6

Volumen 63 Noviembre - Diciembre 2007

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Sumario

PUESTA AL DÍA

443 **Diagnóstico genético preimplantacional**
F.J. Ramos Fuentes, M.P. Ribate Molina

ORIGINALES

453 **Utilización del ácido linoleico conjugado (CLA) en el niño y adolescente obesos**
M. Moya, M. Juste, E. Cortés, F. Carratalá

458 **Consumo de televisión y nivel socioeconómico en niños y adolescentes**
M. Biosca, C. Tomás, E. Civitani, J.P. Rey-López, G. Vicente-Rodríguez, L.A. Moreno

REVISIÓN

464 **Efectos de la suplementación con cinc en el primer año de vida**
A. Sancho Martínez, M. Sáenz de Pipaón Marcos, J. Quero Jiménez

483 **Alimentos genéticamente modificados**
J. Salazar de Sousa

491 **El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón en hemato-oncología pediátrica**
M. González Vicent, M.A. Díaz Pérez

COMUNICACIONES BREVES

497 **Mucopolisacaridosis tipo IV-B. A propósito de un caso**
R.A. Téllez Góngora, M. Rondón Piña, S. Mustelier Nicolarde, E. Vázquez Velázquez, A.E. Aleaga Ramírez, J.A. Lopechávez

500 ***Flutter* auricular de presentación fetal: aportación de dos casos**
M.R. Pérez-Piaya Moreno, M. García San Miguel Rodríguez de Alarcón, M.T. García de Álvaro, J. Almendral Galeote, M.Cazzaniga Bullón

504 **Anemia de Blackfan-Diamond. Presentación de un caso y revisión de la literatura**
K. Badillo Navarro, M. Maldonado Regalado

508 **Hemangioendotelioma hepático infantil**
M. Ornia Rodríguez, P. García González, R. Castañón Hevia, A.R. Meana Morís, M. Fernández Díez, G. Solís Sánchez

511 CRÍTICA DE LIBROS

512 NOTICIAS

514 AGRADECIMIENTOS

515 ÍNDICE DE AUTORES

517 ÍNDICE DE MATERIAS

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre - Diciembre 2007

Volumen 63 - Número 6

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO
A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

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

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
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Ángel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José Mª 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 Mª Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José Mª Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

© 2007 ERGON
Arboleda, 1. 28221 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 66,95 €; Instituciones: 111,24 €; Extranjero 121,54 €; MIR y estudiantes 56,65 €.

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. 28221 Majadahonda (Madrid)

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre - Diciembre 2007

Volumen 63 - Número 6

Sumario

PUESTA AL DÍA

443 **Diagnóstico genético preimplantacional**
F.J. Ramos Fuentes, M.P. Ribate Molina

ORIGINALES

453 **Utilización del ácido linoleico conjugado (CLA) en el niño y adolescente obesos**
M. Moya, M. Juste, E. Cortés, F. Carratalá

458 **Consumo de televisión y nivel socioeconómico en niños y adolescentes**
M. Biosca, C. Tomás, E. Civitani, J.P. Rey-López, G. Vicente-Rodríguez, L.A. Moreno

REVISIÓN

464 **Efectos de la suplementación con cinc en el primer año de vida**
A. Sancho Martínez, M. Sáenz de Pipaón Marcos, J. Quero Jiménez

483 **Alimentos genéticamente modificados**
J. Salazar de Sousa

491 **El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón en hemato-oncología pediátrica**
M. González Vicent, M.A. Díaz Pérez

COMUNICACIONES BREVES

497 **Mucopolisacaridosis tipo IV-B. A propósito de un caso**
R.A. Téllez Góngora, M. Rondón Piña, S. Mustelier Nicolarde, E. Vázquez Velázquez, A.E. Aleaga Ramírez, J.A. Lopechávez

500 ***Flutter* auricular de presentación fetal: aportación de dos casos**
M.R. Pérez-Piaya Moreno, M. García San Miguel Rodríguez de Alarcón, M.T. García de Álvaro, J. Almendral Galeote, M.Cazzaniga Bullón

504 **Anemia de Blackfan-Diamond. Presentación de un caso y revisión de la literatura**
K. Badillo Navarro, M. Maldonado Regalado

508 **Hemangioendotelioma hepático infantil**
M. Ornia Rodríguez, P. García González, R. Castañón Hevia, A.R. Meana Morís, M. Fernández Díez, G. Solís Sánchez

511 CRÍTICA DE LIBROS

512 NOTICIAS

514 AGRADECIMIENTOS

515 ÍNDICE DE AUTORES

517 ÍNDICE DE MATERIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

November - December 2007

Volume 63 - Number 6

Contents

UP-DATING

443 **Preimplantation genetic diagnosis**
F.J. Ramos Fuentes, M.P. Ribate Molina

ORIGINALS

453 **Use of conjugated linoleic acid (CLA) in obese children and adolescents**
M. Moya, M. Juste, E. Cortés, F. Carratalá

458 **Television consumption and socioeconomic level in children and adolescent**
M. Biosca, C. Tomás, E. Civitani, J.P. Rey-López, G. Vicente-Rodríguez, L.A. Moreno

REVIEW

464 **Effects of supplementation with zinc in the first year of life**
A. Sancho Martínez, M. Sáenz de Pipaón Marcos, J. Quero Jiménez

483 **Genetically modified foods**
J. Salazar de Sousa

491 **Transplant of hematopoietic stem cells from the cord blood in pediatric hemato-oncology**
M. González Vicent, M.A. Díaz Pérez

SHORT COMMUNICATIONS

497 **Mucopolysaccharidosis type IV-B. A case report**
R.A. Téllez Góngora, M. Rondón Piña, S. Mustelier Nicolarde, E. Vázquez Velázquez, A.E. Aleaga Ramírez, J.A. Lopechávez

500 **Flutter atrial in fetuses: contribution with two cases**
M.R. Pérez-Piaya Moreno, M. García San Miguel Rodríguez de Alarcón, M.T. García de Álvaro, J. Almendral Galeote, M.Cazzaniga Bullón

504 **Blackfan-Diamond Anemia. A case report and review of the literature**
K. Badillo Navarro, M. Maldonado Regalado

508 **Infantile hemangioendothelioma of the liver**
M. Ornia Rodríguez, P. García González, R. Castañón Hevia, A.R. Meana Morís, M. Fernández Díez, G. Solís Sánchez

511 BOOKS

512 NEWS

514 GRATEFULNESSES

515 AUTHORS' INDEX

517 SUBJECTS' INDEX

Diagnóstico genético preimplantacional

F.J. Ramos Fuentes[1], M.P. Ribate Molina[2]

[1]Pediatra. Genetista Clínico. Catedrático Habilitado de Pediatría. [2]Becaria Postdoctoral. Laboratorio de Genética Clínica y Genómica Funcional. Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

RESUMEN

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es un procedimiento que analiza el material genético de embriones formados por fertilización *in vitro* (FIV) para su selección y transferencia al útero, con el fin de obtener un embarazo con feto genéticamente sano. El DGP se ha utilizado para el estudio de anomalías cromosómicas, enfermedades monogénicas, algunos tipos de cáncer y, últimamente, para el genotipado del embrión como donante potencial de células madre hematopoyéticas para tratar a hermanos con enfermedades genéticas graves que precisan trasplante de dichas células. El DGP es un método complementario al diagnóstico prenatal tradicional que, al tratarse de un feto no afectado, evita la difícil decisión de interrumpir o no una gestación. En este artículo revisaremos las principales técnicas de DGP, sus indicaciones, sus ventajas e inconvenientes y algunos aspectos éticos, sociales y legales del procedimiento.

Palabras clave: Diagnóstico genético preimplantacional; Revisión.

ABSTRACT

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) is a method to analyze the genetic make-up of embryos formed by in vitro fertilization (IVF) for their selection to be transferred to the uterus and stablish a pregnancy with a genetically healthy fetus. PGD has been used to look for chromosomal abnormalities, monogenic diseases, some types of cancer, and, lately, to genotype the embryo, who will be used as a potential donor of hematopoietic stem cells which can subsequently be used to treat sibs with severe genetic diseases that need transplant of those cells. PGD is a complementary method to traditional prenatal diagnosis that avoids the difficult choice of termination of a pregnancy by starting pregnancies with unaffected embryos. In this review we include the main techniques used in PGD, its indications, advantages and disadvantages and some ethical, social and legal aspects of the procedure.

Key words: Preimplantation genetic diagnosis; Review.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los rápidos y continuos avances habidos en el campo de la reproducción asistida humana en los últimos 20 años, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) va emergiendo como uno de los más prometedores para parejas (familias) que presentan un riesgo elevado de transmisión de anomalías genéticas a su descendencia. El DGP se basa en el análisis genético de embriones obtenidos por fecundación *in vitro* (FIV) o por inyección intracitoplasmática de esperma (IICE) para seleccionar los no afectados, transferirlos al útero, y tratar de conseguir un embarazo viable. Este procedimiento diagnóstico está dirigido principalmente a parejas (familias) con antecedentes de enfermedad genética cuya causa es posible identificar con las técnicas de análisis genético disponibles en la actualidad.

El primer intento con éxito de DGP lo llevó a cabo, en 1990, el equipo del Dr. Alan Handyside en el Reino Unido, que determinó el sexo de varios embriones de madres con historia familiar de enfermedad ligada al sexo, asegurando así la concepción de embriones de sexo femenino con el fin de eliminar el riesgo de concebir varones afectados[(1)]. Tras los buenos resultados de los primeros embarazos, la aplicación de la técnica se extendió a casos de progenitores (familias) con anomalías cromosómicas o con enfermeda-

Correspondencia: Dr. Feliciano J. Ramos Fuentes. Dpto. de Pediatría, Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza
c/ Domigo Miral s/n. 50009 Zaragoza
e-mail: framos@unizar.es
Recibido: Septiembre 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(6):443-499

des monogénicas[2,3]. Una de las más controvertidas aplicaciones del DGP fue el estudio y tipaje del sistema HLA de embriones que posteriormente podrían ser seleccionados como donantes para hermanos con enfermedades que precisaban un trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas[4].

En España el diagnóstico genético preimplantacional está contemplado en la legislación vigente (Ley 35/88 sobre Técnicas de Reproducción Asistida) y la primera gestación, que llegó a término con el nacimiento de dos niñas sanas, se obtuvo en 1993[5].

PROCEDIMIENTOS PARA DGP

Los procedimientos y técnicas utilizados en el DGP han mejorado sensiblemente en los casi 20 años que han pasado desde su implantación en la clínica. Las mejoras se han producido principalmente en su sensibilidad y fiabilidad, y en las circunstancias en las que puede ser utilizado.

Para realizar un DGP las parejas candidatas deben someterse a una FIV para la obtención de embriones en los que se realizará el estudio. La FIV tiene actualmente una tasa aproximada de éxito del 30-40%, lo que supone una limitación importante. Por otro lado, en un estudio reciente se ha demostrado que la realización de un DGP redujo la tasa de embarazos viables y de recién nacidos vivos por FIV en mujeres con edad materna avanzada (35 a 41 años) frente a un grupo control, no sometido a DGP[6]. En la figura 1 se representa de forma esquemática el proceso de DGP.

Además, hay que tener en cuenta que el resultado de un DGP dependerá en primer lugar del número y la "calidad" de los embriones obtenidos por FIV. Muchos autores recomiendan iniciar el proceso de DGP sólo cuando hay ciertas garantías de obtener suficiente material (embriones) aptos para la transferencia[7].

Cuando la técnica elegida para el DGP es la PCR (*Polymerase Chain Reaction*- Reacción en cadena con polimerasa) los embriones a estudiar deben haber sido obtenidos con ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection* - Inyección intracitoplasmática de esperma), porque con la FIV convencional pueden persistir células espermáticas en el embrión a biopsiar.

BIOPSIA DEL EMBRIÓN

Actualmente existen tres formas de realizar el DGP de un embrión, según el tejido que se va a analizar. La más ampliamente utilizada es el estudio de blastómeros, obtenidos el tercer día tras la FIV, cuando el embrión cuenta con aproximadamente 8 células. Se suelen obtener uno o dos blastómeros a través de un agujero que se abre enzimáticamente en la zona pelúcida. Los embriones seleccionados (libres de tara genética) se transferirán posteriormente al útero uno o dos días después para continuar el embarazo[8].

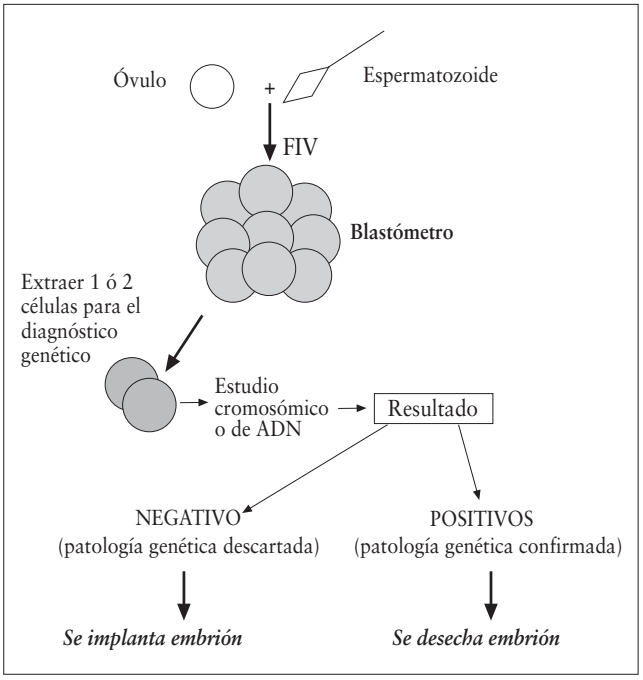

FIGURA 1. Esquema simplificado del DGP*. *Modificada de: *Center for Genetics Education* (2005) (www.genetics.com.au).

Un método alternativo a la obtención de blastómeros para DGP es el estudio del primer y segundo corpúsculos polares, productos de las meiosis I y II, respectivamente, que contienen el material genético que falta en el pronúcleo materno. Dado que con este procedimiento no se estudia el material genético del padre, sólo se utilizará cuando la anomalía genética procede de la rama materna. Sin embargo, sí es útil en enfermedades de herencia autonómica recesiva, en las que se puede descartar que el alelo materno sea portador de la mutación[9]. Una limitación importante es que con esta técnica sólo se puede estudiar una célula, a menos que se siga de una biopsia del blastómero.

El último método disponible es la biopsia de blastocisto, que se realiza al 5º o 6º día tras la inseminación. A través de una punción asistida con láser infrarrojo se pueden obtener células del trofoectodermo (que dará lugar a la placenta) sin dañar las células interiores, que son las que formarán el feto. Con este método se pueden obtener varias células para estudio, mejorando la fiabilidad del DGP. Es de esperar que esta técnica acabe sustituyendo a las 2 anteriores, cuando se optimicen las técnicas de cultivo y criopreservación de las células de blastocisto[10].

TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO GENÉTICO DEL EMBRIÓN

Las técnicas genéticas actualmente más utilizadas para DGP son la hibridación *in situ* con fluorescencia (conocida internacionalmente por la abreviatura de su nombre en in-

glés –FISH– *Fluorescence In Situ Hybridization*) y la reacción en cadena con polimerasa (PCR- *Polymerase Chain Reaction*).

La técnica de FISH consiste en fijar en portaobjetos las células obtenidas de la biopsia e hibridarlas con sondas de ADN específicas de cada cromosoma marcadas con fluorocromos. Con esta técnica es posible diagnosticar aneuploidías y translocaciones cromosómicas así como determinar el sexo del feto en los casos de enfermedades ligadas al X.

Con la técnica de PCR, se realiza una amplificación de secuencias determinadas del genoma de una única célula del embrión. Para conseguir una mejor visualización de la secuencia de interés, el producto de la reacción se somete a una segunda PCR (PCR anidada), en la cual es posible detectar mutaciones o variaciones del genoma, como las llamadas "repeticiones en tándem cortas" (*Short Tandem Repeats* –STRs–)[7].

TABLA 1. Diagnóstico genético preimplantacional

Enfermedad de Huntington
Fibrosis quística
Distrofia miotónica de Steinert
β-talasemia ± tipado HLA
Atrofia muscular espinal
Síndrome X frágil
Distrofia muscular de Duchenne
Hemofilia
Poliposis adenomatosa de colon
Anemia falciforme
Síndrome de Marfan
Distrofia muscular de Becker

**Listado por orden descendente según número de estudios realizados. Modificado de ref. 11.*

INDICACIONES DEL DGP

El número de patologías genéticas que pueden ser detectadas por DGP está en constante expansión. Originalmente, el DGP se empleaba para identificar el sexo de fetos de madres portadoras de enfermedades ligadas al X, como la distrofia muscular de Duchenne o la hemofilia, utilizando sondas específicas del cromosoma Y. Actualmente, las principales situaciones en las que está indicado realizar un DGP son[11]:

1. Enfermedades monogénicas (autonómicas dominantes o recesivas y ligadas al X).
2. Anomalías cromosómicas numéricas y estructurales (trisomías, translocaciones, etc.).
3. Parejas con abortos de repetición inexplicados.
4. Parejas con fallos de implantación repetidos después de tratamientos de reproducción asistida.
5. Mujeres con edad materna avanzada (prevención de anomalías cromosómicas –trisomías–).
6. Tipado HLA.

Enfermedades monogénicas. Desde su implantación, el DGP se ha utilizado en numerosas enfermedades de herencia mendeliana. En un informe de la ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embriology*) se hace referencia a que entre enero y diciembre de 2003 se realizaron 516 estudios de DGP en más de 100 enfermedades monogénicas[9,12]. El principal problema que presenta este grupo de patologías es la necesidad de identificar una mutación que en muchos casos es particular de cada familia, realizando una PCR en una o dos células. Para ello será necesario elaborar un protocolo fiable para cada familia, debiendo realizarse numerosos estudios previos de validación, lo que puede ocasionar un tiempo de espera de varios meses y encarecer significativamente el procedimiento. En la tabla 1 aparecen las principales enfermedades monogénicas en las que se ha realizado DGP, la mayoría de aparición en la edad pediátrica.

En las enfermedades ligadas al X, aunque no se conozca la mutación responsable, el DGP puede ser útil en la identificación del sexo del feto que, cuando es femenino, se eliminaría la posibilidad de un varón afectado. Actualmente se ha desechado la PCR como método de identificación del sexo fetal, empleándose en su lugar la técnica FISH que, además, permite detectar anomalías de los cromosomas sexuales y evitar así la transferencia de dichos embriones[13].

En los últimos años, el DGP se ha utilizado en casos de enfermedades hereditarias de inicio tardío (edad adulta) y de cánceres con mutaciones predisponentes altamente penetrantes. A pesar de que en ciertos casos ha sido controvertido, el uso del DGP en dichos casos ha sido eficaz en parejas de riesgo que desean tener un hijo no afectado, ya que para la mayoría de ellas el diagnóstico prenatal no es una opción[10]. Entre estos grupos de enfermedades estudiadas con DGP se encuentran la poliposis adenomatosa cólica, el cáncer de mama y ovario, la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Huntington.

Las tasas de embarazo tras DGP en enfermedades monogénicas varían según la enfermedad y su tipo de herencia. Los datos acumulados por el ESHRE durante el período 1999-2001 muestran, excluyendo el cribado, una tasa de embarazo clínico del 22% por embrión transferido. El DGP fue realizado correctamente en el 86% de los blastómeros que se transfirieron con éxito[13].

Anomalías cromosómicas. Las cromosomopatías numéricas (especialmente el síndrome de Klinefelter) y las translocaciones están presentes en aproximadamente el 5% de los varones infértiles. Entre las mujeres, un 1% de las que padecen infertilidad secundaria y un 6% de las que han su-

frido abortos múltiples son portadoras de una anomalía cromosómica[14].

Para el DGP, la técnica con FISH es el método de elección para identificar translocaciones cromosómicas en el embrión. Alternativamente, es posible utilizar una variante de la FISH, el pintado cromosómico, cuando se estudia el embrión a través del corpúsculo polar, ya que en éste los cromosomas están en metafase y muy condensados[15].

La tasa de embarazo del DGP en casos de translocaciones cromosómicas es de aproximadamente un 30% por cada oocito recuperado, y de casi un 40% de embriones transferidos. La discrepancia de estas cifras se debe al número significativo de embriones no aptos para ser transferidos[16].

En relación con las anomalías cromosómicas numéricas (trisomías), el DGP se ha utilizado para estudiar en el embrión el número de copias del cromosoma aneuploide identificado en embarazos anteriores. Esta opción es especialmente válida en parejas con creencias religiosas o éticas incompatibles con la interrupción voluntaria del embarazo[17].

Una metodología alternativa a la FISH convencional es la denominada PRINS (*Primed in-situ labelling*), que utiliza la PCR pero con cebadores específicos para amplificar secuencias de ADN sobre las extensiones celulares. Las aplicaciones diagnósticas y los resultados obtenidos mediante esta metodología son similares a los descritos mediante FISH por lo que son pocos los laboratorios que la utilizan para DGP[18].

Abortos de repetición. El DGP ha servido para reducir la tasa de pérdida de embarazos en parejas sometidas a FIV con historia de abortos de repetición[19], las cuales tienen un riesgo elevado, aproximadamente de un 27%, de embriones con anomalías cromosómicas[20]. Este dato sugiere que, una vez descartada una translocación cromosómica como causa de abortos recurrentes en un miembro de la pareja, el DGP aplicado a aneuploidias es un método diagnóstico útil en parejas con dicho problema.

Fallos en técnicas de reproducción asistida y edad materna avanzada. Durante los últimos años se han incrementado el número de ciclos de DGP en parejas con problemas de fertilidad tras el uso de técnicas de reproducción asistida. Los candidatos a DGP incluirían a mujeres con edad reproductiva avanzada, en las que se lleva a cabo un proceso de selección embrionaria a través de un estudio cromosómico con el objetivo de mejorar las tasas de implantación en este grupo y reducir su riesgo de transmisión de cromosomopatías a la descendencia. También son candidatos a DGP las parejas provenientes de ICSI en las que el varón presenta un incremento significativo de anomalías cromosómicas en los espermatozoides, pacientes con fallos repetidos de FIV implantación en los que también se sospechan alteraciones cromosómicas como causa de infertilidad o, por último, parejas en las que un progenitor es portador de un mosaicismo[11].

Tipado HLA. Cuando un niño necesita un trasplante y en la familia (padres) no hay donantes compatibles, el DGP puede emplearse para concebir un feto que sea HLA-compatible con su hermano enfermo; este método se utilizó por primera vez en 2004 en un caso de anemia de Fanconi[21]. La técnica de este proceso de DGP emplea los STRs, concretamente microsatélites tipo trinucleótidos y tetranucleótidos, que se encuentran dentro y en las proximidades del gen analizado y minimizan el riesgo de que aparezcan bandas duplicadas que dificultarían la interpretación del resultado. Para este mismo objetivo el DGP para tipaje HLA se ha utilizado también en el síndrome de Wiskott-Aldrich, la adrenoleucodistrofia ligada al X, el síndrome hiper-IgM ligado al X o casos de anemia aplásica y leucemia[22]. Los datos más recientes disponibles indican que la tasa de implantación con este método es aproximadamente de un 15% por embrión biopsiado y que de 68 intentos de DGP para tipado de HLA, realizados en 49 familias, sólo nacieron 5 niños HLA-compatibles con su hermano enfermo[23]. Uno de los principales inconvenientes del DGP para tipado HLA es la presencia de un haplotipo recombinante en el niño enfermo, transmitido por uno de sus progenitores, que muy raramente se transmitirá de nuevo al futuro hermano donante[24].

CRITERIOS PARA EL USO DEL DGP

En la actualidad, el DGP se considera una alternativa, no un sustitutivo, del diagnóstico prenatal. De forma práctica, se consideran 2 categorías de DGP: 1. el DGP de "alto riesgo", que se aplica en situaciones de riesgo elevado de transmisión de una enfermedad genética al feto, principalmente enfermedades monogénicas y anomalías cromosómicas; 2. el DGP de "bajo riesgo", al que se denomina también cribado genético preimplantacional (CGP), que se ofrece a parejas infértiles sometidas a FIV para tratar de aumentar la tasa de embarazos. Tal es el caso de mujeres con edad materna avanzada o parejas con abortos repetidos[7]. En la tabla 2 se incluyen los criterios de inclusión y exclusión para la realización de DGP o CGP[7].

En los últimos años las aplicaciones de la PCR en el DGP se han ido incrementando, lo que ha permitido aumentar tanto el número de enfermedades en las que se puede realizar DGP, como la fiabilidad del diagnóstico. Se estima que hoy día, con la técnica de la PCR, se pueden diagnosticar más de 200 patologías de origen genético.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL DGP

Como cualquier técnica de laboratorio, el DGP puede resultar en un error diagnóstico, que dependerá de la expe-

TABLA 2. Criterios de inclusión y exclusión para DGP y CGP*

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Generales (DGP+CGP):	
– Diagnóstico técnicamente posible	– Diagnóstico técnicamente imposible
– Fiabilidad del diagnóstico > 90%	– Edad materna >40-45 años
– Pacientes con problema de fertilidad	– FSH basal >15 UI/L
	– Contraindicadas FIV/ISCI
	– IMC >30 kg/m^2
Específicos para DGP:	
– Diagnóstico genético de certeza	– Diagnóstico genético incierto
– Riesgo de recurrencia elevado (>10%) o abortos de repetición por anomalía cromosómica estructural en progenitor	– Riesgo de recurrencia bajo (<10%)
	– Si un progenitor afectado tiene problemas mentales o psicológicos graves
– Repercusión grave para la salud	
Específicos para CGP:	
– Abortos de repetición (> 2)	– Contaje de folículos totales < 7
– Fallos repetidos en implantación del embrión	– Pobre calidad del embrión
– Edad materna avanzada (> 36 años)	

**Modificado de Thornhill et al. (7). CGP: cribado genético preimplantacional.*

riencia de los profesionales clínicos y de laboratorio que intervienen en el proceso (incluyendo la FIV) y de la "calidad" de los materiales utilizados. Así, la técnica FISH en una única célula se ve muy limitada por el número de sondas que pueden hibridarse de forma simultánea, ya que cuantas más sondas se utilicen mayor es el riesgo de aparición de artefactos. Por ello se suelen elegir las de los cromosomas responsables de las cromosomopatías numéricas más comunes: 13, 18, 21, X e Y, o de las que producen mayor número de abortos espontáneos: 15, 16 y 22[25].

Otro de los problemas que pueden encontrarse en el DGP es la existencia de mosaicismo (2 líneas celulares con diferentes genotipos o cariotipos en un mismo embrión), en el que pueden coexistir células con dotación genética normal y anormal[10].

Dos de las principales dificultades técnicas de la PCR aplicada al DGP son la "pérdida de alelo" (en inglés *allele dropout* –ADO–) y la amplificación preferencial que da lugar a diagnósticos erróneos. La pérdida de alelo se produce cuando un alelo no es amplificado y la amplificación preferencial cuando el alelo es amplificado parcialmente. El resultado en ambos casos, un feto heterocigoto para una mutación, aparecerá como homocigoto y, por ejemplo, en el caso de una patología dominante, un embrión afectado será erróneamente diagnosticado como normal al no detectarse el alelo mutado. Estos problemas pueden paliarse si se emplea la biopsia de blastocisto o, en el caso de la amplificación preferencial, utilizando iniciadores marcados con fluorescencia para la PCR[26].

La fiabilidad del DGP puede mejorarse combinando la detección directa de la mutación y estudios del ligamiento con repeticiones en tándem cortas (STRs) próximas a aquélla, que son co-amplificadas en el primer ciclo de la PCR[27].

Por último, cuando la PCR se realiza en una sola célula existe un riesgo importante de contaminación por productos de reacciones previas de PCR o por ADN ajeno al embrión. Este problema puede atajarse con el establecimiento de protocolos de "buenas prácticas" en el laboratorio. A pesar de todo, siempre existe cierto riesgo de obtener resultados equivocados, por lo que se recomienda realizar un diagnóstico prenatal con vellosidades coriales o amniocentesis para confirmar los resultados del DGP[7].

PERSPECTIVAS FUTURAS DEL DGP

A pesar de las técnicas de estudio genético más empleadas en DGP, la FISH y la PCR han alcanzado grados muy elevados de fiabilidad, en ocasiones se han obtenido resultados extraños que luego no se han corroborado en el estudio posterior del feto[28].

Para paliar este y otros problemas se han comenzado a utilizar técnicas de diagnóstico genético más sofisticadas y costosas, como el "SKY", combinado con la conversión nuclear (inyección de la biopsia de blastómero en el espacio perivitelino de oocitos enucleados o de óvulos anormalmente fertilizados), seguida de fusión celular para estimular la célula embrionaria a que entre en metafase. Las indicación principal de esta técnica tan compleja es la identificación de embriones con anomalías cromosómicas secundarias a translocaciones balanceadas procedentes de un progenitor[29].

Otra técnica que se ha comenzado a emplear en el DGP es la hibridación genómica comparativa (CGH-*Compara-*

tive Genome Hybridization) con la que se pueden estudiar todos los cromosomas sin necesidad de obtener células en metafase. La CGH permite analizar, en una sola reacción, el número de copias de cada cromosoma presentes en el embrión comparándolo con una muestra normal. Técnicamente, la CGH se basa en las diferencias de intensidad de fluorescencia entre la señal del ADN problema y el control, que son interpretadas por un programa de *software* adecuado. La sensibilidad de esta técnica permite detectar anomalías entre 3 y 5 Mb, que está dentro del rango de las aneuploidias cromosómicas totales o parciales[30].

Un inconveniente de este método es que se precisa mucho más ADN (≈ 200 ng) del que puede obtenerse de una sola célula (5-10 pg), por lo que hay que realizar previamente una "amplificación" del genoma con una PCR especial, llamada DOP-PCR (*Degenerate Oligonucleotide Primed*-PCR). Uno de los principales problemas de la CGH es que requiere unos 5 días para obtener los resultados, tiempo que no es posible esperar en el DGP. Para resolver este problema existen dos opciones: a) la criopreservación del embrión tras la biopsia o 2) el estudio del corpúsculo polar, obtenible 3 días antes que los blastómeros. Ambas aproximaciones tienen sus inconvenientes, la primera la reducción de las posibilidades de implantación del embrión por el proceso de congelación/descongelación, y la segunda por la necesidad de realizar FISH para descartar aneuploidias cromosómicas en el blastómero biopsiado posteriormente. Por último, la técnica de CGH es compleja y requiere laboratorios de genética experimentados, los cuales siempre están disponibles en los centros donde se realiza el DGP. Probablemente, la solución futura será el "*microarray*-CGH", donde el ADN marcado se hibrida a sondas de ADN adheridas a un portaobjetos en lugar de a cromosomas en metafase. Esta metodología se ha empleado con éxito en la identificación de aneuploidias, que se identifican (automáticamente y en menos de 48 horas) por las variaciones del cociente de la fluorescencia roja:verde de cada punto de hibridación del portaobjetos, que representa a cada uno de los cromosomas del embrión[31].

Las investigaciones más recientes en DGP se han centrado en conseguir métodos para determinar la viabilidad del embrión sometido al proceso. Se está trabajando en la expresión de genes y proteínas en ovocitos y embriones para desarrollar métodos no invasivos que preserven al máximo su potencial de implantación[32].

ASPECTOS ÉTICOS, SOCIALES Y LEGALES

El DGP, como método no natural de selección de embriones en dependencia de su carga genética, ha planteado un amplio debate sobre cuestiones éticas relacionadas con la vida humana. No es el objeto de esta revisión entrar en cuestiones morales ni religiosas, pero no cabe duda que la consideración moral y "legal" de la vida humana ha influido, según el contexto en el que se produce, en las aplicaciones clínicas de este procedimiento. La desigual disponibilidad de las nuevas tecnologías aplicables al DGP en los diferentes países y grupos sociales también ha sido, y sigue siendo, objeto de debate en relación al acceso universal a nuestros servicios socio-sanitarios. Las múltiples metodologías disponibles actualmente para la selección prenatal de embriones han originado discrepancias en cuanto a la "gravedad" de algunas enfermedades genéticas, así como el riesgo de favorecer la discriminación de mujeres y de personas con discapacidad.

Entre todas estas controversias, parece que hoy día se ha llegado a un cierto consenso en relación a dos aspectos del DGP: 1) el apoyo incondicional de su uso como servicio médico preventivo (malformaciones o enfermedades graves), y 2) el rechazo a su uso como técnica de selección de seres humanos "de diseño". Las indicaciones médicas universalmente aceptadas del DGP son muy concretas y no van más allá de la determinación del sexo del embrión y de la identificación de anomalías cromosómicas y mutaciones genómicas deletéreas para el feto[33].

España forma parte del grupo de países europeos donde el DGP está regulado por ley, en él están, entre otros, Bélgica, Dinamarca, Francia, Grecia, Holanda, Irlanda y Noruega. En el otro extremo, es decir donde el DGP está prohibido por ley, están países como Austria, Alemania, Italia o Suiza. En una situación intermedia se encuentra el Reino Unido (junto a Israel, Japón o Sudáfrica), donde el DGP está regulado por guías elaboradas por profesionales. Por último, en España y en la mayoría de los países arriba mencionados, excepto Austria, Irlanda e Italia, la selección del sexo del embrión por motivos médicos está legalmente permitida, estando contraindicada la selección de sexo por razones culturales o de planificación familiar.

