after initial partial surgery. Finally, they were treated with surgical excision of all the lymph nodes involved, adding antibiotic medical treatment in one of the patients.

Key Words: Cervical adenitis; Atypical mycobacteria; *Mycobacterium scrofulaceum*.

INTRODUCCIÓN

La adenitis cervical unilateral es una patología muy frecuente en niños, generalmente secundaria a infecciones bacterianas por microorganismos como *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y anaerobios⁽¹⁾. En las últimas décadas está aumentando la incidencia de las adenitis producidas por micobacterias atípicas, especialmente por el complejo *Micobacterium avium-intracellulare* y, en segundo lugar, por *Micobacterium scrofulaceum*⁽²⁾.

Las micobacterias atípicas (también denominadas ambientales o no tuberculosas) son bacilos ácido alcohol resistentes no esporulados. Se dividen en cuatro grupos: fotocromógenos (*M. kansasii*, *M. marinum* y *M. simiae*), escotocromógenas (*M. scrofulaceum*, *M. szulgai* y *M. xenopi*), no fotocromógenas (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. malmoense* y *M. terrae*) y de crecimiento rápido (*M. fortuitum* y *M. chelonae*)⁽³⁾.



FIGURA 1. Imagen de la adenitis cervical pre-cirugía.

El mecanismo de transmisión no está claro aunque se cree que la transmisión persona a persona es rara. El mecanismo más aceptado consiste en la aerosolización de microorganismos del medio ambiente bien por vía respiratoria o por vía digestiva, ya que se han observado colonizando aguas estancadas y secreciones respiratorias de niños sanos^(3,4).

Suelen producir adenopatías grandes, induradas, unilaterales, de curso subagudo o crónico, sin asociar afectación de otros órganos o sistemas. El 50% llegan a fluctuar y un 10% drenan espontáneamente y forman sinus. Su progresión en ausencia de tratamiento es a la fistulización y formación de cicatrices hipertróficas calcificadas⁽⁴⁾.

Presentamos 2 casos clínicos que acudieron por primera vez a nuestro centro hospitalario en el curso de 3 meses.

CASO CLÍNICO 1

Niña de 23 meses de edad, inmunocompetente, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude al servicio de urgencias por tumoración submandibular del lado derecho de doce días de evolución. A su llegada a urgencias se encontraba en tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico desde hacía seis días sin haber objetivado mejoría. A los seis días de apreciar la tumoración presentó un cuadro febril de hasta 38° C de cuarenta y ocho horas de evolución. En el momento de la consulta se encontraba asintomática. No refería factor etiológico local, contacto con animales ni contacto tuberculoso.

En la exploración física se observó una adenopatía submentoniana de 2-3 cm, no adherida a planos profundos, dura y sin signos inflamatorios, junto con microadenopatías laterocervicales y submandibulares ipsilaterales.

Se realizó hemograma con VSG, serología para virus de Epstein-Bar, citomegalovirus, rubéola, toxoplasma y *Bruceella*, y radiografía de tórax sin hallazgos relevantes. Man-

toux de 8 mm. Se efectuó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) con tinción de ziehl-auramina positiva.

Ante la sospecha de adenitis cervical por micobacteria y la posibilidad de tratarse de *Micobacterium tuberculosis* se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina y piracinamida.

Cuatro días después apareció fiebre y exantema por lo que se suspendió el tratamiento antibiótico, desapareciendo la clínica. En ese momento la adenopatía se encontraba eritematosa y fluctuante, y había aparecido una nueva adenopatía preauricular que también presentaba ligero eritema (Fig. 1). Se decidió ingreso y durante el mismo se obtuvo el resultado del cultivo de micobacterias del líquido obtenido mediante la PAAF, siendo positivo para *Micobacterium scrofulaceum*. Se decidió la extirpación quirúrgica de ambas adenopatías.

Catorce días después (día +34) acudió de nuevo a urgencias por adenopatía submandibular de 2 cm sobre cicatriz previa con eritema, calor local y supuración, adenopatía preauricular contralateral de 1,5 cm y múltiples adenopatías laterocervicales menores de 1 cm sin signos inflamatorios. Se realizó resonancia nuclear magnética que informó de voluminosas adenopatías en espacios vasculares y espinales con desplazamiento de la glándula submaxilar y paquete vascular. Se decidió cirugía programada junto con tratamiento médico con claritromicina, etambutol durante 4 meses. La niña se encuentra asintomática en el momento actual.

CASO CLÍNICO 2

Niña de 3 años de edad, inmunocompetente, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acudió al servicio de urgencias por tumoración laterocervical del lado izquierdo de 3 semanas de evolución, eritematosa desde hacía 24 horas, sin otra clínica asociada. Había finalizado un ciclo antibiótico de 10 días con amoxicilina-ácido clavulánico sin objetivar mejoría.

A la exploración física se apreció una adenopatía submandibular de 2 x 3 cm, con signos inflamatorios y fluctuante, siendo normal el resto de la exploración.

Previamente se había realizado hemograma con VSG, serología para virus de Epstein-Bar y citomegalovirus y radiografía de tórax sin datos alterados. Mantoux de 12 cm.

Se realizó drenaje quirúrgico de la adenitis. En el estudio del material drenado se obtuvieron los siguientes resultados: tinción ziehl-auramina positiva, anatomía patológica compatible con linfadenitis granulomatosa necrotizante y cultivo en medio de micobacterias positivo para *Micobacterium scrofulaceum*.

Un mes después acudió de nuevo al servicio de urgencias por una nueva adenopatía cervical del lado izquierdo de 1 x 1,5 cm. Se realizó tomografía axial computarizada, que no observó otras adenopatías por lo que se realizó cirugía programada de la misma sin añadir tratamiento médico.

TABLA 1. Diagnóstico diferencial de la adenitis cervical

	Adenitis bacteriana	Adenitis por <i>Micobacterium tuberculosis</i>	Adenitis por micobacterias atípicas
Curso	Agudo (< 2 semanas)	Subagudo o crónico	Subagudo o crónico
Edad	1-4 años	Todas las edades	1-4 años
Localización	Unilateral	Bilateral; más frecuente cadena cervical anterior	Unilateral; más frecuente ganglios submandibulares
Clínica	Fiebre	Síntomas sistémicos	Asintomático
Rx de tórax	Normal	Alterada en el 28-70% de los casos	Normal
Mantoux	Negativo	> 15 mm	< 15 mm o negativo

En un control posterior a los cuatro meses se observó una fístula en la cicatriz de la adenopatía drenada. En el momento actual se encuentra en espera de resolución espontánea o tratamiento quirúrgico.

DISCUSIÓN-CONCLUSIONES

Las adenitis cervicales por micobacterias atípicas se deben sospechar ante adenopatías unilaterales de más de dos semanas de evolución que no responden a tratamiento antibiótico empírico convencional. Son más frecuentes en niños inmunocompetentes entre 1 y 5 años de edad, con mayor prevalencia en el sexo femenino⁽⁵⁾.

El diagnóstico diferencial queda resumido en la tabla 1.

El diagnóstico definitivo lo aporta el cultivo en medios adecuados pero es un método lento. Nos puede orientar hacia dicho diagnóstico un Mantoux positivo menor de 15 mm, tinción ziehl-aurmana positiva y linfadenitis granulomatosa necrotizante o microabscesos en el resultado anatomopatológico.

Cuando se sospecha una adenitis cervical por micobacterias atípicas se debe realizar preferentemente una biopsia, ya que la punción-aspiración con aguja fina, al recoger una muestra más pequeña, tiene una tasa mayor de falsos negativos.

El tratamiento de elección es la cirugía precoz (antes del 1^{er} mes) para evitar el drenaje espontáneo. La excisión mediante drenaje facilita la cronificación y fistulización, por lo que debe plantearse la cirugía de la adenopatía ante la sospecha diagnóstica, previo a conocer la etiología de la misma. La cirugía debe extirpar el total de los ganglios afectados^(2,7,8).

El tratamiento médico exclusivo no consigue la curación, evolucionando a la formación de cicatrices hipertróficas calcificadas⁽⁹⁾.

No existe un consenso sobre cuándo añadir tratamiento médico, sobre los antibióticos a utilizar, ni sobre la duración del mismo. Parece demostrado que el tratamiento más adecuado siempre debe incluir un macrólido, y que éste no debe usarse aisladamente. En consecuencia, el tratamiento antibiótico más frecuentemente utilizado consiste en

el uso de claritromicina asociada a 1 ó 2 de los siguientes antibióticos: rifabutina o rifampicina, etambutol, quinolonas y aminoglucósidos. El período de duración oscila entre 4 y 12 meses. El tratamiento médico se debe añadir cuando existen frecuentes recidivas o la extirpación quirúrgica del total de las adenopatías no es posible^(2,8,9).

Las adenitis cervicales por micobacterias atípicas, a pesar de ser un diagnóstico poco habitual, deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de adenopatías cervicales en niños, debido al aumento de su incidencia en las últimas décadas, suponiendo la 3^a causa de adenitis cervical infecciosa, después de las adenitis víricas y bacterianas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cottichia JM, Getnick GS, Yun RD, et al. Age-, site-, and time-specific differences in pediatric deep neck abscesses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 201-7.
2. De Juan Martín F, Marín Bravo MC, Bouthelier Moreno M, et al. Infección por micobacterias no tuberculosas en inmunocompetentes. An Esp Pediatr 2002; 56: 357-9.
3. Caminero Luna JA. Micobacterias atípicas. BSC Can Ped 2001; 25: 237-47.
4. Fortún J, Gómez Mampaso E. Tumoración cervical en niña de 2 años. Rev Clin Esp 1996; 96: 331-2.
5. Evans MJ, Smith NM, Thornton CM, et al. Atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood—a clinicopathological study of 17 cases. J Clin Pathol 1998; 51: 925-7.
6. García FS, Atienza MP, Calvo J. Cervical lymphadenitis caused by non-tuberculous mycobacteria. A case report. Acta Otorrinolaringol Esp 1997; 48: 595-8.
7. Makheni S, Postlethwaite KR, Renny NM, et al. Atypical cervico-facial mycobacterial infections in childhood. Br J Oral Maxillofac Surg 1998; 36: 119-22.
8. Dunne AA, Kim-Berger HS, Zimmerman S, et al. Atypical mycobacterial tuberculosis—a diagnostic and therapeutic dilemma. Case reports and review of the literature. Otolaryngol Pol 2003; 57: 17-23.
9. Sanz FJ, Ramos JT, Giangaspro E, et al. Utilidad de antibioterapia asociada a cirugía en el tratamiento de adenopatías por micobacterias no tuberculosas. An Esp Pediatr 2005; 62: 280-5.

Crisis parciales secundariamente generalizadas en gemelos monocoriales

R. Rodríguez Díaz, B. Bueso Mora, A. Cayuela Mate, J.M. Jiménez Bustos

Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Guadalajara

RESUMEN

La epilepsia es una patología con una base etiopatogénica fundamentalmente genética que se ha intentado demostrar a lo largo de los últimos cien años. En artículos publicados en la bibliografía más reciente se hace hincapié, tanto en intentar demostrar que la herencia genética soporta el peso fundamental de la enfermedad⁽²⁻⁵⁾, como en sugerir de manera reiterada que los factores medioambientales y factores genéticos posteriores a la fertilización son los responsables de las diferentes variantes clínicas de esta patología⁽⁶⁻⁹⁾.

Presentamos el caso de dos hermanos gemelos monocoriales, los cuales presentaron, a los seis y siete años de edad, respectivamente, cuadros repetidos de crisis parciales en miembros inferiores que, a lo largo del tiempo, evolucionaron en ambos pacientes hacia crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas.

Con este nuevo caso clínico de epilepsia en gemelos y sus peculiaridades, tanto clínicas como de respuesta al tratamiento, volvemos a cuestionar la etiopatogenia de la epilepsia y su utilidad en la práctica médica en cuanto al inicio del tratamiento antiepiléptico en el caso de 2 gemelos monocoriales.

Palabras Clave: Epilepsia; Gemelos monocoriales; Etiopatogenia.

ABSTRACT

Epilepsy is a disease with genetic bases. The role of genetic factors in the occurrence of epilepsy was studied in

twins during last century. The most recent bibliography try to confirm that genetic factors have a substantial impact on the etiology of epileptic seizures and also suggest that environmental influences and postfertilization genetic processes still remained an important factor in seizure expression.

We report a case of a pair of identical twins who were began seizures at age 6 and 7 years respectively. Initially the seizures were partial involving inferior limbs and finally were generalized.

With this case of identical twins but different clinical manifestations and little different responses of the therapy, we answered epilepsy's etiology, the mean of medical practice and the beginning of the therapy anticonvulsivant in twins.

Key Words: Epilepsy; Monozygotic twins; Etiopathogeny.

INTRODUCCIÓN

Que la epilepsia sea una patología con una base etiopatogénica fundamentalmente genética es algo que se ha intentado demostrar a lo largo de los últimos cien años.

Ya en el año 1891, Unverricht describió un cuadro llamado mioclonía familiar en cinco hermanos, que presentaron unas manifestaciones clínicas progresivas entre los seis y trece años de edad, con crisis convulsivas generalizadas y nocturnas⁽¹⁾.

En no pocos artículos publicados en la bibliografía más reciente se hace hincapié, tanto en intentar demostrar que la herencia genética soporta el peso fundamental de la enfermedad⁽²⁻⁵⁾, como en sugerir de manera reiterada que los factores medioambientales y factores genéticos posteriores a la fertilización son los responsables de las diferentes variantes clínicas de esta patología⁽⁶⁻⁹⁾.

Presentamos el caso de dos hermanos gemelos monocoriales, los cuales presentaron, a los seis y siete años de edad, respectivamente, cuadros repetidos de crisis parciales

Correspondencia: Rocío Rodríguez Díaz. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de sangre s/n. 19002 Guadalajara.

E-mail: rociordiaz@seccam.jccm.es

Recibido: Junio 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(4):307-309

en miembros inferiores que, a lo largo del tiempo, evolucionaron en ambos pacientes hacia crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas.

En los dos hermanos la forma de presentación de las crisis fue similar, así como su posterior evolución y respuesta ante diferentes fármacos anticomiciales. Sin embargo, las manifestaciones clínicas y dosis necesaria para controlarlas presentaron pequeñas diferencias entre ambos.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se presenta el caso de dos gemelos monocoriales (que llamaremos paciente 1 y paciente 2), vistos en la consulta de pediatría de nuestro Hospital con un intervalo de seis meses entre uno y otro, presentando ambos un cuadro idéntico de dolor en antepié y rigidez del mismo miembro, con incapacidad para caminar, si bien el miembro afectado fue el izquierdo en el paciente 1 y el derecho en el paciente 2.

El paciente 1 acudió a consulta tras ser remitido por su pediatra de atención primaria el 11/11/02. Había presentado un episodio de dolor en antepié izquierdo de veinte minutos de duración, seguido de incapacidad para caminar por rigidez del miembro en flexión de dos minutos de duración. Al día siguiente del primer episodio presenta, a los diez minutos de levantarse, dolor en el mismo pie asociado a sensación de inestabilidad y de pérdida de equilibrio por rigidez en flexión de la misma pierna durante tres minutos.

La exploración física completa y neurológica eran normales. Se realizó electroencefalograma (EEG) con fondo normal y signos focales paroxísticos de punta y punta-onda en la región hemisférica izquierda. La tomografía axial cerebral (TAC) se informó como asimetría discreta a nivel de las astas frontales sin dilatación de ventrículos ni sangrado activo. La resonancia magnética nuclear cerebral (RMN) se informó sin alteraciones.

El 05/06/03 es ingresado en el hospital por haber presentado mientras dormía un episodio de respiración ruidosa y movimientos tónico-clónicos generalizados de dos minutos de duración con disartria posterior y somnolencia.

El niño no presentaba antecedentes familiares de epilepsia ni migraña. Hijo de padres sanos no consanguíneos.

Entre sus antecedentes personales: embarazo normal gemelar, parto eutócico a las 38 semanas de gestación, primer gemelo. Apgar 9/10. Peso al nacer, 2.590 gramos. Período neonatal normal. *Screening* metabólico normal. Desarrollo psicomotor dentro de la normalidad y buen rendimiento escolar.

Las pruebas complementarias durante su ingreso: analítica completa incluido láctico, pirúvico, aldolasa, cobre, ceruloplasmina, amonio, hormonas tiroideas y serología de brucelosis normales. Cariotipo 46XY normal. Segundo EEG con actividad menos afilada y elementos punta-onda de bajo voltaje de tipo focal en la región temporal izquierda.

El 08/07/03 presenta una nueva crisis generalizada, mientras dormía, similar a la previa. Al acudir a consulta refería dolor en miembro inferior derecho a nivel del cuádriceps y gemelos femorales, objetivándose hipertonia, rigidez y movimientos de temblor en dicho miembro. Se realiza un tercer EEG con ritmo de base normal, y signos focales irritativos paroxísticos hemisféricos bilaterales o alternantes. Se decide iniciar tratamiento con valproato a dosis de 30 mg/kg/día. Siguen apareciendo crisis generalizadas a pesar de aumentar la dosis y de estar en rango terapéutico sus niveles de valproato en sangre, por lo que se retira dicho tratamiento tras sustituirlo por oxcarbamacepina (450 mg cada 12 horas) el 15/10/03, momento desde el cual se ha mantenido asintomático.

El paciente 2 acude a urgencias el 07/05/03 por un cuadro de debilidad en el miembro inferior derecho, asociada a dolor en el pie homolateral de un minuto de duración, habiendo objetivado la profesora de la escuela movimientos tónico-clónicos en dicho miembro. Al ponerse de pie cae al suelo por rigidez en flexión del mismo. Durante el mismo día, estando en su domicilio presenta tres episodios similares por lo que viene al Hospital.

La exploración física completa y neurológica eran normales. El niño no presentaba antecedentes familiares de epilepsia ni migraña. Hijo de padres sanos no consanguíneos.

Entre sus antecedentes personales: embarazo normal gemelar, parto vaginal podálico, a las 38 semanas de gestación, segundo gemelo. Apgar 9/10. Peso al nacer, 2.650 gramos. Período neonatal normal. *Screening* metabólico normal. Desarrollo psicomotor dentro de la normalidad y buen rendimiento escolar. Dermatitis atópica. A los tres meses de vida ingreso por celulitis en el tobillo derecho post-varicelosa.

Las pruebas complementarias durante su ingreso: analítica completa incluido láctico, pirúvico, cobre, ceruloplasmina, hormonas tiroideas y serología de brucelosis normales. Aldolasa, 12,1 y amonio, 37 (ambos en el límite superior). Cariotipo 46XY normal. EEG normal. EEG con privación de sueño normal. RMN normal.

Acude el 01/09/03 a consulta tras haber presentado durante tres días crisis parciales similares a las previas, y una crisis generalizada mientras dormía. Se inicia tratamiento con valproato vía oral hasta dosis de 30 mg/kg/día.

El 15/10/03, tras presentar nuevas crisis generalizadas, se cambia el tratamiento a oxcarbamacepina a dosis de 450 mg cada 12 horas, que requiere un ajuste de dosis (600 mg cada 12 horas) 5 meses después, tras volver a presentar dos crisis generalizadas desde la última visita. El paciente está asintomático desde entonces.

DISCUSIÓN

Revisando la literatura existente se discuten los posibles mecanismos etiopatogénicos de la epilepsia y la relación en-

tre las manifestaciones clínicas y la respuesta al tratamiento, con factores genéticos y/o medioambientales⁽²⁻⁹⁾.

Si bien la mayoría de los estudios realizados en gemelos sugieren una clara influencia de los factores genéticos en la expresión de la enfermedad^(2-5,12), otros afirman que deben existir factores adquiridos ocultos que justifiquen la variabilidad de la clínica, tales como daños prenatales o anomalías genéticas secundarias a procesos posteriores a la fertilización^(8,9). Otros estudios, además, sugieren que la epilepsia puede estar fuertemente influenciada por mecanismos medioambientales o factores dependientes del desarrollo individual, más que por la identidad genética del paciente^(6,7).

En cuanto a la respuesta terapéutica a fármacos anti-convulsivantes, según un caso publicado por Skarpa D et al., se mostraba una respuesta similar en los dos gemelos homocigóticos, si bien la normalización del EEG no fue concordante⁽¹⁰⁾. En otro estudio realizado por Edwards et al. en 1999, se afirma que en gemelos monocigóticos en los cuales uno de los dos sufra una reacción de hipersensibilidad retardada a un medicamento antimicoidal, se debe tener mucho cuidado antes de comenzar un tratamiento antimicoidal en el otro hermano, especialmente si los dos fármacos pertenecen a la misma familia de medicamentos, como los anticonvulsivantes aromáticos⁽¹¹⁾.