COMENTARIOS FINALES

Desde su primera aplicación clínica en 1990, el DGP se ha consolidado como una opción fiable para tener hijos sanos en parejas con riesgo elevado de transmisión de anomalías genéticas a su descendencia. Las metodologías aplicadas al DGP están en constante desarrollo y perfeccionamiento, tanto en lo referente a sus ámbitos de aplicación clínica, como a la fiabilidad y rapidez de los resultados obtenidos. Paralelamente el DGP requiere de una evaluación constante y objetiva de los resultados clínicos obtenidos: tasas de embarazo, seguimiento a largo plazo de recién nacidos aparentemente sanos, frecuencia de anomalías congénitas, etc. A este respecto y de interés para el pediatra es el hecho de que, aunque la experiencia es limitada, hay evidencia de que el DGP no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas en el feto. Dos grupos a nivel internacional coordinan la recopilación y fiabilidad de estos datos: 1) el "ESHRE PGD *Consortium*" en Europa y el "*Inter-*

national Working Group on Preimplantation Genetics". Por último, el DGP posibilita la selección de embriones con un determinado genotipo antes de su implantación en el útero materno, lo cual ha creado un gran debate y controversia en relación a sus aspectos éticos, sociales y legales. Consideración especial han recibido la situación del embrión y el interés y obligaciones de los progenitores al respecto. La mayoría de países desarrollados, incluida España, tienen legislación que regula estos aspectos del DGP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, et al. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature 1990; 344: 768-70.
2. Rubio C, Rodrigo L, Pérez-Cano I, et al. FISH screening of aneuploidies in preimplantation embryos to improve IVF outcome. Reprod Biomed Online 2005; 11: 497-506.
3. Florentino F, Biricik A, Nuccitelli A, et al. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders. Hum Reprod 2006; 21: 670-84.
4. Verlinksy Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, et al. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. JAMA 2001; 285: 3130-3.
5. Veiga A, Santaló J, Vidal F, et al. Twin pregnancy after preimplantation diagnosis for sex selection: case report. Hum Reprod 1994; 9: 2156-9.
6. Mastenbroek S, Twisk M, Van Echten-Arends J, et al. In Vitro Fertilization with Preimplantation Genetic Screening. N Engl J Med 2007; 357: 9-17.
7. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS). Hum Reprod 2005; 20: 35-48.
8. De Vos A, Van Steirteghem A. Aspects of biopsy procedures prior to preimplantation genetic diagnosis. Prenat Diagn 2001; 21: 767-80.
9. Kuliev A, Vernlinsky Y. Place of preimplantation diagnosis in genetic practice. Am J Med Genet 2005; 134A: 105-10.
10. Bick DP, Lau EC. Preimplantation Genetic Diagnosis. Pediatr Clin N Am 2006; 53: 559-77.
11. Fragouli E. Preimplantation genetic diagnosis: present and future. J Assist Reprod Genet 2007; 24: 201-7.
12. Sermón KD, Michels A, Harton G, et al. ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to October 2004. Hum Reprod 2007; 22: 323-36.
13. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium. Data collection III. Hum Reprod 2002; 17: 233-46.
14. Papanikolaou EG, Vernaeve V, Kolibianakis E, et al. Is chromosome analysis mandatory in the initial investigation of normovulatory women seeking infertility treatment? Hum Reprod 2005; 20: 2899-903.
15. Fraude P, Pickering S, Flinter F, et al. Preimplantation Genetic Diagnosis. Nat Rev Genet 2002; 3: 941-953.
16. Verlinsky Y, Cieslak J, Evsikov S, et al. Nuclear transfer for full karyotyping and preimplantation diagnosis for translocations. Reprod Biomed Online 2002; 5: 300-5.
17. Conn CM, Cozzi J, Harper JC, et al. Preimplantation genetic diagnosis for copules at high risk of Down syndrome pregnancy owing to parental translocation or mosaicism. J Med Genet 1999; 36: 45-50.
18. Pellestor F, Andreo B, Anahory T, et al. PRINS as an efficient tool for aneuploidy assessment in human oocytes and preimplantation embryos. Methods Mol Biol 2006; 334: 151-60.
19. Munne S, Cohen S, Fisher J, et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. Fertil Steril 2005; 84: 331-5.
20. Rubio C, Pehlivan T, Rodrigo L, et al. Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: a minireview. Am J Reprod Immunol 2005; 53: 159-65.
21. Grewal SS, Hahn JP, MacMillan ML, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unnaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. Blood 2004; 103: 1147-51.
22. Rechitsky S, Kuliev A, Tur-Kaspa I, et al. Preimplantation genetic diagnosis with HLA matching. Reprod Biomed Online 2004; 9: 210-221.
23. Florentino F, Biricik A, Muccitelli A, et al. Strategies and clinical outcome of 250 cycles of preimplantation genetic diagnosis for single gene disorders. Hum Reprod 2006; 21: 670-684.
24. Verlinsky Y, Rechitsky S, Sharapova T, et al. Preimplantation HLA testing. JAMA 2004; 291: 2079-2085.
25. Baart EB, Martín E, Van den Berg I, et al. Preimplantation genetic screening reveals a high incidente od aneuploidy and mosaicism in embryos from young women undergoing IVF. Hum Reprod 2006; 21: 223-33.
26. Handyside AH, Robinson MD, Simpson RJ, et al. Isothermal whole genome amplification from single and small numbers of cells: a new era for preimplantation genome diagnosis of inherited disease. Mol Hum Reprod 2004; 10: 767-72.
27. Bermúdez MG, Piyamongkol W, Tomaz S, et al. Single-cell sequencing and mini-sequencing for preimplantation genetic diagnosis. Prenat Diagn 2003; 23: 669-77.
28. Iwarsson E, Lundqvist M, Inzunza J, et al. A high degree of aneuploidy in frozen-thawed human preimplantation embryos. Hum Genet 1999; 104: 376-82.
29. Wells D, Escudero T, Levy B, et al. First clinical application of comparative genome hybridization and polar body testing for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. Fertil Steril 2002; 78: 543-9.
30. Fragouli E, Wells D, Thornhill A, et al. Comparative genome hybridization analysis of human oocytes and polar bodies. Hum Reprod 2006; 21: 2319-28.
31. Hu DG, Webb G, Hussey N. Aneuploidy detection in single cells using DNA-array based comparative genome hybridization. Mol Hum Reprod 2004; 10: 283-9.
32. Katz-Jaffe MG, Schoolcraft WB, Gardner DK. Analysis of protein expression (secretome) by human and mouse preimplantation embryos. Fertil Steril 2006; 86: 678-85.
33. Knoppers BM, Bordet S, Isasi RM. Preimplantation Genetic Diagnosis: An Overview of Socio-Ethical and Legal Considerations. Annu Rev Genomics Hum Genet 2006; 7: 201-21.

Utilización del ácido linoleico conjugado (CLA) en el niño y adolescente obesos

M. Moya, M. Juste, E. Cortés, F. Carratalá

Hospital Universitario San Juan. Alicante

RESUMEN

El sobrepeso y la obesidad pediátrica tienen un ritmo creciente en los últimos 30 años y constituyen un firme antecedente de la obesidad del adulto. El ácido linoleico conjugado y concretamente el isómero t10-c12, 18:2 tiene una acción antiadipogénica demostrada en el adulto.

En el presente estudio prospectivo, observacional y comparativo con la situación básica, se analiza la disminución del índice de masa corporal relativo (IMCr) en una población de niños obesos a la que se ha administrado CLA. Se han incluido 71 pacientes (38, género femenino) y de los cuales 42 han terminado el estudio a los 8 meses. Todos ellos tuvieron un peso normal al nacimiento, y la edad de incorporación al estudio ha sido a los 11,3 ± 2,7 años. Todos ellos siguieron los procedimientos asistenciales de la Unidad de Nutrición, Crecimiento y Metabolismo y recibieron 3 g diarios de la mezcla de CLA en un soporte lácteo. Todos ellos tuvieron un IMCr (kg/m^2: kg p50/m^{2}p50 x 100) ≥ 121%.

Resultados. El IMCr inicial fue de 154,8 ± 22,4 % y tras 8 meses de 144,4 ± 21,7% (p = 0,003). La evolución de la circunferencia abdominal fue respectivamente de 92,1 ± 10,0 cm a 87,3 ± 16,4 cm (ns). Las determinaciones plasmáticas de glucosa, insulina (e índice de HOMA) tuvieron valores iniciales y finales de 93,1 ± 6,6 mg/dl y 87,4 ± 7,1 mg/dl y 13,3 ± 7,3 µU/ml y 14,2 ± 8,8 µU/ml, no siendo significativas estas diferencias.

En conclusión y a tenor de los resultados obtenidos en este estudio, en el que por su duración se ha superado el período inicial de buenos resultados, el CLA ha contribuido al efecto reductor del índice de masa corporal, y en menor grado a la grasa visceral estimada indirectamente por la circunferencia abdominal. No se ha detectado ningún efecto clínico o bioquímico colateral.

Palabras clave: Ácido linoleico conjugado (CLA); Infancia; Adolescencia; Obesidad.

ABSTRACT

Paediatric overweight and obesity has been increasing over the last 30 years and both constitute a firm precedent for adult obesity. CLA and particularly the t10-c12 18:2 isomer have an anti-adipogenic action shown in adults.

In paediatric and adolescent obesity, the present, prospective, observational and comparing with the initial situation study, a relative body mass index (rBMI) reduction has been analysed after CLA administration. 71 patients have been included, (38 females), of which only 42 concluded the study at 8 months from start. All of them had normal weight at birth and enrolment age was 11.3 ± 2.7 years. This implied the standard care of the Nutrition, Growth and Metabolism Unit, they were given daily 3 grammes of CLA in a dairy base. Their rBMI (kg/m^2: kgp 50/m^2 p50 x 100) was equal or greater than 121%.

Results. Initial rBMI was 154.8 ± 22.4% and after eight months was 144.4 ±21.7% (p=0.003). Abdominal circumference was respectively from 92.1 ± 10.0 cm to 87.3 ±16.4 cm (ns). Plasma values of glucose, insulin and subsequent HOMA index had initial and final values of 93.1 ± 6.6 mg/dl and 87.4 ±7.1 mg/dl and for insulin 13.3 ±7.3 uU/ml and 14.2 ± 8.8 uU/ml, not significant differences.

In conclusion and according to these results after a duration of 8 months which has overtaken the normal "honeymoon" period, CLA has contributed to a reduction in rBMI and to a lesser extent to the perivisceral fat, roughly estimated by abdominal circumference. No clinical side effects were detected.

Palabras clave: Linolic Acid Conjugated (CLA); Infancy; Adolescence; Obesity.

Correspondencia: Manuel Moya. Hospital Universitario San Juan. Alicante
e-mail: Manuel.Moya@umh.es
Recibido: Julio 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(6):453-457

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y la obesidad pediátrica tienen un ritmo creciente, no sólo en el mundo occidentalizado, sino también en el mundo en desarrollo. Dicho ritmo no parece que se controlará hasta la década de 2020 según las proyecciones de organizaciones científicas e internacionales. La edad pediátrica es el momento ideal para establecer las acciones de tipos preventivo y terapéutico, dada la persistencia de estas situaciones conforme el chico se convierte en adulto. Específicamente el tratamiento de la obesidad pediátrica está marcado por el poco éxito (20%) aunque se lleve a cabo en unidades especializadas y por un equipo multidisciplinar.

El uso del ácido linoleico conjugado (CLA) en pediatría puede estar fundamentado en su actividad antiadipogénica visceral claramente demostrado en la experimentación animal, así como en la prevención del síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular con origen ya en la niñez. Todo ello en el contexto de los efectos acompañantes a la ingestión de grasa trans. Los ácidos linoleicos constituyen un grupo de isómeros del octadienoico (linoleico, 18:2 n-6) y que se dan espontáneamente en algunos alimentos, especialmente en los lácteos, que suponen el 60% de estas formas naturales. En ellas existe un predominio claro del isómero cis 9-trans 11 (ácido ruménico c9-t11, 18:2) y que supone hasta el 90% de los CLA naturales. El isómero t10-c12 al que se le adscribe la mayor capacidad modificadora metabólica está presente en cantidades mínimas (±1%) en la leche y en las carnes como consecuencia de la acción de la c9-t10 isomerasa bacteriana propia del sistema gástrico de los rumiantes[1]. Sin embargo, las preparaciones comerciales producidas tras la isomerización del 18:2 n-6, suelen contener el ácido ruménico y el t10-c12 en una proporción similar (37%), pero también contienen t9-c11, t11-c13 en proporciones inferiores al 2%, ácidos grasos saturados (16:0, 18:0) 4-1% y oleico en 14%[2]. Posiblemente el resto esté integrado por ácidos trans puros, siendo el más abundante el t11como en el caso de las mantequillas utilizadas con fines terapéuticos, como se verá más adelante[3].

Efecto antiadipogénico. Se descubrió incidentalmente como consecuencia del estudio en animales (roedores) del efecto anticarcinogenético del CLA. El mismo grupo (4) confirmó que el isómero t10-c12 es el responsable de la reducción de la grasa corporal en el ratón. El siguiente hito importante en esta breve historia es el de la aplicación a humanos[5] y a partir de ese momento los estudios incluyendo los primeros resultados en pediatría[6]. El mecanismo a través del cual un ácido graso configurado como transcis ejerce su acción antiadipogénica no está totalmente esclarecido. El modelo propuesto por M W Pariza[7] es como sigue: la lipoprotein lipasa extracelular y activada por la apoC II, hidroliza los triacilgliceroles a ácidos grasos y glicerol, pudiendo así ser absorbidos por el adipocito; una vez en el interior del mismo se produce la re esterificación aumentando el contenido graso endocelular. La presencia de t10-c12 puede reducir la actividad de la lipoprotein lipasa en este tejido con la consiguiente merma en la incorporación al adipocito de los productos resultantes de la hidrólisis de los triacilgliceroles. El mecanismo íntimo podría estar relacionado con la inhibición de la expresión del gen PPAR γ-2 (*peroxysome proliferator-activated receptor* γ-2), que está involucrado en la síntesis de la lipoprotein lipasa. Además de esta importante acción el t10-c12 inhibe la diferenciación de preadipocitos a adipocitos[8] como consecuencia de una menor producción de RNA relacionado con la síntesis de la FAS (*fatty acid synthasa*) y con la aP2 (*adipocyte lipid binding protein*) enzimas claramente adipogénicas. Esta situación permite un marco propicio para que se favorezca la apoptosis de esta población celular. Todas estas experiencias han sido realizadas en el ratón o con líneas celulares procedentes del mismo. Los estudios de este tipo pero realizados con líneas y cultivo de preadipocitos humanos han sido menos frecuentes[9]. Otras acciones inicialmente atribuidas a la administración de CLA tales como la modificación de las lipoproteínas, propiedades antioxidantes, disminución de la tasa metabólica basal o sobre la respuesta inmune no van a ser comentadas ahora. En el presente trabajo se plantea la administración de CLA a un grupo de obesos, analizando la variación del IMCr al cabo de 8 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente muestra forma parte de un estudio prospectivo, observacional comparativo con la situación basal, que comprende a pacientes mayores de 5 años con un IMCr superior al 121% y sin otras patologías conocidas. La intervención dietética consistió en la instauración de una dieta hipocalórica (1.000-1.200 kilocalorías/día) y la administración de tres gramos diarios de CLA en forma de productos lácteos enriquecidos, los líquidos conteniendo 1,5 g por cada 250 ml y menos frecuentemente yogures conteniendo también 1,5 g por unidad de 125, la unidad de 200 g contiene casi el doble de grasa por lo que fue desaconsejada. Paralelamente se sometieron a las pautas habituales de tratamiento de la obesidad de la Unidad de Nutrición Crecimiento y Metabolismo de este Servicio.

Las visitas siguientes se realizaron con una periodicidad de 4-6 semanas incluyendo en cada una, una encuesta dietética (día anterior), de actividad física y estilo de vida (semana anterior) y las mediciones auxológicas: peso, talla y perímetros de cintura y cadera. Igualmente se determinó la tensión arterial, todo ello fue realizado por la misma persona y con el mismo aparataje en las distintas visitas. En todos ellos se valoró el IMCr (kg/m^2 /kg p 50/m^2 p50 *100; SP ≥ 111; OB ≥ 121) y el Z score del mismo. La glucemia, c-péptido, insulina e índice de HOMA fueron valorados inicial y finalmente.

Se incluyeron 71 pacientes (38 fem., 33 masc.), de los cuales 16 abandonaron el estudio y de los 55 restantes, 42 han completado el estudio hasta los 2 meses y 36 ya han cumplido más de 8 meses de administración de CLA en el momento actual. Se trata de un grupo todos ellos con un peso normal al nacimiento (media, 3,41 ± 0,45 kg) y con una edad media de incorporación al estudio de 11,3 ± 2,7 años. La edad media de inicio de la obesidad fue a los 4,4 años. En el 54% de los pacientes que iniciaron el estudio el rendimiento escolar era malo.

RESULTADOS

El IMC de 50 padres y de 58 madres estuvo en el intervalo de obesidad igual o superior a 30 kg/m^2 .

El IMCr inicial de los pacientes fue del 153,6%. En la figura 1 se muestra la evolución del IMCr a los 8 m con una tendencia descendente del mismo. En la figura 2 aparecen los datos iniciales y finales del grupo de 36 que ha completado el estudio hasta los 8 meses. El descenso del IMCr en más del 10% es clínica y estadísticamente significativo (p = 0,003).

Los datos de la evolución del percentil de la cintura (Fig 3) muestran que en estos mismos pacientes tuvo una clara tendencia descendente pero, debido a la escasa precisión que ofrece este parámetro, no permite más comentarios. Las determinaciones bioquímicas (Tabla I) estuvieron dentro de lo normal y ninguno de los pacientes presentó al completo el síndrome de resistencia a la insulina (SRIn) y sólo en tres ocasiones se han detectado insulinemias basales en torno a 20 mU/l. Aunque los valores medios de ALT (26,1 IU/l) se encontraban dentro del intervalo de normalidad en siete pacientes se demostró una elevación de al menos 2 x N secundaria a una esteatosis hepática comprobada ecográficamente. En dos de ellos se efectuó una biopsia hepática percutánea que mostró datos sugestivos de esteatohepatitis. En todos los pacientes se valoró el crecimiento a tenor de su estadio puberal, siendo la velocidad de crecimiento al final de este período de un año de 5,1 cm/año con un intervalo de 4,9-9,0 cm/año. La aceptación y tolerancia digestiva a lo largo de este período ha sido excelente, y se mantuvo un ritmo intestinal normal con 1-2 deposiciones al día.

DISCUSIÓN

Algunas consideraciones acerca del uso de CLA en pediatría merecen realizarse. En nuestro estudio previo[6] también con un aporte diario de 3 g repartidos en dos tomas de derivados lácteos pero de duración de 4 meses y con revisiones mensuales es lo que ha permitido un control más estricto, siendo este resultado anticipatorio. Al final de los 4 meses los valores de IMCr eran significativamente distintos con respecto a los de inicio. En este sentido y por la cortedad del estudio que podría englobar el período de luna de miel inicial que sigue a nuevos planes terapéuticos es por lo

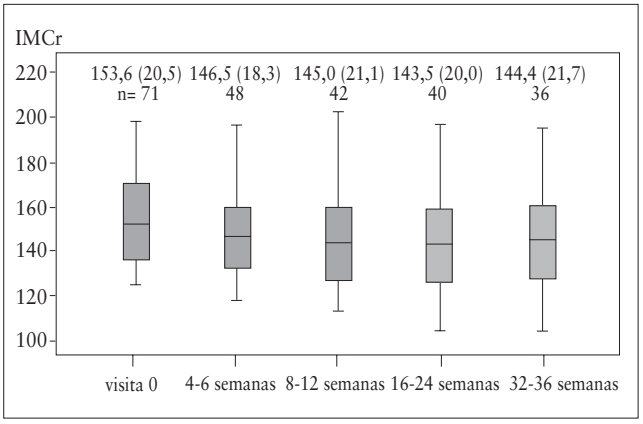

FIGURA 1. Obesidad pediátrica. CLA. Evolución IMCr.

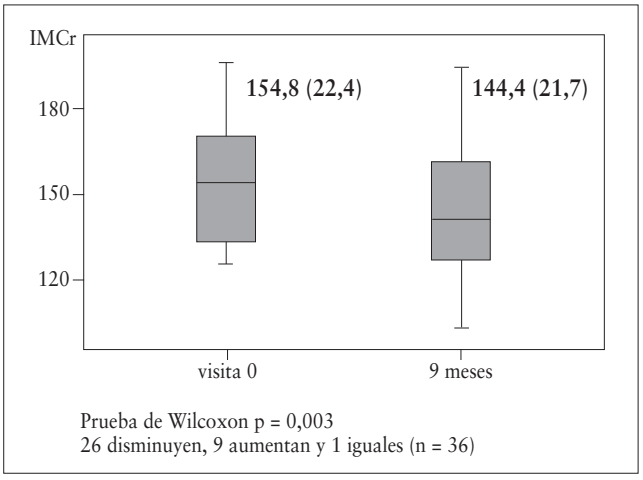

FIGURA 2. Obesidad pediátrica. CLA. Comparación del grupo final con su IMCr inicial.

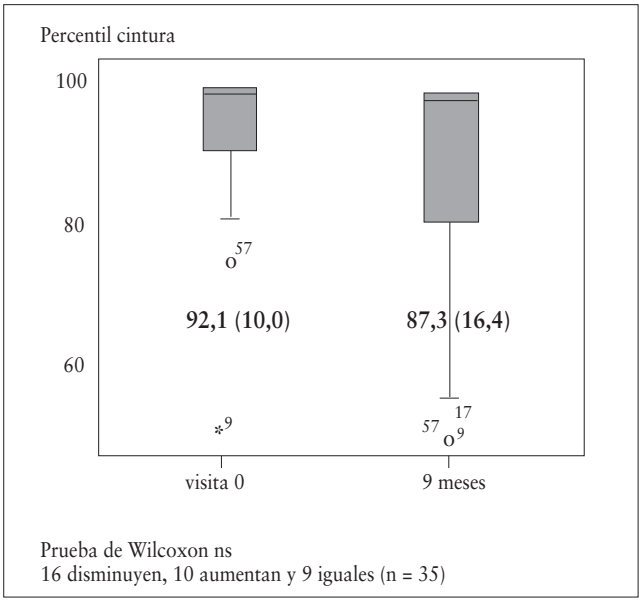

FIGURA 3. Obesidad pediátrica. CLA. Comparación del grupo final con su perc. cint. inicial.

TABLA 1. Obesidad pediátrica. CLA

	Basal (n= 59) m (SD)	8 meses (n = 10) m (SD)
Insulina (µU/ml)	13,3 (7,3)	14,2 (8,8)
Glucosa (mg/dl)	93,1 (6,6)	87,4 (7,1)
Homa	3,0 (1,8)	3,0 (1,8)

que se decidió abordar un estudio a más largo plazo que al menos duplicase ese período. En este estudio de corta duración el control bioquímico inicial y final no mostró ninguna diferencia significativa. En el presente estudio la glucemia, insulinemia y C-péptido, tampoco mostraron diferencias entre los valores de inicio y finales.

Otro dato a destacar y también en concordancia en los dos estudios es la resistencia a cambiar el estilo de vida, por ejemplo, los pacientes de ambos grupos siguieron con el mismo número de horas semanales de TV/ordenador y de actividad física. Esta última sí se vio algo aumentada en aquellos que mejoraron su IMCr. En el presente estudio y a pesar de la reforzada insistencia acerca de la actividad física que siempre ha sido recomendada en concordancia con la edad del chico y al IMCr, solamente en unos pocos la incrementaron de manera sostenida a lo largo del año.

La utilización del CLA en el marco del tratamiento de la obesidad humana se inicia a principios de esta década y merced a los datos del *Scandinavian Clinical Research*[11] que tras el estudio con Dexa de 60 pacientes afectos de sobrepeso y obesidad y tratados con este conjunto de isómeros concluyen "que el CLA puede reducir la masa grasa corporal en humanos" y ya indican que no existiría relación dosis/respuesta por encima ingestiones de 3,4 g/día. A partir de ese momento una serie de estudios se han realizado en muestras de obesos e incluso en sujetos no obesos[12], en éstos y a partir de cantidades superiores a 1,8 g/día se produce una reducción de grasa corporal y esto también acontece en grupos de atletas y en personas de distinto género. Más recientemente y dentro del mismo grupo noruego, Gaullier[13], en un seguimiento durante dos años de 134 pacientes adultos afectos de sobrepeso sin comorbidades y tras la utilización de Dexa, observa cómo la masa grasa corporal decrece en los dos grupos que han tomado CLA frente al grupo placebo, pero ello sin que se produzca ningún cambio ni en el peso ni en el IMC.

El cuidadoso análisis de efectos adversos muestra la seguridad de la administración pero resulta recomendable controlar los niveles de ALT y especialmente de insulina plasmática, como veremos a continuación. En este sentido el jalón más importante, una vez pasadas las experiencias iniciales, es el ofrecido por Noone y cols.[14]. Allí se ve cómo cantidades de 3 g/día aportadas durante 8 semanas no modifican ni los niveles de glucosa ni los de insulina y las variaciones en los niveles de leptina no pueden ser atribuidos al CLA como era de esperar.

Hoy se sabe que los estudios con el *clamp* euglicémico hiperinsulinémico inicial y el final son el mejor método para la valoración de la resistencia a la insulina[15]. Otro aspecto digno de mención es el estudio de los efectos específicos de cada isómero para conocer los efectos sobre el perfil lipídico[16].

La obesidad en las etapas pediátricas, además de los negativos aspectos clínicos de ese momento, tiene dos graves inconvenientes, uno, su continuidad al pasar a la edad adulta y dos, la extrema dificultad de su tratamiento. Por ello cualquier tipo de apoyo o ayuda terapéutica es siempre bienvenido. El hecho de una reducción de la masa grasa corporal[13] o de la recuperación de la masa magra[17] son probablemente los aspectos más motivadores de nuevas investigaciones con un diseño distinto que incorpore duración y tamaño mejor dimensionados. Además y teniendo en cuenta los posibles efectos colaterales de los isómeros acompañantes la utilización de mezclas más puras sea otro dato a tener en cuenta. La obesidad es siempre un fracaso de las acciones preventivas y quizá en esos momentos que anteceden y que tan desapercibidos pueden pasar es donde haya que utilizar todos los medios racionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bauman DE, Baumgard LH, Corl BA, Griinari JM. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants. Proceedings American Soc Animal Sci 1999; E31: 1-15.
2. Gaullier JM, Berven G, Blankson H, Gudmunsen O. Clinical trials support a preference for using CLA preparations enriches with two isomers rather than four isomers in human studies. Lipids 2002; 37: 1019-25.
3. Desroches S, Chouinard PY, Galibois I, Corneau L, Delisle J, Lamarche B. Lack of effect of dietary conjugated linoleic acids naturally incorporated into butter on the lipid profile and body composition of overweight and obese man. Am J Clin Nutr 2005; 82: 309-19.
4. Park Y, Stockson IM Albright KJ, Liu W, Pariza MW. Evidence that the trans 10-cis12 of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. Lipids 1999; 34: 235-41.
5. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The effect of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjets. Brit J Nutr 2002; 88: 243-51.
6. Moya M, Juste M. Conjugated linoleic acid in obesity treatment. Seinap.org. Bol E Nutr Alim Pediatr 2005 (3): 8.
7. Pariza MW. Perspective on the safety and effectiveness of conjugated linoleic acid. Am J Clin Nutr 2004; 79 (suppl.): 1132-6.
8. Kang K, Liu W, Albright KJ, Park y, Pariza MW. Trans 10 – cis 12 CLA inhibits differenciation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR-gamma expression. Biochem Biophys Res Commun 2003; 303: 795-9.

9. Brown JM, Boysen MS, Jensen SS. Isomer-specific regulation of metabolism and PPAR gamma signalling by CLA in human preadipocytes. Lipid Res 2003; 44: 1287-300.
10. Moya M. Aspectos relativos a la prevención y tratamiento de la obesidad infantil. ULPGC.cursos a distancia 2006.
11. Blankson H, Stakkestad JA, Fagertun H, Thom F, Wadstein J, Gusmunsen O. Conjugated linoleic acid reduces body fat mass in overweight and obese humans. J Nutr 2000; 130: 2943-8.
12. Mougios V, Matsakas A, Petridou A, Ring S, Sagredos A, Melissopoulo A. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat. J Nutr Biochem 2001; 12: 585-94.
13. Gaullier JM, Halse J, Hoye K, Kristiansen K, Fagertun H, Vik H, Gudmunsen O. Supplementation with conjugated linoleic acid for 24 months is well tolerated by and reduces body fat mass in healthy overweight humans J Nutr 2005; 135: 778-84.
14. Noone EJ, Roche HM, Nugent AP, Gibney MJ. The effects of dietary supplementation using isomeric blends of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in healthy human subjets. Brit J Nutr 2002; 88: 243-51.
15. Syvertsen C, Halse J, Hoivic HO, Gaullier JM, Nurminiemi M, Kristiansen K, Einerhand A, O´shea M, Gudmundsen O. The effect of 6 months supplementation with conjugated linoleic acid on insulin resistance in overweight obese. Int J Obes (Lond) 2006; (Epub ahead of print).
16. Toomey S, McMonagle J, Roche HM. Conjugated linoleic acid: a functional nutrient in the different pathophysiological components of the metabolic syndrome? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9 (6): 740-7.
17. Kamphuis MM, Lejeune MP, Savis WH, Westerterp-Plantenga MS. The effect of conjugated linoleic acid after weight loss on body weight regain, body composition and resting metabolic rate in overweight subjets. Int J Obes Relat Metab Dsord 2003; 27: 840-7.

Consumo de televisión y nivel socioeconómico en niños y adolescentes

M. Biosca[1], C. Tomás[2], E. Civitani[1], J.P. Rey-López[2], G. Vicente-Rodríguez[2,3], L.A. Moreno[2]

[1]Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Servicio de Pediatría. [2]Ciencias de la Salud. Departamento de Fisiatría y Enfermería. Universidad de Zaragoza.[3]Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte. Departamento de Fisiatría y Enfermería. Universidad de Zaragoza.

RESUMEN

Antecedentes: El sedentarismo en niños y adolescentes, principalmente el consumo de televisión, está muy relacionado con determinantes medioambientales como el nivel socioeconómico. Los comportamientos sedentarios establecen estilos de vida que predisponen a obesidad.

Objetivo: Pretendemos estudiar si un nivel socioeconómico bajo predispone al sedentarismo, el cual es factor de riesgo de obesidad.

Material y métodos: Realizamos un estudio descriptivo transversal de una muestra representativa de los colegios del Área sanitaria 3 de Zaragoza. Doscientos sesenta sujetos, 137 varones de 13,30 ± 1,63 años de edad y 123 mujeres de 13,36 ± 1,84 contestaron voluntariamente un cuestionario para valorar el patrón de actividades sedentarias mediante: las horas de televisión, de ordenador, de estudio y deberes, el medio de transporte usado para ir al colegio-instituto y las horas de sueño. Se valoró el nivel socio-económico según el nivel de estudios e ingresos de madre y padre por separado.

Resultados: En varones se muestra significativamente que, a menor nivel de estudios de la madre y del padre y a menores ingresos del padre, hay un mayor número de horas viendo la televisión. Además los niños emplean más tiempo en el ordenador. Las mujeres emplean más tiempo en estudiar o hacer los deberes, aunque no guarda relación con el nivel de estudios o ingresos de los padres.

Conclusiones: No hay diferencias entre los dos sexos respecto al consumo de televisión aunque un gran porcentaje de los niños de nuestra muestra sobrepasa las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría de menos 2 horas de televisión al día. Los niños varones con menor estatus socioeconómico emplean más tiempo en hábitos sedentarios.

Palabras clave: Sedentarismo; Obesidad; Televisión; Nivel socioeconómico.

ABSTRACT

Sedentary behaviours in children and adolescent, mainly television consumption, are related with environmental factors such as socioeconomic status. High sedentary leisure time may establish behavioural patterns that predispose to obesity.

Objetive: We aim to test whether people with a low socioeconomic status tend to be more inactive.

Materials and methods: The study used a cross-sectional design for a representative schools of the 3rd sanitaria area in Zaragoza. A questionnaire was answered by a representative sample of 260 subjects: 137 boys (13.30 ± 1.63 years old) and 123 girls (13.36 ± 1.84 years old). Behavioral variables were evaluated: television and computer use, active commuting to school, hours of study and homework and sleeping time. Additionally, socioeconomic variables, such as, father and mother level of studies and incomes were also evaluated.

Results: In boys, low level of mother and father studies and low level of father incomes was significative associated with more television viewing. In addition, they were more computer users. Girls spent more time on studying and doing homework, but it was not associated with parents' studies or incomes.

Conclusions: There is no evidence of television viewing separately by gender. In our sample both do not meet the recommendation of the American Academy of Paediatrics of less than 2 hours per day. Boys with low socioeconomic status used more time in sedentary activities.

Key words: Sedentary behavior; Obesity; Television; Socioeconomic status.

Correspondencia: Prof. Luis A. Moreno Aznar. Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza. C/ Domingo Miral s/n. 50009 Zaragoza
email: lmoreno@unizar.esg
Recibido: Septiembre 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(6):458-463

INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil y la juvenil se ha incrementado en los últimos años de forma alarmante[1,2], posiblemente debido a la concurrencia de diferentes factores ambientales[3].

La carencia de actividad física y el sedentarismo durante la infancia son comportamientos que predisponen a la obesidad y al aumento del riesgo de otras enfermedades crónicas a lo largo de la vida[3,4]. Se sabe que los comportamientos sedentarios aumentan el riesgo de obesidad infantil[5]. Por lo tanto, comprender los efectos producidos por las distintas conductas sedentarias es crítico para iniciar estrategias de prevención de la obesidad a edades tempranas.

El tiempo empleado en ver la televisión parece ser el principal comportamiento sedentario asociado al riesgo de obesidad, ya que se ha demostrado que un mayor número de horas delante del televisor se asocia a un incremento del índice de masa corporal (IMC)[4, 6-11] y del porcentaje de grasa corporal (Vicente-Rodríguez, inédito). Otras actividades sedentarias como el uso del ordenador o los videojuegos, parecen no tener tanto impacto en el IMC[9], pero si aumentan el riesgo de exceso de grasa corporal (Vicente-Rodríguez, inédito).

En España no se conoce el patrón de actividades sedentarias y los factores socioeconómicos que lo determinan, aunque existen datos a nivel regional[12]. Hasta el momento, las variables demográficas parecen ser los mejores predictores de inactividad, incluida la raza y nivel socioeconómico, y la posibilidad de acceder a estudios superiores[3]. Se ha mostrado que los hijos de madres con bajos ingresos, obesas y depresivas ven más horas la televisión[3]. En adolescentes se ha encontrado que ser mujer, pertenecer a clase social baja, tener una baja escolaridad y ser hija de madre con baja escolaridad son factores asociados a sedentarismo[13].

Se ha sugerido que un mayor nivel sociocultural conlleva una mayor intervención paterna en la elección de los programas y horas de televisión, y mayor acceso a áreas de juego seguras y actividades deportivas organizadas[14]. Además el tipo de comportamiento sedentario varía según el estatus socioeconómico, pudiendo ser compensado con una mayor actividad física en sujetos con mayor status[14].

Los adolescentes con menor escolaridad presentan un mayor riesgo para el sedentarismo, así como los hijos de madres con menor escolaridad. De hecho, que la madre tenga solamente el graduado escolar o formación profesional está asociado a alta inactividad de los hijos[15]. Parece que este hecho puede ser atribuido a la relación entre escolaridad, clase social y un determinado estilo de vida familiar, que implica tener un determinado riesgo para sedentarismo[13].

Las diferencias étnicas resultan ser una compleja interacción entre factores socioeconómicos, culturales y del propio entorno. Por ejemplo, en el estudio Add Health se sugiere que las influencias del entorno son importantes en cuanto al nivel de actividad, mientras que factores socioeconómicos influyen en mayor grado[16].

El objetivo de nuestro estudio es describir los hábitos sedentarios de una población adolescente y estudiar la relación entre el nivel socioeconómico y educativo de los padres y el grado y tipo de actividades sedentarias realizadas por los adolescentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño corresponde a un estudio descriptivo transversal de la población escolar que se llevó a cabo en el período de octubre de 2003 a septiembre de 2004. La muestra es representativa de los colegios del Área sanitaria 3 de Zaragoza. Para la selección de la muestra se utilizó el listado de colegios pertenecientes al Área 3 y se realizó un muestreo por conglomerados, estratificando elas áreas rural y urbana. Fueron elegidos al azar tres centros urbanos y uno rural, mediante sorteo de todos los colegios públicos, concertados y privados que existen en el área. Cada colegio participó con una clase completa de 1º, 2º, 3º y 4º de ESO. Se solicitó consentimiento informado de los padres mediante una carta que reflejaba la naturaleza del estudio y sus objetivos. Una vez recibido, firmado el consentimiento informado, el adolescente fue incluido en la muestra del estudio.

La muestra analizada consta de 260 sujetos, 137 varones de 13,30 ± 1,63 años de edad y 123 mujeres de 13,36 ± 1,84 años de edad. El patrón de actividades sedentarias se valoró mediante un cuestionario que previamente había sido utilizado en el estudio AVENA (Vicente-Rodríguez y cols., inédito) en donde se preguntaban las horas de televisión al día, las horas diarias de ordenador en día de semana y de fin de semana, las horas de estudio y deberes, el medio de transporte usado para ir al colegio-instituto y las horas de sueño. Se valoró el nivel socio-económico mediante un cuestionario a los padres de su nivel de estudios y sus ingresos (madre y padre por separado).

El patrón de actividades sedentarias se ha comparado entre ambos sexos mediante los tests de Chi-cuadrado y U-Mann-Whitney según se trate de variables cualitativas o cuantitativas, respectivamente. Las correlaciones de Pearson se han utilizado para explorar la relación entre las variables de nivel socioeconómico de los padres con las horas empleadas por los hijos en actividades sedentarias. Los análisis estadísticos se han realizado con SPSS 12.v y el nivel de significación se ha establecido en el 5%.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra el nivel de estudios de los padres según el sexo. Los padres y madres de la mayoría de los niños tienen el graduado escolar (del 31 al 51,7%). Tan sólo de un 3 a un 5% no tienen la primaria completa. Entre un 14 a 16% tienen la educación primaria completa, en-

TABLA 1. Nivel de estudios de los padres de niños de ambos sexos

	Varones				Mujeres			
	Estudios madre		Estudios padre		Estudios madre		Estudios padre	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Primaria incompleta	3	3,1	3	3,4	4	4,5	4	5,1
Primaria completa	15	15,3	14	15,9	17	19,1	16	20,3
Graduado escolar	41	41,8	31	35,2	46	51,7	35	44,3
Bachiller	20	20,4	21	23,9	16	18,0	20	25,3
Estudios universitarios (Diplomatura)	12	12,2	11	12,5	3	3,4	3	3,8
Estudios universitarios (Licenciatura, Doctorado)	7	7,1	8	9,1	3	3,4	1	1,3

tre un 18-25,3% el Bachiller. Un 14,6% de los padres de los niños tienen estudios universitarios frente a sólo un 3,8% de los padres de las niñas.

En la tabla 2 se muestra la descriptiva de variables de sedentarismo por sexo. Las horas de televisión se distribuyen principalmente entre la media hora y las 3 horas al día en ambos sexos. Los niños usan más el ordenador que las niñas, tanto entre semana como el fin de semana. No se han encontrado diferencias en las horas de sueño. La mayoría de los niños van a pie al colegio-instituto con igual distribución tanto en niños como en niñas. Igualmente, el tiempo empleado en el estudio y en hacer los deberes es similar en ambos sexos con una duración de entre 30 minutos y 3 horas por regla general.

En la tabla 3 se muestra la relación entre variables de sedentarismo y de nivel socio-económico. Los niños cuyos padres tienen menor nivel de estudios y menores ingresos ven más la televisión, pero este efecto no se observa en las niñas.

DISCUSIÓN

El efecto perjudicial de las conductas sedentarias sobre la salud del ser humano parece evidente. De hecho, la inactividad física y la obesidad pronto superarán al tabaquismo como la primera causa de muerte prevenible en Estados Unidos[17]. Sin embargo, no todas las conductas sedentarias de los niños y adolescentes están igualmente asociadas con la obesidad. En una reciente revisión sistemática[18] el número de horas de televisión fue la conducta más relacionada con la obesidad, especialmente en la infancia.

En el presente estudio, no hemos encontrado diferencias entre sexos respecto a consumo de televisión aunque un gran porcentaje de los niños de nuestra muestra sobrepasa las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría de menos de 2 horas de televisión al día[19]. Los varones juegan más al ordenador que las mujeres y las mujeres emplean más tiempo haciendo los deberes y estudiando que los varones. Este mayor uso del ordenador en varones ha sido previamente descrito en niños europeos[9], no estando asociado a un mayor riesgo de obesidad[18], aunque hacen falta más estudios al respecto.

El aumento del gasto energético pasa, principalmente, por aumentar la parte de gasto debida a la actividad física. Por ese motivo resulta interesante estudiar la manera en que los adolescentes se desplazan hasta el colegio o instituto, ya que el hacerlo de forma activa, en bicicleta o andando, podría repercutir en un aumento de la actividad física y con ello en el aumento del gasto energético[20]. El 71% de los adolescentes estudiados acudía de manera activa al colegio, indistintamente si eran varones o mujeres, lo cual concuerda con una muestra de adolescentes daneses pertenecientes al *European Youth Heart Study* (EYHS)[21].

Nuestros resultados muestran que existe relación entre el nivel socioeconómico, el nivel de ingresos de los padres y el número de horas que los adolescentes ven la televisión. De hecho, los niños con padres con bajo nivel de estudios y bajos ingresos económicos ven más horas la televisión. En apoyo de estos datos, el nivel de sedentarismo de los hijos en Norteamérica estaba inversamente relacionado con altos ingresos de los padres y un nivel educativo alto de la madre[16]. Por lo tanto, es probable que este mayor consumo de televisión en los niños se asocie a un mayor riesgo de sufrir sobrepeso u obesidad. Como se observó, por ejemplo, en el estudio enKid, realizado sobre una muestra de 3.534 niños y adolescentes en varias regiones españolas durante los años 1998-2000, donde un bajo nivel socioeconómico de los padres y una bajo nivel educativo de la madre fueron predictores significativos de obesidad en ambos sexos[22]. Sin embargo, necesitamos más estudios que corroboren ésta hipótesis.

Otro mecanismo a tener en cuenta es la influencia de la madre en los hábitos dietéticos del hijo, siendo más salu-

TABLA 2. Actividades sedentarias en niños de ambos sexos

		Varones		Mujeres		
		n	%	n	%	P
Horas TV/día	Ninguna	1	0,7	2	1,6	0,506
	< 1/2	16	11,9	14	11,5	
	De media a 1	56	41,8	51	41,8	
	De 1 a 3	39	29,1	45	36,9	
	De 3 a 4	13	9,7	7	5,7	
	Más de 4	9	6,7	3	2,5	
Horas de ordenador en día entre semana	Ninguna	24	17,9	33	26,8	0,000
	< 1/2	25	18,7	40	32,5	
	De media a 1	37	27,6	31	25,2	
	De 1 a 3	30	22,4	8	6,5	
	De 3 a 4	8	6,0	7	5,7	
	Más de 4	10	7,5	4	3,3	
Horas de ordenador en día de fin de semana	Ninguna	15	11,0	31	25,4	0,000
	< 1/2	16	11,8	20	16,4	
	De media a 1	39	28,7	40	32,8	
	De 1 a 3	35	25,7	16	13,1	
	De 3 a 4	10	7,4	6	4,9	
	Más de 4	21	15,4	9	7,4	
Horas de sueño	≤ 7	11	8,6	4	3,4	0,590
	7 - 8	32	25	55	47,4	
	8 - 9	62	48,4	4	3,4	
	9 - 10	22	17,2	55	47,4	
	>10	1	0,8	26	22,4	
Medio de transporte l colegio-instituto	A pie	89	65,9	94	77	0,034
	En bicicleta	0	0	0	0	
	Autobús	27	20	22	18	
	Coche	19	14,1	6	4,9	
Horas empleadas en deberes y estudio	Ninguna	3	2,2	6	4,9	0,039
	< 1/2	10	7,4	5	4,1	
	De media a 1	53	39,0	41	33,3	
	De 1 a 3	65	47,8	70	56,9	
	De 3 a 4	3	2,2	6	4,9	
	Más de 4	2	1,5	1	8	

dable la dieta cuanto mayor es el nivel educativo de la madre[23]. El 81% de las madres de nuestra muestra no tienen estudios universitarios, teniendo en cuenta que tanto las horas de televisión como una dieta menos saludable están relacionadas con un nivel educativo más bajo de la madre se debería establecer algún tipo de estrategia de salud social encaminada a paliar estos efectos.

En relación con la duración del sueño, en nuestra muestra existen un mayor número de mujeres que duermen más de 9 horas; aunque no existen guías de duración óptima de sueño en adolescentes[24], se recomienda una duración de al menos 8 horas diarias. El consumo excesivo de televisión puede acortar la duración del sueño en adolescentes, así como el nivel de actividad física[24]. Nuestros resultados no muestran ninguna relación entre el nivel socioeconómico o educativo de los padres y las horas que los hijos duermen.

El principal y novedoso resultado de este estudio es que el enlace estatus socioeconómico-formación de los padres y nivel de sedentarismo de los hijos sólo se da en varones. Desconocemos qué factores explican la carencia de efecto en las niñas. Algunas limitaciones de este trabajo al respecto son

TABLA 3. Correlaciones de Spearman entre actividades sedentarias y nivel socioeconómico de los padres en niños de ambos sexos. *p < 0,05

	Estudios madre	Estudios padre	Ingresos madre	Ingresos padre
Varones				
Horas TV/día	-0,334*	-0,311*	-0,122	-0,335*
Horas ordenador día entre semana	-0,140	-0,181	-0,170	-0,205
Horas ordenador día fin de semana	-0,113	-0,114	0,091	0,084
Horas de sueño	-0,033	0,148	-0,071	0,033
Horas de estudio y deberes	0,154	0,160	0,106	-0,052
Mujeres				
Horas TV/día	-0,167	-0,143	0,044	-0,017
Horas ordenador día entre semana	0,191	0,061	-0,003	0,024
Horas ordenador día fin de semana	0,141	0,182	0,068	0,138
Horas de sueño	0,101	0,074	-0,026	-0,160
Horas de estudio y deberes	0,139	0,020	0,061	0,164

el diseño transversal del estudio y la muestra que podría resultar demasiado localizada.

CONCLUSIONES

No hay diferencias entre los dos sexos respecto al nivel de televisión consumida aunque un gran porcentaje de los niños de nuestra muestra sobrepasa las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría de menos 2 horas de televisión al día. Además, existen diferencias en los hábitos sedentarios según el sexo.

Por último, los niños varones con menor estatus socioeconómico emplean más tiempo en hábitos sedentarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno LA, Sarriá A, Fleta J, Rodríguez G, Bueno M. Trends in body mass index and overweight prevalence among children and adolescents in the region of Aragon (Spain) from 1985 to 1995. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: 925-31.
2. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, et al. Overweight, obesity and body fat composition in spanish adolescents. The AVENA Study. Ann Nutr Metab 2005; 49: 71-6.
3. Schmitz KH, Lytle LA, Phillips GA, Murray DM, Birnbaum AS, Kubik MY. Psychosocial correlates of physical activity and sedentary leisure habits in young adolescents: the Teens Eating for Energy and Nutrition at School study. Prev Med 2002; 34: 266-78.
4. Gortmaker SL, Must A, Sobol AM, Peterson K, Colditz GA, Dietz WH. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986-1990. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 356-62.
5. Rennie KL, Johnson L, Jebb SA. Behavioural determinants of obesity. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19: 343-58.
6. Kaur H, Choi WS, Mayo MS, Harris KJ. Duration of television watching is associated with increased body mass index. J Pediatr 2003; 143: 506-11.
7. Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, Cheskin LJ, Pratt M. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 1998; 279: 938-42.
8. Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Bartlett SJ, Macera CA, Andersen RE. Television watching, energy intake, and obesity in US children: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 360-5.
9. Kautiainen S, Koivusilta L, Lintonen T, Virtanen SM, Rimpela A. Use of information and communication technology and prevalence of overweight and obesity among adolescents. Int J Obes (Lond) 2005; 29: 925-33.
10. Patrick K, Norman GJ, Calfas KJ, et al. Diet, physical activity, and sedentary behaviors as risk factors for overweight in adolescence. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 385-90.
11. Utter J, Neumark-Sztainer D, Jeffery R, Story M. Couch potatoes or french fries: are sedentary behaviors associated with body mass index, physical activity, and dietary behaviors among adolescents? J Am Diet Assoc 2003; 103: 1298-305.
12. Bercedo Sanz A, Redondo Figuero C, Pelayo Alonso R, Gómez Del Río Z, Hernández Herrero M, Cadenas González N. [Mass media consumption in adolescence]. An Pediatr (Barc) 2005; 63: 516-25.
13. Burdette HL, Whitaker RC, Kahn RS, Harvey-Berino J. Association of maternal obesity and depressive symptoms with television-viewing time in low-income preschool children. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157: 894-9.
14. Mutunga M, Gallagher AM, Boreham C, et al. Socioeconomic differences in risk factors for obesity in adolescents in Northern Ireland. International Journal of Pediatric Obesity 2006; 1: 114-9.
15. Klee MH, Tavares R, Horta B, Gelatti C, San'Tana P. Prevaléncia e factores associados ao sedentarismo em adolescentes de área urbana. Rev Saúde Pública 2004; 38: 157-63.

16. Gordon-Larsen P, McMurray RG, Popkin BM. Determinants of adolescent physical activity and inactivity patterns. Pediatrics 2000;105: E83.
17. Hambrecht R, Gielen S. Essay: Hunter-gatherer to sedentary lifestyle. Lancet 2005; 366 (Suppl 1): S60-1.
18. Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Moreno LA. Sedentary behaviors and obesity development in children and adolescents. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2007 (In press).
19. American Academy of Pediatrics. American Academy of Pediatrics: Children, adolescents, and television. Pediatrics 2001; 107: 423-6.
20. Ortega FB, Tresaco B, Ruiz JR, et al. Cardiorespiratory fitness and sedentary activities are associated with adiposity in adolescents. Obesity (Silver Spring) 2007; 15: 1589-99.
21. Cooper AR, Wedderkopp N, Wang H, Andersen LB, Froberg K, Page AS. Active travel to school and cardiovascular fitness in danish children and adolescents. Med Sci Sports Exerc 2006; 38: 1724-31.
22. Serra-Majen L, Aranceta J, Pérez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A. Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. British Journal of Nutrition 2006; 96 (Suppl.1): S67-S72.
23. Giskes K, Lenthe Fv F, Brug HJ, Mackenbach J. Dietary intakes of adults in the Netherlands by childhood and adulthood socioeconomic position. Eur J Clin Nutr 2004; 58: 871-80.
24. Taheri S. The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity. Arch Dis Child 2006; 91: 881-4.

Efectos de la suplementación con cinc en el primer año de vida

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

Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El cinc es un nutriente esencial por su papel fundamental en muchos aspectos del metabolismo celular. Se revisa en este artículo el papel del cinc en la incidencia de enfermedades infecciosas, la mortalidad, el crecimiento y el neurodesarrollo, haciendo especial hincapié en los ensayos publicados de suplementación con cinc (Zn) en lactantes. Se han revisado ensayos clínicos de suplementación randomizados y controlados, doble ciego, publicados e indexados en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane. Se han seleccionado aquellos ensayos realizados en menores de 1 año en los que un grupo experimental recibe suplementos de Zn y un grupo control no, aceptándose la administración conjunta de otros micronutrientes (minerales y vitaminas) si existe un grupo control en el que la no administración de suplementos de Zn es la única diferencia con el experimental. Se consideraron los ensayos de una duración de al menos 2 semanas y con visitas domiciliarias por lo menos cada 4 semanas en el caso de estudiarse la morbilidad. *El suplemento con cinc disminuye la incidencia de diarrea y neumonía* y la duración de la diarrea si se administra durante su curso. En países en vías de desarrollo la suplementación con cinc mejora el crecimiento. En recién nacidos pretérmino existe una relación entre ingesta de cinc y crecimiento. *La relación entre la ingesta de cinc y el neurodesarrollo precisa de más investigación.*

Palabras clave: Cinc; Lactantes; Crecimiento; Neurodesarrollo; Diarrea.

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 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(6):464-482

ABSTRACT

Zinc is a essential nutrient because of its major role in many aspects of cellular metabolism. In this article the role of zinc in the incidence of infectious diseases, mortality, growth and neurodevelopment is revised, emphasizing the clinical trials on supplementation with zinc in infants. We revised randomized controlled double-blind clinical trials of zinc supplementation, published and indexed in Medline, Embase and Cochrane databases. We selected those trials with children less of one year of life, in which an experimental group receives zinc supplementation and the control group does not; simultaneous administration of other micronutrients (vitamins and minerals) was accepted if there was a control group in which the only difference with respect to the experimental group was the no administration of supplemental zinc. We considered the trials with duration of almost 2 weeks and with home visits at least monthly in the case of morbidity studies. The zinc supplementation decreases the incidence of diarrhea and pneumonia and the duration of diarrhea if it is given during its course. In developing countries, zinc supplementation improves growth. In preterm infants there is a relation between intake of zinc and growth. The relation between intake of zinc and neurodevelopment needs further investigation.

Key words: Zinc; Infants; Growth; Neurodevelopment; Diarrhea.

INTRODUCCIÓN

El cinc es un nutriente esencial por su papel fundamental en muchos aspectos del metabolismo celular[1,2]. *Es necesario para la producción de enzimas involucradas en el metabolismo de los ácidos nucleicos y en la síntesis proteica, procesos esenciales para el crecimiento y diferenciación celular*[1-4]. También aparece involucrado en distintos mecanismos hormonales[1]. *El déficit de Zn puede interferir por ello con múltiples sistemas orgánicos, especialmente aquellos con rápido recambio celular*[5,6], como el tubo digestivo o *el sistema inmune*, sobre todo cuando ocurre en

períodos de crecimiento y desarrollo rápido[3,5,6], como la lactancia, cuando las demandas nutricionales son elevadas[7].

Los déficits de micronutrientes son uno de los problemas nutricionales más prevalentes a nivel mundial[8], considerándose el déficit de Zn como un importante problema de salud pública dadas sus múltiples consecuencias sanitarias[9]. Aparece ampliamente distribuido en los países en vías de desarrollo[9-11], principalmente a causa de la baja ingesta dietética de alimentos de origen animal (ricos en Zn con buena biodisponibilidad), y a la alta ingesta de granos de cereal y legumbres (que contienen inhibidores de la absorción de Zn[9,11,12], fitatos), pero también por presentar frecuentemente diarrea, que provoca excesivas pérdidas fecales de Zn[13].

Durante los años 1990 se ha reconocido que las dietas de los lactantes en los países en vías de desarrollo son más frecuentemente deficitarias en múltiples micronutrientes que en un único nutriente y/o en energía[14]. Así, en los últimos años se habla de la aparición en los países en vías de desarrollo del fenómeno llamado nutrición de transición, caracterizado por tasas en descenso de *stunting* (hipocrecimiento de origen nutricional, < - 2 *Z score* de talla para edad) y *wasting* (enflaquecimiento de origen nutricional, < - 2 *Z score* para peso y para talla), coincidiendo con incremento en las tasas de sobrepeso y deficiencias en micronutrientes[15].

Fuentes de Zn. Recomendaciones dietéticas

La fuente óptima de Zn son los alimentos animales[16]. La leche materna constituye una fuente de cinc de alta biodisponibilidad y generalmente cubre las necesidades de los lactantes pequeños sanos alimentados exclusivamente al pecho, durante los primeros 6 meses de vida, siempre que el aporte de leche materna sea adecuado y la lactancia materna no sea desplazada por la alimentación complementaria[17-19]. La tasa de absorción del Zn presente en la leche materna es del 60%, mientras que sólo se absorbe el 30% del cinc administrado en la fórmula infantil[12,20]. Los límites permitidos para el contenido de Zn en las fórmulas están entre 0,5 y 1,5 mg/100 kcal[20].

Existen indicadores de que la ingesta de Zn desde la leche materna puede convertirse en limitante alrededor de los 6 meses[7,18,19]. Los lactantes mayores pasan a depender claramente de las fuentes de cinc distintas a la leche materna[7,18]. Se ha especulado, no obstante, que el descenso del crecimiento entre los lactantes sanos alimentados al pecho durante más de 4 meses puede ser debido en parte a una ingesta inadecuada de Zn, habiéndose encontrado beneficio de la suplementación temprana del mismo[21].

Los lactantes pequeños para su edad gestacional y los prematuros se pueden beneficiar de la suplementación con Zn antes de los 6 meses de vida[7,22,23], pues su intestino es inmaduro (baja absorción e incremento de pérdidas endógenas), su crecimiento es rápido, se ha demostrado un bajo nivel de Zn en los lactantes de bajo peso al nacer[23,24], su cantidad de metalotioneína hepática es menor (no está claro si se puede obtener Zn a partir de ésta)[25], y durante los 4 a 6 meses de lactancia incluso una madre bien nutrida no puede proporcionar los requerimientos diarios. Lactantes prematuros con nutrición parenteral o enteral sin suplementos de Zn pueden desarrollar déficit de este último[23,26]. La suplementación con Zn durante el embarazo no ha demostrado incrementar los niveles plasmáticos de Zn al nacimiento[27].

Durante el segundo semestre de la vida se incrementa el riesgo de déficit de Zn porque la alimentación complementaria precoz, tradicional en muchos países, basada en vegetales (frutas, verduras y cereales), aporta poco Zn (muy poco si es rica en fitatos)[7,11]. La introducción de productos animales[18] o la suplementación con Zn pueden ser, por tanto, importantes en ambientes con alta prevalencia de infecciones o pocas opciones dietéticas[7] y para los prematuros. No obstante, el desarrollo de una estrategia para el destete que proporcionaba teóricamente una ingesta más elevada de productos ricos en Fe y Zn a lactantes prematuros británicos logró una ingesta de Zn más alta pero sin significación estadística[28]. Y en Ghana se encontró empeoramiento en el estatus de Zn con la administración de alimentos fortificados en Zn en relación con los fitatos y el calcio de la dieta[29]. Así, otra opción sería disminuir la ingesta de fitatos[12], aunque en un ensayo clínico en Tanzania no se encontró beneficio ni a la hora de incrementar los niveles de Zn en el cabello ni en el crecimiento[30].

La ingesta diaria recomendada en Estados Unidos (RDA, *Recommended Daily Allowance*) es de 5 mg de Zn elemental para lactantes y de 10 mg/día para niños de 1 a 4 años[31]. Para países en vías de desarrollo donde la biodisponibilidad del Zn en la dieta es con frecuencia mucho menor que en los Estados Unidos, pueden ser útiles los límites inferiores de seguridad para la ingesta dietética media poblacional publicados por la OMS[32]. Aunque existe una estrategia global para la alimentación de los lactantes, sólo se han desarrollado a nivel mundial programas específicos para el hierro y la vitamina A[33]. El desarrollo de guías de actuación requiere una evidencia que es pobre incluso para la mayoría de micronutrientes por separado[34]. Para su administración intravenosa en prematuros[35] y neonatos de bajo peso al nacer[36] se han recomendado 400 µg/kg/día[35,36] a 500 µg/kg/día[24,37]. En prematuros la administración intravenosa de al menos 438 µg/kg/día es la única forma de alcanzar las tasas de retención intraútero, posteriormente se ha recomendado el empleo de fórmulas suplementadas con 12 mg/l de Zn durante toda la lactancia[24].

Diagnóstico del déficit de Zn

Son signos clínicos de la deficiencia leve de Zn la inmunodepresión, el empeoramiento del gusto[1,5,38-40] y del ol-

fato[1,5,38,39], la ceguera nocturna y el descenso de la espermatogénesis[38,39]. El déficit de Zn también ha sido asociado con hiporexia, escasa ingesta[1,5,41,42] y pica[42], y con *retraso del crecimiento*[1,2,5,40,42]. El déficit severo cursa con inmunodeficiencia severa, infecciones frecuentes, *dermatitis* bullosa pustular, diarrea, alopecia[5,39], retraso del crecimiento[1,2,5] y trastornos mentales[2,5,39]. La deficiencia leve o límite sólo se manifiesta en situaciones de estrés (por ejemplo, crecimiento rápido)[5]. La acrodermatitis enteropática es un raro trastorno genético que cursa con descenso de la absorción de Zn acompañado de lesiones cutáneas hiperpigmentadas características, pobre crecimiento y bajas concentraciones plasmáticas de Zn[2,5,43].

La mayoría del Zn corporal se localiza en el músculo, hueso e hígado[44]. *El Zn plasmático tiene limitadas sensibilidad y especificidad a los cambios en el Zn dietético, manteniéndose generalmente dentro del rango normal con reducciones pequeñas o moderadas en su ingesta*[2,6,45]. Además, normalmente no son controladas adecuadamente las variaciones postprandiales[44,45] (descenso del Zn cuando asciende de la glucemia)[44] o por infecciones[6,44,45] (hipozincemia como parte de la reacción de fase aguda)[44]. *Se ha empleado también la medición del Zn en cabello*[28,40,42,45-49]. *Cuando existe un déficit grave de Zn ambas mediciones lo confirman, pero son insensibles e imprecisas a la hora de identificar los déficit leves*[46]. Aunque se han considerado útiles a nivel poblacional[45,49], son indicadores imperfectos de las consecuencias funcionales individuales[6,49]. El valor de corte propuesto por la OMS es diagnosticar deficiencia con valores inferiores a 70 µg/dl aunque, como discutimos más adelante, este valor no es compartido por todos. Dos estudios en lactantes[28,49] y otro en niños de 2-6 años[49] no encontraron asociación entre los niveles de Zn en el cabello[28,49] y el plasma[50] y los índices de crecimiento[28,49,50] y neurodesarrollo[49]. Sin embargo, otros estudios sí han encontrado correlación entre bajos niveles de Zn y talla baja[40,42]. También se ha correlacionado el Zn plasmático con el número de infecciones[51,52].

En algunos estudios se han empleado los niveles de cinc en mucosa rectal[53,54]. Otros marcadores, como algunas enzimas dependientes del Zn (p. ej., metalotioneína)[2,5,46] están aún mal definidos[2,46]. Dadas estas limitaciones[2,44], la mejor información sobre el efecto del déficit de Zn la dan los estudios de suplementación[2,10], aunque resulte difícil excluir el efecto de otros micronutrientes[46,48].

METODOLOGÍA

Existen fundamentalmente dos estrategias para administrar suplementos de cinc: hacerlo en forma farmacológica (gotas, *blisters*, polvos...) o mediante alimentos fortificados[55]. Dentro de estos últimos, generalmente se han empleado las fórmulas para lactantes o los cereales[55]. Existen actualmente cinco compuestos de Zn que pueden utilizarse para la fortificación de los alimentos (reconocidos como seguros por la FDA): sulfato de Zn, cloruro de Zn, gluconato de Zn, óxido de Zn y estearato de Zn[55]. Rosado recomendó en 2003 la fortificación de cereales con óxido de cinc (20-50 mg/kg de cereal)[55]. Recomendó además añadir cobre (preferiblemente en forma de gluconato) a los alimentos fortificados con Zn[55], debido a que una ingesta elevada de Zn puede interferir con la absorción de cobre[56-61].

En las últimas dos décadas se han publicado varios esquemas de suplementación en micronutrientes. Los resultados de ensayos de corta duración (2 semanas) han sugerido que un período de consumo adecuado de Zn puede tener beneficios funcionales más prolongados[60]. Combinar múltiples micronutrientes se ha visto una manera coste-efectiva de conseguir varios beneficios[8,15,47,59,62-83,84]. Algunos estudios han cuestionado, no obstante, la efectividad de combinar nutrientes dentro de un suplemento por las posibles interacciones entre los nutrientes e interferencias en su absorción[71,73,80-83,85-89]. También hay datos de que la suplementación intermitente, por ejemplo, semanal, podría ser más barata y fácil de seguir por sus participantes[15,63]. Sin embargo, en algunos ensayos, la suplementación semanal ha sido menos eficaz que la diaria[15,62,65-67].

Se han revisado ensayos clínicos de suplementación randomizados y controlados, doble ciego, publicados e indexados en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane, que examinarán al menos alguno de los siguientes ítems: incidencia de enfermedades infecciosas, mortalidad, crecimiento, neurodesarrollo, efectos en los niveles de micronutrientes y hematológicos. Se han seleccionado aquellos ensayos realizados en menores de 1 año en los que un grupo experimental recibe suplementos de Zn y un grupo control no, aceptándose la administración conjunta de otros micronutrientes (minerales y vitaminas) si existe un grupo control en el que la no administración de suplementos de Zn es la única diferencia con el experimental. Se consideraron los ensayos de una duración de al menos 2 semanas y con visitas domiciliarias por lo menos cada 4 semanas en el caso de estudiarse la morbilidad.

RESULTADOS

Se han encontrado 98 artículos, de los que incluimos 37[21,22,35,41,49,51,57,59,69-72,75,82-85,90-109] (veáse texto y tablas). 35 ensayos han incluido a niños de menos de 1 año en su población de estudio pero no aportan los datos específicos para este grupo de edad, por lo que no se incluyeron[53,54,56,60,64,78,79,89,110-136]. 2 ensayos en lactantes carecían de grupo control[137,138] y 1 era parcialmente randomizado[93], este último sí incluido por su parte randomizada. 20 artículos se han excluido por no existir grupo control que sólo difiriera en la no administración de Zn[15,28,30,36,37,63,65-68,76,86,139-146]. 4 artículos encontrados se excluyeron por ser análisis conjuntos de otros ensayos, algunos de ellos incluidos[62,63,147-149].

En los últimos años se han llevado a cabo muchos estudios sobre el efecto de la administración de Zn durante los episodios de diarrea en la severidad y duración de ésta, los trabajos que sólo investigaban este asunto no se han revisado por encontrarse fuera de las acciones que pretendíamos estudiar, aunque se comentan brevemente algunos[147,150,151]. Se comentan brevemente también algunos ensayos realizados en niños mayores[40,42,47,48,50,61,73,77,81,152-158] y adultos[58,159] y en la gestación[27,80,160-165].

La mayoría de estudios de suplementación con Zn se han desarrollado en países en vías de desarrollo[15,22,27,30,41,42,47-49,51,53,54,56,58-60,62-72,74,75,77-79,81-86,89-104,110-138,147,150-158,160,161,165], algunos se han efectuado en países desarrollados[21,28,35-37,40,50,57,76,80,105-107,139,159,162-164], varios de ellos en poblaciones desfavorecidas[21,50,107]. En países desarrollados la investigación se ha centrado más en lactantes prematuros[28,35-37,57,108,139].

Efectos en la incidencia de enfermedades infecciosas

El déficit de Zn aumenta el riesgo de diarrea y enfermedades infecciosas[38,39,51-53,110]. Las personas con déficit de Zn presentan un incremento de susceptibilidad a una variedad de patógenos, incluyendo virus, bacterias, micobacterias, hongos y parásitos[38]. Diversos ensayos con suplementos de Zn en niños han demostrado mejoría de la función inmune[51,91,152] y reducción de la morbilidad por diarrea[22,41,51,61,62,71,78,90-93,111-118,136,147,153] y neumonía[62,79,90,92,110,112,114-117,119-122,154], otras infecciones[41,51,79,93,114,116,120,136], y de la mortalidad[90,94,114,118,119,123,147] (Tabla 1). Se piensa que estos efectos son más atribuibles a la corrección del déficit de Zn que produce inmunodeficiencia y daño de la mucosa intestinal[124], que a un efecto farmacológico del Zn[6], aunque este último no se puede descartar[38] (la administración de Zn oral a altas dosis [660 mg/día durante 1 mes] a adultos en Bélgica presumiblemente ya replecionados de Zn resultó en un incremento de las respuestas *in vitro* de los linfocitos a mitógenos)[159]. Este posible efecto no ha sido estudiado en niños).

El Zn es crítico para una función inmune normal. Participa en múltiples aspectos del sistema inmune, desde la barrera cutánea[38] a la regulación génica en los linfocitos[2,38]. Es crucial para el desarrollo y función normales de las células de la inmunidad no específica, como neutrófilos o células NK[38]. Los macrófagos también se afectan, disregulándose la fagocitosis, la producción de citoquinas y la muerte intracelular[38]. La apoptosis es potenciada por el déficit de Zn[2,38,166]. Y éste empeora también muchas funciones de la inmunidad humoral (desarrollo de los linfocitos B y producción de inmunoglobulinas[38] –se han encontrado incrementos en la IgA con los suplementos de Zn–[51,155]) y celular[38,51,150,155] (activación, producción de citoquinas Th1 y ayuda a los linfocitos B)[38]. El Zn también funciona como un antioxidante[2,38] y puede estabilizar las membranas celulares[2,6,38,167]. Los suplementos de Zn conducen a una regeneración acelerada de la mucosa intestinal, niveles más elevados de enzimas en el borde en cepillo, incremento de la inmunidad celular y niveles más altos de anticuerpos secretores[168].