En el caso que nos ocupa, podríamos pensar que la presentación de los episodios, así como la evolución clínica y las respuestas terapéuticas a valproato y oxcarbazepina son idénticas debido a una base fundamentalmente genética de la enfermedad.

Sin embargo, existen ligeras discordancias entre las manifestaciones clínicas de ambos hermanos, el miembro afectado no es el mismo en los dos, y la dosis necesaria para mantenerles asintomáticos tampoco lo es.

¿Podrían responder estas discordancias a una más que probable influencia de factores adquiridos tras la fertilización, en el curso de la epilepsia? Parece claro que la carga genética del individuo es primordial en la presentación y curso de la enfermedad pero, a la vez, parece claro también que en cada individuo existen múltiples factores dependientes del desarrollo individual, que modificarán la clínica y la evolución de la misma.

CONCLUSIONES

Ante el caso de crisis epilépticas en un gemelo monocorioral, deberemos estar atentos al posible desarrollo de la enfermedad en el otro gemelo.

Al igual que ocurrieron en nuestros pacientes, todos los casos descritos en la bibliografía presentaron una evolución

similar en ambos hermanos, con leves discordancias en cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, y en la respuesta en el EEG al tratamiento.

Quedaría por aclarar la obligatoriedad o no de comenzar el tratamiento en el segundo gemelo de forma preventiva una vez que el primer gemelo afectado haya presentado crisis generalizadas repetidas, así como aclarar la conveniencia o no de comenzar con el fármaco que ya haya demostrado efectividad en el primer gemelo afectado. ¿Podríamos adelantar meses en el tratamiento de este segundo paciente?

Más estudios deben realizarse hasta que podamos aclarar dichos puntos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matthes A. Epilepsia mioclónica progresiva. En: Opitz H, Schmid F, editores. Enciclopedia Pediátrica. Madrid: Morata, SA; 1920. p. 323-6.
2. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996; 40: 227-35.
3. Corey LA, Berg K, Pellock JM, Solaas MH, Nance WE, DeLorenzo RJ. The occurrence of epilepsy and febrile seizures in Virginian and Norwegian twins. *Neurology* 1991; 41: 1433-6.
4. Greenberg DA, Durner M, Delgado-Escueta AV. Evidence for multiple gene loci in the expression of the common generalized epilepsies. *Neurology* 1992; 42: 56-62.
5. Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, Schachter SC, Milne RL, Hopper JL, Andermann F, Berkovic SF. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology* 2004; 62: 1127-33.
6. Berkovic SF. Familial epilepsies: quality of life issues in genetic research. *Neurology* 2000; 55: S3-8; discussion S54-8.
7. Vadlamudi L, Harvey AS, Connellan MM, Milne RL, Hopper JL, Scheffer IE, Berkovic SF. Is benign rolandic epilepsy genetically determined? *Ann Neurol* 2004; 56: 129-32.
8. Segal RA, Chapman C, Barlow J. Monozygotic twins with seizures. Shared characteristics. *Arch Neurol* 1991; 48: 1041-5.
9. Brodtkorb E. Monozygous twins discordant for epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 51: 137.
10. Skarpa D, Barisic N, Bulat M. Monozygotic twins with centrotemporal EEG spikes-differences in clinical expression and effects of valproate therapy. *N Engl J Med* 1991; 324: 1816.
11. Edwards SGM, Hubbard V, Aylett S, Wren D. Concordance of primary generalised epilepsy and carbamazepine hypersensitivity in monozygotic twins. *Postgrad Med J* 1999; 75: 680-1.
12. Kjeldsen MJ, Corey LA, Christensen K, Friis ML. Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res* 2003; 55: 137-46.

Presentación aguda de la hipercalcemia severa por necrosis grasa subcutánea del recién nacido

G. Cabezuelo Huerta¹, A. Abeledo Gómez¹, S. Vidal Micó¹, M. Évole Buselli², P. Frontera Izquierdo¹

¹Servicio de Pediatría, ²Servicio de Dermatología. Hospital Infantil Universitario La Fe. Valencia

RESUMEN

La hipercalcemia asociada a necrosis grasa subcutánea del recién nacido es muy poco frecuente. Presentamos a una niña de 5 semanas de edad con hipercalcemia severa (20,6 mg/dL, 5,14 mmol/L), manifestada por poliuria, depleción de volumen y deshidratación aguda grave. Había padecido hipoxia perinatal y su madre tenía diabetes mellitus. La exploración física mostró nódulos subcutáneos en espalda y hombros. Se objetivó nefrocalcinosis por ecografía. Tras la rehidratación se detectó hipertensión arterial. Se trató con hiperhidratación con suero fisiológico, furosemida, nifedipino y dieta baja en calcio. La biopsia de los nódulos confirmó el diagnóstico clínico de necrosis grasa subcutánea. La evolución se complicó con una hemorragia cerebral parenquimatosa. Se discute el diagnóstico diferencial y las estrategias terapéuticas de esta rara entidad.

Palabras Clave: Hipercalcemia; Necrosis grasa subcutánea; Nefrocalcinosis; Hemorragia cerebral.

ABSTRACT

Hypercalcemia associated with subcutaneous fat necrosis of the newborn is a rare event. We report a 5-week-old female infant with severe hypercalcemia (20.6 mg/dL, 5.14 mmol/L) presented as polyuria, volume depletion and acute dehydration. She has suffered perinatal hypoxia and her mother had diabetes mellitus. Physical examination showed indurated skin nodules on the back and shoulders. Nephrocalcinosis was detected by ultrasonography. Hypertension

arterial was detected after rehydration therapy. Was treated with hyperhydration with isotonic saline, furosemide, nifedipine and a diet low in calcium. Histological examination confirmed the clinical diagnosis of subcutaneous fat necrosis of the newborn. Her evolution was complicated with parenchymal cerebral hemorrhage. We discuss the differential diagnoses and therapeutic strategies of this uncommon disorder.

Key Words: Hypercalcemia; Subcutaneous fat necrosis; Nephrocalcinosis; Cerebral hemorrhage.

INTRODUCCIÓN

La necrosis grasa subcutánea del recién nacido (NGSRN), se manifiesta por la aparición de nódulos subcutáneos duros recubiertos de piel normal o violácea y localizados en amplias zonas del cuerpo, sobre todo hombros y espalda. Se asocia a varias condiciones de estrés neonatal, como asfisia perinatal, aspiración meconial, diabetes materna, hipotermia, etc.⁽¹⁻³⁾. El proceso es autolimitado y desaparece en pocas semanas, pero puede originar hipercalcemia secundaria con graves complicaciones metabólicas⁽⁴⁻⁶⁾. Describimos un raro caso de presentación aguda de hipercalcemia severa, con deshidratación grave, nefrocalcinosis y hemorragia cerebral en una niña de 5 semanas de edad en la que la NGSRN había pasado desapercibida.

CASO CLÍNICO

Hembra nacida tras embarazo controlado de 38 semanas. Madre con diabetes mellitus tipo I, tratada con insulina. Resto de antecedentes familiares sin interés. Parto inducido tras detectarse alteraciones en la monitorización. Vaginal, cefálico, con circular de cordón y líquido amniótico teñido de meconio. Depresión neonatal con apgar 5 al primer minuto, precisando reanimación con O₂. Peso, 3.450 g. Ingresó en la unidad de neonatología por asfisia perina-

Correspondencia: Dr. P. Frontera Izquierdo.
C/ Padre Ferris 24 pta 5. 46009 Valencia.
e-mail: frontera_pvi@gva.es
Recibido: Mayo 2005



FIGURA 1. Pequeño nódulo subcutáneo palpable, que no resalta en la piel.

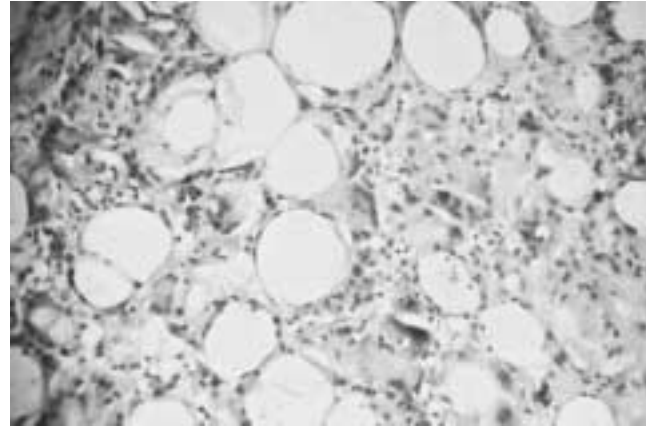


FIGURA 2. Biopsia del nódulo que muestra áreas de paniculitis lobular con focos de necrosis grasa y reacción granulomatosa.

tal, hipotonía y posible fetopatía diabética. Hipoglucemias asintomáticas que precisan aportes de glucosa. Calcemias normales. Ecografía cerebral y ecografía renal normales. Recupera el estado general, se alimenta con lactancia materna, normaliza las glucemias y se da de alta a los 6 días de vida con un peso de 3.500 g y los diagnósticos de sufrimiento fetal agudo y depresión neonatal.

A los 35 días de vida ingresa directamente en la unidad de cuidados intensivos por una deshidratación severa del 13%, con *shock* hipovolémico. No había historia de diarrea y la madre solamente relataba vómitos aislados, tomas escasas y diuresis abundante. No ingesta de vitamina D. En la analítica inicial destacaban: pH 7.10, Na 150 mEq/L, Ca, 20,6 mg/dL (5,14 mmol/L), P 3,6 mg/dL, fosfatasas alcalinas normales, creatinina 1,1 mg/dL, BUN 144 mg/dL. Con la rehidratación remonta la hipovolemia y la insuficiencia renal prerrenal, mejorando el estado general. A las 24 horas de su ingreso el pH era normal, Na 142 mEq/L, Ca 20,2 mg/dL, P 3,5 mg/dL, creatinina 0,8 mg/dL, BUN 41 mg/dL, calciuria de 5 mg/kg/día, cociente Ca/creatinina en orina 0,95. Se constata poliuria e hipertensión arterial (130/75 mm Hg). En la ecografía renal se aprecia nefrocalcinosis bilateral. Ante la evidencia de la hipercalcemia severa se inicia tratamiento de hiperhidratación con salino isotónico a 200 mL/kg/día, furosemida a 1 mg/kg/4 horas, nifedipino y dieta exenta de calcio. En la analítica hormonal destacaba una PTH intacta muy baja (1,1 pg/mL), y unos metabolitos de la vitamina D totalmente normales (1,25-vitamina D, 41 pg/mL). Hormonas tiroideas normales. En la madre las cifras de calcemia y de PTH eran normales.

Con el estudio analítico ya completo se plantea el diagnóstico diferencial de la causa de la hipercalcemia-hipercalciuria, y llama la atención un dato de la exploración clínica que había pasado desapercibido durante el episodio agudo: pequeñas áreas de induración en hombro y a nivel interescapular, con pequeños nódulos palpables, que no re-

saltaban en la piel, compatibles con necrosis grasa subcutánea (Fig. 1). La biopsia mostró áreas de paniculitis lobular con focos de necrosis grasa, depósitos de cristales de colesterol y reacción granulomatosa con presencia de células gigantes reactivas (Fig. 2).

A las 24 horas de tratamiento con hiperhidratación, la calcemia había bajado a 15 mg/dL y la calciuria aumentó a 18 mg/kg/día. A tercer día de tratamiento la calcemia ya era de 11,3 mg/dL y se suspende el tratamiento con hiperhidratación y furosemida. A pesar del control de la hipertensión arterial, tiene un episodio de deterioro neurológico con evidencia de hemorragia intracraneal difusa en los estudios de imagen. Desarrolla hidrocefalia secundaria y precisa válvula de derivación ventrículo-peritoneal.

Evolución metabólica: la calcemia se mantuvo en límites normales en las semanas posteriores. La hipercalciuria descendió lentamente, pero no se normalizó hasta los 2 meses del episodio agudo.

Evolución renal: se normalizaron la tensión arterial y la función renal, aunque persiste la nefrocalcinosis.

Evolución neurológica: afectación moderada con retraso psicomotor y epilepsia residual.

DISCUSIÓN

La aparición de los nódulos de la NGSRN precede en varias semanas a la hipercalcemia, que siempre es consecuencia del comienzo de su resolución^(2,4,5). Sin embargo, en muchas ocasiones las lesiones no son muy evidentes y el diagnóstico no se realiza hasta la detección de la hipercalcemia y sus consecuencias metabólicas^(1,5,7). Así ocurrió en este caso, que tiene la rareza de la presentación aguda con un cuadro de deshidratación grave sin causa aparente, por pérdidas renales aumentadas. La detección de la hipercalcemia severa, la afectación renal con nefrocalcinosis y los antecedentes, tanto de diabetes materna como de hipoxia connatal, llevaron a la sospecha de que los nódulos subcutáneos

de pequeño tamaño, que pasaron desapercibidos en la exploración inicial, podrían corresponder a una NGSRN.

Los niveles de PTH, bajos en la niña y normales en la madre, descartaron un hiperparatiroidismo neonatal primario así como una hipercalcemia secundaria a hipoparatiroidismo materno. La hipercalcemia excluyó una hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Los niveles normales de fosfatasas alcalinas descartaron la hipofosfatasa. No había ingesta de vitamina D y los niveles de sus metabolitos eran normales, por lo que se descartó la intoxicación por vitamina D. No había fenotipo de síndrome de Williams ni evidencia de tumor maligno. Finalmente, la biopsia de los nódulos subcutáneos mostró los hallazgos característicos de NGSRN y confirmó el diagnóstico clínico.

No se conoce la causa de la NGSRN ni el porqué aparece hipercalcemia en algunos pacientes y no en otros^(2,8,9). En la mayoría de casos publicados no se constata la hipótesis de una alteración de las hormonas reguladoras del metabolismo calcio-fósforo, con producción extrarrenal de 1,25-vitamina D^(8,9). La hipercalcemia y la hipercalcemia no se originan en una anormal hiperreabsorción intestinal de calcio, sino que son consecuencia de la excesiva liberación de los depósitos óseos, de manera similar a la hipercalcemia asociada a tumores^(9,10). El mecanismo patogénico que estimula la movilización cálcica se supone relacionado con un metabolismo graso anormal en la zona de necrosis^(9,11).

La hipercalcemia severa produce graves consecuencias metabólicas y es una emergencia terapéutica. Provoca hipertensión arterial, insuficiencia renal y arritmias cardíacas, además de vómitos, estreñimiento, nefrocalcinosis y déficit en la capacidad de la concentración renal que ocasiona poliuria y eventual deshidratación, como en este caso. Se han descrito hemorragias e infartos cerebrales^(5,6,9).

El tratamiento de la hipercalcemia debe ser rápido y agresivo, aunque no está constatado el método más seguro^(11,12). La pauta clásica de hiperhidratación asociada a un diurético de asa para forzar la excreción de calcio es la que se usó en nuestro caso⁽¹²⁾. También se han comunicado buenos resultados terapéuticos con corticosteroides, con calcitonina y, más recientemente, con bifosfonatos, etidronato y palmidronato, aunque su acción es más lenta^(13,14,15). El palmidronato sería de elección en hipercalcemias moderadas y persistentes⁽¹⁵⁾. En los casos en que se detecte NGSRN en el periodo neonatal, se recomiendan controles semanales de calcemia en las primeras 6 semanas después del diagnóstico, aunque el niño esté asintomático⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-López E, García-Dorado J, De Unamuno P, Heras I, Santos J, Armijo M. Subcutaneous fat necrosis of the newborn and idiopathic hypercalcemia. *Dermatologica* 1990; 180: 250-54.
2. Barrio Gómez de Agüero MI, Frías Pérez MA, Mateos Antón F, Tabernero Carrascoso M, Prieto Arellano C. Hipercalcemia severa secundaria a necrosis grasa subcutánea en un recién nacido. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 54-6.
3. Palomo Arellano A, Álvarez Cárdenas MC, González Eusebio B, Gil Pascual B. Nódulos subcutáneos en un recién nacido. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 539-40.
4. Repiso-Jiménez JB, Márquez J, Sotillo I, García-Bravo B, Camacho F. Subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12: 254-7.
5. Burden AD, Krafchik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 384-7.
6. Barbier C, Cneude F, Deliege R, El Kohen R, Kremy O, Leclerc F. Subcutaneous fat necrosis in the newborn: a risk for severe hypercalcemia. *Arch Pediatr* 2003; 10: 713-5.
7. Lum CK, Solomon IL, Bachrach LK. Asymptomatic hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1999; 38: 547-50.
8. Cook JS, Stone MS, Jansen JR. Hypercalcemia in association with subcutaneous fat necrosis of the newborn: studies of calcium-regulating hormones. *Pediatrics* 1992; 90: 93-6.
9. Yasuda T, Sunami S, Ogura M, Nishioka T, Nakayima H. Infantile hypercalcemia with subcutaneous necrosis: report of a case with studies on the pathogenesis of hypercalcemia. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 1042-5.
10. Tran JT, Sheth AP. Complications of subcutaneous fat necrosis of the newborn: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 257-61.
11. Dudink J, Walther FJ, Beekman RP. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: hypercalcaemia with hepatic and atrial myocardial calcification. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F343-5.
12. Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation and management. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 542-7.
13. Rice AM, Rivkees SA. Etidronate therapy for hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Pediatr* 1999; 134: 349-51.
14. Bachrach LK, Lum CK. Etidronate in subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Pediatr* 1999; 135: 530-1.
15. Khan N, Licata A, Rogers D. Intravenous bisphosphonate for hypercalcemia accompanying subcutaneous fat necrosis: a novel treatment approach. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 217-9.

Crisis de pánico como expresión del síndrome de Alicia en el país de las maravillas durante la infección adquirida por citomegalovirus

R. Rodríguez Díaz, M. Pangua Gómez, I. Sancho Morales, J.M. Jiménez Bustos, A. García García

Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Guadalajara

RESUMEN

Las manifestaciones clínicas de la infección adquirida por citomegalovirus (cmv) varían con la edad y con la inmunocompetencia del huésped. Las infecciones asintomáticas son las más frecuentes, en particular en los niños y el siguiente en frecuencia, la hepatoesplenomegalia.

Se presenta un niño de 3 años que acudió a urgencias de nuestro hospital tras un episodio de crisis de pánico con alucinaciones complejas compatible con un síndrome de Alicia en el país de las maravillas (SAPM). Las exploraciones física y neurológica eran normales, y las pruebas complementarias mostraron correlación con crisis parciales sensoriales, observándose en el EEG brotes focales paroxísticos de punta-onda en ambas regiones temporales. Se inicia tratamiento con valproato, cediendo el cuadro dentro de las 72 horas de inicio del tratamiento. El resto de pruebas complementarias y de imagen fueron normales. Posteriormente, con el resultado de las serologías y PCR del virus, se objetiva el curso de una infección reciente por cmv por lo que se suspende el tratamiento antiepiléptico y actualmente permanece asintomático dos años después del episodio.

Las crisis de pánico en un niño deben hacernos pensar siempre en una etiología orgánica, como es la epilepsia o el síndrome de Alicia en el país de las maravillas.

La existencia de una infección reciente por cmv durante este proceso nos hace pensar en la probable relación entre el SAPM y la infección por cmv.

Palabras Clave: Crisis de pánico; Síndrome de Alicia en el país de las maravillas; Crisis parciales sensoriales; Infección adquirida por citomegalovirus.

ABSTRACT

The clinical conditions of the acquired cytomegalovirus (cmv) infection change with the age and host's immunocompetence. The asymptomatic infections are the most frequent, specially in the children and the second place hepatoesplenomegaly the second place.

We report a 3 year old infant was taken emergencies because one episode of panic attack with complex hallucinations. Physical and neurological examination were normal. And the electroencephalogram was correlated with temporal focal paroxisms. He was treated with valproic with resolution of the symptoms in the first 72 hours. Laboratory findings and imaging studies results normal. Finally serology showed a recent cmv Infection, cancelled antiepileptic treatment and he remains asymptomatic two years later.

Conclusions. Panic attack in children should be thinking organic etiology, like epilepsy or Alice in wonderland syndrome (AWS). We showed the relation between AWS and cmv infection.