Aunque los efectos en el sistema inmune aparecen incluso con el déficit leve[38], su importancia en el incremento del riesgo de enfermedades infecciosas se ha comprendido sólo recientemente. Los estudios observacionales proporcionan alguna evidencia de la relación entre los bajos niveles plasmáticos de Zn y el incremento del riesgo de infecciones[52], pero establecer inferencias desde estos estudios aparece limitado por la falta de adecuados indicadores del déficit de Zn a nivel individual[6]. Por lo tanto, los ensayos de suplementación controlados y randomizados proporcionan la mejor evidencia del papel del Zn[2,10].

Prevención de la diarrea

Los suplementos de Zn por lo general han demostrado reducir las tasas de diarrea[22,41,51,61,62,71,78,90-93,111-118,136,147,153]. En preescolares, un análisis conjunto de ensayos controlados y randomizados de administración profiláctica de Zn[53,60,91,92,110,115,116,118,136,153] mostró una *reducción del 18% en la incidencia de diarrea*, siendo mayor la reducción de la prevalencia (25%)[62], fenómeno observado también en algunos ensayos individuales[95,117], probablemente debido a que los suplementos de Zn reducen también la duración de los episodios, algo observado en varios ensayos[78,112,113,119,125,126,147] aunque no en otros[60,150] o sólo en niños malnutridos[116].

Sin embargo, algunos ensayos han fracasado en su intento de encontrar efectos preventivos[15,49,66-68,78,79,83,85,92,117,127,136] o sólo los han hallado en niños malnutridos[116] o con déficit de cinc[118]. En muchos de estos estudios la prevalencia de lactancia materna era alta[15,67,68,83,85], el nivel educativo materno relativamente alto[83,85] y por ello la incidencia basal[83,85] de infecciones más baja que en otros ensayos[61,71,92] y se excluía a lactantes enfermos[15,66-68,83,85]. La mayoría de los ensayos de intervención que han estudiado el efecto del Zn en el crecimiento o la morbilidad se han realizado en niños mayores de 6 meses, cuando ha pasado ya el período de crecimiento más acelerado. Los primeros 6 meses de vida se caracterizan además por el abandono de la inmunidad pasiva (anticuerpos maternos) y el desarrollo continuo del sistema inmune del lactante. Se ha pensado por tanto que las intervenciones tempranas podrían ser más efectivas en la prevención del fallo de medro y en la reducción de la morbilidad en los niños en riesgo[169]. Sin embargo, el efecto preventivo del Zn sobre la diarrea se ha visto más pronunciado en niños con edad igual o superior a 12 meses[62,92,110,118,147], posiblemente por la más alta incidencia de enfermedades a más edad (mayor exposición a antígenos y caída de anticuerpos maternos). Y, desafortunadamente, la información disponible sobre los efectos del Zn en los lactantes más pequeños es limitada, y los resultados, no concluyentes. Un estudio reciente en menores de 6 meses no en-

TABLA 1. Ensayos realizados en lactantes estudiando el efecto preventivo del Zn en la morbilidad

	Población	Intervención	N	Diarrea	Infección respiratoria y otras	Comentarios
Sur[22] India	Bajo peso al nacer (medio 2.299,5 ± 164 long 46,5) 1ª sem vida No informa EG	Suplementos de 5 mg/d *vs.* placebo durante 12 m (1º 3 m 3 mg/kg/d)	50 en cada grupo	*-29%* 1,36 episodios/niño/año *vs.* 1,93, p < 0,03 RR? 1,4 (1,02-2,00)	No estudia	Zn y P se administran 5 d por sem Ambos contienen vitaminas del grupo B LM 100% al inicio, 75% a los 4 m
Lira[93] Brasil	1ª sem bajo peso. EG 38,9. Peso al nacer 2.337 ± 152 44% varones	Suplementos de 1 o 5 mg/d *vs.* P durante 2 m	71 Zn 5 mg/d 68 Zn 5 mg/d 66 P	*-48%* Zn 5 mg/d *vs.* P p < 0,0001. Ratio prevalencia ajustado 0,52 (0,38-0,72) Zn 5 mg/d y 0,89 (0,65-1,23) Zn 1 mg/d *vs.* P	*NS.* Tos: menor prevalencia Zn 5 mg/d. P = 0,008 Ajustado a condiciones sociales y resto síntomas NS	Parcialmente randomizado (grupo Zn 5 mg/d no es randomizado). Abandonos 22% Seguimiento 6,5 m
Lind[83,85] Indonesia	6 a 12 m 6,15 ± 0,45 3.197,93 ± 471,79	Zn 10 mg/d con o sin Fe 10 mg/d, *vs.* P o Fe 10 mg/d, 6 m	170 Zn 170 Zn + Fe 170 P 170 Fe	*NS.* 3 episodios/niño año *vs.* P 3,7	*NS* 3,6 episodios/niño/año *vs.* 2,8 Estudia sólo infecciones bajas	Seguimiento 12 m
Osendarp[95] Bangladesh	1er m *Z score* peso basal 0,89 ± 0,13 EG ?	Zn 5 mg/d *vs.* placebo, durante 5 m	152 Zn 149 P	*NS.* Días enfermo* 5,9 (0-37) *vs.* 5,8 (0-33). Zn < 9,18: 5,8 (0-26) *vs.* 6,7 (0-26)	*NS.* 44,5 (0-100) *vs.* 42,6 (0-94,6) Estudia sólo infecciones bajas	Abandona 9,96% Zn sérico basal 11,8 ± 2,9 Zn < 9,18 µmol/l 12,3%
Castillo-Durán[49] Chile	RNT < 20 d Peso 3.373 ± 444,3 50,9% V	Zn 5 mg/d (sulfato) *vs.* P, 12 m	57 Zn 52 P	*NS.* 3 episodios/niño/año *vs.* 5	No informa	Todos sulfato de Fe 1-2 mg/kg/d a partir de los 5 m **Abandonos 25%
Sazawal[92] India	6 a 35 m. Datos de los niños de 6-11 m	10 mg/d de gluconato Zn + varias vitaminas *vs.* sólo esas vitaminas, 6 m	109 Zn 112 vits	432 episodios/niño/año *vs.* 419 RR 1,05 (CI 95% 0,91-1,21) 1.933 d por niño y año *vs.* 1.816 OR 1,09 (0,87-1,37) *NS*	No estudiado	
Baqui[71] Bangladesh Mismo ensayo refs. 59 y 69	6 a 12 m (6,48 ± 0,27) No informa EG ni peso al nacer *Z score* peso -1,03 ± 0,99 long 0,1 ± 0,88	6 m. Zn 20 mg/s o Zn 20 mg/s + Fe 20 mg/s o Zn 20 mg/s + Fe 20 + otros micron*** *vs.* Fe 20 mg/s o riboflavina (R)	49 Zn 43 Zn + Fe 35 + micron 49 Fe 45 R	13% NS Zn + Fe 19%, *S para la diarrea severa Zn + Fe vs.* R 2,56. *NS. Mejor S Zn +*	2,41 episodios/niño/año (Zn + Fe: 2,49, MM: 2,86) *Fe para severas si Z score peso para edad <-1*	18% *stunting*, 0 *wasting* Abandonos 36%
Ruel[91]	6-9 m (6,9 ± 0,9) EG? PRN? V 53%	Zn 10 mg/d (sulfato) *vs.* P durante 6,9 m	42 Zn 43 P	*-22%* (P: 8 episodios/100 d). S > efecto V y talla baja *-67%* diarrea persistente	No efecto	> %V y más escolarización materna en grupo Zn, S *Z score* peso -1,05 ± 0,95 long 0,35 ± 0,1
Castillo-Durán[51] Chile	Lactantes marasmáticos 7,75 m ± 4,6 V 56,2% PRN > 1.500	2 mg/kg/d de Zn elemental como acetato *vs.* P, 3 m	16 Zn 16 P	2 episodios *vs.* 5 *NS*	13 episodios *vs.* 18 altas *NS* 6 *vs.* 4 bajas *NS* = d con fiebre	Malnutrición primaria. Incidencia infecciones, sobre todo pioderma: 10 vs, 3 (p < 0,025)
Berger Vietnam[82]	4-7 m	10 mg/d Zn con o sin 10 mg/d Fe, *vs.* P y *vs.* Fe 10 mg/d, 6 m	784 total	*No efecto*	*No efecto*	LM 100%
Fischer Walker[82] Pakistan, India, Etiopía	1-5 m (3,4 ± 1,4 m) 52,89% V	10 mg/d sulfato de Zn *vs.* P, 2 sem. Seguimiento 8 sem	538 Zn 536 P	*No efecto* 0,618 ± 0,683 episodios/m *vs.* 0,0607 ± 0,697	*No efecto.* Infección respiratoria prevalencia/m 0,681 ± 1,06 *vs.* 0,680 ± 1,027, neumonía 0,07 ±0,234 *vs.* 0,067 ± 0,242	LM exclusiva post-diarrea 27,1% Abandonos 9,6%
Heinig[105] EE.UU.	4-10 m	5 mg/d sulfato de Zn *vs.* P, 6 m	85 total	*No efecto* (0,25 *vs.* 0,1 episodios/100 d)	*No efecto* (2,75 ± 0,3 *vs.* 2,4 ± 0,3)	LM 100% N escaso

Diarrea aguda. Diarrea persistente: 4,2 (0-48)* vs. *4,7 (0-86). Con Zn < 9,18 µmol/l: 4,3 (0-30,8)* vs. *3,1 (0-28), NS. 100% LM inicio, 5,9 ± 3,3* vs. *4,3 ± 2,8 m (p = 0,007). ***Tiamina, niacina, ácido fólico, yodo, cobre, manganeso, selenio, vitaminas C, D, E, B_6 y B_{12}, 2 veces la ingesta recomendada. Todos los lactantes recibieron 100.000 UI de vitamina A al comienzo del estudio (política de Bangladesh). Zn como acetato, Fe como sulfato ferroso. NS. EG: edad gestacional; PRN: peso al nacimiento; V: varones; Long: longitud; d: día; Sem: semana; m: mes; P: placebo; S: estadísticamente significativo; NS: no estadísticamente significativo.*

cuentra diferencias[109]. No obstante, varios ensayos han encontrado efectos significativos en lactantes[59,71,90,93,96], y un ensayo de suplementación con Zn durante la gestación demostró una reducción de la frecuencia de diarrea, disentería e impétigo en los niños de bajo peso para su edad gestacional (no en los de peso adecuado)[27].

Suplementos administrados durante la diarrea

Los suplementos de Zn pueden tener también efectos beneficiosos cuando se administran durante la infección. Estudios en preescolares mostraron que, administrado durante un episodio de diarrea (aguda o persistente), reduce la duración de la enfermedad[53,54,117] significativamente[112,113,119,125,126]. Los niños con suplementos de Zn tenían una probabilidad de continuar la diarrea un 15% menor (95% CI: 8-22%), en los casos de diarrea aguda, y un 24% menor en los casos de diarrea persistente (95% CI: 9-37%), con un 42% menos de probabilidad de fracaso terapéutico o muerte (95% CI: 10%-63%) en los niños con diarrea persistente[147]. Dentro de estos últimos, el efecto tendía a ser mayor en los menores de 12 meses, varones, con *wasting*[147] o con *stunting*[126] o con bajas concentraciones de Zn sérico basales[112,147]. Con posterioridad se han comprobado estos efectos[78,119,125] y también se ha visto reducción de episodios posteriores (15%)[119]. Así, la OMS ha recomendado que el Zn debe emplearse en el tratamiento de la diarrea persistente[170]. No obstante, otros estudios no han encontrado reducción de la duración ni en la severidad de la diarrea con los suplementos de Zn[54,60,97,127,150,151] o sólo lo han encontrado en niños con déficit inicial de Zn[53].

Prevención de la neumonía

La administración de suplementos de Zn ha mostrado en distintos ensayos *reducir las tasas de neumonía de forma estadísticamente significativa*[62,79,90,92,110,112,114-117,119-122,154]. Otros ensayos no han encontrado efectos[71,83,85,91,95,123]. Un análisis conjunto de ensayos controlados y aleatorizados de administración profiláctica de Zn mostró una *reducción del 41%* en la aparición de neumonía[62]. Con la administración de Zn durante episodios de diarrea se ha encontrado una tendencia a menor incidencia de infecciones respiratorias en los 2-3 meses posteriores[119]. Los efectos de la suplementación con Zn pueden ser mayores en los niños malnutridos[71] o con déficit de Zn[95]. La disparidad de resultados se puede explicar en parte por la disparidad de criterios diagnósticos y la menor incidencia basal de infecciones en algunos trabajos[83,85] respecto a otros[71,92]. En algunos estudios los suplementos de Zn han mostrado un efecto beneficioso para el tratamiento de infecciones respiratorias severas o neumonía[128], mientras que en otros no se ha encontrado beneficio[129].

Efectos en la mortalidad

La mayoría de estudios no analizan los efectos sobre mortalidad. *Varios ensayos han demostrado reducciones significativas de la mortalidad en los niños que recibieron suplementos de Zn*[90,94,114,118,119,123,147]. Sin embargo, en un reciente estudio en India, la adición de 10 mg de Zn a suplementos de Fe y ácido fólico no resultó en cambios en la mortalidad[89] y lo mismo ocurrió en África[133] y Nepal[134]. Y en otro estudio en Bangladesh altas dosis de Zn (6 mg/kg/día) administradas a niños severamente malnutridos se asociaron con un incremento en la mortalidad. Sus autores sugirieron que, además de un efecto pernicioso directo sobre el sistema inmune durante la sepsis, las altas dosis de Zn pudieron haber agravado las deficiencias en otros minerales[56].

Efectos en el crecimiento

El déficit de Zn parece interferir también en el crecimiento[171]. Diversos ensayos sobre suplementación con Zn[21,40-42,50,51,57,65,66,81-83,85,90,95-98,106-108,112,113,116,130-132,137,138,155] y un metaanálisis publicado en 2002[148] han mostrado que las tasas de crecimiento pueden incrementarse con la suplementación con cinc (Tabla 2). Los efectos parecen mayores en niños con déficit de Zn[40,95,112]. Los suplementos de Zn parecen también mejorar la recuperación de la malnutrición proteico-energética[51,97,112-114,130,131,137,138,153] aunque no en todos los ensayos[56,60,154]. De hecho, los suplementos de Zn han demostrado mejorar más el crecimiento en los niños pequeños con hipocrecimiento nutricional[40-42,50,64,81,83,85,98,106,115,155] que en el resto de niños, independientemente de los niveles sanguíneos de Zn. Aunque el efecto del Zn en el crecimiento sólo era significativo en menores de 1 año en un ensayo[65], algunos autores no han encontrado beneficio hasta el destete[22] y el efecto mayor del Zn en niños con hipocrecimiento en longitud sólo se ha visto estadísticamente significativo en los mayores de 6 meses en el metaanálisis[148]. En prematuros se ha encontrado relación lineal entre ingesta de Zn, retención de Zn y ganancia de peso[25]. La administración de suplementos de Zn durante la gestación se ha asociado en algunos casos a mayor crecimiento fetal y peso al nacimiento, partos a término y ausencia de malformaciones congénitas[162,163,165] pero los resultados no se han reproducido en otros estudios[27,144,165], no habiéndose demostrado tampoco mayor crecimiento posterior[27].

Posibles mecanismos para explicar los efectos de los suplementos de Zn en el crecimiento son un aumento del apetito y de la ingesta de alimento[40-42], el descenso de la morbilidad[41], y un incremento en la eficiencia en el uso de las proteínas y energía de la dieta[138]. Sin embargo, diversos ensayos no han encontrado incremento en la ingesta total de energía como resultado de la suplementación de Zn[51,57,97,99]. Sí existe evidencia de un incremento en el uso de energía y proteínas y de un menor coste energético en la síntesis de tejidos[138]. Ninh, en niños vietnamitas con hipocrecimiento en longitud, encontró que los niveles plas-

Tabla 2. Ensayos realizados en lactantes estudiando el efecto Zn en el crecimiento

	Población	Intervención	N	Efectos	Comentarios
Frield[108] Canadá	Pretérminos de muy bajo peso al nacer (1.117 ± 287)	Fórmula con Zn 11 mg/l *vs.* = fórmula con Zn 6,7 mg/l, 6 m	28 Zn 11 24 Zn 6,7	*Mejora longitud.* Cambio *Z score* peso -0,06 ± 0,06 *vs.* -0,11 ± 0,13 NS, long p = 0,009 0,087 ± 0,087 *vs.* -0,027 ± 0,13	Peso basal 1.853 ± 109 EG 29 ± 2,9 41 PAEG, 11 peso bajo
Díaz Gómez[57] España	Pretérminos con 36 sem postconcepción PRN 1.704 ± 364 EG 32,0 ± 2,1	Fórmula con Zn 10 mg/l* *vs.* = fórmula con Zn 5 mg/l, 6 m Fe 1 mg/kg a todos	18 Zn 10 mg/l 19 Zn 5 mg/l	*Mejora longitud.* Peso 7.766 ± 679 *vs.* 7.393 ± 819, NS. Long ~ 69 *vs.*~ 62 p = 0,009	Abandona 2,77% Basal: peso 2.305 ± 173, long ~ 46. Hb 10,2 ± 1,90. Zn 7,35 ± 2,20
Sur[22] India	Bajo peso al nacer (medio 2.299,5 ± 164) 1ª sem vida No informa EG	Suplementos de 5 mg 5 d/sem *vs.* P, 12 m (1º 3 m 3 mg/kg/d)	50 Zn 50 P	*NS mejora peso, no efecto long. Z score* peso: -1,23 ± 0,99 *vs.* -2,17 ± 0,90 p = 0,75. Long: +25 Zn y P, NS	Abandonos 0 *Z score* peso basal: Zn: -2,19 ± 0,42, P: -2,09 ± 0,45
Lira[93] Brasil	1ª sem BPEG (2.337 ± 152) EG 38,9 V 44%	Suplementos de 1 o 5 mg/d *vs.* P, 2 m. Seguimiento 6,5 m	71 Zn 5 mg/d 68 Zn 1 mg/d 66 P	*No efecto.* Zn 5 mg/d + 666 *vs.* Zn 1 mg/d + 650 *vs.* P + 620,92, NS. Long NS	Parcialmente randomizado Abandonos 22%
Castillo-Durán[96] Chile	Al nacimiento Pequeños para EG 39,1 ± 0,9 sem Peso RN 2.316,9 ± 211,6 Long 47,15 ± 1,8	3 mg/día de acetato de Zn *vs.* P, 6 m	35 Zn 33 P	*Mejora peso y longitud.* Peso: incremento significativo a los 2 m (p < 0,003); *Z score catch-up* sólo en grupo Zn. Long: 64,9 ± 1,8 *vs.* 63,4 ± 3,5 cm (p < 0,01); *Z score* -1,28 a -0,66 *vs.* -1,43 a -1,47 (p < 0,001)	
Osendarp[95] Bangladesh	1er mes. *Z score* peso basal 0,89 ± 0,13 No informa de EG	Zn 5 mg/d *vs.* P, durante 5 m	152 Zn 149 P	*Mejora ganancia ponderal sólo si déficit de Zn* (0,63 g/m *vs.* 0,53). No efecto en long o peso para talla	Abandona 9,96% Zn sérico basal 11,8 ± 2,9. Zn < 9,18 µmol/l 12,3%
Black[101] India Mismo ensayo que ref. 94	BPEG EG > 36 sem 30 días de vida PRN 2.420 ± 289 EG 39,5 ± 1,1 V 45,5	Folato, Fe, Ca P, riboflavina con o sin 5 mg de sulfato de Zn 9 m	100 Zn 100 no Zn	*No efecto.* Desde nacimiento ganancia peso (kg) 4,1 ± 0,8 *vs.* 4,2 ± 0,9, NS; long cm 18,7 ± 3,2 *vs.* 18,6 ± 2,6 NS	Abandonos 25%
Castillo-Durán[49] Chile	RNT < 20 días Peso 3.373 ± 444,3 50,9% V	Zn 5 mg/d (sulfato) *vs.* P, 12 m. Todos a partir de 5 m sulfato Fe 1-2 mg/kg/d	57 Zn 52 P	*No efecto. Z score* peso 12 m -0,23 ± 1,04 *vs.* 0,22 ± 0,86 NS, long -0,44 ± 0,94 *vs.* -0,07 ± 0,75, NS	Abandonos 25% 100% LM inicio, 5,9 ± 3,3 *vs.* 4,3 ± 2,8 m, p = 0,007
Heinig[105] EE.UU.	4 mes, sanos, a término, con lactancia materna Peso RN 3.706,5 ± 442,5 V 48,6%	Sulfato de Zn 5 mg/día *vs.* P, 6 m	Zn 33 P 37	*No efecto.* Cambio peso 2.070 ± 437 *vs.* 2.147 ± 524 Cambio long 8,9 ± 1,0 *vs.* 8,9 ± 1,1	Abandonos 17,6% Peso basal ~ 6.987 ± 805 Long basal 64 ± 2,4
Brooks[90] Bangladesh	4 m (3,6-4,4) con diarrea aguda peso para edad 86%	5 ó 20 mg/d de Zn (acetato) *vs.* P	91 Zn 20 mg 91 Zn 5 mg 93 P	*No efecto.* Cambio *Z score* % peso al alta -2,9 Zn 20 mg/d, -3,2 Zn 5 mg/d, -2,6 P, NS	Hospitalizados con algún grado de deshidratación. LM 6,9%
Ficher Walker[82] Pakistán, India, Etiopía	1-5 m (3,4 ± 1,4 m) 52,89% V	10 mg/d sulfato de Zn *vs.* P, 2 sem Seguimiento 8 sem	538 Zn 536 P	*No efecto. Z score* peso: -1,27 ± 1,32 *vs.* -1,41 ± 1,28, cambio 0,11 ± 0,52 *vs.* 0,12 ± 0,60; long: Zn -1,29 ± 1,28 *vs.* -1,29 ± 1,35, cambio -0,19 ± 0,63 *vs.* -0,19 ± 0,65 NS	Abandonos 9,3% para datos de crecimiento
Dijkhuizen[70] Indonesia	4,2 m ± 0,47 PRN? No informa EG V 52,25% *Z score* peso -0,05 ± 0,88	Zn 10 mg/d con o sin Fe 10 mg/d *vs.* Fe 10 mg/d o P, 5 d/sem, 6 m	119 Zn 120 Zn + Fe 120 Fe 119 P	*No efecto. Z score* peso: Zn -1,26 ± 0,85 *vs.* P -1,37 ± 0,91; long: Zn -1,29 ± 0,79 *vs.* P -1,30 ± 0,88 NS Zn + Fe	Abandonos 24,68% Basal *Z score* long 0,74 ± 0,83 5,25% *stunting*, 0,25 *wasting*
Walravens[107] EE.UU.	4-6 d PRN 3.163 ± 53 Long 49,6 ± 0,3 V 54,4%	Fórmula a la que se añaden 4 mg/l (5,8 mg/l) Zn *vs.* = fórmula (1,8 mg)/l), 6 m	34 Zn 5,8 34 Zn 1,8	*Mejora crecimiento sólo en varones.* Ganancia en long 2,1 cm > (p < 0,025) y en peso 535 g > (p < 0,05)	Abandonos 29%
Walravens[21] Francia	4-9 m (5,5 rango 3,8-9,4) Inmigrantes Long 67,5 ± 0,5	Sulfato de Zn 5 mg/d, 3 m *vs.* P	25 Zn 32 P	*Mejora crecimiento.* Peso 1,64 *vs.* 1,28 kg, p = 0,047 *Z score* long 0,21 *vs.* -0,13, p = 0,029 (6 *vs.* 4,6 cm, p = 0,02)	Randomizados 75, estudian los 57 que acaban el ensayo

Tabla 2. Ensayos realizados en lactantes estudiando el efecto Zn en el crecimiento (*Continuación)*

	Población	Intervención	N	Efectos	Comentarios
Walravens[106] Francia	Lactantes con hipocrecimiento nutricional. *Z score* peso: -2,03 ± 0,08	25 mg de sulfato de Zn (5,7 mg Zn elemental) *vs.* P, 6 m	25 Zn 25 P	*Mejora peso.* p < 0,001. Cambio en *Z score* peso 0,08 ± 0,05 *vs.* -0,25 ± 0,05 talla 0,19 ± 0,1 *vs.* 0,01 ± 0,1 NS	Sobre todo en varones (niñas NS) y en primeros 3 m. *Z score* talla basal: 1,35 ± 0,12
Schlesinger[97] Chile	Lactantes V 48,7% marasmáticos 7,05 ± 2,0 m *Z score* peso -3,13 ± 0,71 long -3,23 ± 1,14	Fórmula con 3,2 mg/l de Zn a la que se añade Zn hasta 15 mg/l *vs.* = fórmula sin + Zn, 105 d	19 Zn 15 20 Zn 3,2	*Mejora crecimiento lineal.* A los 45 d > ganancia *Z score* long (NS 60 d). NS *Z score* peso -1,66 ± 0,64 *vs.* -1,59 ± 0,88; long -2,64 ± 0,86 *vs.* -2,56 ± 0,84	Se añade Fe hasta 15 mg/l en ambos grupos
Castillo-Durán[51]	Lactantes 7,75 m ± 4,6 marasmáticos V 56,2%	2 mg/kg/d de Zn elemental como acetato, *vs.* P, 3 m	16 Zn 16 P	Mejora peso. Ganancia en peso para talla a los 60 d: 9% *vs.* 3% (p < 0,05)	PRN > 1.500 Malnutrición primaria. Peso para talla < 80%
Umeta[41] Etiopía	6-12 m 9,4 ± 2,1 50% *stunted. Z score* peso basal -1,7 ± 0,67 *Z score* peso basal -1,98 ± 0,83	Sulfato de Zn 10 mg/d 6 d/sem *vs.* P, 6 m	Zn: 45 *stunted* 47 no *stunted* P: 47 *stunted* 47 no *stunted*	*Mejora longitud en stunted* (7,0 cm ± 1,1 *vs.* 2,8 cm ± 0,9; p < 0,001) *Mejora peso en stunted y no stunted* (1,73 ± 0,39 *vs.* 0,95 ± 0,39) p < 0,001 y 1,19 ± 0,39 *vs.* 1,02 ± 0,32	Mejoría peso global p < 0,05. Abandonos 7% Datos de los que finalizan el estudio
Olney[100] Zanzíbar Subestudio de Sazawall[133]	5-11 m, 8,8 ± 1,9 V 50,8%. No informa de antropometría basal	Zn 10 mg/d *vs.* Fe 12,5 mg + ác fólico 50 µg/d o Fe + Zn + ác fólico/d o P, 6 m	Zn: 218. Fe + ác fólico: 223 Fe + Zn + ác fólico: 220 P: 215	*Sin efecto en Z score de peso para edad ni de longitud para edad.* No aporta más datos	No informa de compuestos utilizados Abandonos %
Wasantwisut[84] Thailandia	4-6 m, 4,5 ± 0,6 V 50,7% *Z score* peso -0,15 ± 0,81 long -0,67 ± 0,71 sanos	Sulfato de Zn 10 mg/d +/-Fe 10 mg/d *vs.* Fe y *vs.* P 6 m	Zn: 151 Zn + Fe 152 Fe: 153 P: 153	*Sin efecto.* (*Z score* peso tras 6 m: igual Zn y P: -1,3 ± 0,9, Fe: -1,2 ± 0,9, Zn + Fe: -1,3 ± 0,8, long Zn -1 ± 0,9, P -0,99 ± 0,86, Zn + Fe -1 ± 0,7, Fe 1 ± 0,8)	Abandonos 9,6% Datos de los que finalizan el estudio. Todos reciben 1.500 µg de vit A al inicio
Lind[83,85] Indonesia	6 a 12 m 6,15 ± 0,45 3.197,93 ± 471,79	Zn 10 mg/d con o sin Fe 10 mg/d *vs.* P o Fe 10 mg/d, 6 m	170 Zn 170 Zn + Fe 170 P 170 Fe	*Mejora peso.* Zn sólo: -1,1 *vs.* P -1,3, p < 0,05 para Zn sólo	Seguimiento 12 m
Giovannini[75] Camboya	6 m ± 0,7 V 53,4%) *Z score* peso 0,87 ± 1,05 long -0,38 ± 1,2	Fe 12,5 mg + fólico 150 µg + Zn 5 mg *vs.* Fe 12,5 mg + fólico 150 µg o P, 12 m	68 Zn +Fe 68 Fe 68 P	*Sin efecto.* Cambio *Z score* peso -0,32 Zn + Fe, -0,1 Fe, -0,08 P, long -0,77 Zn + Fe, -0,31 Fe, -0,85 P, NS	*Stunting* 5,7%, *wasting* 7,8%, bajo peso 10,7%, Hb basal 101 g/dl, abandonos 6,4%
Black[69] Bangladesh Mismo ensayo a refs. 59 y 71	6 a 12 m (6,48 ± 0,27) No informa EG ni peso al nacer. *Z score* peso -1,03 ± 0,99 long 0,1 ± 0,88	Zn 20 mg/s o Zn 20 mg/s + Fe 20 mg/s o Zn 20 mg/s + Fe 20 + otros micron** *vs.* Fe 20 mg/s o riboflavina, 6 m	49 Zn 20 mg/s 43 Zn + Fe 35 + micron 49 Fe 20 mg/s 45 riboflavina	*Sin efecto. Z score*: peso: Zn -2,0 ± 1,2 Zn + Fe -2,2 ± 1,3 Zn + mic -2,1 ± 1,0 riboflavina -2,0 ± 1,2 NS, long Zn -1,6 ± 0,9 Zn + Fe -1,8 ± 0,9 Zn + mic -1,7 ± 0,8 ribofl -1,7 ± 1,04 NS	18% *stunting*, 0 *wasting*
Zlotkin[72] Ghana	10,3 ± 2,5 m EG? PRN? *Z score* peso -1,74 ± 1,07 long -1,75 ± 1,13	Gluconato de Zn 10 mg/d + Fe 80 mg/d *vs.* sólo Fe 2 m	124 Zn + Fe 115 Fe	*Sin efecto. Z score* peso -0,20 vs-0,15, NS; long -0,11 *vs.* -0,05, NS. *Descenso S en grupo Fe Zn vs. valor basal*	Abandonos 21,38% Todos 50 mg/d vit C
Rivera JA[98] Guatemala Mismo ensayo ref. 91	6-9 m (6,9 ± 0,9) EG?, PRN? V 53% *Z score* peso -1,05 ± 0,95 long 0,35** ± 0,1	Zn 10 mg/d (sulfato) *vs.* P durante 6,9 m	42 Zn 43 P	*Mejora longitud si al inicio stunted* (ganancia de 1,4 cm más *vs.* P). Global cambio *Z score* peso -0,96 ± 0,56 *vs.* -0,87 ± 0,55, long -0,89 ± 0,74 *vs.* -0,74 ± 0,68, NS	> %V y más escolarización materna en grupo Zn, S
Berger[82] Vietnam	4-7 m	10 mg/d Zn con o sin 10 mg/d Fe, *vs.* P y *vs.* Fe 10 mg/d, 6 m	784 total	*Mejora peso, no efecto en longitud*	LM 100%

**Sólo difieren en el contenido de Zn y en que la fórmula suplementada contiene también más cobre (60 µg/100 ml vs. 40).*

***Tiamina, niacina, ácido fólico, yodo, cobre, manganeso, selenio, vitaminas C, D, E, B_6 y B_{12}, 2 veces la ingesta recomendada. Todos los lactantes recibieron 100.000 UI de vitamina A al comienzo del estudio (política de Bangladesh). Zn como acetato, Fe como sulfato ferroso. EG: edad gestacional; PRN: peso al nacimiento; V: varones; Long: longitud; d: día; Sem: semana; m: mes; P: placebo; S: estadísticamente significativo; NS: no estadísticamente significativo.*

máticos de IGF-1 se incrementaban con la suplementación de Zn[115]. Sin embargo, Dijkhuizen no encontró diferencias significativas en las concentraciones de IGF-1 entre niños suplementados con Zn, Fe y Zn, Fe o placebo (la variación interindividual era muy amplia)[70], ni tampoco Díaz-Gómez en prematuros españoles[57].

No obstante, hay estudios realizados en lactantes[15,49,63,64,67-70,72,84,93,100.101,117,139], preescolares[53,54,60,64,79,111,117,120,135,153,156] y escolares[47,48,152,154], que no han encontrado que los suplementos de Zn mejoren el crecimiento, incluso en malnutridos[60] o con hipocrecimiento en longitud[135,153]. Y otros estudios sólo encontraron beneficios en niños con déficit de Zn[40,112]. Hay que señalar que en algunos ensayos en los que los suplementos de Zn fracasaron en prevenir el deterioro antropométrico sí se obtuvieron mejoras en algunos parámetros de crecimiento[83,85] o en medidas de composición corporal[48,98,120,156]. Se piensa que los suplementos de Zn influencian poco la ganancia de grasa[137], lo que explicaría el que en varios ensayos no se hayan encontrado efectos en el *Z score* de peso para talla[15,63,66-68,70,72,93,96,98,105,135,148].

Se ha sugerido que las deficiencias latentes de otros micronutrientes, además del Zn, pueden suprimir el crecimiento tras la repleción de Zn[31,47,65,95,156]. Así, se han observado mejores respuestas al Zn en niños con un estado nutricional no tan malo[156] y en escolares chinos no se encontró apenas respuesta a los suplementos aislados de Zn, sí al administrarlos con otros micronutrientes[47].