Key Words: Panic disorder; Alice in wonderland syndrome; Epilepsy, partial, sensory; Cytomegalovirus infection.

Correspondencia: Rocío Rodríguez Díaz. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de sangre s/n. 19002 Guadalajara.
e-mail: rociordiaz@sescam.jccm.es
Recibido: Mayo 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(4):313-316

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus (cmv) adquirida varían con la edad y con la inmunocompetencia del huésped. Las infecciones primarias por cmv en inmunocompetentes rara vez causan enfermedad clínica de mayor o menor gravedad. Las infecciones asintomáticas son las más frecuentes, en particular en los niños.

El síndrome de Alicia en el país de las maravillas (SAPM) está caracterizado por una serie de síntomas complejos de la percepción distorsionada, la mayoría de los casos asociados a virus de Epstein-Barr (VEB).

Presentamos el caso de un niño con un episodio de crisis de pánico en relación con alucinaciones complejas que podemos catalogar de SAPM, como manifestación de infección adquirida por CMV.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se presenta un caso de un niño de 3 años que es traído por su madre a urgencias de nuestro Hospital por alteración del comportamiento en las últimas 24 horas consistente en episodios de agitación, llanto desconsolado y gran angustia y miedo durante las cuales habla de mariposas, moscas y/o caracoles, queriéndose agarrar a su madre, quitarse las zapatillas y poniéndose las manos en la zona glútea y la espalda. Los episodios se repiten varias veces al día sin desencadenante previo con una duración aproximada de 1-2 minutos, de inicio y final bruscos, sin alteración del nivel de conciencia ni movimientos anormales y, posteriormente, normalidad en su comportamiento; juega tranquilo y sonriente. En los 15 días previos presentó síntomas catarrales y aftas bucales habiendo seguido tratamiento con nistatina gel oral, bromhexina, y terbutalina oral durante 5-6 días. Actualmente, en tratamiento con cloruro de benzalconio aplicado localmente en las aftas y cloperastina oral. Sin historia de ingestión de tóxicos ni traumatismos.

La exploración física completa y neurológica eran normales excepto lenguaje ininteligible salvo 10-12 palabras, habitual en este niño.

El niño no presentaba antecedentes familiares de epilepsia ni migraña. Hijo de padres sanos no consanguíneos.

Entre sus antecedentes personales: embarazo con varias amenazas de aborto que precisaron ingreso, parto vaginal inducido a las 41 semanas por tiempo de bolsa rota mayor de 24 horas y líquido teñido. Apgar 6/6/10. Rea II. Peso adecuado para la edad gestacional. Ingresado en período neonatal por sospecha de síndrome de aspiración meconial que precisó oxigenoterapia indirecta de 24 horas. *Screening* metabólico normal. Desarrollo psicomotor dentro de lo normal salvo retraso en la adquisición del lenguaje, por lo que había sido estudiado en la consulta de neuropediatría con las siguientes pruebas complementarias: TAC craneal normal, EEG normal, analítica completa incluido láctico, pirúvico y aminoácidos normales, cariotipo 46XY y X frágil negativo.

Al ingreso se objetivan los episodios, es valorado conjuntamente por los servicios de pediatría y psiquiatría y se inicia tratamiento con clorpromacina sin efectividad.

Las pruebas complementarias durante su ingreso fueron:

– Hemograma: 10.000 leucos (S40, L45, M4, Eo 7, C3) Hb 11,8, plaquetas 414.000.

– Bioquímica: GGT 32 (6-24), TG 156 (30-150) resto normal.

– Tóxicos en orina: negativos para benzodiazepinas, amfetaminas, barbitúricos, cannabis, cocaína, opiáceos y alcohol.

– TAC craneal: sin alteraciones significativas.

– RNM cerebral: normal.

– Parásitos en heces y test de Graham: negativos.

– EEG basal: morfología muy afilada pero sin observarse alteración focal o paroxística.

– EEG con privación de sueño: brotes focales paroxísticos de punta-ondas en ambas regiones temporales.

– Paul-Bunell: negativo.

– Serología de virus neurotrópicos: Echo-Cosackie: negativo, sarampión: negativo, rubéola: negativo, parvovirus B-19: negativo, VHS tipo I: negativo, CMV Ig M: positivo, CMV Ig G: baja avididad, anti-U: positivo.

– PCR CMV en orina: positivo.

Con el resultado del EEG con privación de sueño se inicia tratamiento con ácido valproico, produciéndose la resolución de los episodios en las 48-72 horas posteriores. Tras el informe de seroconversión con baja afinidad de los anticuerpos de las inmunoglobulinas de clase G, que indica una infección reciente por cmv, se retira el tratamiento no volviendo a presentar crisis, y con normalización de los EEG posteriores hasta el momento actual, dos años después.

DISCUSIÓN

Revisando la literatura existente se discuten los posibles mecanismos fisiopatológicos y el diagnóstico diferencial de una crisis de pánico asociado a un cuadro alucinatorio en la edad infantil.

Existe un grupo de síntomas que pueden expresarse como un ataque de pánico en la edad infantil. El diagnóstico diferencial de estos síntomas es difícil en los lactantes o en niños que no han desarrollado todavía un lenguaje expresivo suficiente, como es el caso de nuestro paciente.

En el diagnóstico diferencial de un cuadro alucinatorio se discuten: epilepsia, aura migrañosa, alucinaciones liliptuianas, SAPM y migraña basilar.

Para las alucinaciones complejas podemos asumir un mecanismo patológico similar a las alucinaciones primarias en la migraña y se apunta a la gran variedad del aura migrañosa⁽¹⁴⁾.

La etiopatogenia de todos éstos no está aclarada, probablemente porque se trate de causas interrelacionadas como, por ejemplo, es el caso de las crisis parciales sensoriales y el SAPM.

Las crisis parciales se caracterizan por descargas neuronales paroxísticas recurrentes que surgen de una región focal del cerebro. Pueden ser clasificadas por la asociación de manifestaciones clínicas o localización anatómica del foco de la crisis. Las crisis parciales sensoriales se describen

como crisis que tienen manifestaciones sensoriales: olfatoria, visual, táctil, gustativa o auditiva.

El cuadro descrito como síndrome de Alicia en el país de las maravillas (SAPM) se refiere un conjunto de síntomas caracterizado por alucinaciones visuales y distorsión de la imagen corporal, así como de la percepción de la forma, el tamaño, el movimiento, la distancia y el color de los objetos (metamorfopsia). Lippman hizo la primera descripción de este cuadro en 1952 y fue Todd quien, en 1955, le dio al síndrome su nombre en honor a la niña protagonista de la obra *Alice's adventures in wonderland*, publicada en 1865 por Lewis Carroll⁽¹⁾.

Este cuadro ha sido descrito en el contexto de una migraña, pero también se ha observado en pacientes con epilepsia, aneurismas cerebrales, intoxicación con drogas alucinógenas⁽²⁾, psicosis, hiperpirexia y lesiones cerebrales, principalmente epilepsia ténporo-occipital o parieto-ténporo-occipital. En 1977, Coperman comunicó por primera vez 3 casos secundarios a mononucleosis infecciosa⁽³⁾; desde entonces se han descrito varios casos más debidos a infección por virus de Epstein-Barr^(4-8,12) y a otros virus como el *Cosackie*⁽⁹⁾ o el de la varicela⁽¹⁰⁾, pero ninguno a cmv a pesar de ser un virus de la familia de los herpes virus.

El EEG en nuestro caso fue anormal aunque, en la literatura, los estudios electroencefalográficos y de imagen mediante tomografía axial (TC) o resonancia magnética (RM) son, habitualmente, normales. Ho y cols. presentaron 10 casos de SAPM con infección precedente por VEB y sólo 2 de los casos mostraron anomalías electroencefalográficas. El curso tan corto del desorden de la percepción puede recordarnos una encefalomiелitis parainfecciosa reversible y ser causal y temporalmente relacionado con una infección por cmv.

El origen neuroanatómico del SAPM está adscrito a un daño en el lóbulo parietal y la presencia de alucinaciones visuales puede estar asociada con una participación ténporo-occipital. Estudios de la perfusión cerebral mediante tomografía por emisión de fotones simples (SPECT) han demostrado la existencia de áreas con alteraciones de la perfusión en los lóbulos temporales⁽⁸⁾. Podríamos relacionarlo con la epilepsia parcial del lóbulo temporal como en nuestro caso.

En nuestro caso, existe la posibilidad de alucinaciones visuales sin distorsión de la imagen corporal ni percepción del tamaño, forma, color o distancia de los objetos o, por lo menos, debido a la limitación dentro de la edad como las características personales del retraso del lenguaje del paciente, no podemos decir que exista, por lo que hablamos más bien de crisis parciales sensoriales ya que se correlacionarían con las alteraciones electroencefalográficas encontradas.

El espectro de enfermedades asociadas a infección adquirida por cmv abarca desde infección asintomática (lo más frecuente en niños), hepatoesplenomegalia como hallazgo exploratorio aislado, un síndrome semejante a una mononucleosis infecciosa con fiebre prolongada y hepatitis leve,

en ausencia de anticuerpos heterófilos (más frecuente en adolescente y adultos) hasta cuadros de neumonía, colitis y retinitis frecuentes en los huéspedes inmunocomprometidos. Las infecciones adquiridas al nacer o poco tiempo después, a partir de secreciones cervicales maternas o de leche humana, no suelen ocasionar enfermedad clínica, aunque se han asociado con enfermedades del tracto respiratorio inferior por la transfusión de donante seropositivo para cmv a lactantes prematuros⁽¹³⁾. Otras manifestaciones más raras descritas en la literatura de infección adquirida por cmv en inmunocompetentes son: miocarditis fatal⁽¹⁵⁾, encefalitis⁽¹⁶⁾ y SIADH + trombocitopenia⁽¹⁷⁾, enterocolitis^(18,21,22), neumonitis⁽¹⁹⁾ y retinitis⁽²⁰⁾.

Las manifestaciones neurológicas de la infección por cmv informadas en la literatura incluyen encefalitis y retinitis.

CONCLUSIONES

Ante el caso de una crisis de pánico en un niño siempre habremos de buscar una etiología y, entre ellas, la posibilidad de crisis epilépticas o pensar en SAPM.

Al igual que ocurrió en nuestro paciente, todos los casos descritos en la bibliografía de SAPM tuvieron una evolución benigna con recuperación completa. Creemos que el conocimiento de esta asociación y la realización sistemática de estudios serológicos para descartar una infección por citomegalovirus en todo niño que presente un cuadro clínico compatible con el SAPM disminuirá la necesidad de practicar otros estudios complementarios y, sobre todo, permitirá dar a los padres una información tranquilizadora sobre el carácter benigno de un proceso tan alarmante.

En nuestro conocimiento, la asociación de SAPM con infección por CMV no había sido descrita anteriormente.

Quedaría por cuestionar la relación entre SAPM y crisis parciales sensoriales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rolak LA. Literary neurologic syndromes: Alice in Wonderland. Arch Neurol 1991; 48: 649-51.
2. Cau C. La sindrome di Alice nel paese delle meraviglie. Minerva Med 1999; 90: 397-401.
3. Copperman SM. Alice in Wonderland syndrome as a presenting symptom of infectious mononucleosis in children: a description of three affected young people. Clin Pediatr 1997; 16: 143-6.
4. Sanguineti G, Crovato F, De Mardi R, et al. Alice in Wonderland syndrome in a patient with infectious mononucleosis. J Infect Dis 1983; 147: 782.
5. Eshel GM, Eyov A, Lahat E, Brauman A. Alice in Wonderland syndrome, a manifestation of acute Epstein-Barr virus infection. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 68.
6. Liaw SB, Shen EY. Alice in Wonderland syndrome as a presenting symptom of EBV infection. Pediatr Neurol 1991; 7: 464-6.

7. Cinbis M, Aysun S. Alice in Wonderland syndrome as an initial manifestation of Epstein-Barr virus infection. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 316.
8. Kuo YT, Chiu NC, Shen EY, Ho CS, Wu MC. Cerebral perfusion in children with Alice in Wonderland syndrome. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 105-8.
9. Wang SM, Liu CC, Chen YJ, Chang YC, Huang CC. Alice in Wonderland syndrome caused by Coxsackievirus B1. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 470-1.
10. Soriani S, Faggioli R, Scarpa P, Borgna-Pignatti C. Alice in Wonderland syndrome and varicella. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 935-6.
12. Pérez Méndez MA, Martín Mardomingo C, Otero Martínez B, et al. Síndrome de Alicia en el país de las maravillas asociado a infección por el virus de Epstein-Barr. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 601-2.
13. American Academy of Pediatrics. Infección por citomegalovirus. En: Pickering LK (ed.). *Red Book (Libro Rojo). Memoria del Comité de Enfermedades Infecciosas para 2003*. 26ª ed. México: Intersistemas; 2004. p. 257-61.
14. Romanos M. Migrainous complex hallucinations in 10 year old patient—a case report and review. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychoter* 2004; 32: 201-7.
15. Kyto V, Vuorinen T, Saukko P, et al. Cytomegalovirus infection of the heart is common in patients with fatal myocarditis. *Clin Inf Dis* 2005; 40: 683-8.
16. Saliba WR, Raz R, Keness Y. Cytomegalovirus encephalitis in an immunocompetent pregnant woman. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 563-6.
17. Sato H, Kamoi K, Yamazaki H. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and thrombocytopenia caused by cytomegalovirus infection in a young immunocompetent woman. *Int Med* 2004; 43: 1177-82.
18. Tsai HL. CMV Colitis in an immunocompetent old woman successfully treated with ganciclovir: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996; 57: 289-92.
19. García García EJ. CMV Pnumonitis in immunocompetent adults: report of a case. *An Med Inter* 1993; 10: 556-8.
20. Stewart MW. Cytomegalovirus retinitis in an immunocompetent patient. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 572-4.
21. Hinds R, Brueton MJ, Francis N, et al. Another cause of bloody diarrhea in infancy: cytomegalovirus colitis in an immunocompetent child. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 581-2.
22. Rongkavilit C. Severe CMV enterocolitis in an immunocompetent infant. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 579-81.

Tricobezoar gástrico en una niña diagnosticada de anorexia nerviosa purgativa

A. Alonso-Ojembarrena¹, J. Martínez-Pérez¹, C. Amigo-Bello¹,
M.J. Martínez González², E. García-Esparza³, J.L. Rubio de Villanueva¹

¹Servicio de Pediatría, Sección de Preescolares, ²Servicio de Gastroenterología, ³Servicio de Radiología.
Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús, Madrid

RESUMEN

El bezoar es una concreción de carácter variado, que puede encontrarse en el estómago o intestino de hombres u otros animales. Los que se componen fundamentalmente por restos de pelos son los denominados tricobezoares. Esta entidad se observa fundamentalmente en menores de 30 años de edad y es más frecuente en las mujeres (9:1) y en personas con alteraciones del comportamiento alimentario. El propósito de este trabajo es documentar un caso de tricobezoar en una niña de 9 años que se presentó con síntomas inespecíficos que se confundieron con los de la anorexia nerviosa de la que previamente había sido diagnosticada.

Palabras Clave: Bezoares; Niños; Anorexia nerviosa.

ABSTRACT

A bezoar is a collection of diverse aetiology that can be found in stomach or intestine of men or other animals. Those made basically of hair are called trichobezoar. This rare pathology is more usual in the group of age under 30 years old and also in women (9:1), basically if they associate eating disorders. Our objective was to relate a case of trichobezoar in a 9-year-old girl, with non-specific symptomatology that was confounded with the clinic of anorexia nervosa, which she had been previously diagnosed.

Key Words: Bezoars; Child; Anorexia nervosa.

Correspondencia: Dr. Jorge Martínez-Pérez. Sección de Preescolares. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido: Junio 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(4):317-319

INTRODUCCIÓN

El bezoar es una concreción de carácter variado, que puede encontrarse en el estómago o intestino de hombres u otros animales⁽¹⁾. El término procede etimológicamente del árabe *badzher*, que significa antídoto, ya que en las civilizaciones antiguas las sustancias duras que se encontraban en los estómagos o intestinos de los animales se consideraba que tenían poderes curativos⁽²⁾.

Los que se componen fundamentalmente por restos de pelos son los denominados tricobezoares (aproximadamente el 50% de todos los tipos de bezoares). Esta entidad se observa fundamentalmente en menores de 30 años de edad (el 80%), y es más frecuente en las mujeres (9:1) y en personas con alteraciones del comportamiento alimentario⁽³⁾.

El propósito de esta comunicación es documentar un caso de tricobezoar en una niña previamente diagnosticada de trastorno del comportamiento alimentario, tipo anorexia nerviosa purgativa (AN).

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente mujer de 9 años y 9 meses de edad, que es remitida a nuestra sección por su pediatra de zona para valoración médica por anorexia nerviosa (AN) de tipo purgativo (en seguimiento en la consulta de psicología de este hospital por el mismo problema).

La paciente es original de Ecuador, y llevaba en España desde hacía 5 años, momento en el que fue diagnosticada de AN.

Su madre refiere que la niña tiene un carácter apático, está siempre cansada y que no suele querer jugar con otros niños. Presenta rechazo del alimento, vómitos supuestamente autoinducidos y distorsión de la percepción de su imagen corporal.

En el último mes los vómitos son más frecuentes, generalmente precedidos por náuseas, asociándose a dolor abdominal de tipo cólico en el hipocondrio derecho, que no le despierta por la noche y acompañado de sensación de ple-



FIGURA 1.

nitid gástrica, pérdida ponderal de 2 kg y ausencia de deposiciones en los últimos 3 días.

Exploración

Peso: 25,5 kg (P3-10 para su edad); talla: 136 cm (P50 para su edad).

IMC: 13,78 (p3-10).

Peso ideal para la edad/talla: 32,5 kg (pérdida del 21,54% respecto al peso ideal).

FC: 120 lpm; FR: 25 rpm; T^a: 36° C; TA: 118/66 mmHg.

Es una niña que no impresiona de enfermedad, sin signos importantes de malnutrición o de pérdida ponderal reciente.

Su exploración está dentro de parámetros normales, excepto en la **palpación abdominal**, en la que se observa una masa no dolorosa, de consistencia dura, medial, que llega hasta 5 cm del apéndice xifoides, de 10 a 12 cm de diámetro transversal y con morfología romboidal. El resto de la exploración abdominal es normal.

Pruebas complementarias

Análisis de sangre: hematología (hematíes, 4,17 millones/mm³; hemoglobina, 10,8 g/dL; hematocrito, 34%; VCM, 81,4 fl; CHCM, 26 g/dL, serie blanca normal y plaquetas 489.000/μl), bioquímica (urea, creatinina, ionograma, perfil hepático, metabolismo cálcico, gasometría y PCR, normales; proteínas totales, 7 g/dL; albúmina, 3 g/dL; triglicéridos, 107 mg/dL; colesterol total, 224 mg/dL) y perfil nutricional (prealbúmina y proteína ligadora del retinol normales).

Ecografía abdominal: cavidad abdominal, pélvica y retroperitoneal normal, excepto que en el epigastrio se aprecia únicamente aire, probablemente en cámara gástrica, por lo que se decide realizar.

Radiografía simple de abdomen (Fig. 1): muestra un gran efecto de masa del estómago sobre colon transverso, con un patrón moteado o "en miga de pan", planteando como primera posibilidad diagnóstica la de bezoar.

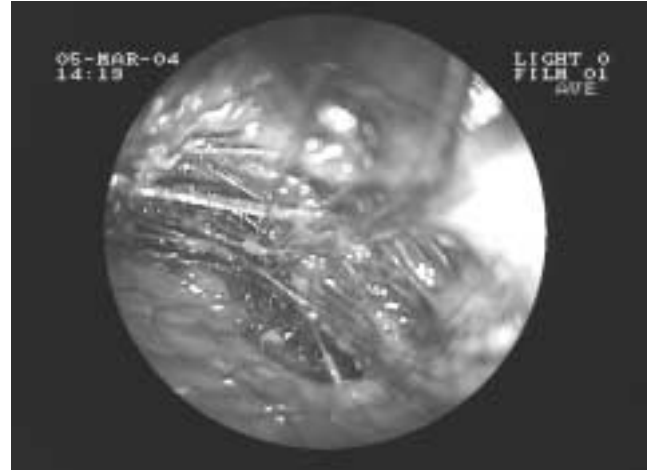


FIGURA 2.