Administración conjunta de varios micronutrientes

Se ha descrito que la administración conjunta de varios micronutrientes puede tener un efecto beneficioso sobre el crecimiento[47,57,65,66,132], aunque en otros estudios no se ha encontrado este beneficio[15,67-70,72,74,78,79,82,83,85,100,139] (en algunos de ellos los suplementos se administraron sólo durante 2[78] o 3[132] semanas) y otros sólo lo han observado en niños con *stunting*[64]. Los efectos pueden ser mayores a menor edad[65]. No obstante, lactantes de bajo peso al nacimiento que recibieron leche materna fortificada con calcio, fósforo, proteínas y elementos traza durante 6 semanas crecieron menos que los que recibieron esta misma fortificación pero sin elementos traza, posiblemente por menor ingesta[139]. Y el crecimiento en prematuros recibiendo leche materna con fortificador fue inferior al de aquellos recibiendo fórmula para prematuros, a pesar de que la retención de Zn era mayor en los primeros, quizá por una menor absorción de energía[140]. Varios estudios han fracasado en su intento de demostrar una mejora del crecimiento con la administración simultánea de Fe y Zn[15,64,67-70,72,79,82,83,85], lo que sugiere que Fe y Zn no eran los únicos factores limitando el crecimiento (aunque también podría deberse a una interacción negativa entre Fe y Zn[82,83,85]; así, Perrone sí observó un efecto positivo en el crecimiento de niños de 4-11 años con *stunting* al separar 12 horas la administración de Fe y Zn[81]).

Efectos en el desarrollo psicomotor

El déficit de Zn puede comprometer comportamientos necesarios para el funcionamiento cognitivo incluyendo la actividad y la atención[3,172,173]. Se han descrito empeoramientos en la función del cerebelo[172]. Se ha sugerido también un papel del déficit de Zn en la ansiedad y la depresión[174].

No están claros los mecanismos exactos mediante los cuales el Zn puede influir en los funcionamiento cognitivo y motor. Se han propuesto efectos en el desarrollo del sistema nervioso central[3,5], actividad de enzimas dependientes de Zn afectando a neurotransmisores[3,5] y efectos mediados por factores neuroendocrinos y de crecimiento[5]. En el sistema nervioso central el Zn está concentrado en las vesículas sinápticas de neuronas glutaminérgicas específicas, que se encuentran primariamente en el cerebro anterior y conectan con otras estructuras de la corteza cerebral y límbicas[3-5], donde el Zn es liberado en las sinapsis y pasa a las neuronas postsinápticas, sirviendo como un neurotransmisor[3-5].

El déficit de Zn se ha estudiado en animales mediante la restricción de la ingesta de Zn durante la gestación o en períodos específicos del desarrollo. Se ha mostrado que el déficit de Zn afecta al desarrollo cerebral[3,5]. En ratas se ha observado que el déficit severo y temprano de Zn durante la gestación incrementa el riesgo de abortos y anormalidades fetales[5,174]. Cuando el déficit es precoz pero se produce tras el período de organogénesis, se han observado dificultades en el aprendizaje, evidentes en la edad adulta[175]. Se han utilizado monos *Rhesus* para estudiar el déficit de Zn, evidenciándose con la deprivación moderada de Zn, incluso si ésta se produce durante períodos cortos, reducción en la actividad motora (durante la lactancia sólo en machos al mes de vida)[176,177] y prepuberalmente menor actividad y peores puntuaciones en medidas de atención y memoria a corto plazo, ya antes de los efectos en el crecimiento o la reducción del Zn plasmático[177]. No obstante, hay que recordar que se han criticado a estos trabajos el uso de alimentos como refuerzos positivos en los tests, dado que el déficit de Zn produce anorexia[5].

Varias revisiones han examinado la relación entre la nutrición en Zn y el comportamiento y desarrollo infantil[3,172-174,178]. El déficit de Zn puede afectar a las respuestas emocionales o al estrés, factores que pueden influenciar en el desarrollo de los lactantes[172,174]. Un lactante inactivo o excesivamente respondedor al estrés puede no ser capaz de enriquecerse de un ambiente que promueva un desarrollo temprano[101,172,174]. El papel del Zn en el funcionamiento motor y cognitivo de los niños ha sido estudiado habitualmente mediante la respuesta a la suplementación en poblaciones de las cuales se piensa que son deficientes en Zn[174]. Los estudios observacionales pueden verse artefactados por factores de confusión, como la pobreza u otras

deficiencias nutricionales, por lo que se precisan ensayos randomizados. Por ejemplo, los productos animales, una fuente primordial de Zn, son también fuentes importantes de Fe y vitamina B_{12}, lo que sugiere que los niños deficitarios en Zn probablemente tengan también déficit de Fe y vitamina B_{12}. Los 3 micronutrientes han sido asociados con déficit en el funcionamiento cognitivo[178]. Se ha sugerido que la suplementación con Zn puede promover la actividad y quizá el desarrollo motor en los lactantes más vulnerables, pero la evidencia no es concluyente[103,174].

Tres estudios publicados estudian el efecto en el desarrollo psicomotor de la suplementación con Zn en la etapa fetal[80,160,164], 12 en lactantes y preescolares[49,69,83,99-103,105,108,111,157], y 5 en escolares[40,47,48,77,152] (Tabla 3). La suplementación con Zn durante la gestación, a pesar de incrementar la actividad fetal en 1 estudio[80], no ha mostrado mejoría en el neurodesarrollo a los 13 meses[160] ni a los 5 años de edad[164]. Entre los estudios con escolares, dos no observaron efecto[40,48] y tres encontraron efecto beneficioso en algunos procesos neuropsicológicos específicos, sobre todo en el razonamiento y atención[47,77,152]. En los niños chinos el beneficio del Zn fue mayor que un suplemento con otros micronutrientes[152], aunque el mejor efecto fue para la combinación de Zn con otros micronutrientes[47,152].

Nueve trabajos investigando desarrollo mental en lactantes y preescolares no encontraron efecto[49,69,83,101,103,108,111,154,157] (aunque en el primer ensayo, pese a puntuaciones medias similares, la proporción de puntuaciones bajas era menor en el grupo suplementado)[49] y un ensayo encontró peores resultados en los suplementados que en los controles[102]. 8 ensayos han estudiado el desarrollo motor en lactantes y preescolares, no encontrando efecto[83,99-103,105,157], encontrando mejoría 2 estudios: uno con la administración conjunta de Fe y Zn[69], y otro con fórmula fortificada en lactantes de muy bajo peso al nacer[108]. (Sin embargo, con la administración conjunta de Fe y Zn no se obtuvieron beneficios en otros ensayos[83,101]). En otros 3 trabajos se halló mejoría en la calidad motora[49,69,111]. Así, en el estudio de Castillo-Durán con lactantes chilenos, los "ítems" más afectados eran el control de los movimientos y los movimientos finos y groseros. En el análisis de regresión el peso al nacimiento era el factor que más explicaba las puntuaciones en calidad motora a los 6 meses de edad, sin embargo a los 12 meses el Zn era el único factor independiente[49]. En el ensayo con niños jamaicanos malnutridos la administración de Zn mejoró la coordinación manual y la ocular (más aún si se acompañaba de estimulación)[111].

Tres estudios estudiaron actividad y encontraron incremento en ésta[99,103,158], el último con niños de 1-2 años de edad[158]. En Guatemala, como parte de un ensayo randomizado entre lactantes de 6-9 meses estudiando crecimiento (Rivera y cols. 1998)[65] y morbilidad (Ruel y cols. 1997)[91], se administraron 10 mg de sulfato de Zn al día durante 7 meses, mostrando los lactantes suplementados más frecuencia de juego y de estar sentados y menos llanto comparados con los controles, aunque sin diferencias en el desarrollo motor[99]. En Brasil, los lactantes de bajo peso al nacimiento que recibieron de forma no randomizada 5 mg de Zn (sin otros micronutrientes) durante 8 semanas eran más colaboradores durante los tests de desarrollo pero no existían diferencias en su desarrollo mental o motor medidos por la escala de Bayley[103].

Estas evidencias sugieren una relación entre el Zn y el funcionamiento neurológico en los niños más vulnerables, pero falta consenso y se necesita más investigación, así como sobre las relaciones con otros déficits en micronutrientes[174]. Tampoco se ha demostrado si los efectos del déficit de Zn en humanos se mantienen a largo plazo, una vez corregido el déficit.

Efectos en los niveles de micronutrientes

Ya se comentaron las limitaciones actuales para la determinación del estatus de Zn con plasma u otras muestras biológicas[2,44]. Quizá por ello y por evitar las extracciones, muchos estudios no lo han investigado. Varios estudios han encontrado mejora en el estatus de Zn con la administración de suplementos de este mineral[15,41,42,48,53,54,57-61,63,64,67,68,70,71,78,79,82,85,90,95,105,107,108,110,112,113,122,128,130,135,148,153] o menor tasa de déficit[97]. Se ha descrito un efecto mayor en los niños con bajas concentraciones iniciales[59], no encontrado en otros estudios[148]. Pero no siempre se ha obtenido la mejoría en principio esperable[40,47,49,50,66,72,76,96,120,139] (incluso se han descrito descensos iniciales[155] y Zlotkin encontró un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de Zn con la administración de 10 mg/día de Zn durante 2 meses con o sin 80 mg/día de Fe[72]) o ésta ha sido transitoria[51]. En niños chinos no se encontró ascenso del Zn plasmático con suplementos aislados de Zn, sí cuando se administraban otros micronutrientes con o sin Zn[47]. Y el Zn en cabello descendía en todos los grupos[47].

Interacción con otros micronutrientes

Es posible que la administración simultánea de otros micronutrientes interfiera con la absorción o utilización del Zn. Por ejemplo, se ha descrito que Zn y Fe[74,179-181] y Zn y Cu pueden competir en sus vías absortivas[59,74] limitando la disponibilidad de estos minerales. Altas concentraciones de Fe inorgánico inhiben la absorción de Zn, estando demostrado que, a un ratio ≥ 2:1[179] y cuando estos minerales son administrados conjuntamente en una solución acuosa, el hierro inhibe la absorción de Zn en humanos[179,180], aunque no cuando se administra como alimento[179] o en forma heme[180]. En diversos ensayos se ha objetivado un peor estatus de Zn con la adicción de Fe a los suplementos de Zn respecto a la administración aislada de Zn[79,82,85,149], mientras que en otros no se ha encontrado es-

TABLA 3. Efectos de los suplementos de Zn en el neurodesarrollo

	Población	Intervención	N	Efectos	Comentarios
Friel[108] Canadá	RNPT de muy bajo peso al nacer (1.117 ± 287)	Fórmula con Zn 11 mg/l *vs.* = fórmula con Zn 6,7 mg/l, 6 m	28 Zn 11 24 Zn 6,7	*Z score motor máximo: mejor Zn* 98 ± 10 *vs.* 90± 8, p = 0,018	Peso basal 1.853 ± 109 EG 29 ± 2,9
Ashworth[103] Brasil	RNT PRN: 1.500-2.499 Inicio al nacer	Zn 5 mg/d o Zn 1 mg/d *vs.* P, 6 d/sem, 2 m	71 Zn 5 68 Zn 1 66 P	*MDI: sin efecto. PDI: sin efecto* *Zn 5 mg/d mejor comportamiento (mejores respuestas) pero grupo no randomizado*	El grupo de Zn 5 mg/d no es randomizado
Black[101] India Mismo ensayo a ref. 94	BPEG EG > 36 sem 30 d de vida. PRN 2420 ± 289. EG 39,5 ± 1,1 V 45,5	Folato, Fe, Ca, P, riboflavina con o sin 5 mg de sulfato de Zn 9 m	100 Zn 100 no Zn	*Sin efecto. MDI:* 6 m: 82,7 ± 8,6 *vs.* 82 ± 9,1 10 m: 86,2 ± 4,9 *vs.* 86,4 ± 5,1. *PDI:* 6 m: 89,6 ± 11,2 *vs.* 87,8 ± 12,3 10 m: 91,7 ± 9,8 *vs.* 91,5 ± 14,2. *Orientación:* 6 m: 56,3 ± 23,7 *vs.* 55,8 ± 25,8 10 m: 55,4 ± 23,9 *vs.* 55,1 ± 23,1. *Regulación emocional:* 6 m: 88,4 ± 16,6 *vs.* 88,4 ± 26,0 10 m: 86,2 ± 28 *vs.* 87,9 ± 15,9. *Calidad motora:* 6 m: 87,9 ± 26,9 *vs.* 83,4 ± 32,4 10 m: 93,0 ± 17,2 *vs.* 92,0 ± 18,2	Abandonos 25%
Hamadani[102] Bangladesh Mismo ensayo a ref. 95	< 1 m No pesados al nacer EG?	5 mg/d de acetato Zn 5 m *vs.* P Seguimiento 13 m	103 Zn 109 P	*MDI: peor el Zn* 6 m: 98,4 ± 7,0 *vs.* 98,4 ± 6,5?? p < 0,005 13 m: 103,1 ± 11,0 *vs.* 106,4 ± 9,3 p < 0,05 *PDI: sin efecto.* 6 m: 101,8 ± 13,3 *vs.* 102,1 ± 14,0, NS 13 m: 88,0 ± 18,9 *vs.* 90,6 ± 18,9. *NS*	Abandona 21,69% 95,6% LM > 6 m, 5,4% exclusiva (complementaria a los 2,2 m)
Castillo-Durán[49] Chile	RNT < 20 d 3.373 ± 444,3 50,9% V	Sulfato Zn 5 mg/d *vs.* P, 12 m. Todos sulfato de Fe 1-2 mg/kg/d a partir de 5 m	57 Zn 52 P	*MDI: disminuye % scores bajos a 12 m.* 12 m: 90,9 ± 10,5 *vs.* 88,9 ± 9,1 NS 73,7% MDI < 100 *vs.* 88,5% (p < 0,05). 6 m: 90,1 ± 5,6 *vs.* 90,8 ± 7,8 NS. *PDI: sin efecto.* 12 m: 84,5 ± 11,5 *vs.* 87,6 ± 9,9 6 m: 87,4 ± 8,5 *vs.* 87,7 ± 8,9 NS. *Orientación: no efecto. Regulación emocional: no efecto.* 12 m: 34,2 ± 2,9 *vs.* 33,8 ± 2,7 6 m: 36,4 ± 2,9 *vs.* 36,9 ± 2,9 NS *Calidad motora: mejor Zn* 12 m: 31,9 ± 2,8 *vs.* 30,8 ± 2,9 (p < 0,05). 6 m: 31,2 ± 3,1 *vs.* 31,9 ± 2,2 NS 3,5% *score* bajo *vs.* 15,3% (p = 0,02). Sin efecto en PC	Abandona 25% LM 5,9 ± 3,3 *vs.* 4,3 ± 2,8 m, p = 0,007. Zn basal cabello: 83,2 ± 15,8 *vs.* 83,2 ± 7,3 µg/g
Black[69] Bangladesh Es el mismo ensayo que las refs. 59 y 71	6 a 12 m (6,48 ± 0,27)	Zn 20 mg/s o Zn 20 mg/s + Fe 20 mg/s o Zn 20 mg/s + Fe 20 otros micron* *vs.* Fe 20 mg/s o riboflavina 6 m	49 Zn 43 + Fe 35 otros micron 49 Fe 45 riboflav.	*MDI: no efecto.* 104,7 ± 8,3 (-0,7) *vs.* 102,7 ± 13,5 (-0,8 respecto basal). *PDI: mejor Zn + Fe* Zn sólo: 101,2 ± 16,6 (-7,6), Zn + Fe 103,7 ± 16,23 (-4,7) *vs.* 95,4 ± 16,3 (-13,2), p < 0,05 para Zn + Fe y Zn + Fe + vits *vs.* R. *Regulación emocional: mejor Zn + Fe* Zn sólo 75,8 ± 22,5 (+2,3) Zn + Fe 58,8 ± 29,7 (-2,4) *vs.* 67,0 ± 31,0 (-12,1) p < 0,05 Zn + Fe *vs.* R. *Calidad motora: mejor Zn* 36,3 ± 24,5 (-18,7) *vs.* 22,1 ± 20,2 (-29) p < 0,05 Zn *vs.* R	Abandonos 36,12% *Stunting* 18%, 0 *wasting*, 68% anémicos. 1 mg/s de riboflavina todos
Lind[83,85] Indonesia	6 a 12 m (6,15 ± 0,4) PRN 3.197,93 ± 471,8 V 51,7%	Zn 10 mg/d con o sin Fe 10 mg/d, *vs.* Fe 10 mg/d o P, 6 m. Seguim 12 m	170 Zn 170 Zn + Fe 170 Fe 170 P	*MDI: sin efecto.* 101 ± 9,3 (+1) *vs.* 99 ± 10,0 (+1), NS *PDI: sin efecto. Mejor S Fe. NS Zn ni Zn + Fe.* 105 ± 10,6 (+9) *vs.*103 ± 10,8 (+9) Sin efecto en PC	Abandonos 2,05% LM a los 6 m 97%, a los 12: 94% En supl 30 mg de vit C
Bentley[99] Guatemala	6 a 9 m 6,9 ± 0,9 *Z score* peso -1,05 ± 0,95. Long 62,8	Zn 10 mg/d 7 m *vs.* P	43 P 42 Zn	No examina índices anteriores. Tras ajustar para factores socioeconómicos, sexo, edad y estado nutricional, se encontró a los lactantes suplementados más frecuentemente jugando (p = 0,10), sentados (p = 0,02), y menos tumbados (p = 0,10), llorando o quejándose (p = 0,14), sin diferencias en marcha o gateo	Abandonos 17,59% Grupo control más varones y mejor educación materna
Olney[100] Zanzíbar	Véase tabla II	Véase tabla II	Véase tabla II	Examina los d que tardan en caminar de modo independiente. Sin efecto del Zn [sólo o con Fe y ácido fólico (RR 0,91 (CI 95% 0,73-1,15)]	Abandonos 40%
Heinig[105] EE.UU.	Véase tabla II	Véase tabla II	Véase tabla II	Sin efecto (AIMS *scores* similares en ambos grupos, aprox 50)	

**Tiamina, niacina, ácido fólico, yodo, cobre, manganeso, selenio, vitaminas C, D, E, B_6 y B_{12}, 2 veces la ingesta recomendada. Todos los lactantes recibieron 100.000 UI de vitamina A al comienzo del estudio (política de Bangladesh). Zn como acetato, Fe como sulfato ferroso.*

EG: edad gestacional; PRN: peso al nacimiento; V: varones; Long: longitud; d: día; Sem: semana; m: mes; P: placebo; S: estadísticamente significativo; NS: no estadísticamente significativo.

te efecto[59,70,72,153]. Es conocido que la administración de suplementos de Fe sin Zn puede exacerbar el déficit de este último[68], presumiblemente por inhibir la absorción del Zn de la dieta. Sin embargo, en la mayoría de los estudios, la suplementación con Fe no afectó al estado bioquímico de Zn[74,149], no encontrándose mayor porcentaje de déficit de Zn en el grupo suplementado sólo con Fe respecto al grupo placebo[15,59,66,67,70,71,85,153,149].

También el Zn en solución acuosa inhibe la absorción de Fe, cuando se administra en *ratio* Fe: Zn 1:4[144,179]. Pero tampoco se ha objetivado un descenso en la absorción de Fe cuando el Zn se administra en forma de alimento[181,182]. Y los suplementos de Zn no parecen tener efectos negativos clínicamente importantes sobre el estatus de Fe[70,74,79,84,85,153]. Baqui encontró una caída significativa de la Hb en lactantes indonesios que recibieron 20 mg de Zn a la semana, aunque sin diferencias en las concentraciones de ferritina[59,71]. Por el contrario, Dijkhuizen observó que la suplementación con Zn reducía significativamente las concentraciones plasmáticas de ferritina aunque no incrementaba significativamente la prevalencia de anemia ferropénica o anemia[70]. Sin embargo Penny encontró mejoría en la ferritina sin diferencias en la Hb[79].

Cuando el Fe se administra simultáneamente con Zn, los indicadores del estatus de Fe mejoran menos que cuando se administra Fe aisladamente[74,84,149]. Así, la suplementación combinada con Fe y Zn, a pesar de mostrarse efectiva en algunos estudios para mejorar la ferritina[59,71,82,84,85], reducir la anemia y el déficit de Zn, se ha encontrado menos eficaz a la hora de combatir la anemia ferropénica que la suplementación aislada con Fe[70,72,84,149]. Y, peor aún, en el estudio de Lind la suplementación combinada no era efectiva en la reducción de la anemia, sugiriendo una peor utilización del Fe[85]. Sin embargo, las tasas de recuperación de la anemia en lactantes camboyanos no difirieron entre los que recibieron Fe y Zn juntos respecto a los que sólo recibieron Fe (54 y 53%, respectivamente), sin diferencias tampoco en las tasas de ferropenia[75].

Con respecto al efecto beneficioso de la administración conjunta de hierro y cinc *versus* su administración aislada sobre la prevención de diarrea[71,74,79], los datos han sido contradictorios. Se ha descrito que la administración de Zn puede reducir los niveles de cobre (Cu) séricos[57-61,105]. Sin embargo, las concentraciones finales de Cu sérico no variaron con los suplementos en otros estudios[47,51,85,90,97,104,125,183]. En Bangladesh el cobre sérico se incrementó en los lactantes con niveles basales bajos que recibieron Fe y/o Zn[59].

Por último, las deficiencias en múltiples micronutrientes afectan a la biodisponibilidad de la vitamina A y, por consiguiente, impiden su efecto beneficioso, sospechándose un papel principal del Zn en este proceso[73,184]. En niños con malnutrición proteico-energética severa[85] y en prematuros[35], los suplementos de Zn mejoran la concentración de retinol y de proteína transportadora de retinol.

Efectos hematológicos

Las concentraciones de hemoglobina (Hb) se han encontrado no correlacionadas con las concentraciones de Zn. Los suplementos de Zn administrados aisladamente no han demostrado incrementar las cifras de Hb[59,71,79,90,153]. Y su administración conjunta con Fe ha empeorado los resultados de este último en varios ensayos[70,72,85,149]; no obstante, en los estudios sudafricano[67], peruano[15] e indonesio[68] del ensayo IRIS y en su análisis conjunto[63], el suplemento diario de múltiples micronutrientes fue la intervención más eficaz a la hora de mejorar la anemia, mejor que un suplemento diario con la misma dosis de Fe. Aun así, en un tercio de los niños indonesios[68] y en un 15% de los peruanos[15] que recibieron el suplemento de múltiples micronutrientes a diario, la anemia persistió al final del ensayo.

Efectos secundarios

Con las fórmulas suplementadas se ha informado de un buen perfil de seguridad y escasos efectos adversos[57,107,144,185]. Muchos trabajos no explicitan si encontraron o no efectos adversos, aunque refieren altas tasas de cumplimiento[40,64-66,68,92,95,98,102], y otros autores refieren no haber encontrado efectos adversos con la administración de diversos suplementos y otros autores refieren no haber encontrado efectos adversos con la administración de diversos suplementos[15,57,63,72].

No obstante, el Zn puede tener efectos adversos, sobre todo a altas dosis y en neonatos[43]. En Bangladesh se encontró una mortalidad significativamente más alta, 12 *versus* 4%, entre niños severamente malnutridos que recibían una dosis alta de Zn (6 mg/kg/día)[56]. Puede tratarse de un hallazgo casual, pero la mayor parte de los fallecimientos estuvieron en relación con sepsis y el efecto del cinc sobre el sistema inmunológico debe ser tenido en cuenta, este efecto no siempre es beneficioso. Además, dosis altas pueden interferir con la absorción de otros micronutrientes como el cobre, también necesario para el sistema inmune. Algunos autores han observado una tasa de aparición de efectos secundarios más elevada con la administración conjunta de Fe y Zn respecto a la administración aislada de Zn[70,71,78,79]. Sin embargo, Lind encontró una frecuencia ligeramente mayor de efectos adversos con la administración aislada de Zn que con la simultánea de Fe y Zn[83,85] y en el estudio IRIS no se encontraron efectos adversos con la administración conjunta de múltiples micronutrientes, entre ellos Fe y Zn[15,63,67,68].

La administración de múltiples micronutrientes y vitaminas con Fe y Zn produjo un incremento del 15% en la incidencia de diarrea y de infecciones respiratorias bajas agudas severas en lactantes con *Z score* < -1[71]. Se han descrito casos de anemia sideroblástica (por déficit de cobre)

asociadas a la ingesta excesiva de Zn[58]. Giovannini encontró un incremento de diarrea[75]. Y, en un ensayo con lactantes indios de bajo peso al nacer, aquellos que recibieron Zn fueron percibidos como más irritables por sus madres[101]. Con todo, lo observado más frecuentemente han sido vómitos[70,71,78,79,83,85,122,125]. Su importancia generalmente ha sido escasa[70,78,79,122] aunque en algunos ensayos motivó la ingesta de menor cantidad de suplemento[83,85] o una tasa de abandonos mayor (en los grupos que consumían Fe y Zn[49,71]). Sin embargo otros ensayos han encontrado una incidencia de vómitos en el grupo suplementado similar[150] e incluso menor al control[41,75,93,114].

Diferencias entre estudios

Las dosis empleadas, la forma de administración, la duración, las combinaciones de micronutrientes y los criterios de inclusión y exclusión hacen difícilmente comparables los estudios de suplementación. Las discrepancias entre estudios podrían explicarse también por las diferentes prevalencias de déficit de Zn causadas por las distintas tasas de prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, lactancia materna y morbilidad temprana.

En la mayoría de ensayos en lactantes se excluyeron aquellos con malformaciones congénitas, discapacidades físicas, desórdenes neurológicos obvios o enfermedades crónicas[15,22,28,41,49,66-72,83,85,90,95,99,100,102,143,144]. En muchos ensayos se excluyeron también los niños prematuros (< 37 semanas) y de bajo peso al nacer (< 2.500 g)[15,63,66,68]. En la mayoría de países en vías de desarrollo la mayor parte de lactantes de bajo peso al nacimiento son a término, no existiendo en muchos casos un registro adecuado de su edad gestacional[22]. Mientras que para algunos ensayos se seleccionaron lactantes malnutridos, en otros la presencia de signos de malnutrición severa fueron criterio de exclusión[15,28,49,66-72,83,85,90,95,99,102,144]. Zlotkin estudió a lactantes anémicos (Hb 70-99 g/l)[72], mientras que Castillo-Durán[49] excluyó a los niños con Hb < 10,5 g/dl y en los ensayos de Lind[83,85], Black[69] y Baqui[59,71] se excluyeron los lactantes con Hb < 90 g/l, en el estudio IRIS con Hb < 80 g/l[15,63,66,68] y en el ensayo de Giovannini con < 70 g/dl[75]. Los lactantes con Hb < 70 recibieron tratamiento en el ensayo de Olney pero no fueron excluidos[100]. Castillo-Durán exigió a madres con estudios y sin historia de abuso de drogas[49]. Algunos trabajos excluyeron a los lactantes que recibían fórmula[69,71,84]. A su vez, prerrequisitos para el estudio IRIS eran una prevalencia de anemia y de déficit de vitamina A > 30% cada una[66].

Mientras que en algunos estudios los datos de morbilidad se recogieron a diario[41,68,78,82], en otros fue dos veces por semana[153], semanalmente[59,67,69,71,79,84,90,105,109], o de forma mensual[116]. Las definiciones de neumonía, disentería o diarrea persistente varían entre estudios. Algunos estudios han considerado diarrea como más de 4 deposiciones líquidas[67] mientras que para la mayoría bastaba con 3 o más[22,49,52,59,93,94,101] o simplemente la percepción materna[93,95] en niños con lactancia materna exclusiva[22]. Disentería se ha considerado en los casos con sangre visible en heces[79], y diarrea persistente como aquella de más de 14 días de duración[78,79]. Algunos estudios han estudiado infección respiratoria alta como tos, rinorrea, otalgia o faringitis[15,67], y baja cuando se asociaban tos y taquipnea[52,71,95] o tiraje[52,71,95] (calificadas de severas en ese caso por algunos autores)[71]. En ensayos con niños mayores se ha llegado a diagnosticar neumonía con criterios tan inespecíficos como la fiebre alta[110]. En la mayoría de estudios se han considerado resueltos los episodios de enfermedad cuando el niño permanecía asintomático al menos 3 días consecutivos[22,62,71,95].

La mayoría de estudios no analizan los niveles de Hb, ferritina o micronutrientes en caso de fiebre o elevación de reactantes de fase aguda (PCR). Para considerar anemia la mayoría de autores emplean Hb > 110 g/l, otros usan 105 como punto de corte[59,76,84] o 100 según la edad[84]. Los valores empleados para definir ferropenia varían entre estudios (ferritina < 20 µg/l[15,84], < 12 µg/l[68,72,75,83-85], < 10 µg/l[97]), al igual que los valores de corte para considerar déficit de Zn (cifras desde 10,7 µg/l[15,63,66-68,72,85,86,97], 10,4[40], 9,9[59,69,71], 9,18[62,95], 8,4[52] hasta 6,8[50]). Para Zn capilar 0,7[40,42] o 1,68 µgmol/g[40,48] o 105 mg/g[50].

Deficiencias metodológicas

En muchos de estos trabajos el análisis no se realiza por intención de tratar o es dudoso. El nivel de abandonos es alto en la mayoría de ensayos (véanse tablas) y en la práctica totalidad de estudios el n varía para cada análisis. Incluso la duración de la suplementación en ocasiones varía para unos niños y otros dentro del mismo estudio[98].

La mayoría de ensayos no tienen poder suficiente para examinar eventos infrecuentes como la neumonía, disentería o diarrea persistente[62]. Por último, la mayoría de evidencia relacionando el Zn con el desarrollo infantil no ha investigado la posibilidad de interacciones con otras deficiencias en micronutrientes[178].

CONCLUSIONES

El suplemento con cinc disminuye la incidencia de diarrea y neumonía *y la duración de la diarrea* si se administra durante su curso, al menos en países subdesarrollados. En estos países puede tener un papel en mejorar el crecimiento de niños no malnutridos, pareciendo claro que en niños malnutridos el Zn tiene un efecto beneficioso sobre su crecimiento. No están tan claros los efectos beneficiosos de los suplementos de Zn en lactantes sanos nacidos a término en países desarrollados, salvo quizá en poblaciones desfavorecidas.

Es claro que existe una relación entre ingesta de cinc y crecimiento en recién nacidos pretérmino. Ninguna fórmula para pretérminos en el mercado español aporta las cantidades de las fórmulas probadas en los estudios. Só-

lo se aproxima una fórmula presente en el mercado español recomendada para recién nacidos prematuros tras el alta. Distintos estudios avalan su uso durante los primeros 9 meses de edad corregida y su contenido en cinc no deja de ser un argumento más. La mayoría de estudios han encontrado efectos beneficiosos de las dietas con mayor contenido de Zn en prematuros[149,163,171,172,181-186]. El efecto sobre el neurodesarrollo es real en la lactancia pero más sutil.

Desarrollo futuro

Se debería intentar conocer las necesidades de cinc del recién nacido pretérmino durante su ingreso, mientras recibe nutrición enteral exclusiva y su efecto sobre el crecimiento longitudinal, la composición corporal y el desarrollo neurológico a los 18-24 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brandao-Neto J, Stefan V, Berenice B, Bloise W, Castro AV. The essential role of zinc in growth. Nutr Res 1995; 15: 335-58.
2. Hambidge M. Human zinc deficiency. J Nutr 2000; 130: 1344S-9S.
3. Sanstead HH, Frederickson CJ, Penland JG. History of zinc as related to brain function. J. Nutr 2000; 130: S496-502S.
4. Frederickson CJ, Sun SW, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. J Nutr 2000; 130: 147S-53S.
5. Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG. Developmental zinc deficiency and behavior. J Nutr 1995; 125: 2263S-71S.
6. Hambidge K, Krebs N. Zinc, diarrhea, and pneumonia. J Pediatr 1999; 135: 661-4 (editorial).
7. Krebs NF, Westcott, J. Zinc and breastfed infants: if and when is there a risk of deficiency? Adv Exp Med Biol 2002; 503; 69-75.
8. World Health Organization. Nutrition for Health and Development. Progress and Prospects on the Eve of the 21st Century. Geneva, Switzerland, 1999.
9. Sandstead HH. Zinc deficiency: a public health problem? Am J Dis Children 1996; 145: 853-9.
10. Hotz C, Brown KH. Identifying populations at risk of zinc deficiency: the use of supplementation trials. Nutr Rev 2001; 59: 80-4.
11. Gibson RS, Ferguson EL. Assessment of dietary zinc in a population. Am J Clin Nutr 1998; 68 (Suppl): 430S-4S.
12. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. J Nutr 2000; 130-5S.
13. Castillo-Durán C, Vial P, Uauy R. Trace mineral balance during acute diarrhea in infants. J Pediatr 1988; 113: 452-7.
14. The International Research on Infant Supplementation Initiative. Gross R, Benade S, López G. J Nutr 2005; 135(3): S628-30.
15. López de Romaña G, Cusirramos S, López de Romaña D, Gross R. Efficacy of Multiple Micronutrient Supplementation for Improving Anemia, Micronutrient Status, Growth, and Morbidity of Peruvian Infants. J Nutr 2005; 135(3): S646-52.
16. Solomons, NW. Dietary sources of zinc and factors affecting its bioavailability. Food Nutr Bull 2001; 22: 138-54.
17. Krebs NF, Reidinger CJ, Miller LV, Hambidge KM. Zinc homeostasis in breastfed infants. Pediatr Res 1996; 39: 661-5.
18. Krebs NF. Dietary zinc and iron sources, physical growth and cognitive development of breastfed infants. J Nutr 2000; 130: 358S-60S.
19. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Hambidge KM. Growth and intakes of energy and zinc in infants fed human milk. J Pediatr 1994; 124(1): 32-9.
20. Klein CJ. Nutrition requirement for preterm infant formulas. J Nutr 2002; 132: 1395S-577S.
21. Walravens PA, Chakar A, Mokni R, Denise J, Lemonnier D. Zinc supplements in breastfed infants. Lancet 1992; 340: 683-5.
22. Sur D, Gupta DN, Mondal SK, Ghosh S et al. Impact of Zinc Supplementation on Diarrheal Morbidity and Growth Pattern of Low Birth Weight Infants in Kolkata, India: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Community-Based Study. Pediatrics 2003; 112 (6 part 1): 1327-32.
23. Obladen M, Loui A, Kampmann W, Renz H. Zinc deficiency in rapidly growing preterm infants. Acta Paediatr 1998; 87(6): 685-91.
24. Friel JK, Andrews WL. Zinc requirement of premature infants. Nutrition 1994; 10: 63-5.
25. Jalla S, Krebs NF, Rodden D, Hambidge KM. Zinc homeostasis in premature infants does not differ between those fed preterm formula or fortified human milk. Pediatr Res 2004; 56(4): 615-20.
26. Vileisis RA, Deddish RB, Fitzsimons, Hunt CE. E. Serial serum zinc levels in preterm infants during parenteral and enteral feedings. Am J Clin Nutr 1981; 34(12): 2653-7.
27. Osendarp SJM, van Raaij JMA, Darmstadt GL, Baqui AH, Hautvast JGAJ, Fuchs GJ. Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and morbidity in low birthweight infants: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2001; 357(9262): 1080-5.
28. Marriott LD, Foote KD, Bishop JA, Kimber AC, Morgan JB. Weaning preterm infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child FN Ed 2003; 88: F302.
29. Lartey A, Maanu A, Brown K, Dewey KG. Predictors of micronutrients status among six- to twelve-month-old breastfed Ghanaian infants. J Nutr 2000; 130: 199-207.
30. Lachat CK, Van Camp JH, Mamiro PS, Wayua FO, Opsomer AS, Roberfroid DA, et al. Processing of complementary food does not increase hair zinc levels and growth of infants in Kilosa district, rural Tanzania. Br J Nutr 2006; 95(1): 174-80.
31. National Research Council. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
32. World Health Organization Committee. Zinc. En: Trace elements in human nutrition and health. Geneva: WHO, 1996. p. 72-104.