Evolución

Ese mismo día, ante la sospecha de que la masa fuera intragástrica, se decide el ingreso y se deja a la paciente en ayunas, con sueroterapia de mantenimiento y sonda nasogástrica para intentar vaciar el contenido del estómago. A la mañana siguiente del ingreso, como los restos gástricos son prácticamente nulos y sin contenido patológico, se realiza **endoscopia digestiva alta**.

En dicha prueba se observa un esófago normal hasta el tercio distal, en el que se visualiza una masa dura de pelos asomando a través del cardias. En el estómago se ve un tricobezoar duro que ocupa la práctica totalidad de la cámara gástrica, que no se puede movilizar con la pinza de endoscopio e impide la visión de las paredes gástricas excepto parte de la curvatura menor (Fig. 2).

Con este diagnóstico, es sometida a gastrostomía por laparotomía con extracción completa del tricobezoar (Fig. 3) y confirmación anatomopatológica posterior. La evolución postoperatoria fue satisfactoria, y no hubo infección de la herida operatoria.

Descartada patología orgánica en la actualidad, sigue revisiones en la consulta de psiquiatría del Hospital.

DISCUSIÓN

La tricotilomanía (arrancarse pelos de forma impulsiva) se observa en 1 de cada 2.000 niños, mientras que la tricofagia (ingesta de pelos) es más frecuente, aunque no todos los niños con tricofagia desarrollan bezoares⁽⁴⁾.

Con respecto a su patogenia, aunque no está totalmente establecida, se cree que contribuyen varios factores que hacen que se enlentezca el vaciado gástrico, como son la disminución del pH intragástrico, la ingestión de sustancias alcalinas o las enzimas pancreáticas. Éstos favorecen que los pelos ingeridos no pasen al píloro, por lo que permanecen en el estómago, aumentan de tamaño al sumarse comidas y fibras no absorbibles y así se hace aún más difícil su eva-



FIGURA 3.

cuación, generando un círculo vicioso que hace que la masa en cuestión siga creciendo a un ritmo lento. En algunos pacientes pueden pasar hasta 15 años hasta la aparición de los síntomas⁽⁵⁾.

El diagnóstico de esta entidad suele ser difícil ya que los niños suelen negar la ingesta de pelo, aunque en este caso la madre había observado restos de pelos en las heces de la niña. Suelen presentar generalmente una clínica muy inespecífica, como saciedad precoz, hiporexia, náuseas y vómitos (64%), hematemesis (61%), pérdida de peso (38%) y diarrea o estreñimiento (32%)⁽⁶⁾. Otros signos que pueden aparecer son halitosis por la putrefacción del material en el estómago, masa móvil en epigastrio o alopecia. La paciente de nuestro caso presentó varios de estos síntomas que, unidos a su alteración de la imagen corporal, pasaron desapercibidos por ser similares a los de la anorexia nerviosa.

Entre las posibles complicaciones de los tricobezoars se incluye una gastritis hemorrágica que provoque sangre oculta en heces y/o anemia ferropénica, ulceración (10%) con alguna perforación asociada, pancreatitis por obstrucción del conducto pancreático⁽⁷⁾ o incluso obstrucción e invaginación (el síndrome de Rapunzel se define como un tricobezoar de origen gástrico que se extiende a intestino, provocando una necrosis isquémica por “efecto acordeón” al continuar el peristaltismo intestinal)⁽⁸⁾.

El diagnóstico se debe realizar con una endoscopia digestiva alta, que puede servir incluso para disgregar la masa o extraerla en los casos más pequeños. El tratamiento de elección suele ser la cirugía abierta, debido al tamaño que pueden alcanzar en el estómago, que impide su salida por el cardias⁽⁹⁾.

Además, es necesario añadir un tratamiento psiquiátrico adecuado para evitar recurrencias, que no son infrecuentes (20% de los casos)⁽¹⁰⁾, habiéndose descrito casos en los que llegaron incluso a reintervenirse, lo cual duplica la complejidad de la cirugía por el proceso adherencial derivado de la cirugía anterior⁽¹¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina. 3rd edition. Madrid: McGraw-Hill, 1997.
2. Aguilar-Arauz M, Rodríguez-Gutiérrez F, Hernández-Mena C. Síndrome de Rapunzel: reporte de un caso. *Acta Med Costarric* 2003; 45: 80-3.
3. De Rosa S, Marín AM, Acastello E. Tricobezoares. A propósito de un caso en una niña de diez años. *Rev Hosp Niños* 1982; 24: 96-8.
4. Sood AK, Bahl L, Kaushal BK. Childhood trichobezoar. *J Paediatr* 2000; 67: 390-1.
5. Benson CD, Lloyd J. Cuerpos extraños del tubo digestivo. En: Benson CD, Mustard WT, Ravitch MM, et al. *Cirugía infantil*. Barcelona: Ed. Salvat; 1967. p. 773-5.
6. Pozo JC, Gómez TA, Rincón N, Berrios C. Tricobezoar: diagnóstico inusual. Reporte de tres casos. *GEN* 1995; 49: 157-60.
7. Jonkers MH, Oudijn MS, van Baren R, Aronson DC. Trichobezoar: an unusual cause of pancreatitis in a teenager. *PCA [revista electrónica]* 1999 [consultado 18/04/05]. Disponible en: http://home-2.worldonline.nl/~staalman/PCA/pca11_1/pca11_1_4.html
8. Pace AM, Fearn C. Trichobezoar in a 13 year old male: a case report and review of literature. *Malta Medical J* 2003; 15: 39-40.
9. Bholla SS, Gurjit S. Trichobezoar. *J Indian Med Assoc* 1993; 91: 100-1.
10. Robles R, Parrilla P, Escamilla C. Gastrointestinal bezoars. *Br J Surg* 1994; 81: 1000-1.
11. Bhatia MS, Singhal PK, Rastogi V, Dhar NK, Nigam VR, Taneja SB. Clinical profile of trichotillomania. *J Indian Med Assoc* 1991; 89: 137-9.

Pica y anemia ferropénica como manifestación inicial de enfermedad celíaca

J.M. Fernández Bustillo¹, A. Conceiro Rúa¹, E. Cavanilles Walker², A. Solar Boga², L. García Alonso²

¹C.A.P. Arteixo (A Coruña). ²Servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Teresa Herrera. A Coruña

RESUMEN

Comunicamos el caso de un niño que ingiere de manera habitual, desde hace un año, sustancias no nutritivas. En la exploración destaca la palidez cutánea y el examen hematológico es compatible con anemia ferropénica. La terapia con hierro oral no mejora sustancialmente los índices analíticos por lo que se amplía la búsqueda diagnóstica. La positividad de los anticuerpos IgA antitransglutaminasa nos pone sobre la pista de un proceso malabsortivo, estableciendo la biopsia intestinal el diagnóstico de enfermedad celíaca.

Palabras Clave: Pica; Anemia ferropénica; Enfermedad celíaca.

ABSTRACT

We communicate the case of a child whom ingests of habitual way, for a year, non nutritious substances. In the exploration it emphasizes the cutaneous pallor and the hematologic examination is compatible with ferropénica anemia. The therapy with oral iron does not improve substantially the analytical indexes reason why it is amplify the diagnostic search. The positive of the IgA anti – transglutaminase antibodies puts us on the track of a malabsortive process, establishing the intestinal biopsy the diagnosis of celiac disease.

Key Words: Pica; Ferropénica anemia; Celiac disease.

Correspondencia: J. Manuel Fernández Bustillo.
C/ Madrid, 11 G, 4º B.
15707 Santiago de Compostela.
Recibido: Junio 2005

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la expresividad clínica de la enfermedad celíaca ha evolucionado notablemente, siendo el espectro de la sensibilidad al gluten más amplio del que se suponía. En la actualidad, al lado de las formas clásicas caracterizadas por cursar con una clínica florida de malabsorción, se identifican otras nuevas presentaciones, asintomáticas u oligosintomáticas, en que el cuadro clínico puede ser poco manifiesto y los síntomas digestivos estar ausentes u ocupar un segundo plano. En este contexto los marcadores inmunológicos son positivos y la estructura de la mucosa está alterada.

CASO CLÍNICO

Estudiamos a un niño de cuatro años que acude a su control habitual de salud. Antecedentes personales y familiares sin interés. Peso y talla dentro de percentiles normales. Desarrollo psicomotor normal. En la exploración física no se observan anomalías reseñables, excepto intensa palidez de piel y mucosas. Sin visceromegalias. Hábito intestinal normal. En el interrogatorio los padres comunican que, desde hace un año aproximadamente, ingiere habitualmente tierra, piedrecillas y polvo de casa. De las exploraciones complementarias verificadas, el examen hematológico es compatible con anemia ferropénica, siendo negativo el estudio parasitológico y la búsqueda de sangre oculta en heces. Tras terapia con sulfato ferroso durante dos meses no se sustancia mejoría de dichos valores y, ante la persistencia de la anemia, se amplía la búsqueda diagnóstica. La determinación de anticuerpos IgA antitransglutaminasa es positiva y la biopsia de intestino delgado muestra atrofia subtotal de vellosidades intestinales, compatible con enfermedad celíaca. Con el régimen exento de gluten se normalizaron los parámetros hematológicos y los marcadores de actividad (Tabla 1). El estudio familiar realizado en este momento fue negativo.

TABLA 1. Exploraciones complementarias

Parámetros (valores normales)	Con gluten	Sin gluten
Hemoglobina (11,5-14,5 g/dL)	8,4	13,6
Hematócrito (34,5-42,5%)	28,9	42,5
VCM (76-91 microm ³)	53,5	74,6
HCM (26-32 pg)	15,5	24
CHCM (31-36 g/dL)	29	33,5
Sideremia (37-180 microg/dL)	13	66
Ferritina (20-400 ng/dL)	5	26
Ac. IgA anti-transglutaminasa (5 U/mL)	33,3	2,4
Biopsia intestinal	Atrofia subtotal	-

DISCUSIÓN

La enfermedad celíaca es una intolerancia permanente a las proteínas del gluten (gliadina, secalina, hordina y, posiblemente, avenina), en individuos genéticamente predispuestos, que cursa con una atrofia de la mucosa del intestino delgado lo que conlleva un defecto de utilización de macro y micro nutrientes⁽¹⁾. En estos pacientes los péptidos tóxicos de la gliadina y prolaminas similares (factor ambiental o desencadenante), una vez activados por la transglutaminasa tisular, se unen a ciertas moléculas HLA (factor genético o predisponente), produciendo la estimulación de linfocitos T antígeno específico (factor inmunológico) que, a su vez, desencadenarían la activación en cascada de los mecanismos inmunitarios celulares y hormonales responsables, en último término, de las lesiones intestinales y extraintestinales⁽²⁾. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico se sospecha por la presencia de un síndrome de malabsorción, se establece con la presencia de una atrofia vellositaria severa de la mucosa intestinal y se confirma cuando existe una recuperación clínica, biológica, bioquímica e histológica tras régimen exento de gluten⁽¹⁾. Sin embargo, en la actualidad, debido a la heterogeneidad de la enfermedad celíaca, el espectro clínico se amplía constantemente y es usual encontrarse con formas mono u oligosintomáticas así como manifestaciones extradigestivas que pueden constituir la expresión o la sospecha de un cuadro malabsortivo por intolerancia al gluten⁽³⁾.

En el caso que comunicamos, el deseo vehemente por ingerir ciertas sustancias, que no se consideren ni comestibles ni nutritivas, sumado a la intensa palidez del paciente, nos hizo sospechar la presencia de una anemia ferropénica, como quedó comprobado en la analítica verificada. Sin embargo, el hecho de que la ferroterapia oral hiciera desvanecer la conducta nutritiva aberrante pero no revirtiera el cuadro analítico nos alertó ante la pre-

sencia de una posible enfermedad celíaca. La positividad de los marcadores inmunológicos y la alteración de la mucosa intestinal, en la biopsia peroral, ratificaron la sospecha diagnóstica que se confirmó al normalizarse dichos parámetros analíticos tras la exclusión del gluten de la dieta.

La ingesta habitual de sustancias no nutritivas durante un periodo de, como mínimo, un mes es conocido como pica (latín pica = urraca). Este hábito en niños, con desarrollo psicomotor normal y no relacionado con prácticas culturales o médico-religiosas, se ha asociado habitualmente con ciertos déficit nutricionales (calcio, fósforo, hierro, zinc, etc.), siendo la anemia ferropénica el más frecuente⁽⁴⁾. Los pacientes experimentan la necesidad compulsiva de ingerir ciertos compuestos, que no forman parte de la alimentación habitual, pero ninguno de ellos se caracteriza por tener un alto contenido en hierro y su ingesta suele cesar una vez que el déficit de hierro se ha corregido.

El mecanismo etiopatogénico no está totalmente aclarado y es motivo de controversia debido a que la asociación entre deficiencia nutricional y pica no prueba una relación causal porque, aunque existe una alta incidencia de pica asociada con anemia, sólo un pequeño porcentaje de pacientes con anemia presentan pica. Aunque, por otro lado, se observa reiteradamente que el cuadro de pica revierte conforme la ferropenia mejora y, cuando se reinstala la ferropenia, reaparece la pica. Es decir, la conducta alimentaria anómala desaparece cuando se trata el déficit específico.

Está documentado que una de las causas de anemia ferropénica la constituyen los síndromes malabsortivos, debido a que el hierro es absorbido en la parte proximal del intestino delgado, zona que presenta atrofia vellositaria precozmente⁽⁵⁾. Por otro lado, una de las manifestaciones extraintestinales de la intolerancia al gluten viene dada por la anemia, siendo el déficit de hierro la etiología más frecuente. Por este motivo, aunque la presencia de pica y su relación con la anemia ferropénica es bien conocida, no lo es tanto con la enfermedad celíaca, por lo que se debería tener presente, no sólo en el diagnóstico diferencial⁽⁶⁾, sino también por la presencia de ciertas complicaciones, algunas de las cuales también pueden relacionarse con la intolerancia al gluten⁽⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerf-Bensussan N, Sella C, Herman M, Brousse N, Schmitz J. Coeliac disease: an update on facts and questions based on the 10th International Symposium on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 412-21.
2. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.

3. Catassi C, Rättsch Y, Fabián E et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3.
4. Moore DF, Sears DA. Pica, iron deficiency and the medical history. *Am J Med* 1994; 97: 390-3.
5. Moody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 548-544.
6. Trujillo Rodríguez L, Leo Carnecero E. Pica y anemia ferropénica como primera manifestación de enfermedad celíaca. *Med Clin* 2002; 119: 759.
7. Marcos Alonso S, Bravo Mata M, Bautista Casanovas A, Pavón Belinchón P, Monasterio Corral L. Tricobezoar gástrico como forma de presentación atípica de enfermedad celíaca. *An Pediatr* 2005; 62: 601-2.



V CONGRESO SEINAP

23 y 24 de septiembre de 2005

Colegio de Médicos de Madrid

COMUNICACIONES

1. RADICALES LIBRES EN BIOLOGÍA HUMANA

José M. Cuezva

Departamento de Biología Molecular, Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autónoma de Madrid. 28049 Madrid

La aparición del oxígeno molecular en la atmósfera de nuestro planeta por medio de la actividad metabólica de los organismos fotosintéticos fue el punto de no-retorno para el desarrollo y expansión de formas de vida más complejas entre las que se encuentra la humana. Sin duda y, desde nuestra perspectiva, éste fue un suceso evolutivo ventajoso. Sin embargo, el metabolismo del oxígeno en mamíferos es un arma de doble filo que gobierna, con una precisión exquisita, la frontera entre lo normal y lo patológico, entre la vida y la muerte de aquellos organismos que lo consumimos.

El metabolismo del oxígeno en la célula es la fuente generadora de especies atómicas y/o moleculares del mismo que, de una forma poco canónica, agrupamos con el nombre de radicales libres de oxígeno. Se entiende por radical libre cualquier especie atómica o molecular que contenga uno o más electrones desapareados en uno de sus orbitales y que tenga una existencia independiente por corta que ésta sea. Así, las especies reactivas de oxígeno (ROS) que se producen por la actividad celular son el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el radical hidroxilo (OH^{\cdot}) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), aunque este último no es formalmente un radical. Además, el anión superóxido puede reaccionar con el óxido nítrico (NO^{\cdot}) generado por alguna de las óxido nítrico sintasas del organismo para producir un potente agente oxidante como es el peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$).

Las fuentes celulares de ROS son muy variadas y dependen en gran medida del tipo celular que se considere. En principio, cualquier proteína o actividad enzimática que esté implicada en la transferencia de electrones es susceptible de generar ROS como subproductos de su actividad. En este sentido, está ampliamente aceptado que la actividad respiratoria de la mitocondria es una de las fuentes más relevantes de producción de ROS en la célula pero no la única. El retículo endoplásmico liso, los peroxisomas, la membrana plasmática y nuclear y el citoplasma contienen oxidasas que también contribuyen a la producción de ROS. Además, las especies reactivas de oxígeno también se pueden producir por vías no-enzimáticas.

Los ROS son muy tóxicos para la célula cuando se producen en exceso y/o la defensa antioxidante celular se ve sobrepasada, lo que ha dado lugar al concepto de estrés oxidativo, por la acumulación de estos productos en la célula. Las células aeróbicas han desarrollado una defensa antioxidante que incluye moléculas de muy diversa naturaleza química (glutatión, ascorbato, ácido úrico, α -tocoferol, ubiquinol, etc.) además de sistemas enzimáticos encargados de la detoxificación de los radicales (superóxido dismutasas, catalasa, glutatión peroxidasa, etc.). La toxicidad de los ROS estriba en su reactividad química como potentes agentes oxidantes capaces de modificar la estructura química de los ácidos nucleicos, de los lípidos de las membranas y de las proteínas alterando el contenido informativo de estas macromoléculas y, en definitiva, su función biológica. Por este motivo, el estrés oxidativo está implicado en muchos procesos fisiológicos y patológicos como son el envejecimiento, la inflamación, el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas, la isquemia, etc.

2. ¿EXISTE LA CRONICIDAD OXIDATIVA EN EL NIÑO?

Máximo Vento Torres

Profesor Titular de Pediatría. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Materno-Infantil La Fe. Valencia

Introducción

En circunstancias fisiológicas, el di-oxígeno sufren un proceso de reducción tetravalente en la cadena respiratoria. Sin embargo, en ciertas circunstancias patológicas, el oxígeno es reducido parcialmente generando especies reactivas de oxígeno (ERO) o de nitrógeno. Los mecanismos biológicos de generación de especies reactivas son: i) hiperoxia; ii) las reacciones inflamatorias mediadas por macrófagos; iii) el incremento de metales de transición no ligados a proteínas y iv) procesos de isquemia-reperusión⁽¹⁾.

Las ERO son en su mayoría radicales libres, es decir, especies químicas que poseen una enorme reactividad provocando alteraciones químicas en las moléculas circundantes (lípidos, proteínas, DNA, glúcidos). Los seres aeróbicos poseen un amplio dispositivo para desactivar, bloquear o reparar el daño causado por los radicales libres. Entre las enzimas antioxidantes están las superóxido dismutasas (extracelulares e intracelulares), la catalasa (mitocondrial) y la glutatión peroxidasa. Entre los reductores no enzimáticos están el glutatión, la tiorredoxina, el NADPH, las vitaminas antioxidantes A, E, C y las proteínas transportadoras de metales de transición que impiden la química de Fenton⁽²⁾.

Distress respiratorio y oxigenoterapia (mecanismo: hiperoxia mantenida)

En ratas recién nacidas se ha demostrado la presencia de un estrés oxidativo asociado a la transición fetal-neonatal que favorece la inducción de ciertas enzimas hepáticas, como es la γ -cistationasa, y otro tanto ocurre en recién nacidos humanos^(3,4).

Sin embargo, en situaciones patológicas que precisan oxigenoterapia, la activación de dianas redox sensibles en las cascadas de señalización celular, así MAP-quinasas, darán lugar a cambios permanentes en la estructura pulmonar causando patología respiratoria crónica^(1,5,6).

Asfisia intraparto y reanimación (mecanismo: isquemia reperusión)

En la asfisia intraparto la isquemia produce la degradación anaeróbica del ATP y la acumulación de purinas que son degradadas a ácido úrico por la xantina deshidrogenasa (XD). Durante la reanimación, las elevadas concentraciones de oxígeno transforman la XD por acción de proteasas específicas en xantina oxidasa (XO) que, utilizando el oxígeno como sustrato, dará lugar a grandes cantidades de anión superóxido⁽³⁾.