33. WHO/UNICEF. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
34. Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2002.
35. Hustead VA, Greger JL, Gutcher GR. Zinc supplementation and plasma concentration of vitamin A in preterm infants. Am J Clin Nutr 1988; 47(6): 1017-21.
36. Lockitch G, Pendray MR, GodoLphin WJ, Quigley G. Serial changes in selected serum constituents in low birth weight infants on peripheral parenteral nutrition with different zinc and copper supplements. Am J Clin Nutr 1985; 42(1): 24-30.
37. Zlotkin SH, Buchanan BE. Meeting zinc and copper intake requirements in the parenterally fed preterm and full-term infant. J Pediatr 1983; 103(3): 441-6.
38. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr 1998; 68: 447S-63S.
39. Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc health effects and research priorities for the 1990's. Environ Health Perspect 1994; 102: 5-46.
40. Gibson RS, Vanderkooy PDS, MacDonald AC, Goldman A, Ryan BA, Berry MA. Growth-limiting, mild zinc-deficiency syndrome in some Southern Ontario boys with low height percentiles. Am J Clin Nutr 1989; 49: 1266-73.
41. Umeta M, West CE, Haiar J, Deurenberg P, Hautvast JGAJ. Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomized controlled trial. Lancet 2000; 355: 2021-6.
42. Chen XC, Tai-An Y, Jin-Sheng H, Qui-Yan M, Zhi-Min H, Li-Xiang L. Low levels of zinc in hair and blood, pica, anorexia, and poor growth in Chinese preschool children. Am J Clin Nutr 1985; 42: 694-700.
43. Neldner KH, Hambidge KM. Zinc therapy of acrodermatitis enteropathica. N Engl J Med 1975; 292: 879-82.
44. Brown KH. Effect of infections on plasma zinc concentration and implications for zinc status assessment in low-income countries. Am J Clin Nutr 1998; 68 (Suppl): 425S-9S.
45. King JC. Assessment of zinc status. J Nutr 1990; 120: 1474-9.
46. Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. J Nutr 2000; 5S: 1350S-4S.
47. Sandstead HH, Penland JG, Alcock NW, Dayal HH, Chen XC, Li JS et al. Effect of repletion with zinc and other micronutrients on neuropsychologic performance and growth of Chinese children. Am J Clin Nutr 1998; 67: 470S-5S.
48. Cavan KR, Gibson RS, Grazioso CF, Isalgue AM, Ruz M, Solomons NW. Growth and body composition of periurban Guatemalan children in relation to zinc status: a longitudinal zinc intervention trial. Am J Clin Nutr 1993; 57: 344-52.
49. Castillo-Durán C. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. J Pediatr 2001; 138(2): 229-35.
50. Walravens PA, Krebs NF, Hambidge KM. Linear growth of low income preschool children receiving a zinc supplement. Am J Clin Nutr 1983; 38: 195-201.
51. Castillo-Durán C, Heresi G, Fishbierg M, Uauy R. Controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition: effect on growth and immune function. Am J Clin Nutr 1987; 45: 602-8.
52. Bahl R, Bhandari N, Hambidge K, Bhan MK. Plasma zinc as a predictor of diarrheal and respiratory morbidity in children in an urban slum setting. Am J Clin Nutr 1998; 68 (Suppl): 414S-7S.
53. Sachdev HPS, Mittal NK, Mittal SK, Yadav HS. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhea in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7: 877-81.
54. Sachdev HPS, Mittal NK, Yadav HS. Oral zinc supplementation in persistent diarrhoea in infants. Ann Trop Paediatr 1990; 10: 63-9.
55. Rosado JL. Zinc and copper: Proposed fortification levels and recommended zinc compounds. J Nutrition 2003; 133(9): S2985-93.
56. Doherty CP, Sarkar MA, Shakur MS, Ling SC, Elton RA, Cutting WA. Zinc and rehabilitation from severe protein-energy malnutrition: higher-dose regimens are associated with increased mortality. Am J Clin Nutr 1998; 68: 742-8.
57. Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F, Castells S, Cortabarria C, Jiménez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. Pediatrics 2003; 111(5 Pt 1): 1002-9.
58. Irving JA, Mattman A, Lockitch G, Farrell K, Wadsworth LD. Element of caution: a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation. Can Med Assoc J 2003; 169(2): 129-31.
59. Baqui AH, Walker CLF, Zaman K, El Arifeen S, et al. Weekly Iron Supplementation Does Not Block Increases in Serum Zinc Due to Weekly Zinc Supplementation in Bangladeshi Infants. J Nutr 2005; 135(9): 2187-91.
60. Bhutta ZA, Nizami SQ, Niazi SK, Issani A. Zinc supplementation in malnourished children with persistent diarrhea in Pakistan. Pediatrics 1999; 103: 1-9.
61. Bhandari N, Bahl R, Taneja S et al. Substantial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young north Indian children. Pediatrics 2002; 109: E86.
62. Zinc Investigators Collaborative Group (Bhutta ZA, Black RE, Brown K, Meeks Gardner J, Gore S, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, Penny ME., Rosado JL, Roy SK, Ruel M, Sazawal S, Shankar A). Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. J Pediatr 1999; 135: 689-97.
63. International Research on Infant Supplementation (IRIS) Study Group: Smuts CM, Lombard CJ, Benadé AJS, Dhansay MA, Berger J, Hop LT, López de Romaña G, Untoro J, Karyadi E, Erhardt J, Gross R. Efficacy of a Foodlet-Based Multiple Micronutrient Supplement for Preventing Growth Faltering, Anemia, and Micronutrient Deficiency of Infants: The Four Country IRIS Trial Pooled Data Analysis. J Nutr 2005; 135(3): S631-8.
64. Thu BD, Schultink W, Dillon D, Gross R, Leswara ND, Khoi HH. Effect of daily and weekly micronutrient supplementation on micronutrient deficiencies and growth in young Vietnamese Children. Am J Clin Nut 1999; 69: 80-6.
65. Rivera JA, Gonzales-Cossío T, Flores M, Romero M, Rivera M, Telles-Rojo M, et al. Multiple micronutrients increases the growth of Mexican infants. Am J Clin Nutr 2001; 74: 657-63.
66. Hop LT, Berger J. Multiple Micronutrient Supplementation Improves Anemia, Micronutrient Nutrient Status, and

Growth of Vietnamese Infants: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Nutr 2005; 135(3): S660-5.

67. Smuts CM, Dhansay MA, Faber M, van Stuijvenberg ME, Swanevelder S, Gross R et al. Efficacy of multiple micronutrient supplementation for improving anemia, micronutrient status, and growth in South African infants. J Nutr 2005; 135(3): 653S-9S.
68. Untoro J, Karyadi E, Wibowo L, Erhardt MW, Gross R. Multiple micronutrient supplements improve micronutrient status and anemia but not growth and morbidity of Indonesian infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Nutr 2005; 135(3): 639S-45S.
69. Black MM, Baqui AH, Zaman K, Persson LA, El Arifeen S, Le K, et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. Am J Clin Nutr 2004; 80(4): 903-10.
70. 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(11): 2860-5.
71. Baqui AH, Zaman K, Persson LA, El Arifeen S, et al. Simultaneous weekly supplementation of iron and zinc is associated with lower morbidity due to diarrhea and acute lower respiratory infection in Bangladeshi infants. J Nutr 2003; 133(12): 4150-7.
72. Zlotkin S, Arthur P, Schauer C, Antwi KY et al. Home-fortification with iron and zinc sprinkles or with iron sprinkles alone successfully treats anemia in infants and young children. J Nutr 2003; 133(4): 1075-80.
73. Rahman MM, Vermund SH, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH, Álvarez JO. Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial. BMJ 2001; 323(7308): 314-8.
74. Walker CF, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. Am J Clin Nutr 2005; 82(1): 5-12.
75. Giovannini M, Sala D, Usuelli M, Livio L, Francescato G, Braga M et al. Double-blind, placebo-controlled trial comparing effects of supplementation with two different combinations of micronutrients delivered as sprinkles on growth, anemia, and iron deficiency in cambodian infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42(3): 306-12.
76. Faber M, Kvalsvig JD, Lombard CJ, Benade AJ. Effect of a fortified maize-meal porridge on anemia, micronutrient status, and motor development of infants. Am J Clin Nutr 2005; 82(5): 1032-9.
77. Penland J, Sanstead H, Egger N, Dayal H, Alcock N, Plotkin R et al. Zinc, iron and micronutrient supplementation effects on cognitive and psychomotor function of Mexican-American school children. FASEB J 1999; 13: 921 (abs.).
78. Penny ME, Peerson JM, Marin RM, Duran A, Lanata CF, Lönnerdal B et al. Randomized, community-based trial of the effect of zinc supplementation, with and without other micronutrients, on the duration of persistent childhood diarrhea in Lima, Peru. J Pediatr 1999; 135: 208-17.
79. Penny ME, Marin RM, Duran RM, Peerson JM, Lanata CF, Lonnerdal B, et al. Randomized control trial of the effect of daily supplementation with zinc or multiple micronutrients on the morbidity, growth, and micronutrient status of young Peruvian children. Am J Clin Nutr 2004; 79: 457-65.
80. Merialdi M, Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, DiPietro JA. Adding zinc to prenatal iron and folate tablets improves fetal neurobehavioral development. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 483-90.
81. Perrone L, Salerno M, Gialanella G et al. Long-term zinc and iron supplementation in children of short stature: effect of growth and on trace element content in tissues. J Trace Elem Med Biol 1999; 13: 51-6.
82. Berger J, Ninh NX, Khan NC, Nhien NV, Lien DK, Trung NQ et al. Efficacy of combined iron and zinc supplementation on micronutrient status and growth in Vietnamese infants. Eur J Clin Nutr 2006; 60 (4): 443-54.
83. Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Gamayanti IL, Ismail D, Seswandhana R et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. Am J Clin Nutr 2004; 80 (3): 729-36.
84. Wasantwisut E, Winichagoon P, Chitchumroonchokchai C, Yamboritsut U, Boonpraderm A, Pongcharoen T et al. Iron and zinc supplementation improved iron and zinc status, but not physical growth of apparently healtht, breastfed infants in rural communities of northeast Thailand. J Nutr 2006; 136 (9): 2405-11.
85. Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Ismail D, Seswandhana R, Ekström EC et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. Am J Clin Nutr 2003; 77 (4): 883-90.
86. Sankaranarayanan S, Untoro J, Erhardt J, Gross R, Rosales FJ. Daily iron alone but not in combination with multimicronutrients increases plasma ferritin concentrations in indonesian infants with inflammation. J Nutr 2004; 134 (8): 1916-22.
87. Argiratos V, Samman S. The effect of calcium carbonate and calcium citrate on the absorption of zinc in health female subjects. Eur J Clin Nutr 1994; 45: 198-204.
88. Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. Br J Nutr 2001; 85 (Suppl 2): S181-5.
89. Bhandari N, Taneja S, Mazumder S, Bahl R. Adding Zinc to Supplemental Iron and Folic Acid Does Not Affect Mortality and Severe Morbidity in Young Children. J Nutr 2007; 137 (1): 112-7.
90. Brooks WA, Santosham M, Naheed A, Goswami D, Wahed MA, Diener-West M et al. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. Lancet 2005; 17-23; 366 (9490): 999-1004.
91. Ruel MT, Rivera JA, Santizo MC, Lonnerdal B. Brown KH. Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhea and respiratory infections among rural Guatemalan children. Pediatrics 1997; 99: 808-13.
92. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Jalla S, Sinha A, Bhandari N. Efficacy of zinc supplementation in reducing the incidence and prevalence of acute diarrhea--a community-based, double-blind, controlled trial. Am J Clin Nutr 1997; 66(2): 413-8.
93. Lira PI, Ashworth A, Morris SS. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function, and growth of low-birth-weight, full-term infants in northeast Brazil. Am J Clin Nutr 1998; 68 (2 Suppl): 418S-24S.

94. Sazawal S. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: A prospective, randomized, controlled trial. Pediatrics 2001; 108 (6): 1280-6.
95. Osendarp SJM, Santosham M, Black RE, Wahed MA, van Raaij JMA, Fuchs GJ. Effect of zinc supplementation between 1 and 6 mo of life on growth and morbidity of Bangladeshi infants in urban slums. Am J Clin Nutr 2002; 76: 1401-8.
96. Castillo-Durán C. Zinc supplementation and growth of infants born small for gestational age. J Pediatr 1995; 127(2): 206-11.
97. Schlesinger L, Arévalo M, Arredondo S, Daz M, Lonnerdal B, Stekel A. Effect of zinc fortified formula on immunocompetence and growth of malnourished infants. Am J Clin Nutr 1992; 56: 491-8.
98. Rivera JA, Ruel MT, Santizo MC, Lonnerdal B, Brown KH. Zinc supplementation improves the growth of stunted rural Guatemalan infants. J Nutr 1998; 128(3): 556-62.
99. Bentley ME Caulfield LE, Ram M, Santizo MC, Hurtado E, Rivera JA et al. Zinc supplementation affects the activity patterns of rural Guatemalan infants. J Nutr 1997; 127(7): 1333-8.
100. Olney DK, Pollit E, Kariger PPL, Khalfan SS, Ali NS, Tielsch JM et al. Combined iron and folic acid supplementation with or without zinc reduces time to walking unassisted among Zanzibari infants 5- to -22 mo old. J Nutr 2006; 136(9): 2427-34.
101. Black MM, Sazawal S, Black RE, Khosla S et al. Cognitive and motor development among small-for-gestational-age infants: impact of zinc supplementation, birth weight, and caregiving practices. Pediatrics 2004; 113(5): 1297-305.
102. Hamadani JD, Fuchs GJ, Osendarp SJM, Khatun F, Huda SN, Grantham-McGregor SM. Randomized controlled trial of the effect of zinc supplementation on the mental development of Bangladeshi infants. Am J Clin Nutr 2001; 74(3): 381-6.
103. Ashworth A, Morris SS, Lira PI, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation, mental development and behaviour in low birth weight term infants in northeast Brazil. Eur J Clin Nutr 1998; 52(3): 223-7.
104. Sazawal S, Malik P, Jalla S, Krebs N, Bhan MK, Black RE. Zinc supplementation for four months does not affect plasma copper concentration in infants. Acta Paediatr 2004; 93: 599-602.
105. Heinig MK, Brown KH, Lonnerdal B, Dewey KG. Zinc supplementation does not affect growth, morbidity or motor development of US term breastfed infants at 4-10 mo of age. Am J Clin Nutr 2006; 84(3): 594-601.
106. Walravens P, Hambidge K, Koepfer D. Zinc supplementation in infants with a nutritional pattern of failure to thrive: a double-blind, controlled study. Pediatrics 1989; 83: 532-8.
107. Walravens PA, Hambidge KM. Growth of infants fed a zinc supplemented formula. Am J Clin Nutr 1976; 29: 1114-21.
108. Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, Long DR, Cornel AM, Cox M et al. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 17(1): 97-104.
109. Fischer Walker CL, Butta ZA, Bhandari N, Teka T, Shahid F, Taneja S, Black RE and the Zinc Study Group. Zinc during and in convalescence from diarrhea has no demonstrable effect on subsequent morbidity and anthropometric status among infants < 6 mo of age. Am J Clin Nutr 2007; 85(3): 887-94.
110. Sazawal S, Black RE, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double-blind controlled trial. Pediatrics 1998; 102: 1-5.
111. Gardner JM, Powell CA, Baker-Henningham H, Walker SP, Cole TJ, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation and psychosocial stimulation: effects on the development of undernourished Jamaican children. Am J Clin Nutr 2005; 82: 399-405.
112. Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, Behrens RH et al. Randomized controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. Arch Dis Child 1997; 77: 196-200.
113. Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D, Akramuzzaman SM, Haider R, Behrens RH et al. Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladeshi children. Acta Paediatr 1998; 87: 1235-9.
114. Makonnen B, Venter A, Joubert G. A randomized controlled study of the impact of dietary zinc supplementation in the management of children with protein-energy malnutrition in Lesotho. I: Mortality and morbidity. J Trop Pediatr 2003; 49(6): 340-52.
115. Ninh NX, Thissen JP, Collette L, Gerard G, Khoi HH, Ketelslegers JM. Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) in growth-retarded Vietnamese children. Am J Clin Nutr 1996; 63: 514-9.
116. Roy SK, Tomkins AM, Haider R, Behren RH, Akramuzzaman, SM, Malahanabis D et al. Impact of zinc supplementation on subsequent growth and morbidity in Bangladeshi children with acute diarrhoea. Eur J Clin Nutr 1999; 53: 529-34.
117. Gardner JM, Witter MM, Ramdath DD. Zinc supplementation: effects on the growth and morbidity of undernourished Jamaican children. Eur J Clin Nutr 1998; 52: 34-9.
118. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Jalla S, Sinha A. Zinc supplementation reduces the incidence of persistent diarrhea and dysentery among low socioeconomic children in India. J Nutr 1996; 1265: 443-50.
119. Baqui AH, Black RE, Arifeen SE, Yunus M, Chakraborty J, Ahmed S, et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. BMJ 2002; 325(7372): 1059-63.
120. Bates CJ, Evans PH, Dardenne M, Prentice A, Lunn PG, Northrop-Clewes CA, et al. A trial of zinc supplementation in young rural Gambian children. Br J Nutr 1993; 69: 243-55.
121. Brooks WA, Yunus M, Santosham M, Wahed MA, Nahar K, Yeasmin S, et al. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2004; 363(9422): 1683-8.
122. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, Strand T, Molbak K, Ulvik RJ, et al. Effect of routine zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years: randomised controlled trial in an urban slum. BMJ 2002; 324(7350): 1358-60.
123. Muller O, Becher H, van Zweeden AB, Ye Y, Diallo DA, Konate AT, et al. Effect of zinc supplementation on malaria and other causes of morbidity in west African children: randomised double blind placebo controlled trial. BMJ 2001; 322(7302): 1567-70.

124. Roy SK, Behrens RH, Haider R. Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute diarrhoea and persistent diarrhoea syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 15: 289-96.

125. Strand TA, Chandyo RK, Bahl R, Sharma PR, Adhikari RK, Bhandari N, et al. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. Pediatrics 2002; 109: 898-903.

126. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Ghandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. N Engl J Med 1995; 333: 839-44.

127. Boran P, Tokuc G, Vagas E, Oktem S, Gokduman MK. Impact of zinc supplementation in children with acute diarrhoea in Turkey. Arch Dis Child 2006; 91(4): 296-9.

128. Mahalanabis D, Lahiri M, Paul D, Gupta S, Gupta A, Wahed MA et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc or vitamin A in infants and young children with severe acute lower respiratory infection. Am J Clin Nutr 2004; 79(3): 430-6.

129. Bose A, Coles CL, Gunavathi, John H, Moses P, Raghupathy P, et al. Efficacy of zinc in the treatment of severe pneumonia in hospitalized children <2 y old. Am J Clin Nutr 2006; 83: 1089-96; quiz 1207. Comentario en: Am J Clin Nutr 2006; 83: 991-2.

130. Shrivastava SP, Roy AK, Jana UK. Zinc supplementation in protein energy malnutrition. Indian Pediatr 1993; 30: 779-82.

131. Behrens RH, Tomkins AM. Zinc supplementation during diarrhoea, a fortification against malnutrition. Lancet 1990; 336: 442-3.

132. Khanum S, Alam AN, Anwar I, Akbar Ali M, Mujibur Rahaman M. Effect of zinc supplementation on the dietary intake and weight gain of Bangladesh children recovering from protein-energy malnutrition. Eur J Clin Nutr 1988; 42: 709-14.

133. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stollarius RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylatic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: commentary of a randomized placebo-conthrolled trial. Lancet 2006; 367: 133-43.

134. Tielsch J, Khatry SK, Stoltzfus RJ, Katz J, LeClerq SC, Adhikari R, et al. Effect of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on preschool child mortality in southern Nepal: community-based, cluster-randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2006; 367: 144-52.

135. Müller O, Garenne M, Reitmaier P, Baltussen van Zweeden A, Kouyate B, Becher H. Effect of zinc supplementation on growth in West African children: a randomized double-blind placebo-controlled trial in rural Burkina Faso. Int J Epidemiology 2003; 32: 1098-102.

136. Shankar AH, Genton B, Baisor M, Paino J, Tamja S, Adiguma T et al. The influence of zinc supplementation on morbidity due to Plasmodium falciparum: a randomized trial in preschool children in Papua New Guinea. Am J Trop Med Hyg 2000; 62: 663-9.

137. Golden BE, Golden MHN. Effect of zinc on lean tissue synthesis during recovery from malnutrition. Eur J Clin Nutr 1992; 46: 697-706.

138. Golden M, Golden B. Effect of zinc supplementation on the dietary intake, rate of weight gain, and energy cost of tissue deposition in infants recovering from severe malnutrition. Am J Clin Nutr 1981; 34: 900-8.

139. Loui A, Raab A, Wagner M, Weigel H, Gruters-Kieslich A, Bratter P et al. Nutrition of Very Low Birth Weight Infants Fed Human Milk with or without Supplemental Trace Elements: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutrition 2004; 39(4): 346-53.

140. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. Pediatrics 1999; 103(6Pt 1): 1150-7.

141. Lucas A, Gore SM, Cole TJ, Bamford MF, Dossetor JF, Barr I et al. A multicentre trial on the feeding of low birthweight infants: effects of diet on early growth. Arch Dis Child 1984; 59: 722-30.

142. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. BMJ 1998; 317: 1481-7.

143. Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. Pediatrics 2004; 113(3): 515-21.

144. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Singhal A, Abbott RA, Isaacs E et al. Randomized Trial of Nutrient-Enriched Formula Versus Standard Formula for Postdischarge Preterm Infants. Pediatrics 2001; 108(3): 703-11.

145. Brunton JA, Saigal S, Atkinson SA. Growth and body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months corrected age: a randomized trial of a high-energy nutrient-enriched formula fed after hospital discharge. J Pediatr 1998; 133(3): 340-5.

146. Cooke RJ, Griffin IJ, McCormick K, Wells JCK, Smith JS, Robinson SJ et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of dietary manipulation on nutrient intake and growth. Pediatr Res 1998; 43: 355-60.

147. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown K, Gardner AH, Khatun F et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2000; 72: 1516-22.

148. Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomised trials. Am J Clin Nutr 2002; 75: 1062-71.

149. Wieringa FT, Berger JA, Dijhuizen AH et al. Combined iron and zinc supplemntation in Infants improved iron and zinc status, but interactions reduced efficacy in a multicountry trial in Southeast Asia. J Nutr 2007; 137: 466-71.

150. Brooks WA, Santosham M, Roy SK, Faruque AS, Wahed MA, Nahar K, et al. Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. Am J Clin Nutr 2005; 82: 605-10.

151. Fischer Walker CL, Bhutta ZA, Bhandari N, Teka T, Shahid F, Taneja S, Black RE, Zinc Study Group. Zinc supplementation for the treatment of diarrhea in infants in Pakistan, India and Ethiopia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43(3): 357-63.

152. Penland JG, Sandstead HH, Alcock NW, Dayal HH, Chen XC, Li JS et al. A preliminary report: effects of zinc and micronutrient repletion on growth and neuropsychological function of urban Chinese children. J Am Coll Nutr 1997; 16: 268-72.
153. Rosado JL, López P, Muñoz E, Martínez H, Allen LH. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. Am J Clin Nutr 1997; 65: 13-9.
154. Sempértegui F, Estrella B, Correa E, Aguirre L, Saa B, Torres M et al. Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equadorian children. Eur J Clin Nutr 1996; 50: 42-6.
155. Castillo-Durán C, García H, Venegas P, Panteón E, Torrealba I, Concha N. Zinc supplementation increases growth velocity of male children and adolescents with short stature. Acta Paediatr 1994; 83: 833-7.
156. Kikafunda JK, Walker AF, Allan EF, Tumwine JK. Effect of zinc supplementation on growth and body composition of Ugandan preschool children: a randomized, controlled, intervention trial. Am J Clin Nutr 1998; 68: 1261-6.
157. Taneja S, Bhandari N, Bahl R, Bhan MK. Impact of zinc supplementation on mental and psychomotor scores of children aged 12 to 18 months: a randomized double-blind trial. J Pediatr 2005; 146(4): 506-11.
158. Sazawal S, Bentley M, Black RE, Dhingra P, George S, Bhan MK. Effect of zinc supplementation on observed activity in preschool children in an urban slum population. Pediatrics 1996; 98: 1132-7.
159. Duchateau J, Delespesse G, Vereecke P. Influence of oral zinc supplementation on the lymphocyte response to mitogens of normal subjects. Am J Clin Nutr 1981; 34: 88-93.
160. Hamadani JD, Fuchs GJ, Osendarp SJM, Huda SN, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation during pregnancy and effects on mental development and behaviour of infants: a follow-up study. Lancet 2002; 360: 290-4.
161. Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A. Maternal zinc supplementation does not affect size at birth or pregnancy duration in Peru. J Nutr 1999; 129: 1563-8.
162. Simmer K, Lort-Phillips L, James C, Thompson RP. A double-blind trial of zinc supplementation in pregnancy. Eur J Clin Nutr 1991; 45: 139-44.
163. Goldenberg RL, Tamura T, Neggars Y, Copper RL, Johnston KE, DuBard MB, et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. JAMA 1995; 274: 463-8.
164. Tamura T, Goldenberg RL, Ramey SL, Nelson KG, Chapman VR. Effect of zinc supplementation of pregnant women on the mental and psychomotor development of their children at 5 y of age. Am J Clin Nutr 2003; 77: 1512-6.
165. Caulfield LE, Zavaleta N, Shankar AH, Merialdi M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. Am J Clin Nutr 1998; 68: 499S-508S.
166. Fraker PJ. Roles for Cell Death in Zinc Deficiency. J Nutr 2005; 135: 359-62.
167. Bettger WJ, O'Dell BL. A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. Life Sci 1981; 28: 1425-38.
168. Folwaczny C. Zinc and diarrhea in infants. J Trace Elem Med Biol 1997; 11: 116-22.
169. Hambidge KM. Zinc deficiency in young children. Am J Clin Nutr 1997; 65: 160-1.
170. The treatment of diarrhoea. A manual for physicians and other senior workers. WHO 2005.
171. Allen LH. Nutritional influences on linear growth: a general review. Eur J Clin Nutr 1994; 48: S75-89.
172. Black MM. Zinc deficiency and child development. Am J Clin Nutr 1998; 68: 464S-9S.
173. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. Br J Nutr 2001; 85: S139-45.
174. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. J Nutr 2003; 133 (5 Suppl 1): 1473S-6S.
175. Halas ES, Eberhardt MJ, Diers MA, Sandstead HH. Learning and memory impairment in adult rats due to severe zinc deficiency during lactation. Physiol Behav 1983; 30: 371-81.
176. Golub, MS, Gershwin ME, Hurley LS, Hendrickx AG, Saith WY. Studies of marginal zinc deprivation in rhesus monkeys: infant behavior. Am J Clin Nutr 1985; 42: 1229-39.
177. Golub MS, Takeuchi PT, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG, Lönnerdal B. Modulation of behavioral performance of prepubertal monkeys by moderate dietary zinc deprivation. Am J Clin Nutr 1994; 60: 238-43.
178. Penland JG. Behavioral data and methodology issues in studies of zinc nutrition in humans. J Nutr 2000; 130: 361S-4S.
179. Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. Am J Clin Nutr 1998; 68 (Suppl): 442S-6S.
180. Solomons NW, Jacob RA. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effect of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. Am J Clin Nutr 1981; 34: 475-82.
181. Fairweather-Tait SJ, Warf SG, Fox TE. Zinc absorption in infants fed iron-fortified weaning food. Am J Clin Nutr 1995; 62: 785-9.
182. Friel JK, Serfass RE, Fennessey PV, Miller LV, Andrews WL, Simmons BS, et al. Elevated intakes of zinc in infant formulas do not interfere with iron absorption in premature infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 27(3): 312-6.
183. Rajaram S, Carlson SE, Winston WKK, Braselton WE. Plasma mineral concentrations in preterm infants fed a nutrient-enriched formula after hospital discharge. J Pediatr 1995; 126(5 Pt 1): 791-6.
184. Christian P, West Jr KP. Interactions between zinc and vitamin A: an update. Am J Clin Nutr 1998; 68: 435-41S.
185. Fewtrell MS, Morley R, Abbott RA, Singhal A, Stephenson T, MacFadyen UM, et al. Catch-up growth in small-for-gestational-age term infants: a randomized trial. Am J Clin Nutr 2001; 74: 516-23.

Alimentos genéticamente modificados

J. Salazar de Sousa

Catedrático Jubilado de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa

RESUMEN

La elaboración de alimentos genéticamente modificados ha sido uno de los avances más importantes en la producción de alimentos de la última década. En esta revisiónse resumen las técnicas para la introducción de nuevos genes o modificaciones del genoma de las plantas, sus consecuencias y el debate sobre las ventajas y los posibles riesgos del cultivo y el consumo de este tipo de alimentos.

Palabras clave: Alimentos genéticamente modificados; Alimentos trangénicos; Transgenes.

ABSTRACT

Elaboration of genetically modified foods has been one of the most important advances in the production of foods in the last decade. In this review, the techniques for the introduction of new genes or modifications of the plant genome, their consequences and the debate on the advantages and possible risks of the growing and eating of this type of foods are summarized.

Key words: Genetically modified foods; Transgenic foods; Transgenes.

INTRODUCCIÓN

En los últimos diez años, el tema de los transgénicos ha suscitado una aguda controversia por todo el mundo. La discusión entre las grandes empresas productoras de estos alimentos y grupos de activistas que se oponen a ellas ha involucrado a científicos de varias áreas afines; organizaciones no gubernamentales y los gobiernos, que tienen la responsabilidad de tomar las decisiones, sufren presiones de diversas instituciones, individuos y asociaciones. Las grandes masas de población afectadas se han mantenido ausentes de la discusión simplemente porque no poseen suficiente información sobre el problema[1]. Internacionalmente. *Greenpeace* ha liderado el movimiento de oposición a la comercialización de alimentos genéticamente modificados (AGM) y, en Portugal, ese papel ha sido protagonizado por Quercus, por Deco (Defensa del Consumidor) y por el Partido Comunista Portugués[2,3].

En esta puesta al día pretendemos presentar una síntesis de los principales aspectos de los AGM y analizar de forma breve la polémica que los envuelve, en la medida de lo posible, de una manera imparcial.

DELIMITACIÓN CONCEPTUAL

Organismos genéticamente modificados (OGM) son aquellos en cuyos genomas se han introducido genes procedentes de organismos de la misma especie o de otras especies, bien sean animales, vegetales o microorganismos. En el caso que nos afecta, que es el de las plantas, se trata, a través de secuencias de ADN introducidas, manipular su desarrollo, tamaño, estructura o el comportamiento en un futuro hábitat[4].

En el Reglamento Europeo relativo a tipos de alimentos o alimentos para animales GM, se consideran como tales los alimentos que estén constituidos, que contengan o que se hayan producido a partir de OGM[6]. Como ejemplo de estos últimos tenemos un queso en cuya fabricación se ha utilizado una quimosina recombinante para la producción del cuajo.

EVOLUCIÓN DE LOS PROCESOS DE MODIFICACIÓN GENÉTICA

De forma natural, los genes están en constante modificación y van sufriendo a lo largo del tiempo múltiples mutaciones que, cuando son beneficiosas para la planta, tienden a mantenerse y, por el contrario, desaparecen si la mutación la hace más frágil y sensible a las noxas del medio en que vive.

Correspondencia: Jaime Salazar de Sousa. Rua Tomás da Fonseca, 26. Ed. 5-2º. 1600-256 Lisboa
Recibido: Octubre 2007
Rev Esp Pediatr 2007;63(6):483-489

Tradicionalmente, el hombre ha intervenido en estas modificaciones genéticas, a veces de manera inconsciente, transportando plantas de su zona de origen a otros lugares muy distantes, y conscientemente cruzando plantas de la misma especie para conseguir variedades con mejores cualidades o menos vulnerables que las plantas originales. Este progresivo mejoramiento de las plantas ha evolucionado mucho en los últimos decenios con la llamada "Revolución Verde"[7,8] gracias a técnicas sofisticadas de hibridación (retrocruzamientos repetidos y cruzamientos entre especies menos relacionadas entre sí), poliploidización, mutagénesis provocadas por agentes químicos o físicos y otra serie de técnicas[4,9,10]. La evolución tecnológica en el mejoramiento de las plantas, incluso sin tener en cuenta la ingeniería genética, está bien documentada con el hallazgo de fósiles de mazurcas de millo o maíz en Méjico, que son cerca de diez veces más pequeñas que las actuales[11]. El maíz híbrido utilizado en todo el mundo es tan diferente de su más remoto antepasado, la planta silvestre Teosinte, que si ésta se hubiera dejado a su evolución espontánea no hubiera logrado sobrevivir.