En estudios realizados durante la reanimación se ha podido comprobar cómo la utilización de oxígeno al 100% produce hiperoxia, estrés oxidativo con oxidación del glutatión y de bases del DNA, así como daño tisular en miocardio y riñón que se prolonga hasta varias semanas después del nacimiento⁽⁷⁻¹⁰⁾. Es más, estudios recientes parecen asociar la utilización de elevadas concentraciones perinatales de oxígeno con la aparición de leucemia aguda linfoblástica⁽¹¹⁾.

Diabetes tipo I en la infancia (mecanismo: inflamación)

En la patogénesis de la diabetes está implicada la xantina oxidasa por su acción directa generadora de anión superóxido y acción inflamatoria sobre el endotelio vascular. En un estudio prospectivo, aleatorizado, placebo-control con niños diabéticos, el tratamiento con alopurinol produce una disminución de los marcadores de estrés oxidativo y de la glicosilación de la hemoglobina⁽¹²⁾. Estos resultados arrojan una nueva luz hacia el tratamiento y prevención de la vasculopatía diabética.

3. VITAMINAS ANTIOXIDANTES EN LA DISLIPEMIA

Pablo Sanjurjo, Luis Aldámiz-Echevarría, Jaime Dalmau, Javier Elorz, Antonio Baldellou, José Ángel Prieto, Coralía Pérez, J. Rodríguez Soriano

Hospital Infantil de Cruces. Baracaldo, Vizcaya

Uno de los signos iniciales de la arteriosclerosis es la disfunción endotelial con alteración de la distensibilidad vascular. El trastorno del flujo derivado de la menor distensibilidad es mayor en niños con hipercolesterolemia familiar cuyos padres han padecido una afectación cardiovascular prematura. Por otro lado, la presencia de marcadores bioquímicos de inflamación (citoquinas, proteína C reactiva, inhibidores del óxido nítrico) tienen un valor predictivo de enfermedad cardiovascular.

El valor potencial de las vitaminas antioxidantes sobre el desarrollo de la arteriosclerosis ha sido motivo de diferentes estudios.

El motivo del estudio que describimos a continuación es el de comprobar el efecto de las vitaminas E y C en la dislipemia sobre la composición de ácidos grasos y algunos marcadores bioquímicos de inflamación en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Objetivo. Comprobar el efecto de las vitaminas E y C en la dislipemia sobre la composición de ácidos grasos y algunos marcadores bioquímicos de inflamación en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota.

Pacientes. 40 niños de ambos sexos afectados de hipercolesterolemia familiar heterocigota entre 2 y 18 años con niveles plasmáticos de LDL-C > 160 mg/dL.

Método. Estudio longitudinal randomizado de 1 año de duración. La dieta de los pacientes fue la recomendada por el NCEP-1. Un grupo de 21 niños recibió 500 mg de vitamina C y 400 mg de vitamina E. Un grupo de 19 niños no recibió tratamiento y constituyó el grupo control.

Resultados. Los pacientes, que les fue administrada la anti-bioterapia presentaron mayor a los niveles plasmáticos de ácido linoleico y menor ratio 20:3w9/20:4w6. No se encontraron diferentes respecto a marcadores inflamatorios representados por la proteína C-reactiva y las moléculas de adhesión (I-CAM).

Conclusión. El tratamiento con vitaminas antioxidantes modifica algunos ácidos grasos plasmáticos independientemente del grado de dislipemia y este hecho puede ser indicador de una disminución del riesgo cardiovascular.

Bibliografía

- Verma S, Szmitko PE, Anderson TJ. Endothelial function: Ready for prime time? *Can J Cardiol* 2004; 20: 1335-1339.
- Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherosclerosis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3089-3095.
- Böger PM, Bode-Böger S, Szuba A, Tsao P, Chan J, Tangphao O, Blaschke T, Cooke J. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847.
- Porkkala-Sarataho EK, Nyyssönen MK, Kaikkonen JE, Poulsen HE, Hayn EM, Salonen RM, Salonen JT. A randomized single-blind, placebo controlled trial of the effects of 200 mg μ -tocopherol on the oxidation resistance of atherogenic lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1998; 98: 1034-1041.
- Mietus-Snyder M, Malloy M. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: Improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatr* 1998; 133: 35-40.
- Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Loon D, Milstien S, Koomans HA, Rabelink TJ. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. A randomized placebo-controlled trial. *Circulation* 1999; 100: 335-338.

TABLA 1. Parámetros bioquímicos plasmáticos

Parámetro	Grupo	Valores iniciales	Valores finales
		Media \pm SD	Media \pm SD
Total colesterol (mg/dL)	V	276,6 \pm 35,8	272,8 \pm 39,1
	C	266,5 \pm 38,1	265,3 \pm 46,1
LDL-colesterol (mg/dL)	V	201,9 \pm 33,3	200,4 \pm 39,3
	C	196,2 \pm 37,9	198,6 \pm 39,2
HDL-colesterol (mg/dL)	V	59,4 \pm 14,6	55,6 \pm 15,7
	C	58,0 \pm 8,9	51,4 \pm 12,6
Triglicéridos (mg/dL)	V	68,5 \pm 21,6	80,4 \pm 39,7
	C	58,7 \pm 17,7	73,3 \pm 19,4
Apolipoproteína A (mg/dL)	V	142,9 \pm 38,3	145,3 \pm 24,8
	C	140,7 \pm 20,3	138,2 \pm 26,0
Apolipoproteína B (mg/dL)	V	150,6 \pm 28,1*,**	138,5 \pm 24,4**
	C	132,6 \pm 22,8*	135,7 \pm 15,9
vCAM (ng/mL)	V	879,3 \pm 408,4	787,4 \pm 335,3
	C	945,3 \pm 456,1	837,3 \pm 282,7
CRP (mg/dL)	V	0,14 \pm 0,18	0,23 \pm 0,07
	C	0,11 \pm 0,17	0,29 \pm 0,12
Insulina (μ U/mL)	V	20,0 \pm 9,1	17,3 \pm 5,1
	C	19,5 \pm 5,5	20,0 \pm 6,7
PAI-1 (U/mL)	V	15,8 \pm 3,1	15,3 \pm 3,8
	C	16,7 \pm 4,5	17,8 \pm 5,5
Vitamina E (μ g/mL)	V	37,1 \pm 10,8	43,6 \pm 13,6*
	C	35,4 \pm 6,3	31,3 \pm 10,2*

V: group receiving therapy with vitamins C and E.

C: group not receiving vitamin therapy.

*Comparison between groups V and C ($p < 0.05$).

**Comparison between initial and final values ($p < 0.05$).

TABLA 2. Composición de los ácidos grasos plasmáticos

Fatty acid	Grupo	Valores iniciales		Valores finales	
		Mean	SD	Mean	SD
14:0	V	0,56	0,26	0,63	0,33
	C	0,56	0,18	0,67	0,21
15:0	V	0,14	0,03	0,15	0,04
	C	0,14	0,04	0,14	0,04
16:0	V	18,73	1,31	19,27	1,14
	C	18,91	0,91	19,57	1,17
16:1 ω 7	V	1,14	0,58	1,12	0,41
	C	1,05	0,36	1,31	0,45
18:0	V	7,37	0,63	7,09	0,55
	C	7,32	0,52	6,97	0,65
18:1 ω 9t	V	0,26	0,37	0,36	0,19
	C	0,29	0,35	0,48	0,27
18:1 ω 9	V	18,22	2,59	17,44	2,68
	C	18,13	2,53	18,16	2,02
18:1 ω 7	V	1,33	0,17	1,36	0,33
	C	1,35	0,17	1,33	0,39
18:2 ω 6	V	33,33	4,10	34,42*	3,48
	C	33,11	4,29	32,15*	3,27
18:3 ω 6	V	0,35	0,11	0,38	0,12
	C	0,41	0,17	0,47	0,23
18:3 ω 3	V	0,27	0,06	0,33	0,10
	C	0,31	0,12	0,28	0,07
20:3 ω 9	V	0,09	0,03	0,10**	0,02
	C	0,10	0,04	0,14**	0,05
20:3 ω 6	V	1,58	0,34	1,56	0,32
	C	1,71	0,29	1,78	0,39
20:4 ω 6	V	7,28	1,41	7,16	1,51
	C	7,18	1,24	7,17	1,22
20:5 ω 3	V	0,64	0,89	0,55	0,44
	C	0,76	0,72	0,57	0,29
22:5 ω 3	V	0,38	0,13	0,35	0,08
	C	0,38	0,15	0,39	0,09
22:6 ω 3	V	2,34	0,81	2,22	0,84
	C	2,56	0,95	2,45	0,83
20:3 ω 9/20: 4 ω 6	V	0,012	0,004	0,014 **	0,003
	C	0,013	0,004	0,019 **	0,006

V: group receiving therapy with vitamins C and E.

C: group not receiving vitamin therapy.

*Comparison between groups V and C ($p < 0.05$).

**Comparison between groups V and C ($p < 0.01$).

4. EPIDEMIOLOGÍA GENERAL DE LA OBESIDAD

R. Tojo, R. Leis

Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia. Cátedra de Nutrición Clínica Pediátrica USC-Novartis Consumer Health. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. España

La obesidad es en la actualidad la enfermedad crónica no transmisible y el desorden nutricional y metabólico más prevalente en el mundo. La OMS con la IOTF han estimado recientemente que unos mil millones de personas en el mundo tienen sobrepeso. La Unión Europea, tras la incorporación de los nuevos países miembros, calcula que unos 200 millones tienen sobrepeso. La epidemia de la obesidad afecta muy especialmente a niños y adolescentes, siendo la edad de aparición cada vez más temprana, calculándose que existen en el mundo unos 25 millones de preescolares obesos y que un 10% de los niños escolares tienen sobrepeso, pero alcanzando en EE.UU. y Europa entre el 20 y el 30%. Por lo que se refiere a España, la prevalencia de la obesidad infantil ha aumentado significativamente en los últimos 15 años, pasando del 5 al 15% de los casos. En el caso de Galicia, desde 1979 al 2001 y tomando como referencia a niños de 10 años, el aumento del peso ha sido de 7 kg y el del IMC, de 2,2 kg/m².

La actual prevalencia del sobrepeso y la obesidad en niños y adolescentes ha llevado a la OMS y a la UE a considerarla como una crisis de salud pública de consecuencias devastadoras y donde la única solución eficaz en el momento actual es la prevención.

El problema del rápido incremento de la prevalencia de la obesidad está relacionado con los dramáticos cambios ambientales, más que con la modificación del genoma, imposible en una generación. El ambiente obesogénico está constituido por tres componentes principales: alimentación con aporte excesivo de calorías, originando un balance positivo continuo de energía, el descenso manifiesto de la actividad física, tanto no estructurada como estructurada, y el aumento creciente de la inactividad, relacionado con el uso masivo de las tecnologías de la comunicación e información, en especial la televisión y el ordenador y el ocio sedentario.

Existe una gran preocupación ya que los factores de riesgo obesogénico están ya presentes durante el embarazo y continúan durante el período de recién nacido hasta la edad adulta. Un ambiente uterino de desnutrición u obesogénico, junto con un peso bajo o excesivo al nacer y una inadecuada alimentación en el primer año de vida, en especial por la sustitución de la leche de mujer por leches de fórmulas y/o la introducción precoz de otros alimentos, son elementos favorecedores del desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades en edades posteriores de la vida. Los cambios en la estructura y función de órganos clave en la regulación metabólica y endocrina y de la composición corporal en este período son determinantes para el futuro. La continuidad del ambiente obesogénico en la edad pediátrica favorece que un alto porcentaje de niños y, muy especialmente, de adolescentes obesos se conviertan en adultos obesos y, cuanto más precoz y severa sea la obesidad, mayor número de comorbilidades y mayor riesgo de

morbimortalidad a edades más tempranas de la vida. El ejemplo de la presentación de la diabetes tipo 2, del síndrome metabólico y de alteraciones cardiovasculares en la edad pediátrica, es paradigmático. Así, se destaca el potencial riesgo de que, por primera vez en las últimas ocho generaciones, la salud y la expectativa de vida de los nacidos en el siglo XXI sean peores que los de la generación anterior.

La estrategia mundial de la obesidad de la OMS del 2004 y la del gobierno de España, NAOS 2005, contemplan la necesidad de una acción integral y simultánea de todas las instituciones, los servicios sanitarios, la industria, los medios de comunicación, la escuela, la familia y el niño, sobre los factores obesogénicos para hacer posible una lucha eficaz contra la obesidad.

A los pediatras les corresponde un papel de liderazgo en la prevención de la obesidad lo que exigirá, no sólo más medios, sino también mejor formación. Existe, por tanto, una llamada a la acción a la que debemos dar respuesta.

5. ADIPOCITOQUINAS Y SÍNDROME METABÓLICO EN EL NIÑO OBESO PREPÚBER

Mercedes Gil¹, Concepción Aguilera², María del Carmen Ramírez Tortosa², Ramón Cañete¹, Ángel Gil²

¹Sección de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada

Introducción. El tejido adiposo es un sistema hormonal activo que interviene en el control del metabolismo y se ha acuñado el término “adipocitoquinas” para referirse a toda una serie de moléculas activas producidas por los adipocitos que pueden influenciar en la función y la integridad estructural de otros tejidos. Entre estas sustancias destacan la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la adiponectina, que están implicadas en la regulación del metabolismo lipídico, así como en la acción insulínica. Por consiguiente, es posible que algunas de estas citoquinas estén implicadas en la patogénesis de la obesidad y del síndrome metabólico. Se ha sugerido que los cambios hormonales podrían preceder a los cambios en los metabolitos tales como la glucosa o los ácidos grasos plasmáticos en el desarrollo de obesidad.

Objetivo. El estudio que presentamos ha tenido como objetivo determinar los cambios en ayuno y postprandiales de adipocitoquinas leptina, adiponectina y TNF- α y su relación con el estado de obesidad y síndrome metabólico en niños obesos en edad prepuberal. Asimismo, se ha evaluado si los cambios en las adipocitoquinas plasmáticas preceden a los cambios en la glucosa y los ácidos grasos plasmáticos, como biomarcadores de la resistencia insulínica.

Material y métodos. Se seleccionaron 34 niños obesos (z score de IMC ajustado por edad y sexo mayor que 2; percentil de IMC > 97), y 20 niños sanos que constituyeron el grupo control, en estado prepuberal e igualados por género y edad. Tras realizar una extracción sanguínea en ayunas, todos recibieron un desayuno estandarizado.

darizado preestablecido de 428 kcal. Posteriormente se realizaron extracciones sanguíneas tras la primera, segunda y tercera horas. Se determinaron parámetros antropométricos, bioquímicos y hormonales generales, incluyendo la glucosa y la insulina. Se determinaron las adipocitoquinas leptina, adiponectina y TNF- α . Los análisis estadísticos se llevaron a cabo siguiendo el modelo lineal general de la varianza para medidas repetidas y análisis de regresión, utilizando el programa informático SPSS versión 12.0.

Resultados. En nuestro estudio, en los niños obesos prepúberes existen alteraciones significativas en los niveles de estas adipocitoquinas en situación de ayuno, sin encontrar cambios postprandiales. Estas alteraciones se caracterizan por una marcada elevación de la leptina plasmática y una disminución profunda de la adiponectina, así como por niveles menores de TNF- α , los cuales están fuertemente asociados a la adiposidad y a la resistencia insulínica. Así, la adiponectina se correlaciona negativamente con la insulinemia y con el índice de resistencia a la insulina HOMA y positivamente con el índice QUICKI de sensibilidad tisular a la insulina, a la vez que se asocia negativamente con los niveles plasmáticos de triglicéridos y de ApoB. Por otra parte, tanto los niveles de glucosa como de ácidos grasos libres plasmáticos no se alteran significativamente en los niños obesos ni en el ayuno ni en la fase postprandial.

Conclusión. Los cambios en las adipocitoquinas leptina, adiponectina y TNF- α en niños en la edad prepuberal, son indicativos de un estado inicial de síndrome metabólico. Estos cambios preceden a las alteraciones en la homeostasis de la glucosa y de los ácidos grasos, observados en los adultos obesos.

6. OBESIDAD E HÍGADO

P. Codoñer Franch

Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Valencia

La obesidad es la enfermedad nutricional más frecuente en los niños de los países desarrollados, apreciándose un incremento de los trastornos relacionados con ella. Las alteraciones hepáticas descritas en los niños obesos abarcan desde las formas más leves –hígado graso– en el que se produce un acúmulo de triglicéridos en los hepatocitos, hasta una forma más grave –esteatohepatitis no alcohólica– con inflamación y lesión hepatocelular. Existen diferencias en cuanto a extensión y localización de los procesos inflamatorios y fibróticos con respecto a los adultos. Hay que excluir otros procesos que se asemejan como son la enfermedad de Wilson, la esteatohepatitis no alcohólica y la infección por el virus C. La esteatohepatitis idiopática aparece sobre todo en niños varones peripuberales. La mayoría son asintomáticos, encontrándose únicamente en la exploración clínica una ligera hepatomegalia y acantosis nigricans. Las aminotransferasas séricas están moderadamente elevadas, con el resto de la función hepática normal. La ecografía muestra un aumento de la ecogenicidad hepática. En la biopsia hepática se encuentra esteatosis, con grados variables de inflamación y fibrosis perisinusoidal. En raras ocasiones se pueden apreciar lesiones graves co-

mo fibrosis portal o cirrosis. La patogenia implica la existencia de hiperinsulinismo y resistencia a la insulina, favorecidas por el aumento de leptina, que propiciaría así la progresión del proceso. El tratamiento se basa en conseguir una normalización del índice de masa corporal a través de un programa de restricción calórica e incremento de las pérdidas a través del ejercicio. El ácido ursodeoxicolico y la vitamina E se están evaluando actualmente.

7. MANEJO DE LA OBESIDAD EN ASISTENCIA PRIMARIA

Valero Sebastián Barberán

Centro de Salud Alzira. Alicante

La obesidad infantil es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial, con un desbalance entre la ingesta y el consumo energético con acumulación de grasa corporal. Supone un problema de salud pública ya que es un factor de riesgo para patologías del adulto como hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular. Ha sido declarada por la OMS como una epidemia mundial y es un problema de primer orden para el pediatra de asistencia primaria.

La prevalencia es del 13,5% para la obesidad y del 26,3% para el sobrepeso, habiéndose triplicado las cifras en los últimos 15 años.

Organismos nacionales e internacionales han elaborado planes de salud dirigidos a los tres puntos básicos de actuación: monitorización del sobrepeso y la obesidad infantil, desarrollo de campañas formativas e informativas y promoción de la actividad física y hábitos saludables.

El pediatra en asistencia primaria actúa como un instrumento básico y fundamental a través de la aplicación de los programas de promoción, detección de la obesidad, por lo cual necesita un equipo multidisciplinar para el manejo de estos pacientes. Con estos programas se efectúa la detección y monitorización de los niños con sobrepeso y obesidad, estableciendo visitas periódicas programadas con el apoyo del personal sanitario, recopilando datos de la evolución y desviaciones de la curva de peso, así como estimulándolos para tener un peso ideal.

La primera medida de prevención de la obesidad infantil ha de hacerse desde el primer año de vida, informando a los padres con normas de educación en nutrición, dado que los hábitos nutricionales adquiridos son muy difíciles de modificar. Estos objetivos deben acompañarse de una educación para la salud en los colegios, apoyados con programas de hábitos nutricionales y de actividad física, siendo el trabajo en los colegios un punto básico para la prevención de la obesidad infantil.

El otro punto importante en que los pediatras de asistencia primaria deben hacer énfasis es inducir a la reducción del ocio sedentario, estimulando la reducción del tiempo medio de permanencia frente al televisor y promover una actividad física regular con medidas adaptadas a las necesidades reales del chico, siendo esencial la participación si se quiere conseguir buenos resultados.

Estos 2 puntos, alimentación y actividad física, representan los pilares fundamentales en nuestro programa de salud, siendo mucho más importantes para la prevención que para el tratamiento.

Por ahora los resultados obtenidos en los programas de salud realizados en asistencia primaria son poco prometedores, con un alto índice de fallos del tratamiento que, según otras series, son del 80-90% y se deben principalmente al abandono de las visitas programadas, recuperación del peso etc... Por todo esto la prevención es quizás, en este momento, la única medida efectiva para el control de la obesidad infantil.

8. ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

M. Moya, M. Juste

Hospital Universitario de Alicante

Introducción. El término ácido linoleico conjugado (CLA) engloba a un grupo de isómeros geométricos y posicionales del ácido linoleico, ácido graso esencial n 6. El isómero trans 10, cis 12 del CLA, es minoritario en los alimentos naturales y en estudios experimentales previos se han comprobado sus efectos fisiológicos, que son distintos a los isómeros naturales. Una de las acciones, de las muchas que se le atribuyen, es la disminución de la grasa corporal total; es muy evidente en experiencias animales. Esto hizo considerar su utilización en humanos y los resultados obtenidos hasta ahora parecen menos concluyentes.

Objetivos. Estudiar la tolerancia del CLA administrado en forma de preparados lácteos y las variaciones sobre la evolución del IMCr y el perfil lipídico en niños y adolescentes obesos.

Material y métodos. Se incluyen niños y adolescentes obesos (IMCr > 120%), con edades entre 5 y 18 años, sin otra patología conocida y que no hubieran recibido CLA previamente (grupo 1). Se estudia a un grupo control con características clínicas similares (grupo 2). En el grupo de estudio todos los pacientes, además de la dieta con menor contenido calórico, y la recomendación de aumentar el ejercicio físico, reciben 3 gramos al día de CLA adicionado bien en forma de leche o de derivados lácteos. En el grupo control se hicieron las mismas recomendaciones excepto el aporte de CLA. Todos ellos se revisan a los 2, 3 y 4 meses de comenzado el tratamiento.

En ambos grupos se les efectúa al inicio, además de una encuesta dietética, que incluye también una valoración de la actividad física y hábitos en cuanto a las horas de tv y juegos de ordenador. Igualmente se realiza al inicio una valoración auxológica incluyendo la medición de perímetros y una analítica básica en la que se estudia, además de los datos habituales, un perfil lipídico, una determinación de aminotransferasas y unos niveles de insulina y C péptido con el fin de poder valorar el índice HOMA como indicativo de insulino-resistencia. En las sucesivas visitas se repite la encuesta y mediciones y, en la última, se repiten las determinaciones analíticas.

Resultados.

TABLA 1. Características clínicas de ambos grupos

	Grupo 1 (n=12)	Grupo 2 (n=6)	p
Edad(años)	10,48±2,0	10,18±,36	ns
IMCr (%)	156,83±20,2	169,7±33,8	ns
P. cintura (cm)	82,08±11,17	87,25±6,7	ns
P. cadera (cm)	91,16±10,39	96,5±9,98	ns

TABLA 2. Evolución de los parámetros clínicos

	GRUPO 1		GRUPO 2		
	Inicio	Final	Inicio	Final	
IMCr	156,8±20,2	146,25±13,8	<0,0001 169,75±25,8	165±31,8	ns
P. cintura	82,08±11,17	78,08±8,18	<0,06 87,25±6,5	84,12±5,92	ns
P. cadera	91,16±10,3	86,08±8,18	<0,005 96,5 ± 9,98	94,12 ±6,9	ns

TABLA 3. Comparación de los parámetros clínicos

	Grupo 1	Grupo 2	
IMCr	146,2±13,8	165,0±31,8	ns
P. cintura	78,08±8,18	84,12±5,92	ns
P. cadera	86,08±8,18	94,12±6,09	<0,06

Discusión. Al igual que en los estudios en adultos, las leches y derivados lácteos adicionadas en CLA son bien aceptadas y toleradas. Los resultados se inclinan hacia su efecto beneficioso en cuanto a la reducción de peso y de grasa corporal total y, aunque es difícil comparar estos resultados con los estudios realizados en adultos, parece que los resultados son similares. La falta de modificaciones en el perfil lipídico en la glucosa en ambos grupos, puede atribuirse al corto periodo de tiempo analizado y al pequeño tamaño de la muestra.

En resumen: los productos lácteos con CLA añadido son bien aceptados y tolerados. La disminución del IMC, y de los perímetros de cadera y cintura fue superior en el grupo que recibió CLA.

Bibliografía

1. Terpstra A. Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasma lipids in humans :an overview of the literature. Am J Clin Nutr 2004; 79: 352-61.
2. Gaulier JM, Halse J, Haye K, Kristiansen K, Fagertum H, Vik H, Gudmunsen O. Conjugated linoleic acid supplementation for 1 y reduces body fat mass in healthy overweight humans. Am J Clin Nutr 2004; 79: 1118-25.

9. RECOMENDACIONES ALIMENTARIAS EN EL 2º AÑO DE VIDA

R. Leis, R. Tojo

Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia. Cátedra de Nutrición Clínica Pediátrica USC-Novartis Consumer Health. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. España

La alimentación en el 2º año de vida o la incorporación del lactante a la mesa familiar está en gran medida condicionada por la alimentación que el niño recibe en el primer año de vida. Todo parece comenzar con la elección de la leche de mujer o la leche de fórmula adaptada para iniciar la dieta del lactante, ya que las diferencias existentes entre ambas leches van a jugar un papel fundamental en el tipo de alimentación en etapas posteriores de la vida y las consecuencias sobre la salud a corto, medio y largo plazos. Es de destacar que cada vez se hace más hincapié en la influencia de la dieta de la madre durante el embarazo y la lactancia como transmisora de sabores intraútero y a través de la leche de mujer, lo que parece favorecer una mejor adaptación a la introducción de nuevos alimentos durante el período del destete o de la alimentación complementaria ya que, mientras que el sabor de la leche de mujer depende en buena medida de la composición de su dieta, la leche de fórmula tiene siempre un sabor único o un sabor uniforme. Además, el uso de la leche de mujer produce en el lactante una mejor autorregulación de la ingesta y una más tardía introducción de la alimentación complementaria con relación a la leche de fórmula.

La alimentación durante el segundo semestre de la vida también va a jugar un importante papel, ya que en este período se inicia la diversificación alimentaria, con la introducción progresiva de distintos grupos de alimentos. Es de destacar que algunos estudios recientes ponen de manifiesto que un 30% de los lactantes reciben alimentación complementaria antes del 4º mes de vida, por sólo un 6% antes de los 6 meses. También se observa que la precocidad de la incorporación de alimentos ricos en sal y de sólidos y bebidas ricos en azúcar y en cantidades abundantes puede potenciar el deseo de su consumo en períodos posteriores de la vida, ya que los sabores dulce y salado son altamente preferentes para el lactante.

Especial mención merecen también los factores individuales y el control familiar de la dieta del niño en la incorporación a la mesa familiar. Así, tanto el exceso como la falta de control sobre los alimentos que ingiere el niño conducen a una peor autorregulación, observándose que en un ambiente familiar obesogénico, la regulación es menos eficiente.

En el momento actual, uno de los estudios más completos, el *Feeding Infants and Toddlers Study* (FITS), que valora la alimentación de 0 a 24 meses, pone de manifiesto que ya entre los 4 y 6 meses de edad existe un 10% de exceso de aporte de energía con relación a los requerimientos estimados, elevándose al 31% entre el 1º y el 2º año de vida. Además, en el 2º año de vida, la energía es obtenida a partir de todos los alimentos de la mesa, incluidos zumos enteros de fruta, pero también bebidas blandas y colas. Aproximadamente, un tercio de los niños a esta edad no consumen fru-

tas a diario y un 20% no consumen vegetales todos los días. Por el contrario, a partir de los 15 meses, las patatas fritas son los vegetales más comúnmente consumidos. A medida que el niño se incorpora a la mesa familiar el consumo de vegetales amarillos desciende significativamente, al mismo tiempo que se incrementa la proporción de alimentos ricos en energía en su dieta; así, más del 25% consumen comidas rápidas y bebidas blandas.

Estos cambios, que pueden afectar negativamente a la calidad de la dieta y a la ingesta de energía en un período crítico de la adquisición de hábitos alimentarios y de la regulación metabólica, pueden tener consecuencias negativas para la salud a corto, medio y largo plazos. Un buen ejemplo es la relación entre un aumento de la velocidad de peso en los dos primeros años de vida y el riesgo subsiguiente de obesidad en edades posteriores.

Por tanto, es de gran importancia la adquisición de hábitos saludables de consumo en este 2º año de vida, para su persistencia en la edad adulta, por lo que se hace necesario: 1) la promoción de la lactancia materna como alimento exclusivo durante los seis primeros meses de vida y, posteriormente, como parte fundamental de la alimentación complementaria, siempre que el niño y la madre estén de acuerdo; y 2) una adecuada y completa información médica a la familia de cómo utilizar la guía de la pirámide alimentaria y así conocer qué alimentos, en qué orden y en qué cantidad deben formar parte de la dieta del niño en este 2º año, en el que debemos elegir entre alimentos de elaboración familiar, productos manufacturados de la alimentación infantil y productos manufacturados de la alimentación (comidas rápidas y bebidas blandas). El pediatra debe ser una guía útil en la orientación de la familia en este período, al igual que lo es en la alimentación del primer año. Además, los comedores de guarderías, dado que cada vez un mayor número de niños acuden a estas a edades más tempranas, deben ser un lugar idóneo para la promoción de la alimentación saludable.

10. PROS Y CONTRAS DEL FAST FOOD

L. Gómez

Barcelona

El *fast food* equivale habitualmente a la expresión “comida basura”. Este término despectivo indica el escaso valor nutricional y las características no saludables que se le atribuyen a este tipo de comida.

En España podemos encontrar dos tipos de *fast food*. Uno de procedencia anglosajona que incluye: hamburguesas, patatas fritas, sándwiches, *nuggets*, tacos, burritos mexicanos, pollo frito (acompañados de mayonesa, mostaza y *ketchup*) y bebidas gaseosas. El segundo tipo tiene un origen mediterráneo y está constituido por *pizzas*, bocadillos, tapas, pita y kebabs. Los alimentos precocinados, como las croquetas y empanadillas, también cumplen las características de *fast food*.

Los aspectos negativos de estos alimentos son bien conocidos y constituyen uno de los factores que han contribuido en gran medida

al aumento de la incidencia de obesidad, así como de las enfermedades asociadas a ésta: diabetes tipo II, dislipemia e hipertensión. Todas estas patologías incrementan la frecuencia de presentación de las enfermedades cardiovasculares. La relación entre *fast food*, obesidad y riesgo cardiovascular, es tan intensa que es posible establecer el riesgo según el número de restaurantes de estas características que existen en las diferentes comunidades de EE.UU. El *fast food* aporta gran cantidad de calorías, grasa saturada, colesterol, hidratos de carbono, sodio y aditivos y poca fibra, minerales y vitaminas. Los aditivos, además de potenciar e uniformizar el sabor, estimulan el apetito y, con el tiempo, crean hábito. El sabor de una patata frita está determinado por el aceite de fritura, que es aceite vegetal de mala calidad, con “aromas naturales” de obtención química y azúcar.

Los aspectos positivos son escasos. Es una comida que se come rápido, habitualmente con los dedos, que tiene buen sabor, es barata y los restaurantes que la ofrecen tienen horarios amplios e ininterrumpidos. Algunas cadenas ya están incorporando otras ofertas e incluyen ensaladas, frutas, vegetales y salsas con menos contenido graso en sus menús. Mejorando la calidad, el tipo de cocción de los alimentos y sugiriendo combinaciones más equilibradas, los términos *fast food* y comida basura podrían dejar de ser sinónimos.

El aumento del número de restaurantes *fast food* ha sido exponencial desde los años 70 y ha constituido una industria que mueve billones de dólares en todo el mundo. Los niños y jóvenes son el principal público de las campañas de marketing ya que son el consumidor más importante y también el más indefenso ante la publicidad y los regalos (cromos, muñecos...).

En España el consumo de *fast food* anglosajón es, de momento, esporádico ya que posee una cierta connotación negativa. Sin embargo, con la incorporación de la mujer al trabajo, las costumbres alimentarias se han modificado y hemos introducido nuestro propio *fast food* con alimentos precocinados o de preparación sencilla (*pizzas*, pasta...) que, en definitiva, poseen características muy similares al anglosajón.

11. FUNCIONES BIOLÓGICAS DE LOS GANGLIÓSIDOS DE LA DIETA Y POTENCIALES BENEFICIOS PARA EL NEONATO

E. Vázquez¹, A. Gil², R. Rueda¹

¹International R&D, Ross Products División, Abbott Laboratories, Granada.

²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada

El contenido y la distribución de gangliósidos en leche humana difiere del descrito para leche de otras especies de mamíferos, y también cambia selectivamente a lo largo de la lactación. Por tanto, los gangliósidos presentes en leche podrían jugar un papel en el desarrollo del recién nacido durante la infancia temprana. Un papel potencial podría ser el de contribuir al desarrollo cerebral y neurológico, pero también se ha sugerido que el intestino podría ser un órgano diana para los gangliósidos de la dieta. Nuestro grupo ha descrito previamente que una fórmula infantil suplementada con gangliósidos modifica la ecología intestinal de recién nacidos pretérmino, incre-

mentando el contenido de bifidobacterias y disminuyendo el de *Escherichia coli*. Aunque el mecanismo exacto por el que los gangliósidos de la dieta modifican la microflora intestinal se desconoce, podrían actuar como receptores falsos a nivel intestinal para algunas cepas bacterianas. Además, el efecto potencial sobre la inmunidad intestinal se ha investigado en ratones al destete. Los gangliósidos de la dieta incrementaron el número de células secretoras de IgA intestinal y el contenido luminal de IgA secretora. Además, la suplementación de la dieta con gangliósidos determinó un desarrollo anticipado del número de células secretoras de citoquinas, y un número significativamente mayor de linfocitos secretores de citoquinas Th1 y Th2 en lámina propia y placas de Peyer. Por otro lado, GD3, el principal gangliósido en calostro incrementó las tasas de proliferación para todas las poblaciones de linfocitos intestinales, mientras que GM3, el principal gangliósido en leche humana madura, estimuló la proliferación de linfocitos intestinales, excepto en placas de Peyer. Todos estos resultados sugieren que los gangliósidos de la dieta influyen en el proceso de maduración del sistema inmunológico intestinal que tiene lugar durante los primeros meses de vida.

En resumen, los gangliósidos de la dieta pueden tener un efecto importante durante la infancia temprana modificando la microflora intestinal y promoviendo el desarrollo de la inmunidad intestinal en el neonato.

12. GASTO ENERGÉTICO EN REPOSO EN NIÑOS OBESOS

C. Sierra, M. Paz, A. Barco, J. Blasco, G. Colomé, A. Jurado
Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Materno-Infantil. Málaga

Objetivos. Estudiar las diferencias en el gasto energético en reposo en función de sus determinantes (sexo, peso, masa grasa, masa magra) y la oxidación de los sustratos energéticos entre niños obesos y no obesos.

Métodos. Se estudia muestra de 71 niños, 39 obesos y 32 controles, con rango de edad entre 4,1 y 13,6 años, 37 corresponden al sexo femenino y 31 al masculino, a los que se realiza medida del gasto energético mediante calorimetría indirecta de circuito abierto. La oxidación de sustratos se calcula a partir del consumo de oxígeno, producción de anhídrido carbónico y nitrógeno urinario. Se determina composición corporal por antropometría.

Resultados. El gasto energético, ajustado en función de los parámetros antropométricos y de composición corporal, es superior en niños que en niñas. El gasto energético en reposo en valor absoluto es significativamente superior en los obesos pero, al expresarlo en función de sus determinantes, el gasto energético sigue siendo mayor en los obesos o se iguala en ambos grupos. No existen diferencias entre sexos en los porcentajes de oxidación de hidratos de carbono, grasas y proteínas. Los obesos presentan mayor porcentaje de oxidación de grasas y menor porcentaje de oxidación de carbohidratos.

Conclusiones. 1) El gasto energético en reposo es superior en ni-

ños que en las niñas; 2) el gasto energético es superior en los obesos, por lo que puede afirmarse que una disminución del gasto energético no contribuye al mantenimiento de la obesidad; 3) existen diferencias en la regulación de los distintos sustratos oxidativos con mayor porcentaje de oxidación de grasas en los obesos. La oxidación de carbohidratos es menor en los obesos que en el grupo control.

15. INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINAS B12 Y E EN NIÑOS CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Dalmau Serra J¹, Ferrer Lorente B², Vitoria Miñana I³

¹Unidad de Nutrición-Metabolopatías, Hospital Infantil la Fe, Valencia; ²Centro de Atención Primaria Alaquás; ³Unidad de Nutrición, Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva

El tratamiento dietético de la hipercolesterolemia sigue siendo un tema a debate (cantidad y calidad de las grasas, aporte de fibra, posibles beneficios de la soja, etc.). Actualmente está adquiriendo una importancia creciente el aporte de vitaminas que prevengan la formación y progresión de las placas de ateromas, aunque se discute si debe hacerse con los alimentos que las contienen o con medicamentos. El objetivo de este estudio es averiguar si las dietas habituales recomendadas a los niños y adolescentes afectados de hipercolesterolemia familiar (HF) son suficientes para suministrar las DRI para la vitamina E (prototipo de vitamina antioxidante) y para las vitaminas B12 y fólico (nutrientes involucrados en el metabolismo de la homocisteína, considerada como un nuevo factor independiente de riesgo aterotrombogénico).

Pacientes y métodos. A 53 pacientes afectados de HF se les ha hecho un recuento dietético de 24 horas/3 días (programa informático Sanutrín), y se les han determinado las concentraciones de ácido fólico y vitamina B12 (quimioinmunofluorescencia) y vitamina E (HPLC).

Resultados. 1. La ingesta de ácido fólico fue de 122,6±62,7 (27-315) µg/d; el 93% no ingirieron las EAR (160-330 µg/d) y el 96% no ingirieron las RDA (200-400 µg/d). La ingesta de vitamina B12 fue de 7,1±2,3 µg/d, cumpliendo en todos los casos las DRI. 2. La [ác. fólico] fue de 10,0±4,4 ng/mL y de [vitamina B12] 641,5±209,7 pg/mL, normal en todos los casos; no existe correlación entre estos parámetros y la [homocisteína]; no existe correlación entre la ingesta y la concentración plasmática de ácido fólico. 3. La ingesta de vitamina E fue de 9,2±5,1 (0,2-22) mg/d; el 58,5% no ingieren las EAR (6-12 mg/d) y el 63,4% no ingiere las DRA (7-15 mg/d). 4. La [vitamina E] fue de 14,8±5,0 µg/mL, 5 pacientes no alcanzaron la concentración normal para su edad (>8,6 µg/mL); no existió correlación entre su ingesta y concentración plasmática.

Comentarios. La ingesta de ácido fólico y vitamina E, involucradas en la patogenia de la aterosclerosis, está por debajo de las EAR y RDA en un alto porcentaje de pacientes afectados de HF a pesar de estar asesorados nutricionalmente por un dietista. Esta baja ingesta no se correlaciona con sus concentraciones plasmáticas, al igual que ocurre en estudios epidemiológicos amplios (NHANES III), por lo que habría que disponer de marcadores bioquímicos más sensibles a su deficiencia utilizables en la práctica clínica diaria. En

cualquier caso, es necesario disponer de dietas que permitan incrementar sus aportes y que se adapten a los hábitos de la población a la que van destinadas.

16. SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS

Gloria Bueno Lozano, Luis Moreno Aznar*, Olga Bueno Lozano, Beatriz Tresaco Benedí, Matilde Viñas Viñá, Manuel Bueno Sánchez
Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. *Escuela Universitaria de Enfermería de Zaragoza. Universidad de Zaragoza

Introducción. El síndrome metabólico se caracteriza por la asociación de un conjunto de anomalías clínicas que se relacionan con aumento del riesgo cardiovascular. Entre las más frecuentemente citadas se encuentran: obesidad, intolerancia hidrocarbonada, dislipidemia e hipertensión. Por el momento, no existen criterios bien definidos para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico en la infancia.

Objetivo. Establecer la prevalencia de resistencia a la insulina y su relación con otros componentes del síndrome metabólico en un grupo de 154 niños y adolescentes obesos.

Población y métodos. Se han incluido 84 varones y 70 mujeres (edad media, 10,83±2,49) con diagnóstico de obesidad siguiendo los criterios propuestos por Cole, et al. Como variables del síndrome metabólico se incluyeron: índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura, pliegues tricúspital y subescapular, tensión arterial, glucemia e insulinemia (basales y a los 120 minutos tras sobrecarga oral de glucosa, triglicéridos, HDL-colesterol. La resistencia a la insulina fue valorada a partir de muestras basales, calculando los siguientes índices: HOMA-IR [insulina (mU/mL) x glucemia (mmol/L)/22,5], QUICKI [1/log insulina (mU/mL)/glucemia (mg/dL)] y FIGR [insulina (mU/mL)/glucemia (mg/dL)]. Cifras elevadas de HOMA-IR y FIGR son indicativas de resistencia a la insulina. Cifras elevadas de QUICKI son indicativas de sensibilidad a la insulina.