La biotecnología transgénica, sin embargo, marca una etapa en el proceso continuo de amejoramiento de las plantas. Esta técnica permite alcanzar rápidamente resultados que con las técnicas anteriores hubiera sido muy difícil o imposible de obtener. Utilizando herramientas que le son propias consigue identificar, aislar, multiplicar e introducir en otros organismos genes específicos, de una forma controlada[10]. Lo que la diferencia básicamente de las técnicas anteriores es la capacidad de transferir genes de unas especies a otras y no sólo entre organismos de la misma especie[8].

TÉCNICAS DE RECOMBINACIÓN GENÉTICA

Dos métodos de recombinación son ampliamente utilizados[12]. En el primero, denominado Caballo de Troya, se sustituyen genes existentes en el plásmido de una bacteria que se encuentra espontáneamente en el suelo, *Agrobacterium tumefaciens*, por otros seleccionados mediante enzimas de restricción (que cortan el ADN en diversos puntos) y otras denominadas ADN-ligasas (que rehacen las uniones del ADN). A continuación las Agrobacterias se multiplican en medios de cultivo adecuados, se mezclan los cultivos de las células diana transfiriéndose a estas el ADN de los plasmidios. Utilizando medios selectivos, se identifican las células diana que expresan los genes transferidos y que se desarrollarán hasta transformarse en plantas adultas (transgénicas).

En el segundo método, denominado Biobalística, se colocan las secuencias de ADN en la superficie de partículas microscópicas de oro o tungsteno que son proyectadas a una velocidad elevadísima contra las células diana, logrando que el ADN penetre en algunas de ellas. Colocadas después en medios selectivos, las células que integraron en su interior el ADN son reconocidas y se desarrollarán como plantas adultas con las características genéticas deseadas. Este método se ha aplicado ampliamente en la producción de cereales transgénicos[4].

Independientemente del método utilizado para la transformación del material genético, solo una minoría de las células diana incorporan en su genoma el ADN deseado, por lo que es necesario distinguirlas de la mayoría en las cuales la integración no ha tenido lugar. Con esta finalidad se utilizan genes marcadores que acompañan a los genes a transferir y que poseen ciertas características que permiten identificar las células que los han integrado. Los marcadores utilizados más frecuentemente son los genes de resistencia a los antibióticos, habitualmente a los aminoglucósidos. De esta forma, un medio de cultivo que contenga el antibiótico en cuestión permite el desarrollo de las células que son resistentes a ese antibiótico y que, simultáneamente, integraron el gen que se pretendía transferir[4,10]. Sin embargo, dada la polémica que se ha desencadenado en relación con estos marcadores, sería deseable encontrar otras alternativas[13].

DIFUSIÓN DEL CULTIVO DE AGM

El área de cultivo de los AGM ha aumentado rápidamente desde su incio en 1994[14]. En 1996 había 1,7 millones de hectáreas (m/ha) de cultivos de transgénicos; en 1998 habían aumentado a 27,8 m/ha; en 2000 a 44,2 m/ha y en 2002 la superficie estimada era de 60 m/ha. En Estados Unidos se cultiva el 66% del área total, seguido de Argentina con el 23%, Canadá con el 7% y China con el 1%. Por debajo del 1 %, en orden decreciente, se sitúan: África del Sur, Australia, Rumanía, Méjico, Bulgaria, España, Alemania, Francia y Uruguay. El conjunto de países en vías de desarrollo no alcanza el 1% del área total[8,15]. Portugal en 1999 inició un área de cultivo de 1.350 hectáreas de maíz transgénico y poco tiempo después lo abandonó debido a la moratoria europea. Con el fin de esta se reinició el cultivo, que en 2006 tenía una extensión de 1.253 hectáreas[16].

Dado que las principales impulsoras de la biotecnología transgénica han sido las grandes empresas americanas es comprensible qua las plantas GM más cultivadas hayan sido las de mayor interés comercial. Por eso, la soja representa el 58% del total de la superficie cultivada, seguida del maíz (23%) y la colza (6%). Pequeñas áreas, que no sobrepasan el 1%, han sido dedicadas al melón, a la patata, al tomate o a otras plantas[15]. En Estados Unidos, el 50% de las cosechas de soja y el 30% del maíz son transgénicas. En Australia el único cultivo GM es el algodón y supone el 30% del total de la producción[17].

CARACTERÍSTICAS INTRODUCIDAS EN LAS PLANTAS GM

Las tres primeras características introducidas en los AGM fueron: el retraso de la maduración, la tolerancia a los herbicidas y la resistencia a los insectos.

El retraso de la maduración se aplicó inicialmente al tomate y, posteriormente, a otras frutas para permitir obtener una mejor textura del producto y hacer posible su transporte en condiciones más estables a lugares alejados. En este caso, el gen introducido disminuye la expresión del gen que controla la producción de la enzima responsable del proceso de maduración[10].

La tolerancia a los herbicidas es la más extendida de las modificaciones introducidas en los cultivos transgénicos (81% de la superficie cultivada)[15]. En el momento actual el glifosato puede considerarse el herbicida universal, dado el gran número de ventajas que tiene sobre otros herbicidas menos utilizados. Una revisión sobre los efectos agudos y crónicos del glifosato en la especie humana ha revelado que ni el glifosato, ni sus metabolitos conllevan un riesgo apreciable para la salud[18]. La modificación genética introducida en las plantas tampoco se ha revelado tóxica para los roedores y animales domésticos ni alergénica para el hombre[19,20].

La resistencia a los insectos se ha introducido en el 19 % del área de plantación transgénica; en más del 7% junto con la tolerancia a los herbicidas[15]. Este gen fue extraído de una bacteria del suelo, *Bacillus thuringiensis* (Bt), que produce una proteína que es letal para las larvas de ciertos insectos pero inofensiva para el hombre y otros animales, dado que actúa a través de receptores que son altamente específicos de los insectos[21]. Ha sido utilizado en el maíz, en el algodón, en la patata, en la remolacha y en el arroz[4,7]. En Australia la introducción del gen del Bt en el cultivo del algodón supuso un ahorro del 50% del gasto en insecticidas[17].

MOTIVOS DE PREOCUPACIÓN O RECELO

Los motivos de preocupación por las posibles consecuencias de los AGM son de dos tipos. Por un lado, los efectos sobre la salud y, por otro, los efectos sobre el medio ambiente.

Los temores en relación con la salud se centran, fundamentalmente, en el uso como marcadores de genes de resistencia a los antibióticos y a la potencial alergenicidad de las proteínas codificadas por los genes transferidos[22]. En relación con el primer aspecto se teme que estos genes marcadores puedan transferirse, a través de la alimentación, a bacterias de la flora intestinal potencialmente patógenas que se harían resistentes a esos antibióticos. Esa transferencia hasta ahora no ha podido ser confirmada y se estima que la posibilidad de que suceda sería del orden de 10 elevado a -14 o a 10 elevado a -27, es decir, prácticamente inexistente[21]. En relación al segundo punto, el potencial de alergenicidad se sabe que es muy elevado. Para evitarlo hay normas establecidas: no transferir genes obtenidos en fuentes reconocidas como alergénicas; verificar a través de la digestión en medio gástrico e intestinal el potencial alergénico de las proteínas codificadas por los genes investigados y si se identifica algún alergeno, deben buscarse otras alternativas[20]. En la Universidad de Nebraska existe actualmente un banco de datos disponible con las secuencias de aminoácidos de todos los alergenos alimentarios y ambientales conocidos[20]. A estos dos motivos de preocupación se ha sumado otro más sutil, la eventual integración en el genoma humano del ADN transferido a los AGM. El hecho de que este ADN recombinante constituya una parte ínfima del ADN que diariamente ingerimos en la dieta y que el hombre desde sus orígenes haya consumido ADN procedente de otras especies animales o vegetales sin que hasta el momento presente no haya ocurrido nunca cualquier tipo de integración del ADN es un dato suficiente para rechazar este temor[20].

El impacto ambiental de las plantaciones transgénicas es otro motivo de preocupación. Se teme que los cultivos GM puedan polinizar otros cultivos no GM de la misma especie y dar lugar a una "contaminación" genética o incluso polinizar otras plantas silvestres emparentadas con ellas y hacerlas resistentes a los herbicidas originando una "plaga", que conlleve un uso excesivo de herbicidas con el consiguiente riesgo de toxicidad, mayor contaminación del suelo y una afectación directa o indirecta de la biodiversidad animal[23,24].

La polinización de plantaciones no GM por plantaciones GM puede minimizarse o eliminarse siempre que ambas se encuentren suficientemente apartadas unas de otras. No obstante, será un riesgo a considerar cuando las últimas estén ampliamente extendidas, sobre todo en países en vías de desarrollo en los cuales ciertas prácticas podrían no ser adecuadas. La polinización de plantas silvestres emparentadas con las GM es una eventualidad que es difícil que ocurra pero las probabilidades aumentan a medida que haya una mayor expansión de los cultivos transgénicos[15]. Si bien la difusión de cultivos Bt ha llevado a una reducción drástica del consumo de insecticidas, especialmente en las plantaciones de algodón Bt, por el contrario, en los transgénicos tolerantes a herbicidas, al principio se incrementó el consumo de herbicidas específicos. Sin embargo, con prácticas agrícolas innovadoras se ha logrado reducir, en algunos casos, a niveles inferiores a los iniciales[24]. La contaminación de los suelos por los herbicidas no parece, en el caso del glifosato, constituir un problema importante dado que este herbicida es degradado rápidamente en el suelo[17]. No se han detectado efectos nocivos de los cultivos Bt sobre la biodiversidad animal, ni directa ni in directamente[4,26] La aparición de insectos resistentes a la toxina Bt es una posibi lidad pero en el fondo no difiere de lo que ocurre con la resistencia adquirida a diversos insecticidas. El cultivo en "zonas protegidas" puede dificultar el desarrollo de resistencias[25].

Los ecosistemas son complejos y no todos los riesgos, sobre todo los que pueden ocurrir a largo plazo, pueden ser identificados. Experiencias de campo limitadas pueden no reflejar las consecuencias desfavorables que áreas amplias

y diseminadas de plantaciones transgénicas podrían poner en evidencia[25]. Hasta ahora una experiencia de cerca de diez años de cultivo de plantas GM ha mostrado un balance positivo entre ventajas e inconvenientes, pero esto no debe conducir a una relajación de la monitorización de los problemas relacionados con los AGM, especialmente con la expansión masiva de los cultivos GM[26].

SEGURIDAD Y REGLAMENTACIÓN

Por tratarse de una técnica innovadora de producción de alimentos se ha considerado necesario que existan organismos que se responsabilicen de la seguridad de estos alimentos y de la licencia para su comercialización.

En los Estados Unidos, pioneros de los alimentos transgénicos, existen tres organismos con responsabilidades en esta área: el Departamento de Agricultura (USDA), que vela por la seguridad de los productos a cultivar; una Agencia de Protección Ambiental (EPA), encargada de vigilar los riesgos para el medio ambiente asociados a los cultivos GM y la *Food and Drug Administration* (FDA), que avala la seguridad de los productos para la alimentación. En este país el concepto de "equivalente sustancial" o de composición es de gran importancia y por esta razón la FDA considera innecesario un etiquetado especial para la mayoría de los AGM[27]. Este criterio tendrá que ser revisado cuando se introduzcan los AGM de segunda generación, cuyas composición cuantitativa y cualitativa podrán ser sustancialmente diferentes de la de los alimentos convencionales homólogos[13].

En Europa las cosas han sido diferentes. Grupos de activistas apoyados por los medios presionaron al Parlamento Europeo forzándole a reglamentar, más por evitar conflictos que en base a la evidencia disponible[28]. El Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo, en relación con los tipos de alimentos y alimentos para animales genéticamente modificados, fue publicado el 18/04/2003 y entró en vigor el 18/04/2004[5]. Se aplica a todos los productos para alimentación humana y animal que estén constituidos por, contengan o se hayan producido a partir de OGM. La etiqueta del producto comercializado debe contener muy claramente a cuál de las tres posibilidades le corresponde, siempre que forme parte en más del 0,9% de su composición. Además debe informar acerca de cualquier característica o propiedad que lo haga diferente del producto homólogo tradicional.

Las Autoridades Europeas para Seguridad de los Alimentos están obligadas a velar por todos los aspectos relacionados con la seguridad alimentaria y la ambiental de los AGM y por todos los requisitos necesarios para la concesión de licencias para la comercialización de los productos. Cuando tiene todos los datos elabora un dictamen para la Comisión, que a su vez envía un proyecto de decisión al Comité Permanente de la Cadena Alimentaria y de Salud Animal y finalmente se tomará la decisión final.

El Reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo es muy exigente en todo el proceso que conduzca a la licencia de comercialización de los AGM. Si por un lado esto gusta a los más escépticos, se teme, por otra parte, que pueda constituir una desincentivación para la investigación en biotecnología[13,28].

EL FUTURO DE LOS ALIMENTOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS

Los cultivos de los que terminamos de hablar representan la primera generación de AGM. Incluso dentro de ésta podemos considerar plantas transgénicas con otras características, tales como la resistencia a los diferentes virus que afectan a la patata, al arroz, a la papaya o a la mandioca, entre otras[8,29,30].

Las mejoras iniciadas anteriormente, durante la "revolución verde", ahora pueden proseguirse con mucha más facilidad y rapidez por medio de la transferencia de los genes que sean de interés como, por ejemplo, los que determinan un menor crecimiento de las plantas, o los que aceleran o acortan el período de crecimiento, o los que las hacen menos dependientes de la luz solar, los que condicionan una mejor relación entre semillas y tallos, los que hacen a las plantas más resistentes a las adversidades abióticas, tales como sequías, exceso de humedad, suelos salinos, alcalinos o ácidos, con exceso de hierro, de boro o de aluminio[7,8].

La segunda generación de AGM, ya iniciada pero aún en fase de desarrollo, intenta mejorar la calidad nutricional de los alimentos modificando su composición o adecuándolos a las necesidades particulares de determinados grupos poblacionales. Así es posible producir maíz más rico en lisina y triptófano, dos aminoácidos en los que este cereal es pobre; aceite de soja o de colza con un elevado contenido en ácido oleico; patatas con menos azúcar y más almidón, lo que le da mejor sabor; arroz con beta-caroteno o enriquecido en hierro, pudiendo llegar a ser una solución para la ceguera debida a déficit de vitamina A o para la anemia ferropénica, ambas prevalentes en extensas áreas de Asia, y otros alimentos con diferentes finalidades[4,6,8,11,12,31].

La tecnología transgénica va a aumentar las posibilidades de solucionar los problemas de alimentación del mundo, siempre que exista una voluntad compartida de perseguir ese objetivo

OPOSICIÓN A LOS ALIMENTOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS

Contrariamente a lo que sucede en los Estados Unidos, en Europa y por mimetismo un poco en el resto del mundo, ha habido un movimiento de oposición muy activo a la comercialización de los AGM[28]. Las raíces de esta oposición son de distinto origen y van desde motivos religiosos o filosóficos a otros de carácter científico o, simplemente, político. La enfermedad de las vacas locas y otros escándalos alimentarios de menor di-

mensión, a pesar de no tener nada que ver con los AGM, han dañado la confianza de los consumidores en los organismos oficiales responsables de la seguridad de la alimentación[13]. El ciudadano medio se ha mantenido ausente del debate y es seducido fácilmente por grupos de filiación indefinida que, apoyados por los medios de comunicación, se convierten en portavoces de la población e intentan influir en las decisiones de los organismos gubernamentales[28].

La mayoría de los científicos aceptan con entusiasmo esta nueva tecnología reconociendo, sin embargo, que los avances científicos conllevan siempre un componente de riesgo que es necesario controlar[11,32]. En esta actitud son apoyados por la *American Medical Association*, por la *National Academy of Sciences* (EE.UU.), por la *Academy of Medical Sciences* (RU) y por la Organización Mundial de la Salud[13,33,34]. Otras instituciones son más prudentes y, aun reconociendo los méritos de la biotecnología transgénica, aconsejan una monitorización de los riesgos más prolongada y una limitación en la producción de transgénicos antes de proseguir una política de expansión[25,35-37].

Muchos de los argumentos expuestos por los grupos de presión contra los AGM ya se han exhibido. Hablan del riesgo de la resistencia a los antibióticos provocado por el uso de genes marcadores con esa característica, como si se tratara de una realidad; del peligro de alergias, como si no existieran mecanismos seguros para evitarlas; del efecto devastador del herbicida glifosato sobre el suelo y sobre la biodiversidad vegetal y la animal en contra de los datos científicos existentes. En relación con la resistencia a los insectos, en el caso de las mariposas Monarca, es paradigmático el aprovechamiento de una experiencia de laboratorio con resultados letales para las larvas de estas mariposas cuando se las alimenta con hojas cubiertas por polen de maíz Bt, que no se ha confirmado en las condiciones de vida natural[15]. Algunos denominan los AGM como "*Frankenstein food*"[38] o hacen referencia a la energía vital de los alimentos naturales, que estaría ausente en los transgénicos[39].

Algunas iniciativas desafortunadas o ensayos deliberados han contribuido a alimentar la hoguera de la contestación. El gen "terminator" que provocaba esterilidad en las plantas y obligaba a los agricultores a la compra repetida de simientes, ya fue retirado del mercado por la empresa productora pero dejó huellas[12]. La transferencia de genes animales a las plantas, que fue otra línea de investigación ya abandonada por la principal empresa de transgénicos (Monsanto)[33], continúa siendo señalada como ejemplo de ofensa a la naturaleza. Una comunicación hecha en televisión sobre los efectos nefastos verificados en ratas alimentadas con patatas que expresaban la lectina GNA, por los propios autores del trabajo, ha sido aprovechada ampliamente por los opositores a los transgénicos. Este trabajo fue, posteriormente, publicado en Lancet[40] y fue motivo de fuertes críticas por parte de un jurado multidisciplinar que señaló varios errores en la elaboración del trabajo y concluyó que en aquellas circunstancias no se podía sacar ninguna conclusión[13]. Otra bandera agitada por los opositores es un libro publicado en Estados Unidos en 2003 por un exejecutivo americano en el que se denuncia la existencia de relaciones peligrosas entre las empresas de biotecnología transgénica, los partidos políticos, algunas personalidades de la actual administración americana y la FDA[41]. Aun siendo difícil aceptar como verdadera esa denuncia, no se puede dejar de considerar que las referidas relaciones peligrosas encuadrarían bien en el ambiente de escándalos financieros que han ocurrido recientemente en los Estados Unidos.

Hay claramente un intento de demonizar los AGM considerándolos intrínsecamente malos, contra natura, en resumen, inaceptables[9], Un cierto sentimiento de anti-americanismo y de recelo del control del fortalecimiento de AGM por las multinacionales americanas no han estado ausentes en todo este debate[32]. La verdad es que durante la "Revolución Verde", durante los años 60 a 80, la mayoría de los cultivos fueron desarrolladas en institutos de investigación públicos y las nuevas semillas eran distribuidas a los agricultores a precios subvencionados por los gobiernos, mientras que en los transgénicos, el 80% de la inversión en investigación y desarrollo se ha hecho por empresas (americanas) privadas[8].

El curso de los AGM no habrá estado siempre orientado por principios éticos irreprochables o por los grandes avances verificados en la biotecnología transgénica o por motivos reconocidamente pertinentes, pero el principio de precaución, tan invocado por los que se oponen a los transgénicos, sin duda debe respetarse, sin embargo, la palabra precaución deberá interpretarse con buen sentido y no con prejuicios, contituyéndose ella misma en un obstáculo al desarrollo y la innovación[42].

Curiosamente, la tecnología recombinante aplicada a la industria farmacéutica (insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina, vacuna contra la hepatitis B, interferones, etc.) no ha levantado sospecha u oposición[38].

EL HAMBRE EN EL MUNDO

Gracias a la Revolución Verde, iniciada hace 40 años, ha sido posible alimentar a una población mundial siempre creciente y que actualmente se cifra en más de 6 billones de habitantes. Esto se ha conseguido con la mejoría de los cultivos que, en el caso de algunos cereales, como el trigo y el arroz, casi duplicaron o duplicaron ampliamente la producción al comienzo de los años 60 solamente con un ligero aumento de las áreas de cultivo[8]. No obstante, a pesar de disponer de alimentos en cantidad suficiente para cubrir las necesidades mundiales cerca de 1/5 de la población vive en la extrema pobreza, 1/3 sufre anemia ferropénica y l/4, carencia en yodo o en vitamina A. Entre los años 2020 y

2050 la población mundial será aproximadamente de 8 billones y para alimentarse será necesario ampliar las áreas de cultivo (a expensas de los bosques), si no se introducen y se desarrollan en gran escala nuevas tecnologías de producción[8]. Y aquí entrarían los transgénicos permitiendo, no solo aumentar las cosechas, sino también adaptar las características de los productos a las necesidades de las poblaciones, tomando como ejemplo el arroz dorado con betacaroteno[31].

Los activistas y otros opositores contra-argumentan que el problema del hambre en el mundo no es debido a la falta de alimentos sino a su mala distribución. Acusan al *World Food Program* (WFP) de suministrar AGM a los pueblos en situaciones de catástrofe, lo que a su entender constituye un chantaje: o permiten la contaminación de su *pool* genético o se mueren de hambre[11]. Consideran la venta de las semillas transgénicas a los países en vías de desarrollo una forma de aumentar la distancia de los países pobres a los países ricos y acentuar las diferencias económicas y sociales entre el norte y el sur[36].

La discusión no tiene fin y el buen sentido aconseja mantenerse alejado de ella.

CONSIDERACIONES FINALES

De los aspectos expuestos se podría concluir lo siguiente:

1. La aplicación de la tecnología transgénica a la industria alimentaria constituye un importante avance científico.
2. Los datos existentes permiten considerar los AGM ya comercializados seguros para la salud humana y la animal.
3. El impacto ambiental de los cultivos GM sobre los no genéticamente modificados o los efectos directos o indirectos sobre la biodiversidad animal parecen improbables. No obstante, aún es pronto para sacar conclusiones y una monitorización de los riesgos mucho más prolongada y realizada caso a caso será necesaria
4. La Unión Europea dispone de un Reglamento relativo a variedades de alimentos o alimentos para animales que podrá, eventualmente, ser considerado demasiado exigente.
5. El futuro de los AGM parece ser muy prometedor, haciendo posible adecuar los transgenes a las necesidades específicas de las poblaciones.
6. La discusión entre defensores y opositores a los AGM ha discurrido por vías que no son las que mejor sirven a los intereses de los ciudadanos.
7. Los AGM podrán contribuir de manera importante a la lucha contra el hambre en el mundo. Un mayor altruismo por parte de las empresas productoras de transgénicos, una menor desconfianza por parte de los que más necesitan estos alimentos y una oposición más constructiva son las condiciones esenciales para un nuevo orden mundial sin el cual la abundancia continuará viviendo al lado de la miseria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación 2. Los organismos modificados genéticamente, los consumidores, la inocuidad de los alimentos y el medio ambiente. Roma, 2001.
2. Gaspar R. Alimentos transgénicos: ¿por qué tanto alarido? disponible en: http://www.ajc.pt/ciencia/n14/alternativa. php3. Consultado en 09-02-2004.
3. Figueiredo I. Nota de impresa dos deputados doPCP 80 PE. Disponible en: http://www.pcp.pt/actpol/temas/agricul/pe-ni-20030702-1.htm. Consultado en 09-02-2004.
4. Halford NG, Shewy PR. Genetically modified crop: methodology, benefits, regulation, and public concerns. Br Med Bull 2000; 56: 62-73.
5. Regulamento (CE) Nº 1829/2003do Parlamento Europeu e do Consethode 22 de Setembro de 2003 relativo a generos alimenticios e alimentos geneticamente modificados (texto relevante para animeis geneticamente modificados (texto relevante para efeitos de EEE). Jornal Oficial de Unlao EuropaiaL. 268de 18.10.2003: 1-22.
6. Jones L. Genetically modified foods. BMJ 1999; 318: 581-4.
7. Khush G. Productivity improvements in rice. Nutr Rev 2003; 61: S114-6.
8. Davies WP. An historical perspective from the Green Revolution to the Gene Revolution. Nutr Rev 2003; 61: S124-34.
9. Dale PJ. Public concerns over transgenic crops. Genoma Res 1999; 9: 1159-62.
10. King JC. Biotechnology: a solution for improving nutrient bioavailability. Int J Vitam Nutr Res. 2002; 72 (1): 7-12.
11. Bortaug NE. Ending world hunger. The promised of biotechnology and the threat of antiscience zealotry. Plant Physiol 2000; 124: 487-90.
12. Bueno M, Ramos FJ. Alimentos modificados genéticamente. En: Bueno M, Sarriá A, Pérez-González JM, eds. Nutrición pediátrica. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2003. p. 285-8.
13. Horton R. Genetically modified foods: "absurd" concern or welcome dialogue? Lancet 1999; 354 (9187): 1314-5.
14. Hino A. Safety assessment and public concerns for genetically modified food products: the Japanese experience. Toxicol Pathol 2002; 30 (1): 126-8.
15. Brown K. Seeds of concern. Sci Am 2001; 284(4): 52-7.
16. Ministerio da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pesces direccao Geral de Proteccao das Culturas. Coexxistencia entre culturas geneticamente modificadas e otros modos de producao. Relatório de acompanhamento de 2006. Oeiras, 2006.
17. Huppatz JL, Fitzgerald PA. Genetically modified foods safety and regulatory issues. Med J Aust 2000; 172 (4): 170-3.
18. Williams GM, Kroes R, Munro IC. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. Regul Toxicol Pharmacol 2000; 31:117-65.
19. Goldman KA. Bioengineered food - safety and labellin. Science 2000; 290: 457-9.

20. Aubrich K, Bohme H, Daenicke R, et al. Geneticaly modified feeds in animal nutrition. 1st communication: Bacillus thuringiensis (Bt) com in poultry, pigs and rumiant nutrition. Arch-Tierernahr 2001; 54: 183-95.
21. Taylor SL. Safety assessment of foods produced throught agricultural biothecnology. Nutr Rev 2003; 61: S135-40.
22. Bakshi A. Potential adverse health effects of genetically modified crops. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2003; 6 (3): 211-25.
23. Dale PJ, Clarke B, Fontes EM. Potential for the environmental impact of transgenic crops. Nat Biotechnol 2002; 20 (6): 567-74.
24. Kuiper H. Biotechnology, the environment, and sustainability. Nutr Rev 2003; 61 (6 Pt 2): S105-9.
25. Wolfenbarger LL, Phifer PR. The ecological risks and benefits of genetically engineered plants. Science 2000; 290 (5499): 2088-93.
26. Ervin DE, Batie SS, Carpentier CL, Weish R. Transgenic cropsand and environment: the economics of precaution. Westem Agricultural Economics Association (inved paper). Logan Utah, July 10, 2001.
27. Harlander SK. Safety assessments and public concern for genetically modified food products: the American view. Toxicol Pathol 2002; 30 (1): 132-4.
28. Mansour M. A perspective from the food industry. Nutr Rev 2003; 61: S117-23.
29. Mackey M. The application of biotechnology to nutrition: an overview. J Am Coll Nutr 2002; 21(3 Suppl): 157-60.
30. Wambugu FM. Development and transfer of genetically modified virus-resistant sweet potato for subsistence farmers in Kenya. Nutr Rev 2003; 61: S110-3.
31. Potrykus I. Nutritionally enhanced rice to combat malnutrition disorders of the poor. Nutr Rev 2003; 61: S101-4.
32. Somerville C. The genetically modified organism conflict. Plant Physiol 2000; 123 (4): 1201-2.
33. Horsch RB. Does the world need GM foods? Yes. Interview by Sasha Nemecek. Sci Am 2001; 284 (4): 62-3.
34. World Health Organization. Modern food biotechnology, human health and development. Geneva, June 23, 2005.
35. Mellon M. Does the world need GM foods? No. Interview by Sasha Nemecek. Sci Am 2001; 284(4):64-5.
36. Leeder SR. Genetically modified foods-food for thought. Med J Aust 2000; 172 (4): 173-4.
37. British Medical Association. Genetically modified foods and health: a second interim statement. London, Marsh 2004.
38. Dixon B. The paradoxes of genetically modidied foods. BMU 1999; 318: 547-8.
39. Varatojo F. Alimentos genéticamente modificados - 2ª Parte. Disponible en: http://www.e-macrobiotica.com/inc@alimentosgm2.htm. Consultado en 09-02-2004.
40. Ewen SW, Pusztai A. Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing Galanthus nivalis lectin on rat small intestine. Lancet 1999; 354 (9187): 1353-4.
41. Viana N (Grupo de Acçao e Intervençao Ambiental). Ex-executivo americano é urna bomba contra os transgénicos. Disponible en: http://gala.org.pt/ecoportal/modules.php?name=News&file=print&sid=314. Consultado en 09-02-2004.
42. Salazar de Sousa J. Alimentos genéticamente modificados. Bom-senso: precise-se. Noticias Médicas 2007; 36-25.

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón en hemato-oncología pediátrica

M. González Vicent, M.A. Díaz Pérez

Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital del Niño Jesús. Madrid

RESUMEN

El cordón umbilical se ha convertido en una fuente alternativa válida para el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. La experiencia clínica demuestra que es efectiva en niños con determinadas patologías hematológicas malignas y no malignas. Sin embargo, debido al gran impacto de la dosis de células infundidas y su repercusión en la mortalidad relacionada con el trasplante y la supervivencia, su uso como fuente de progenitores hematopoyéticos se ha extendido más en niños y es menor en adultos. Debido a esto, se están investigando nuevas estrategias para superar el obstáculo de la baja celularidad, como es el uso del doble trasplante de cordón.

Palabras Clave: Trasplante; Células progenitoras hematopoyéticas; Cordón umbilical; Hemato-oncología pediátrica.

ABSTRACT

The umbilical cord has become a valid alternative source for allogeneic transplant of hematopoietic stem cells. Clinical experience shows that it is effective in children with certain malignant and non-malignant hematological diseases. However, due to the great impact of the infused cell dose and its repercussion in transplant related mortality and survival, its use as a source of hematopoietic stem cells has become more extended in children and less in adults. Due to this, new strategies are being investigated to overcome the obstacle of low cellularity, such as the use of double cord blood transplant.

Key words: Transplant; Hematopoietic stem cells; Umbilical cord; Pediatric hemato-oncology.

Correspondencia: Miguel Ángel Díaz Pérez. Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo 65. 28009 Madrid
email:mdiaz.hnjs@salud.madrid.org
Recibido: Noviembre 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(6):491-496

INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es la única opción curativa para determinadas enfermedades hematológicas malignas y no malignas. Sin embargo, sólo un tercio de los pacientes que necesitan un trasplante alogénico tienen un donante familiar compatible. Otra tercera parte encontrarán un donante del registro de donantes no emparentados. No obstante, la posibilidad de encontrar un donante idéntico para determinadas minorías étnicas será muy baja. Otras limitaciones son los tiempos prolongados de búsqueda (mediana de 3-4 meses) y la disponibilidad de los donantes no emparentados. En todos estos casos será necesario buscar otra fuente alternativa. Las posibilidades son el uso de un donante familiar no idéntico, como es el caso del trasplante haploidéntico o el utilizar la sangre de cordón como fuente de progenitores.

El primer trasplante de sangre de cordón (TSC) familiar idéntico fue realizado en 1988 en un niño afecto de anemia de Fanconi de su hermana HLA idéntica[1]. Desde entonces, la sangre de cordón se ha convertido en una alternativa para el trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes que carecen de donante idéntico familiar o no emparentado, habiéndose realizado cerca de 6.000 trasplantes de cordón umbilical en todo el mundo.

El uso del cordón tiene varias ventajas como son: 1. No existen riesgos para el donante en su obtención; 2. Las unidades se procesan en el momento de la criopreservación, analizando el contenido celular y estudiando la serología infecciosa y el tipaje HLA, lo que permite una rápida disponibilidad del cordón cuando es necesario; 3. La congelación se produce en pequeños volúmenes con lo que la exposición a dimetil-sulfóxido (DMSO) es mínima; 4. El riesgo de transmisión de infecciones virales es bajo; 5. La reactividad inmunológica es menor, lo cual disminuye la incidencia de enfermedad injerto-contra-huésped (EICH) para el nº de disparidades HLA; 6. Mayor probabilidad de encontrar un producto adecuado para las minorías étnicas[2].

Sin embargo, hay una serie de desventajas tales como: 1. La celularidad es menor con una mediana de 1 x 10^9 células totales y sin posibilidad de ampliarlas; 2. Falta de dis-

ponibilidad del donante para obtener más células o linfocitos en caso de fallo de injerto o recidiva; 3. Menor experiencia clínica de larga evolución con el uso de esta fuente; 4. Posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas no reconocibles en el momento del parto.

El número de células nucleadas totales (CNT) y la dosis de células CD34+ han sido reconocidas como determinantes en la supervivencia del trasplante de cordón[3,4]. Por eso la investigación en este campo tiene como objetivo aumentar la celularidad infundida, para mejorar así el injerto hematopoyético y la reconstitución inmune, disminuir la mortalidad relacionada con el trasplante y aumentar la supervivencia.

INJERTO HEMATOPOYÉTICO

El injerto leucocitario y plaquetar es más lento cuando se usa sangre de cordón frente a otras fuentes de progenitores. Así la mediana de injerto leucocitario, definido como el número de días necesario para alcanzar ≥ 0,5 x 10^9/l neutrófilos, varía entre 20 y 30 días según las series[5-8], sin claras diferencias entre donantes familiares y no emparentados[5]. La dosis celular infundida determina el injerto hematopoyético[3,4]. Gluckman y cols.[5]. reportaron que los pacientes que recibieron una dosis de CNT ≥ 3,7 x 10^7/kg tenían mayor probabilidad de injerto, siendo el mínimo deseable 2 x 10^7/kg. Posteriormente, Wagner y cols.[4] han demostrado que un umbral de dosis de células CD34+ ≥ 1,7 x 10^5/kg condiciona un injerto hematológico más rápido y seguro.