Resultados. El 9% de los pacientes presentaron tolerancia alterada a la glucosa. En ambos sexos, se encontró resistencia a la insulina: HOMA-IR (3,60±2,39 varones y 4,17±3,16 mujeres), QUICKI (0,33±0,03 varones y 0,32±0,03 mujeres) y FIGR (0,16±0,10 varones y 0,19±0,10 mujeres). El HOMA-IR se correlacionó significativamente ($p < 0,01$) con: IMC en varones ($r=0,39$), perímetro de cintura ($r=0,46$ varones y $r=0,42$ mujeres), triglicéridos ($r=0,43$, varones y $r=0,33$ mujeres), glucemia basal ($r=0,46$ varones y $r=0,59$ mujeres), insulina basal ($r=0,99$) e insulina a los 120 minutos ($r=0,63$, varones y $r=0,43$, mujeres).

Conclusiones. La resistencia a la insulina (utilizando los índices HOMA-IR, QUICKI y FIGR) está presente en este grupo de niños obesos antes y durante la pubertad. El perímetro de cintura es un buen predictor del síndrome metabólico en esas edades y se correlaciona significativamente con el índice HOMA-IR.

17. PROGRAMA DE TRATAMIENTO INTEGRAL PARA LA OBESIDAD INFANTIL: "NIÑ@S EN MOVIMIENTO"

S. Gussinyer, N. García, M. Gussinyer y A. Carrascosa

Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron

Introducción. "Niñ@s en movimiento" es un programa dirigido a niños prepuberales de 7 a 12 años de edad con sobrepeso u obesidad exógena, que pretende tratar de una forma holística el área física, mental y social de estos pacientes. Tiene como objetivo realizar cambios sobre aquellos estilos de vida y hábitos alimentarios que contribuyen a la ganancia de peso, contemplando la educación en nutrición, la actividad física y la emocionalidad del niño.

Objetivos. 1. Ofrecer un tratamiento integral de la obesidad del niño para lograr la normalización del peso a largo plazo; 2. Promover una alimentación normocalórica y equilibrada; 3. Modificar la inactividad física promoviendo estilos de vida saludables; 4. Mejorar la autoestima, la satisfacción corporal y las habilidades sociales; 5. Concienciar a la familia de la necesidad de su participación activa en el programa, para el éxito de éste, proporcionándoles las herramientas necesarias; 6. Detener el aumento de peso mediante una dieta normocalórica y equilibrada.

Material y métodos. Se estudian 43 niños (26 mujeres y 17 varones) de 7 a 12 años de edad de ambos sexos con sobrepeso u obesidad.

Métodos. Contenido del programa: "Niñ@s en movimiento" es un programa que engloba aspectos de formación teórica y práctica, siendo de carácter participativo e interactivo. Está diseñado desde un enfoque multidisciplinar que contempla las áreas médico-endocrinológica, nutricional y psicológica. a) Técnicas cognitivo-conductuales y afectivas para lograr pequeños y sucesivos cambios, buscando como resultado una disminución del índice de masa corporal; b) aborda temas relacionados con su salud como: alimentación, publicidad engañosa, autocontrol, imagen corporal, problemas sociales, autoestima, relajación y actividad e inactividad físicas (horas de televisión y juegos de ordenador); c) posibilita un espacio donde los niños puedan analizar y expresar sus emociones en relación con el tema del sobrepeso y obesidad y sus consecuencias.

Resultados. De los 43 pacientes el 84% disminuyeron el IMC (n=36). El IMC fue estadísticamente menor al finalizar el programa (28,5,5+/-4,04 frente a 27,5+/-4,03 respectivamente; p=0,000). La puntuación total del test de la dieta mediterránea fue estadísticamente mayor al finalizar el programa (8,0+/-1,8 frente a 4,7+/-1,8; p=0,000). Aumentó la proporción de niños que consumían diariamente: fruta (57,1% al inicio frente a 85,6% al final), verdura (42,9% frente a 84,6%), pescado (59,5% frente a 78%), desayuno de lácteos (66,7 frente a 97,6%), desayuno de un cereal o derivado (52,4% frente a 92,7%). El grado de ansiedad fue estadísticamente menor al finalizar el programa: 53,59+/-27,38 frente a 44,31+/-23,25; p=0,021. En cuanto a la satisfacción corporal se observó un aumento significativo al término del programa (6,8+/-1,6 fren-

te a 7,5+/-1,5 respectivamente; p=0,000), asimismo se observó una mejor puntuación en cuanto a cómo creen que les valorarían sus amigos su aspecto físico (5,9+/-2,3 frente a 6,4+/-2,7; p=0,000).

Conclusiones. Mediante la aplicación del programa "Niñ@s en movimiento" se observó: una disminución en el IMC, un aumento en la calidad de la dieta mediterránea, una mejoría de la ansiedad y una mayor satisfacción corporal.

18. CALIDAD PROTEICA EN LAS LECHE PARA LACTANTES EN NUESTRO MEDIO

Ros Mar L, Ros Arnal I

Unidad de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Desde que se fabricaron las primeras formulas infantiles, procedentes de leche de vaca, hace ahora unos 90 años, el interés ha sido obtener unos preparados en los que sus componentes fueran lo más similares posible a la leche de mujer. Teniendo en cuenta que la composición, en proteínas en la leche de vaca es completamente distinta a la humana tanto en cantidad como en la proporción caseína/ suero y en el tipo de proteínas predominante en los lactosueros, las modificaciones efectuadas han sido importantes en función de los conocimientos sobre el bajo contenido proteico y la biodisponibilidad del nitrógeno en la leche de mujer.

Para obtener estas modificaciones, hasta los años 70-80 el único método utilizado fue el de la dilución aunque ya en 1961, se había desarrollado el proceso de electrodiálisis sobre las proteínas de la leche de vaca que permitió modificar la relación caseína-lactosuero con un aumento del aporte de lactosuero en las fórmulas infantiles dando origen al término de fórmulas adaptadas. La β -lactoglobulina es el principal componente del lactosuero de la leche de vaca y, durante muchos años, lo ha sido también de las leches infantiles. Las mejoras técnicas han permitido la obtención de la fracción α -lactoglobulina, predominante en la leche de mujer. Su aportación a las fórmulas infantiles ha mejorado el aminograma acercándonos al de la leche de mujer.

En este trabajo se presenta la composición proteica de las formulas infantiles existentes en la actualidad en el mercado español, exponiendo su contenido en proteínas por 100/kcal, que varía entre 1,8 g a 2,6 g/100 kcal en las leches de inicio (25 preparados) y entre 2,1 g a 4,8 g en el resto de las fórmulas infantiles (139 preparados). Estas variaciones hacen que el % de aporte energético correspondiente a las proteínas varíe en las leches de inicio entre un 7,3% a 10,4% y entre un 8,4% a un 19,1% en el resto de las fórmulas. La relación caseína/lactosuero varía, asimismo, entre un 30/70 a un 52/48 en las leches de inicio y un 20/80 a un 90/10 en el resto de la fórmulas. Estas variaciones motivan una composición de aminoácidos distinta entre las diversas fórmulas que, asimismo, se presentan.

A estas variaciones hay que añadir las modificaciones que se producen en las proteínas de las fórmulas por el sistema de esteril-

lización tradicional utilizado, especialmente en algunas fórmulas líquidas de uso en nuestro país en las maternidades en forma de monodosis, y que afectan a la disminución de los niveles de β -lactoglobulina hasta un 80% y α -lactoglobulina de un 50%, según nuestros datos.

Por todo ello, aunque en la actualidad las leches para lactantes a base de proteínas de suero láctico existentes en el mercado se pueden considerar como seguras, para un buen crecimiento de los niños existen unas grandes posibilidades de cambios en algunas de ellas, sin olvidar la posibilidad de incorporar proteínas tales como lactoferrina, lisozima, etc., carentes, en la actualidad, en las leches infantiles.

19. APORTE PROTEICO EN EL SEGUNDO AÑO DE VIDA

Dra. Consuelo Pedrón Giner

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

La nutrición infantil tiene como objetivos conseguir un crecimiento y desarrollo adecuados, evitar las deficiencias nutricionales específicas, consolidar unos hábitos alimentarios correctos y prevenir los problemas de salud influenciados por la dieta que pueden aparecer en la edad adulta.

Para establecer la alimentación ideal en las distintas etapas de la vida y en los diversos ambientes en que ésta se desarrolla, es imprescindible conocer las necesidades nutricionales adecuadas a cada momento.

Recientemente se han revisado las necesidades de proteínas en lactantes y niños, llamando la atención la escasez de datos al respecto, que obliga a extrapolar asunciones realizadas en el adulto. La metodología aplicada para obtener las recomendaciones en el segundo año de vida se basa en el método factorial que valora la cantidad necesaria para el mantenimiento según el peso corporal y la cantidad estimada para el depósito de proteínas. El requerimiento medio estimado (EAR) para niños y niñas de uno a tres años es de 0,88 g/kg/día de proteína y la ingesta dietética recomendada (DRA) es de 1,10 g/kg/día o 13 g/día de proteína.

Se revisan los resultados de las encuestas dietéticas de niños en el segundo año de vida calibradas durante los últimos 12 meses en nuestra Sección, que ponen de manifiesto que el aporte proteico es muy superior a la ingesta recomendada: 35 ± 3 g/día (media \pm DE).

20. ALERGIA A PROTEÍNAS DE LECHE DE VACA

Manuel Martín Esteban

Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Se conoce como alergia a leche de vaca a las reacciones adversas a proteínas de leche de vaca con un mecanismo inmunológico subyacente. En la mayor parte de los casos está mediada por

IgE (APLV) pero, en otros, sobre todo en aquellos con clínica exclusivamente digestiva, la respuesta inmunológica es más compleja, con intervención de mecanismos celulares (linfocitos T, eosinófilos), que también se conocen como "intolerancias" a proteínas de leche de vaca (IPLV).

En diversos estudios prospectivos realizados a nivel internacional se ha observado una incidencia de reacciones adversas (alergia y/o intolerancia) que oscila entre el 0,3 y el 7,5 por 100 de la población durante el primer año de vida. En el Área Sanitaria del Hospital La Paz (Madrid) hemos encontrado una incidencia de APLV, en el primer año de vida, de al menos 1,9 por 100 recién nacidos.

Casi siempre la APLV se inicia en el primer año de vida, después de un período más o menos prolongado de lactancia materna: en muchos casos ocurre tras la primera toma de fórmula adaptada y, generalmente, en la primera semana de su introducción en la dieta. Es excepcional su aparición en niños con lactancia artificial exclusiva desde el inicio.

Los signos clínicos, en inmediata relación con la ingestión de leche de vaca o fórmula adaptada, son predominantemente cutáneos (99% de los casos), en forma de urticaria, angioedema, eritema. Menos frecuentes son los gastrointestinales (35%) y respiratorios (10%), que suelen acompañar a los cutáneos.

El diagnóstico se basa en una anamnesis detallada que muestre la relación ingesta-signos clínicos, en la presencia de IgE específica para PLV (por prueba cutánea o en suero) y en una prueba de provocación debidamente controlada y en ambiente apropiado, siempre que no esté contraindicada.

Actualmente, el único tratamiento científicamente comprobado es la dieta estricta de eliminación de PLV. Si el niño recibe lactancia materna, deberá mantenerse el mayor tiempo posible y, mientras tanto, la madre deberá suprimir de su dieta la leche de vaca, derivados y otros alimentos que puedan contener PLV. En los lactantes con APLV, cuyo único alimento sea la leche de vaca, es necesario recurrir a una fórmula de sustitución exenta de PLV. Se puede optar por fórmulas con otra fuente proteica intacta (soja), fórmulas ampliamente hidrolizadas (de lactosuero, de caseína o mixtas) o fórmulas elementales a base de aminoácidos. No es aceptable la leche de otros mamíferos (cabra, oveja), por la homología existente con la leche de vaca, ni los hidrolizados parciales de PLV, por su elevado contenido en PLV íntegra.

El pronóstico de la APLV es, en general, bueno en cuanto al desarrollo de tolerancia clínica. En lactantes con APLV bajo dieta exenta se llega a la tolerancia clínica en el 28-56% de los casos al año, en el 60-77% a los 2 años y en el 71-87% a los tres años. Por ello, es recomendable realizar periódicamente pruebas de provocación para probar la tolerancia, siempre que los datos clínicos y analíticos no lo contraindiquen a los 12, 18 y 24 meses de vida y, posteriormente, cada año.

21. DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN NIÑOS CON FRACTURA DEL ANTEBRAZO DISTAL

C. Sierra, E. Delange, J. Blasco, G. Colomé, A. Jurado

Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Servicio de Traumatología. Hospital Materno-Infantil. Málaga

Objetivos. Establecer si existen diferencias significativas entre la densidad mineral ósea (DMO) medida a nivel del antebrazo distal en niños que han sufrido una fractura del antebrazo distal en relación con grupo control, así como relacionar la DMO con edad, sexo, medidas antropométricas, ingesta de calcio y actividad física.

Material y métodos. Estudio de 160 niños (3-10 a) con fractura del antebrazo distal y grupo control de 160 niños de la misma edad. DMO por medio de densitómetro periférico de doble energía de rayos X (PIXI, Lunar).

Resultados. En la población total se aprecia exceso de peso en el 34,1%, 22,6% en el grupo de niños sanos y 45,6% en los pacientes.

La DMO es mayor en sanos que en pacientes en ambos sexos ($p < 0,0001$).

La ingesta de calcio no difiere ni en sanos ni en pacientes. En relación con la actividad física activa diaria, el grupo de niños sanos dedica más horas de ejercicio físico (41,3%) que el grupo de pacientes (21,3%). La DMO tiene correlación positiva con la edad, sexo y actividad física diaria. Se comprueba osteopenia en el 5% de los sanos y en el 27,5% de los pacientes con fractura del antebrazo distal.

Conclusiones. Si comparamos sanos y pacientes con fractura del antebrazo distal sin tener en cuenta sexo ni edad, se evidencia en los sanos una mayor densidad mineral ósea, un mayor número de horas de ejercicio físico diario activo, y un menor índice de masa corporal.

La DMO se relaciona significativamente con sexo, edad y ejercicio físico diario activo. Se evidencia tendencia a la osteopenia en niños y niñas con fractura del antebrazo distal, en comparación con la población control que, de mantenerse en la edad adulta, podría facilitar la aparición de osteoporosis.

22. MINERALIZACIÓN ÓSEA DEL RECIÉN NACIDO

M^a José Carbonero Celis, Juan Manuel Guerrero¹, Lucas Durán de Vargas, José González-Hachero

Servicio de Pediatría. ¹Departamento de Bioquímica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción. El calcio, fósforo, magnesio y zinc son los principales minerales que componen el hueso. Al nacimiento un recién nacido contiene entre 20-30 g de calcio y 16 g de fósforo de los cuales aproximadamente están en el esqueleto un 98 y un 80%, respectivamente. Cuantitativamente el mayor periodo de acreción mineral es el 3er trimestre del embarazo.

La osteopenia es un trastorno común en el pretérmino en relación con una inadecuada transferencia de calcio y fósforo durante el último trimestre de la gestación. Estudios indican un menor contenido

de mineral en los hijos de madres con diabetes gestacional (HMDG). El diagnóstico puede apoyarse en pruebas de imagen, y marcadores del metabolismo óseo, así como las cifras de calcio y fósforo en suero. En 1987, Wright y cols. propusieron la utilización de ultrasonidos para conocer el estado mineral del hueso. Actualmente existen aparatos que son baratos, transportables y carentes de radiación.

Las osteoprotegerina (OPG) es un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR). La OPG es sintetizada por el osteoblasto, que se une al receptor activador del factor nuclear κ B (RANK), bloqueando su unión al RANKL e inhibiendo la osteoclastogénesis y la activación de los osteoclastos. Numerosas citoquinas y hormonas (TGF- β , PTH, vitamina D, glucocorticoides y estrógenos) ejercen su efecto sobre la osteoclastogénesis por regulación sobre la OPG.

Objetivo. El objetivo de este estudio es determinar la medida de la velocidad del ultrasonido dependiente de la amplitud (AD-SoS) en hijos de madre con diabetes gestacional, pretérmino, recién nacidos a término y sus madres y su relación con la edad gestacional, datos antropométricos y hormonas reguladoras del calcio o marcadores del remodelamiento óseo incluida la OPG.

Material y métodos. Se estudiaron 112 mujeres y sus recién nacidos. La edad media de las madres fue de 31 años. Participaron en el estudio 44 recién nacidos a término HMDG (22 niños y 22 niñas; edad gestacional, 276,8 \pm 8,2), 22 pretérmino (13 niños y 9 niñas; edad gestacional, 231,5 \pm 19,7) y 45 recién nacidos a término (26 niños y 19 niñas; edad gestacional, 278,5 \pm 10,5), que sirvieron de controles. Se hicieron dos subgrupos en el grupo HMDG: HMDG 1 que se controló la glucemia sólo con dieta (n=33), y HMDG 2; (n=11) cuando, además de la dieta, se trató con insulina por control deficiente de las glucemias. Las muestras de los recién nacidos se recogieron de sangre de cordón, y de las madres de sangre venosa en ayunas y a primera hora de la mañana.

Las variables recogidas en los recién nacidos fueron la edad gestacional, longitud, peso, perímetro craneal y torácico y Ad-SOS. Las madres fueron interrogadas sobre su historia obstétrica, antecedentes personales de cualquier enfermedad o con tratamiento con fármacos, alcohol u otros tóxicos que interfirieran con la mineralización ósea.

Fueron determinados en suero: osteocalcina, hormona paratiroidea intacta (PTHi), β -crosslaps (β -CTX), osteoprotegerina (OPG), 25-hidroxivitamina D (25-OHD), calcio, fósforo, fosfatasa alcalina.

Se midió la Ad-SOS con un DBM Sonic 1200 (IGEA, Carpi, Italia). En los recién nacidos las mediciones se realizaron por quintuplicado en el tercio distal de ambos húmeros. En la madre se realizó del 2º al 5º dedo de la mano no dominante por triplicado.

Los niveles de OPG se determinaron por ELISA (IMMUN DIAGNOSTIK®). La osteocalcina, el β -crosslaps and PTHi fueron medidas por electroquimioluminiscencia en un modular E170 (Elecsys module) (ROCHE DIAGNOSTICS®).

25OHD fue medida por quimioluminiscencia en un equipo ADVANTAGE (NICHOLS®).

El calcio, el fósforo, la fosfatasa alcalina y las proteínas totales en suero fueron medidas usando el método clínico de Bayer® para Advia 2400.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas para la AdSOS entre sexos, ni entre ambos húmeros.

Hubo una correlación positiva entre Ad-SOS y la edad gestacional y el peso.

Encontramos diferencias significativas en la Ad-SOS entre los controles y pretérmino e HMDG, pero no entre los tratados con dieta en relación con los tratados con dieta e insulina.

En todos los parámetros bioquímicos encontramos diferencias significativas entre los 3 grupos y sus respectivas madres.

Bibliografía

1. Naylor KE, et al. Serum osteoprotegerin as a determinant of bone metabolism in a longitudinal study of human pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5361-5365.
2. Gonnelli S, Montagnani A, Gennari L, et al. Feasibility of quantitative ultrasound measurements on the humerus of newborn infants for assessment of the skeletal status. *Osteoporos Int* 2004; 15: 541-546.
3. Rubinacci A, et al. Quantitative ultrasound for assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 307-315.
4. Regev RH, et al. Bone speed of sound in infants of mothers with gestational diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1083-1088.
5. Casanova M, et al. Utilidad de los ultrasonidos para la valoración de la mineralización ósea en recién nacidos. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 443-447.

23. INSULINORRESISTENCIA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ADOLESCENTES OBESOS

M. López-Campos Bodineau, J.A. Bermúdez de la Vega

M. Jiménez Tejada, L. Vela Jiménez

Sección de Endocrinología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. HU Virgen Macarena. Sevilla

Hipótesis. Los adolescentes obesos presentan resistencia a la insulina (RI). El grado de obesidad y RI determinan el riesgo de aparición de factores de riesgo cardiovascular (FRC). Los índices de RI, WBSI e ISI, tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG), son más sensibles y específicos, en obesos púberes, que el HOMA-IR y QUICKI (insulinemia basal).

Objetivos. 1. Identificar y medir el grado de RI, en una población de adolescentes obesos púberes, con IMC $\geq 140\%$, mediante los índices HOMA-IR, QUICKI, y WBSI e ISI. 2. Identificar FRC: grado de obesidad (antropometría e impedanciometría bioeléctrica), obesidad abdominal (circunferencia de cintura), alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (SOG), HTA, perfil de lipo y apoproteínas, elevación de niveles de microalbuminuria, fibrinogemia, lipoproteína(a), homocisteína y ácidos grasos libres. 3. Identificar otras condiciones relacionadas con RI: acantosis nigricans, esteatosis hepática, maduración ósea acelerada y aumento de masa ósea. 4. Efectuar correlaciones entre los índices de RI y el resto de las variables independientes.

Metodología. Diseño transversal. Se incluirán 60 pacientes púberes, ≥ 10 años de edad, con desarrollo puberal \geq II de Tanner, de ambos sexos, con obesidad primaria moderada-severa. Se solici-

tará consentimiento informado. Se registrarán: datos antropométricos, desarrollo puberal, acantosis nigricans, perfiles bioquímicos de FRC y hepático, HbA1c, péptido-C, glucemias-insulinemias (SOG), bioimpedanciometría, TA, radiografía de mano/muñeca izquierda, ecografía hepática, DMO. Comparación de medias.

Aplicabilidad. La SOG, procedimiento de mínimo riesgo, permite obtener índices de RI validados y fáciles de utilizar. Estos índices mejorarán el conocimiento de la etiopatogenia de los FRC en adolescentes obesos.

24. INFLUENCIA DE LA INGESTA ENERGÉTICA Y PROTEICA EN EL CRECIMIENTO DE LOS NIÑOS PREMATUROS

Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F, Cortabarría C, León C, Jiménez A, Castells S

El objetivo de este estudio prospectivo es analizar el efecto, sobre el crecimiento y la composición corporal de la alimentación con una fórmula de prematuros, administrada a recién nacidos (RN) pretérmino de peso adecuado para su edad gestacional, hasta los 4 meses de edad corregida.

Método. En el momento actual se han estudiado 36 RN a término y 32 niños prematuros, 16 de ellos (EG: 31,7 \pm 2,1 semanas, PN: 1602 \pm 245 g) alimentados, a partir de las 36 semanas de edad post-menstrual (EPM), con una fórmula adaptada (FA) estándar (67 kcal/100 mL y 2,2 g de proteínas/100 kcal), y 17 (EG: 30,8 \pm 1,5 semanas, PN: 1504 \pm 266 g) con una fórmula de prematuros (FP) (81 kcal/100 mL y 2,8 g de proteínas/100 kcal) hasta los 4 meses de edad corregida (EC). En ambos grupos la alimentación complementaria se inició a partir de los 4 meses de EC.

Los RN a término han sido evaluados en una sola ocasión, a los 2 días de vida y los RN prematuros en cuatro ocasiones: a las 36 y 40 semanas de EPM y a los 3 y 6 meses de edad corregida (EC).

Resultados. El incremento de peso desde el nacimiento hasta las 36 semanas de EPC (inicio del estudio) fue similar en ambos grupos de prematuros (FP: 133 \pm 49 g/semana, FA: 158 \pm 36 g/semana). Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos, en el peso, talla y perímetro cefálico (PC) al inicio del estudio.

A lo largo del período de seguimiento, el grupo de RN pretérmino alimentados con la FP presentó una mayor velocidad de crecimiento. Las diferencias fueron significativas para el incremento mensual de talla y masa magra (estimada por impedancia bioeléctrica) entre el inicio del estudio y los 3 meses de edad corregida (3,7 \pm 0,2 vs 3,4 \pm 0,3 cm/mes, p=0,01 y 0,65 \pm 0,15 vs 0,51 \pm 0,09 kg/mes, p=0,005, respectivamente) y para el aumento total de peso, talla, masa magra y PC durante el periodo de seguimiento (incremento de peso en kg: 5,5 \pm 0,6 vs 5,0 \pm 0,7, p=0,05, en sds: 0,99 \pm 0,79 vs 0,24 \pm 1,0, p=0,03; incremento de talla, en cm: 21,8 \pm 1,9 vs 20,4 \pm 1,1, p= 0,02, en sds: 1,03 \pm 0,85 vs 0,45 \pm 0,89, p=0,07; incremento de la masa magra en kg: 3,5 \pm 0,5 vs 3,0 \pm 0,5, p=0,02; incremento del PC en cm: 12,1 \pm 1,4 vs 11,0 \pm 1,2, p= 0,02, en sds: 1,05 \pm 1,08 vs 0,13 \pm 0,94, p=0,02).

Cuando comparamos los datos obtenidos a las 40 semanas de EPM en ambos grupos de RN prematuros con las mismas variables medidas en el grupo control de RN a término, comprobamos que los RN pretérmino alimentados con la FP presentaban mayor peso y masa magra, mientras que los RN pretérmino alimentados con la FA mostraban mayor acúmulo de grasa corporal y niveles más altos de fosfatasa alcalina. En relación con el grupo control, ambos grupos de prematuros mostraban valores significativamente más altos del PC y de IGF-I sérica.

Conclusiones. Los resultados preliminares de este estudio parecen indicar que cuando se prolonga la alimentación con una fórmula de prematuros hasta los 4 meses de edad corregida, se obtiene un efecto positivo en el crecimiento de los prematuros.

25. GENES Y NUTRICIÓN

M. Bueno

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

La aplicación de las técnicas de biología molecular y el éxito del proyecto del genoma humano han abierto una nueva era, tanto en la medicina, como en la nutrición. Esta nueva era de la nutrición molecular puede desarrollarse en dos direcciones: estudio de la influencia de los nutrientes sobre la expresión génica –Nutrigenómica– e influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes –Nutrigenética–.

Algunos conceptos básicos de la genómica nutricional son:

- Existen acciones de los componentes de la dieta sobre el genoma humano que, directa o indirectamente, pueden alterar la expresión o estructura de los genes.
- En algunos individuos y bajo ciertas circunstancias, la dieta puede ser un factor de riesgo de enfermedad.
- Algunos genes regulados por la dieta pueden jugar un papel en el inicio, incidencia, progresión y/o severidad de determinadas enfermedades crónicas.
- Cualquier intervención dietética basada en el conocimiento de las necesidades nutricionales, estado nutricional y genotipo, puede ser útil para prevenir, mitigar o curar ciertas enfermedades crónicas.

Expresión génica y nutrientes

La expresión génica incluye unos pasos secuenciales que pueden enumerarse así:

- Activación de la estructura génica.
- Iniciación de la transcripción.
- Procesamiento en el núcleo del ARN transcrito.
- Transporte del ARN al citoplasma.
- Traducción del ARN en la proteína correspondiente.

Tradicionalmente esta expresión obedecía a la acción de hormonas, factores de crecimiento y citoquinas. A estos conceptos, recientemente se han incorporado los nutrientes. Tanto los nutrientes mayoritarios (glucosa, aminoácidos y ácidos grasos), como los minoritarios (vitaminas, minerales), participan de forma concertada con gran parte de las hormonas en la regulación de la expresión génica en respuesta a cambios nutricionales. Los polimorfismos de un solo nucleótido

(MTHFR, Apo E4, persistencia del alelo LCT p) son ejemplos de estas relaciones. La leche humana contiene numerosos factores proteicos que influyen en la expresión génica. El EGF aumenta la actividad enzimática del borde en cepillo de los enterocitos y su crecimiento y diferenciación. Actúa sinérgicamente con los glúcidos de la dieta y con los glucocorticoides, incrementando la actividad de la sacarasa y la síntesis de ADN en el epitelio intestinal durante la lactación.

Hipótesis darwiniana de la obesidad y síndrome metabólico

La medicina evolucionista o darwiniana interpreta que distintas enfermedades que afligen en la actualidad a las personas que habitan en ambientes desarrollados están relacionadas con la incompatibilidad entre estilos de vida y capacidad ilimitada de adquirir nutrientes y genes que acumularon nuestros antepasados para almacenar energía durante épocas en las que escaseaban los recursos. Así surgió el denominado “genotipo ahorrador”, que en estos momentos no se ajusta a los cambios entre la “edad de piedra” y la “edad espacial”. La expansión de la obesidad nutricional y sus comorbilidades (síndrome metabólico especialmente) pueden explicarse a partir de este desajuste entre genes ahorradores, que fueron ventajosos en momentos desfavorables y que ahora no permiten adaptarse a unas circunstancias ambientales en las que las naciones industrializadas han modificado sustancialmente la ingesta energética y el gasto de la misma. Los ejemplos de determinados grupos étnicos y la aparición de las enfermedades de la opulencia que les eran desconocidas son ejemplos de esta situación (indios Pima, habitantes de la isla Nauru en la Polinesia). La incapacidad de nuestra dotación genética para adaptarse a las dietas actuales puede ser el origen de la aparición de las enfermedades crónicas de los países desarrollados (diabetes tipo 2, dislipemias, hipertensión, enfermedad cardiovascular).

Organismos modificados genéticamente (OMG)

La biotecnología ha permitido el desarrollo de los denominados alimentos transgénicos. Los ejemplos del conocimiento del genoma de los cereales que alimentan a millones de seres humanos (maíz, trigo, arroz) posibilita generar un mayor número de cosechas anuales y favorecer la alimentación de los habitantes del mundo no desarrollado. Amplias controversias ha despertado la explotación de estas nuevas posibilidades.

Las interacciones genes y dieta permiten adelantar que, en un futuro inmediato, las recomendaciones dietéticas deberán tener en cuenta la variabilidad genética de los individuos para prevenir las enfermedades del desarrollo.

Bibliografía

1. Campillo JE. La obesidad como un problema de diseño evolutivo. En: Formiguera X, ed. Obesidad: un reto sanitario de nuestra civilización. Monografías Humanitas 6. Barcelona: Fundación Medicina y Humanidades Médicas; 2005. p. 21-31.
2. Gil A, Chagoyán OC. Nutrigenómica. Regulación de la expresión génica mediada por nutrientes y otros componentes alimentarios. En: Gil A, Sánchez de Medina F, eds. Tratado de Nutrición. Madrid: Acción Médica; 2005; 1.31: 1041-1077.
3. Ramos FJ. Nutrición y expresión génica. En: Bueno M, et al., eds. Nutrición en Pediatría. 2º ed. Madrid: Ergon; 2003. p. 275-284.

PATRONES DE CRECIMIENTO Y DESARROLLO EN ESPAÑA. ATLAS DE GRÁFICAS Y TABLAS
Carrascosa A, Delgado P, Ferrández-Longas A,
García-Dihinx J, Hernández M, Romo A, Sobradillo B
Ediciones Ergon; 2004.

Los autores, en su introducción, se congratulan de poder presentar unos patrones de desarrollo propios de la

población española y actualizados. Se trata, sin duda, de una notable aportación al conocimiento pediátrico en general y a la audiología en particular.

La obra está dividida en dos partes, la primera dedicada al recién nacido y la segunda al niño desde el periodo postnatal hasta la edad adulta.

La edición, a cargo de Ergon, es excelente.

SEPTIEMBRE 2005

30 de agosto a 3 de septiembre 2005
10th Congress ESPRAS 2005 Vienna
 Viena (Austria)
 Organización: h.schulz@medacad.org

31 de agosto a 3 de septiembre 2005
7th International Meeting on respiratory Care Indonesia (RESPINA 2005)
 Jakarta (Indonesia)
 Organización: Meeting organiser
 respina@pharma-pro.com

31 de agosto a 3 de septiembre 2005
46th Annual Meeting of the European Society for paediatric Research
 Siena (Italia)
 Organización: espr2005@aimgroup.it

1-4 de septiembre 2005
4th World congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases
 Warsaw (Poland)
 Organización: Avital Rosen-Topel
 wspid2005@kenes.com

1-4 de septiembre 2005
9th Mediterranean Congress of Urology
 Antalya (Turkey)
 Organización: Sheriffah Alkadree
 salkadree@symcon.com.tr

3-7 de septiembre 2005
ESC Congress 2005
 Stockholm (Sweden)
 Organización: The European Heart House
 2035 Route des Colles B.P.179
 Sophia Antipolis Francia FR-06903
 congress@escardio.org

3-7 de septiembre 2005
International Society of Developmental Biologists 2005
 Sydney (Australia)

3-7 de septiembre 2005
7º Congreso Europeo de Endocrinología
 Goteborg (Suecia)
 Organización: Congrex Göteborg AB ECE 2005
 PO Box 5078 Göteborg Suecia SE-40222
 ece2005@gbg.congrex.se
 www.ece2005.com

3-8 de septiembre 2005
20th European Congress of Pathology
 París (Francia)
 Organización: Meeting Organiser
 ecp2005@pathology-congress.com

3-12 de septiembre 2005
The Practice of Medicine
 Málaga (España)
 Organización: milalatin@aol.com

4-7 de septiembre 2005
9th International Conference on Methods and Applications of Fluorescence: Spectroscopy Imaging and Probes
 Lisboa (Portugal)
 Organización: Meeting Organiser
 maf9@ist.utl.pt

6-10 de septiembre 2005
6th World Congress on Melanoma
 Vancouver (Canadá)
 Organización: Venue West Conference Services LTD
 congress@venuewest.com

7-10 de septiembre 2005
15th World Congress of the International Association of Surgeons and Gastroenterologists
 Praga (República Checa)
 Organización: iasg2005@guarant.cz

7-10 de septiembre 2005
16th World Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine (ISLSM)
 Tokyo (Japón)
 Organización: islsm2005@cs-inc.co.jp

7-10 de septiembre 2005
13th International Symposium on Limb Salvage
 Seoul (Corea)
 Organización: hankim@snu.ac.kr

10-14 de septiembre 2005
13th Congreso Mundial de Gastroenterología
 Montreal (Canadá)
 Organización: www.wcog2005.org

10-14 septiembre 2005

CIRSE 2005 - Annual Meeting and Postgraduate Course of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE)

Niza (Francia)
Organización: CIRSE 2005
Bellerivestrasse 42
Zurich Suiza CH-8008
office@cirse.or
www.cirse.org

10-15 de septiembre 2005

13th World Congress of Psychiatry

El Cairo (Egipto)
Organización: secretaria@wpa-cairo2005.com

10-15 de septiembre 2005

41st Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes

Atenas (Grecia)
Organización: 41st Annual Meeting of the EASD,
P.O Box 17151
Atenas Grecia GR-10024
secretariat@easd2005athens.gr

10-18 de septiembre 2005

International Society for Pediatric Neurosurgery

Vancouver (Canadá)
Organización: Conference Secretariat
congress@venuewest.com

11-14 de septiembre 2005

9th International Conference on Endothelin

Park City (Reino Unido)
Organización: jessica.kuo@hsc.utah.edu

11-15 septiembre 2005

6th Conference of the European Society for Reproductive and Developmental Immunology (ESRADI)

Colchester (Reino Unido)
Organización: General Secretary
obchr@pst5.tele.dk

11-16 de septiembre 2005

1st International Congress of Biochemistry and 8th Iranian Biochemistry Congress

Tehran (Iran)
Organización: allameha@modares.ac.ir

12-14 de septiembre 2005

2005 World Congress of Gastroenterology

Montreal (Canadá)
Organización: Professional Congress Organizers,
Congrex Holland bv, P.O Box302
Amsterdam Holanda 1000 AH
wcog2005@congrex.nl

14-17 de septiembre 2005

14th International Congress and endo Expo 2005

San Diego (EE.UU.)
Organización: confeences@SLS.org

14-18 de septiembre 2005

29th UMEMPS Congress Union of Middle Eastern and Mediterranean Pediatric Societies

Estambul (Turkey)
Organización: Pynar Autaç Murat Düomeli
paytc@symcon.comtr.mdugmeli@symcon.com.tr

15-17 de septiembre 2005

9th World Congress on Endometriosis

Maastricht (Holanda)
Organización: Conference Agency Limburg
cal.conferenceagency@wxs.nl

15-21 de septiembre 2005

Pan Europe Asia Medical & Legal Conference

Roma (Italia)
Organización: conference@barweb.com.au

17-20 de septiembre 2005

9th European Federation of Neurological Societies Congress

Atenas (Grecia)
Organización: EFNS, Neurological Hospital Rosenhugel,
Riedelgass 5
Viena Austria A-1130
efns05@kenes.com

17-21 de septiembre 2005

15th European Respiratory Society Annual Congress

Copenhague (Denmark)
Organización: European Respiratory Society, 4 Ave Sainte-Luce
Lausanne Switzerland CH-1003
info@ersnet.org

18-22 de septiembre 2005

4th world Congress of Pediatric Cardiology & Cardiac Surgery

Buenos Aires (Argentina)
Organización: pccs@congresosint.com.ar

18-22 de septiembre 2005

7th World Congress on Inflammation

Melbourne (Australia)
Organización: Meeting Organiser
inflam@icms.com.au

18-22 de septiembre 2005

7th World Congress on Inflammation

Melbourne (Australia)
e.mail: inflam@icms.com.au
Organización: Meeting Organiser
inflam@icms.com.au

- 18-23 de septiembre 2005**
14th International Pigment Cell Conference
 Bethesda (EE.UU.)
 Organización: hearing@nih.gov
- 18-24 de septiembre 2005**
International League of Associations for Rheumatology (ILAR) Congress of Rheumatology 2005
 Túnez (Túnez)
 Organización: Congress Secretariat
 webmaster@ilar.org
- 21-24 de septiembre 2005**
7th World Congress of Perinatal Medicine
 Zagreb (Croacia)
 Organización: wcpm7@net.hr
- 21-24 de septiembre 2005**
81 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología
 Zaragoza (España)
 Organización: Viajes El Corte Inglés
 Pº Fernando el Católico, 39
 Zaragoza, España 50006
 comercial_zaz@viajeseci.es
- 21-25 de septiembre 2005**
11th European Burns Association Congress
 Vancouver (Canadá)
 Organización: Tanis Steward
 tanis@malachite-mgmt.com
- 22-24 de septiembre 2005**
4th International Congress of the Mediterranean Society of Pacing and Electrophysiology (MESPE)
 Málaga (España)
 Organización: bruna.luchetti@weekend-group.com
- 22-26 de septiembre 2005**
Interim Meeting of World Federation of Sleep Research Societies
 New Delhi (India)
 Organización: wfsrs2005@rediffmail.com/shastri@tci.co.in
- 24-29 de septiembre 2005**
ISOBM 2005
 Rhodes (Grecia)
 Organización: info@isobm2005.org
- 25-28 de septiembre 2005**
The 6th Meeting of the International Society for NeuroImmunoModulation
 Atenas (Grecia)
- 25-28 de septiembre 2005**
17th European Congress of Ultrasound in Medicine and Biology
 Genova (Switzerland)
 Organización: Euroson
 euroson2005@mci-group.com
- 25-29 de septiembre 2005**
15th Congress of the European Society for Ophthalmology (SOE) & Joint Meeting with 103rd Annual Meeting of the German Society of Ophthalmology (DOG)
 Berlín (Alemania)
 Organización: Porstmann Kongresse Gmbh
 soe2005@porstmann-kongresse.de
- 25-29 de septiembre 2005**
15th Soe Congress Joint Meeting With 103rd Dog Cognress
 Berlín (Alemania)
 Organización: Porstmann Kongresse Gmbh
 soe2005@porstman-kongresse.de
- 27-29 de septiembre 2005**
4th International Meeting of Intensive Cardiac Care
 Tel Aviv (Israel)
 Organización: seminars@isas.co.il
- 27-29 de septiembre 2005**
20th International Congress of the Israel Society of Anaesthesiologists
 Aviv (Israel)
 Organización: Secretariat, Po
 BOX 29041
 Tel Aviv Israel 61290
 ama@targetconf.com
- 28 de septiembre a 2 de octubre 2005**
XXX World Congress of International Society of Hematology (ISH)
 Estambul (Turkey)
 Organización: Serenas Turizm Kongre Organizasyon Hizmetleri Ltd Sti
 alpers@serenas.com.tr
- 29 de septiembre a 5 de octubre 2005**
17th International Congress of Pediatrics
 Tehran (Iran)
 Organización: pedcong@tums.ac.ir
- 29 de septiembre a 1 de octubre 2005**
10th International Conference on Geriatric Oncology/6th meeting of the International society of Geriatric Oncology (SIOG)
 Genolier (Switzerland)
 Organización: Conference Secretariat,
 IMO Clinique de Genolier
 Genolier 1272
 fgodson@genolier.net