La disparidad HLA también influye en la incidencia de injerto[9]. Así se ha demostrado que el injerto hematopoyético en trasplantes de cordón con identidad antigénica donante-receptor 6/6, se produce en el 100% de casos; sin embargo, con 1-3 diferencias antigénicas la probabilidad de injerto disminuye al 70-80% de casos[10]. Sin embargo, el efecto negativo de la disparidad HLA en el pronóstico puede ser minimizado cuando se incrementa la dosis celular[11].

La enfermedad de base es otro factor determinante en el injerto hematológico. Los pacientes con enfermedades malignas tienen una mayor probabilidad de injerto que cuando el trasplante es en enfermedades no malignas, cuando la identidad HLA y la cantidad de células infundidas son comparables[11]. Probablemente la diferencia se deba a un sistema inmune más intacto debido a no haber recibido quimioterapia previa en patologías no malignas, con mayor riesgo de fallo de implante.

El uso de sangre de cordón también ha permitido el injerto con el uso de acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) en adultos[12,13], estando la mediana de injerto leucocitario entre 7 y 24 días. Independientemente del día de injerto, el 85-95% de los pacientes han alcanzado quimerismo completo del donante. En niños hay menos estudios usando AIR en el trasplante de cordón[14,15]. En un trabajo reciente[16] llevado a cabo en niños y adolescentes con enfermedades malignas y no malignas, el acondicionamiento de intensidad reducida se asoció a fallo de injerto en un 28% de casos, principalmente enfermedades hematológicas no malignas tales como hemoglobinopatías o hemofagocitosis.

En la actualidad hay distintas estrategias en fase de investigación para mejorar el injerto: 1. El uso de 2 unidades de cordón (doble TSC) parcialmente compatibles para aumentar la dosis celular total disponible. El doble TSC ha demostrado una recuperación hematológica más rápida y un injerto más consistente en el 90% de pacientes adultos[17,18]; 2. La coinfusión de progenitores de sangre periférica de donantes haploidénticos, sometida a depleción de linfocitos T, para alcanzar una recuperación hematológica rápida y transitoria hasta el prendimiento definitivo de la unidad de cordón[19]; 3. La expansión de sangre de cordón *ex vivo* se encuentra en ensayos en fase I y II y, aunque la tolerancia es buena, todavía no se han demostrado claros beneficios[20,21]; 4. Inyección de la unidad de cordón dentro de la médula ósea como una estrategia para reducir la pérdida de células hematopoyéticas que puedan quedar atrapadas en los tejidos cuando la infusión es por vía intravenosa[22]; 5. Otras estrategias incluyen la coinfusión de células accesorias tales como las células T reguladoras[23], células *natural killer* (NK) o células mesenquimales[24]. Parece que tales células pueden promover el injerto por inmunosupresión del huésped o por efecto de soporte en el estroma medular.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

La EICH y su tratamiento incrementan la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) y disminuye la supervivencia. La incidencia de EICH en el trasplante de cordón, tanto de donante familiar como no emparentado, es menor para el número de disparidades HLA, que en el trasplante de médula ósea o de sangre periférica[5,25]. Parece que la presencia de un mayor número de linfocitos T naive y de células capaces de suprimir la respuesta a lo inmune, como son las células T reguladoras, pueden influir en el menor desarrollo de EICH en el TSC.

En niños sometidos a TSC de donante familiar idéntico la incidencia de EICH agudo grados II-IV y crónico extenso es del 3-20% y del 6-14%, respectivamente[26,27]. En el caso de donante no emparentado, el desarrollo de EICH aguda y crónica aumenta al 20-50% y 5-30%, respectivamente[28,29]. Hasta ahora, la disparidad HLA o la dosis de linfocitos T infundidos no se ha relacionado con la incidencia o severidad de la EICH en niños trasplantados con sangre de cordón[3,4].

Sin embargo, en pacientes adultos la incidencia de EICH aguda grados II-IV y crónica extensa utilizando sangre de

cordón es mayor, oscilando entre 30-70 y 20-50%, respectivamente[6,7,8,30].

Hay que destacar la mejor respuesta al tratamiento de la EICH crónica extensa en el TSC respecto a otras fuentes de progenitores, asociando una menor MRT para dichos pacientes[31].

Un tema importante con el uso de doble TSC es la posibilidad de mayor EICH, tanto aguda como crónica. Los resultados preliminares del grupo de Minnesota que ha llevado a cabo más de 300 trasplantes con doble unidad de cordón, sugieren mayor incidencia de EICH aguda grado II, pero no de grados III-IV. La causa puede ser, no sólo la infusión de un mayor número de linfocitos T, sino que es más probable con el doble TSC que al menos una de las 2 unidades tenga 2 disparidades HLA (4/6 antígenos). Hasta ahora, el incremento del riesgo de EICH aguda grado II, no se ha asociado a un aumento de la MRT con el doble TSC. Además el uso del doble TSC se ha asociado con una menor incidencia de recaída, posiblemente por un mayor efecto injerto contra leucemia[32].

INFECCIONES

El trasplante de cordón tiene una incidencia de muerte por infecciones en torno al 30-40% según los datos de diferentes registros. Debido al lento injerto leucocitario y al retraso de la reconstitución inmune, con un fenotipo naive de los linfocitos T, se pensaba que el riesgo de infecciones era mucho mayor con la sangre de cordón que con otras fuentes. Sin embargo, las tasas de infección en trasplante de donante no emparentado son similares con la médula ósea y el cordón, y mayores cuando se utiliza depleción de linfocitos T[33]. Es posible que el injerto hematopoyético más lento se compense con una menor tasa de EICH con el TSC, lo que supone menor necesidad de tratamiento inmunosupresor y menos infecciones.

TRASPLANTE DE CORDÓN EN NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Leucemia aguda

La leucemia aguda es la indicación más frecuente de trasplante alogénico en pacientes pediátricos.

En los niños diagnosticados de leucemia sometidos a TSC, la MRT en el día +100 oscila entre el 20-40%, con una supervivencia libre de eventos (SLE) entre el 35-60%[28,29].

En pacientes pediátricos diagnosticados de leucemia mieloblástica aguda (LMA) la SLE a los 2 años es del 42%, siendo el principal factor pronóstico en el análisis multivariante el estatus de la enfermedad de base en el momento del trasplante[34]. En niños afectos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) los resultados del Eurocord muestran una SLE a los 2 años del 36% en pacientes en remisión completa y 15% en pacientes trasplantados en recaída[9]. Los resultados obtenidos son mejores cuando la celularidad nucleada infundida es mayor de $3x10^7$/kg[35].

Cuando se comparan los trasplantes de cordón utilizando donantes familiares o no emparentados no se encuentran diferencias entre la MRT, la recaída o la supervivencia global[28]. Rocha y cols.[36] analizaron los resultados del trasplante de cordón en relación al uso de médula ósea sin manipular y deplecionada de linfocitos T de donantes no emparentados. La MRT en el día +100 era mayor con el uso de cordón por un injerto hematopoyético más lento, pero la médula ósea sin manipular presentaba una incidencia de EICH mayor y cuando se usaba depleción T la recaída era mayor. Al final, la SLE era similar en los tres grupos, oscilando en torno al 40%.

Recientemente, el IBMTR[37] ha comparado los resultados en el trasplante de donante no emparentado utilizando cordón umbilical y médula ósea. La SLE en el TSC es similar con 1-2 diferencias antigénicas (33-45%) y mejor cuando es HLA-idéntico (60%), con respecto a la médula ósea (38%).

Los estudios en adultos con leucemia son más limitados. Dos estudios basados en registros han comparado los resultados con diferentes conclusiones. El registro americano (IBMTR)[8] muestra resultados inferiores con el uso de cordón respecto a médula ósea idéntica. Sin embargo, el *Eurocord*[7] no encuentra diferencias entre el uso de cordón o médula ósea como fuente de progenitores. Hay que considerar que se trata de estudios retrospectivos con diferentes indicaciones de trasplante, tiempo de realización y características de los pacientes.

Un estudio interesante[38] compara retrospectivamente los resultados del trasplante de cordón y el trasplante haploidéntico con depleción de linfocitos T en pacientes adultos. La incidencia de EICH agudo es menor en el trasplante haploidéntico, pero la MRT y la recaída son similares. Así, la SLE a los 2 años es similar en pacientes diagnosticados de LMA, pero parece ser mayor con el cordón en afectos de LLA.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

Aunque hay pocos casos reportados en esta patología, Rubinstein y cols. encontraron una menor SLE que oscilaba en torno al 20%[10].

Se ha postulado que la mayor incidencia de recaídas puede ser debida al menor número de linfocitos T (CD3+) presente en las unidades de cordón, con la importancia del efecto aloinmune de las células CD3+ en esta enfermedad.

Linfoma

La mayoría de pacientes diagnosticados de linfoma sometidos a trasplante de cordón han recibido previamente un trasplante autólogo, por lo que el acondicionamiento utilizado ha sido de intensidad reducida.

La SLE en adultos con linfoma sometidos a TSC en Minnesota es del 63%[39]. En niños, la incidencia de linfomas sometidos a trasplante de cordón de donante no emparentado es muy baja y sólo hay publicados casos clínicos aislados.

TRASPLANTE DE CORDÓN EN ENFERMEDADES NO MALIGNAS

Hemoglobinopatías

El uso del cordón como fuente de progenitores en patologías como la talasemia o la anemia de células falciformes ha mostrado altas tasas de injerto y supervivencia global[40-42]. Sin embargo, el elevado número de casos de fallo de injerto tardío sugiere que es necesario un régimen de acondicionamiento más inmunosupresor que permita un injerto sostenido a largo plazo y unas condiciones idóneas, como mayor celularidad infundida e identidad HLA[11,43].

Errores congénitos del metabolismo

Las enfermedades metabólicas que necesitan un trasplante lo antes posible debido a la rápida progresión de la enfermedad, tienen la sangre de cordón como una fuente válida de progenitores debido a su rápida disposición[44]. Así, los pacientes diagnosticados de síndrome de Hurler (mucopolisacaridosis tipo I) tienen muy buenos resultados cuando se utiliza el TSC en fase precoz de la enfermedad, con una supervivencia del 85%[45]. El trasplante mejora el desarrollo neurológico, pero algunas alteraciones somáticas (como las esqueléticas) se mantienen igual o con discreta mejoría. En los niños diagnosticados con enfermedad de Krabbe, la SLE es del 100% si están asintomáticos pero, cuando ya hay sintomatología neurológica, la mejoría es mínima y la SLE es del 43%[46]. El estudio del grupo *Cord Blood Transplantation* (COBLT) muestra una supervivencia al año del 72% en pacientes afectos de enfermedades lisosomales y de depósito sometidos a trasplante de cordón[47].

En pacientes afectos de adrenoleucodistrofia ligada a X, el grupo de Minnesota ha publicado 12 casos sometidos a TSC, con una supervivencia global del 66%. El factor pronóstico fundamental es el trasplante en fase precoz de la enfermedad, cuantificado por el *score* de Loes[48].

Inmunodeficiencias

El trasplante de cordón es muy útil en pacientes con inmunodeficiencias, con altas tasas de injerto hematopoyético, recuperación inmunológica y supervivencia que oscila en torno al 80%[49]. En niños afectos de síndrome de Wiskott-Aldrich los resultados también son buenos con una SLE similar al trasplante de médula ósea de donante no emparentado[50].

Aplasia medular

La experiencia con el uso del cordón umbilical en el trasplante alogénico en esta patología es escasa[51].

En la anemia de Fanconi, el registro Eurocord[52] ha revisado 93 casos sometidos a trasplante de cordón con una supervivencia global del 40%. Los principales factores pronósticos son el uso de fludarabina, la celularidad infundida y la serología a citomegalovirus.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CORDÓN UMBILICAL

Recientemente se ha publicado el caso de una niña diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda que presentó una recidiva precoz extramedular y fue tratada con quimioterapia de rescate (sistémica e intratecal) y un trasplante autólogo de sangre de cordón umbilical. La paciente está viva y en remisión completa a los 20 meses del trasplante[53].

También se ha reportado un caso de un niño afecto de aplasia medular que se ha curado con un trasplante utilizando cordón umbilical autólogo, previamente criopreservado por sus padres[54].

Estos casos abren un campo nuevo para el uso del cordón umbilical en el trasplante autólogo de distintas patologías malignas y no malignas.

CONCLUSIONES

La sangre de cordón umbilical se ha consolidado como una fuente alternativa para el trasplante hematopoyético alogénico en pacientes pediátricos[55].

La limitación de la dosis infundida se puede ver superada por metodologías tales como el doble trasplante de cordón, la coinfusión de células haploidénticas, la expansión *ex vivo*, la inyección intraósea de la sangre de cordón o el uso de células T reguladoras y/o mesenquimales.

Otro campo a explorar es el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida en determinadas patologías, más inmunosupresores pero menos tóxicos, que permitan alcanzar un injerto hematopoyético estable a largo plazo.

Desde la incorporación del cordón umbilical en la práctica clínica, con un aumento de demanda del mismo, se están incrementando los requerimientos para su adecuado procesamiento, congelación y almacenaje sólo de las unidades con apropiado número de células (80×10^7). Asimismo, están surgiendo los bancos privados para almacenar cordón umbilical para su uso futuro, ya sea en el campo del trasplante hematopoyético alogénico o autólogo como se ha publicado recientemente. Otros potenciales usos del cordón son la terapia génica en inmunodeficiencias primarias y enfermedades metabólicas o como tratamiento regenerativo en tejidos dañados no hematopoyéticos (miocardio, sistema nervioso,…).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach Ad, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. N Engl J Med 1989; 321: 1174-8.
2. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. N Engl J Med 1998; 339: 1565-77.
3. Gluckman E, Rocha V, Arcese W, et al. Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. Exp Hematol 2004; 32: 397-407.
4. Wagner JE, Barrer JN, Defor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34+ cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. Blood 2002; 100: 1611-8.
5. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A, et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. N Engl J Med 1997; 337: 373-81.
6. Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, et al. Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. Blood 2001; 98: 2332-8.
7. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leucemia. N Engl J Med 2004; 351: 2276-85.
8. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes alter transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. N Engl J Med 2004; 351: 2265-75.
9. Gluckman E y Rocha V. Cord blood transplantation for children with acute leukemia: a Eurocord registry analysis. Blood Cells, Mol and Dis 2004; 33: 271-3.
10. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, y cols. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. N Engl J Med 1998; 339: 1565-77.
11. Gluckman E. Cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 808-12.
12. Barrer JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Rapad and complete donor chimerism in adults recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation alter reduced-intensity conditioning. Blood 2003; 102: 1915-9.
13. Brunstein CG, Barrer JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation alter nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. Blood 2007; 110: 3064-70.
14. Jacobsohn DA, Duerst R, Tse W, et al. Reduced intensity haematopoietic stem-cell transplantation for treatment of nonmalignant diseases in children. Lancet 2004; 364: 156-62.
15. Del Toro G, Satwani P, Harrison L, et al. A pilot study of reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation from unrelated cord blood and matched family donors in children and adolescent recipients. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 613-22.
16. Bradley MB, Satwani P, Baldinger L, et al. Reduced intensity allogeneic umbilical cord blood transplantation in children and adolescent recipients with malignant and non-malignant diseases. Bone Marrow Transplant 2007; 40: 621-31.
17. Barrer JN, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. Blood 2005; 105: 1343-47.
18. Majhail NS, Brunstein CG, Wagner JE. Double umbilical cord blood transplantation. Curr Opin Immunol 2006; 18: 571-5.
19. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. Exp Hematol 2003; 31: 535-44.
20. Kogler G, Nurnberger W, Fischer J, et al. Simultaneous cord blood transplantation of ex vivo expanded together with non-expanded cells for high risk leukemia. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 397-403.
21. Jaroscak J, Goltry K, Smith A, et al. Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expended UCB cells: results of a phase I trial using the Aastrom Replicell System. Blood 2003; 101: 5061-7.
22. Wang J, Kimura T, Asada R, et al. SCID-repopulating cell activity of human cord blood-derived CD34+ cells assured by intra-bone marrow injection. Blood 2003; 101: 2924-31.
23. Taylor PA, Lees CJ y Blazar BR. The infusion of ex vivo activated and expanded CD4(+) CD25(+) immune regulatory cells inhibits graft-versus-host disease lethality. Blood 2002; 99: 3493-9.
24. MacMillan ML, Ramsay NKC, Atkinson K, et al. Ex-vivo culture-expanded parental haploidentical mesenchymal stem cells to promote engraftment in recipients of unrelated donor umbilical cord blood: results of a phase I-II clinical trial. Blood 2002; 100, 836a.
25. Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute grafo-versus-host disease. Blood 1996; 88: 795-802.
26. Wagner JE, Kernan NA, Steinbuch M, et al. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant diseases. Lancet 1995; 346: 214-9.
27. Rocha V, Wagner JR, Sobocinski KA, et al. Grafo-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and Internacional Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. N Engl J Med 2000; 342: 1846-54.
28. Locatelli F, Rocha V, Chastang C, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leucemia. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. Blood 1999; 93: 3662-71.
29. Jacobsohn DA, Hewlet B, Ranalli M, et al. Outcomes of unrelated cord blood transplants and allogeneic-related hematopoietic stem cell transplants in children with high-risk acute lymphocytic leucemia. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 901-7.
30. Cornetta K, Laughlin M, Carter S, et al. Umbilical cord blood transplantation in adults: results of the prospective cord

blood transplantation (COBLT). Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 149-60.

31. Arora M, Nagaraj S, Wagner JE, et al.Chronic graft versus host disease following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: higher response rate in recipients of unrelated donor umbilical cord blood. Blood 2005; 106: 516a.
32. Brunstein CG, Setubal DC, Wagner JE. Expanding the role of umbilical cord blood transplantation. Br J Hematol 2007; 137: 20-35.
33. Van Burik JA y Brunstein CG. Infectious complications following unrelated cord blood transplantation. Vox Sang 2007; 92: 289-6.
34. Michel G, Rocha V, Chevret S, et al. Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leucemia: a Eurocord Group analysis. Blood 2003; 102: 4290-97.
35. Sawczyn KK, Quiñonez R, Malcolm J, et al. Cord blood transplant in childhood ALL. Ped Blood Cancer 2005; 45: 964-70.
36. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leucemia. Blood 2001; 97: 2962-71.
37. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leucemia: a comparison study. Lancet 2007; 369: 1947-54.
38. Rocha V, Aversa F, Labopin M, et al. Outcomes of unrelated cord blood and haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leucemia. Blood 2005; 106: 92a.
39. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Umbilical cord blood (UCB) transplantation alter nonmyeloablative (NMA) conditioning for advanced follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leucemia: low transplant-related mortality and high progresion-free survival. Blood 2005; 106: 813a.
40. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with talasemia and sickle cell disease. Blood 2003; 101: 2137-43.
41. Adamkiewicz TV, Haight A, Mazur MA, et al. Unrelated cord blood transplantation in children with sickle cell disease: US centres experience. Blood 2005; 106: 2044a.
42. Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, et al. Rapid and complete donor chimerism after unrelated mismatched cord blood transplantation in 5 children with beta-thalassemia major. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 349-353.
43. Locatelli F. Reduced-intensity regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hemoglobinopathies. Hematology 2006: 398-401.
44. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. Springer Sem in Immunopath 2004; 26: 119-132.
45. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's sindrome. N Engl J Med 2004; 350: 1960-1969.
46. Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. N Engl J Med 2005; 352: 2069-2081.
47. Martin PL, Carter SL, Kernan NA, et al. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 184-94.
48. Beam D, Poe MD, Provenzale JM, et al. Outcomes of unrelated umbilical cord blood transplantation for X-linked adrenoleukodystrophy. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13: 665-74.
49. Knutsen AP y Wall DA. Umbilical cord blood transplantation in severe T-cell immunodeficiency disorders: two-year experience. J Clin Immunol 2000; 20: 466-76.
50. Kobayashi R, Ariga T, Nonoyama S, et al. Outcome in patients with Wiskott-Aldrich syndrome following stem cell transplantation: an analysis of 57 patients in Japan. Br J Hematol 2006; 135: 362-6.
51. Shaw PH, Aut. PR, Olszewski M, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation using unrelated cord-blood versus matched sibling marrow in pediatric bone marrow failure syndrome: one center's experience. Pediatr Transplant 1999; 3: 315-21.
52. Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, et al. Results of unrelated cord blood transplant in Fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13: 1073-82.
53. Hayani A, Lampeter E, Viswanatha D, et al. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. Pediatrics 2007; 119: 296-300.
54. Fruchtman SM, Hurlet A, Dracker R, et al. The successful treatment of severe aplastic anemia with autologous cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2004; 10: 741-2.
55. Benito AI, Díaz MA, González-Vicent M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical results. Bone Marrow Transplant 2004; 1-16.

Mucopolisacaridosis tipo IV-B. A propósito de un caso

R.A. Téllez Góngora[1], M. Rondón Piña[2], S. Mustelier Nicolarde[2], E. Vázquez Velázquez[2], A.E. Aleaga Ramírez[2], J.A. Lopechávez[3]

**Hospital Pediátrico Docente "Hermanos Cordové", Unidad de Cuidados Intensivos. **Hospital Pediátrico Docente "Hermanos Cordové", Servicio de Neumología, ***Licenciado en Enfermería. Hospital Materno-infantil Docente "Fe del Valle". Manzanillo, Granma. Cuba*

RESUMEN

Debido a la deficiencia de las enzimas encargadas de hidrolizar los glicosaminoglicanos intralisosomales se producen las mucopolisacaridosis como errores innatos del metabolismo. Se presenta el caso de un varón de 8 años de edad que fuera hospitalizado por bronconeumonía a germen desconocido –de la comunidad– en estado grave, que exhibía rasgos fenotípicos evocadores del síndrome de Morquio: patrón dismórfico facial, baja talla, máculas hipocrómicas diseminadas por toda la economía y hábito esquelético típico. Diagnóstico que se confirmó bioquímicamente por la ausencia de la enzima β-galactosidasa. Se exponen puntos de vista respecto al particular y se contrasta con la literatura sobre la entidad.

Palabras clave: Mucopoliscaridosis; Síndrome de Morquio; Enfermedades hereditarias; Niños.

ABSTRACT

Owig to the deficiency of enzymes responsible of intralysosomal hydrolysis of glycosaminoglycans are produced the mucopolysaccharidosis as inherited metabolic disorders. We repot the case of 8 years old male, who was hospitalized by severe community-acquired bronchopneumonia caused by unknown germ and shown phenotypical pattern of Morquio syndrome: dysmorphic facial pattern, hypochromic spots throughout the economy, short stature and typical skeletal habitus. The diagnose was biochemicaly confirmed by lack of β-galactosidase enzyme. Points of view regarding to the illness are commented taking into account the literature.

Correspondencia: R.A. Téllez Góngora. Libertad, 22. Campechuela, Granma 87600. Cuba
e-mail: pedrichard@gmail.com
Recibido: Agosto 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(6):497-499

Key words: Mucopolysaccharidosis; Morquio syndrome; Inherited diseases; Children.

INTRODUCCIÓN

Como errores innatos del metabolismo son catalogadas las mucopolisacaridosis (MPS) ya que en ellas existe un acúmulo progresivo de glicosaminoglicanos intralisosomales secundario a la deficiencia en las enzimas encargadas de hidrolizar dichas macromoléculas a este nivel[1].

Basado en los 13 defectos enzimáticos específicos, se clasifican actualmente en siete grupos; la número IV es conocida como síndrome de Morquio. Fue descrita -a la vez-, en 1929 por el pediatra Morquio en Uruguay y el radiólogo Brailsford en Inglaterra[2,3].

Su patrón hereditario es autosómico recesivo, afectando por igual a ambos sexos; con una incidencia de 1 en 200.000 nacidos vivos[4].

En la MPS IV-A el defecto genético ha sido identificado en el cromosoma 16q243 y en la MPS IV-B en el 3p213. Conllevando esto a la afectación de las enzimas N-acetil galactosamina-6-sulfato sulfatasa (NA6GS) y β-galactosidasa respectivamente, y al consecuente aumento multisistémico del queratán sulfato[5].

Debido a la escasa frecuencia con que se atienden en este medio este tipo de enfermos se decide presentar el caso de un niño de 8 años con síndrome de Morquio IV-B. Se contrasta con la literatura actual y se advierte sobre la importancia de un diagnóstico más temprano en aras de mejorar su calidad de vida a pesar de la estrechez de posibilidades terapéuticas existentes universalmente para ellos.

CASO CLÍNICO

Varón de la raza negra de 8 años de edad, producto de embarazo y parto fisiológicos, a las 38 semanas. Pesó al nacer 2.700 g. La madre tenía 26 y el padre 30 años, respectivamente, al nacimiento. No eran consanguíneos y ambos procedentes de una provincia suroriental de Cuba. Como

antecedentes mórbidos personales infecciones respiratorias repetitivas que nunca antes habían requerido hospitalización.

Ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por bronconeumonía presuntamente bacteriana de la comunidad en insuficiencia respiratoria tipo I, que respondió favorablemente a la terapéutica con Trifamox, oxigenoterapia y fluidoterapia endovenosa. Al quinto día se trasladó al servicio de neumología pediátrica para completar ciclo de antibiótico, además de definir el tipo de MPS que sufría dado su expresivo fenotipo evocador de estas entidades:

- Retardo pondoestatural severo: peso, 12 kg; talla, 90 cm; para una valoración nutricional, según tablas nacionales[6]: peso/talla entre 3 y 10 percentil; peso/edad, por debajo del 3 percentil y talla/edad, también por debajo del 3 percentil.
- Máculas hipocrómicas diseminadas por toda la economía.
- Macrocráneo frontal prominente.
- Hipertelorismo, puente nasal deprimido.
- Retraso del desarrollo dentario.
- Hipotrofia muscular.
- Hernia umbilical.
- Articulaciones de las rodillas y codos grandes con muñecas anchas.
- Pies planos.
- Cifosis dorsal.
- Fondo de ojos normal.

En el mapa óseo practicado se pudo evidenciar una edad ósea retrasada, en correspondencia con un niño de 2 años. En el tórax, clavículas con diáfisis y extremos engrosados, costillas con extremos anteriores engrosados. Huesos largos, donde extremidades superiores e inferiores mostraban una cortical fina que contrastaba con la medular ancha, metacarpianos anchos, columna vertebral con apófisis espinosas dirigidas hacia abajo y pelvis ósea valga bilateralmente. En el cráneo había un engrosamiento de la calota.

Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral arrojaron una hipoacusia severa. En los estudios metabólicos se encontró deficiencia de la enzima β-galactosidasa. Resultaron normales los estudios ultrasonográficos de abdomen y corazón; así como, el electrocardiograma y el electroencefalograma.

DISCUSIÓN

El síndrome de Morquio es el primero dentro de un largo grupo de displasias espondiloepifisarias donde los cambios esqueléticos y las alteraciones en el crecimiento son mucho más manifiestas[7,8]. Por lo que, en este caso, la sospecha diagnóstica de una enfermedad del metabolismo se tuvo desde el ingreso mismo por la yuxtaposición de facies tosca, retraso del desarrollo pondoestatural y alteraciones musculoesqueléticas evidentes como las de columna vertebral, tórax y huesos largos.

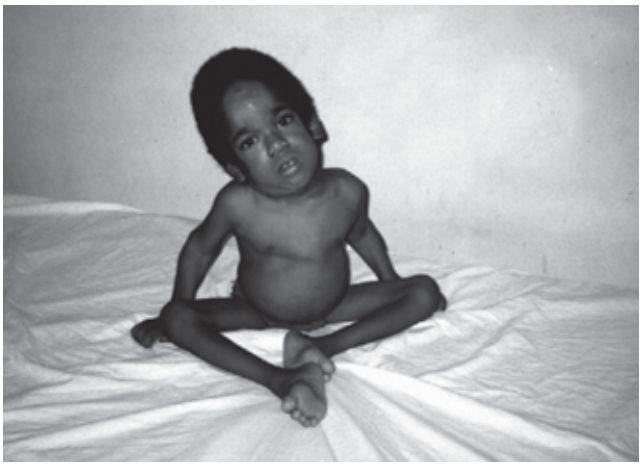

FIGURA 1.

Estos mismos elementos de la caja torácica atenúan los mecanismos defensivos del aparato respiratorio debido a la rigidez y a la disminución de la capacidad funcional respiratoria. Existe además afectación de la inmunidad celular por atrofia generalizada del tejido linfoide secundaria al estado nutricional deficitario que lo embarga[9]. Todo esto favorece la recurrencia de las infecciones respiratorias y la gravedad del proceso bronconeumónico por el que fue admitido.

El anormal depósito multisistémico de queratán sulfato es el responsable directo de la expresión clínica de la MPS IV[10,11]. Un signo característico de ella es la opacificación corneal, que aún no se aprecia en este caso, quizá por el tiempo de evolución del mismo.

El aspecto del rostro es típico, como se muestra en la figura 1; exhibe hipoplasia de la parte media de la cara con depresión del puente nasal y prominencia de la mandíbula que dan a estos pacientes aspecto de una sonrisa permanente. Existe disarmonía entre la edad biológica y, cronológica[7,8]. El tórax está aumentado y en él resaltan las costillas; mientras que en la espalda aparece una giba (Fig. 2) que, al igual que otros signos, se hacen más notorios con el decurso del tiempo, llevando a complicaciones por afectación de la médula espinal o la cola de caballo por un compromiso del canal vertebral, requiriendo tratamiento quirúrgico descompresivo y correctivo[12].

El sídrome de Morquio es muy variable en su presentación clínica[13]. La inteligencia, por ejemplo, suele ser normal; sin embargo, en este paciente se corroboró retraso mental. También es destacable el grave trastorno de audición de origen sensitivo que sufre, según potenciales evocados, aunque sea de origen mixto la mayoría de las veces[4,7,8].

FIGURA 2.

La certeza diagnóstica se obtuvo a través de los estudios bioquímicos que demostraron deficiencia de la enzima β–galactosidasa, calificándolo por tanto como una mucopolisacaridosis tipo IV-B.

Los afectados pueden fallecer en la tercera o cuarta década de la vida producto del cor pulmonale generado por progresión deformativa del tórax y la columna vertebral fundamentalmente[1], además del progresivo deterioro de la función ventricular izquierda producto de la lesión mitroaórtica por depósito[11].

Aunque el pronóstico de estos niños no mejora apenas con la precocidad del diagnóstico por no existir aún terapéuticas específicas y solo a nivel experimental se ensayen terapias celulares, génicas y de inhibición de las síntesis de sustratos depositados[14]; hay que mantenerles un control continuado para actuar oportunamente ante las múltiples complicaciones propias de la evolución de la enfermedad. Sigue siendo el asesoramiento genético de sus familias la piedra angular para prevenir el surgimiento de nuevos casos[15].

BIBLIOGRAFÍA

1. Mabes P. Las mucopolisacaridosis. Rev Chil Nutr 2004; 31 (1): 8-16.
2. Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. Bull Soc Pediatr Paris 1929: 27: 145-52.
3. Brailsford JF. Chondro-osteo-dystrophy: roentgenographic and clinical features of child with dislocation of vertebrae. Am Surg 1929; 7: 404-10.
4. Braverman N, Hoover-Fong J. Mucopolysaccharidosis Type IV. http://www.emedicine.com/ped/topic1477.htm, 2003.
5. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. Biochim Biophys Acta 1995; 1270: 103-36.
6. Amador García M. Trastornos del estado de desnutrición. En: Amador García M, Canetti Fernández S, Cubas Selva M. Padiatría. La Habana: Pueblo y Educación; 1996. p. 88-143.
7. Borrajo E, García-Marcos L. Mucopolisacaridosis, glicoproteinosis y mucolipidosis. En: Cruz M. Tratado de Pediatría. 6ed. Barcelona: ESPAXS; 1989: 683-92.
8. Chudley AE, Chakravorty C. Genetic landmarks through philately: Luís Morquio 1867-1935. Clin Genet 2002; 62: 438-39.
9. Keusch GT. Malnutrition and the thymus gland. En: Cunningham-Rundlles S. Nutrient modulation of the immune response. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 283-99.
10. Wippermann, CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Behnke I, Jungst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. Eur J Ped 1995; 154: 98-101.
11. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. Acta Paediatr 2002; 91: 799-804.
12. Dalvie S, Skinner J, Vellodi A, Noorden MH. Mobile thoracolumbar gibbus in Morquio type A: Cause of paraparesis and its management. J Pediatr Orthop B 2001;10: 328-30.
13. Tylky-Szymanska A, Czartoryska B, Bunge S, Van Diggelen OP, Kleijer WJ, Poorthuis BJ, et al. Clinical, biochemical and molecular findings in a two-generation Morquio A family. Clin Genet 1998; 53: 369-74.
14. Schiffmann R and Brady RO. New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases. Drugs 2002; 62: 733-42. [Medline]
15. Galjaard H. Role of genetics in health care. Acta Paediatr 1994; 83 (Supl.): 394.

Flutter auricular de presentación fetal: aportación de dos casos

M.R. Pérez-Piaya Moreno, M. García San Miguel Rodríguez de Alarcón, M.T. García de Álvaro, J. Almendral Galeote, M.Cazzaniga Bullón

Hospital Madrid-Montepríncipe. Boadilla del Monte. Madrid

RESUMEN

El *flutter* auricular (AA) es una arritmia poco común en la infancia. Aun así, si es diagnosticada en la época fetal o neonatal, debe conducir a una rápida actuación terapéutica dada su potencial morbilidad y mortalidad. La prevalencia de arritmias malignas en el feto es muy baja (aproximadamente 1/5.000 gestaciones) y, entre las taquiarritmias, el *flutter* auricular representa el 25-30% de éstas.

La morbimortalidad causada por esta entidad no es despreciable. El hidrops a causa de la insuficiencia cardíaca y, como consecuencia, el daño neurológico no es infrecuente. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo es bueno dado que casi ningún paciente presenta recurrencias.

Aportamos dos casos acontecidos en dos hospitales de nuestra red entre noviembre de 1998 y julio de 2005. En ambos, una rápida actuación obstétrica, pediátrica y cardiológica, lograron una total recuperación. La cardioversión eléctrica fue exitosa en los dos, no se produjeron complicaciones y ninguno sufrió recurrencias.

Palabras clave: Flutter auricular; Fetal; Neonatal; Taquiarritmias.

ABSTRACT

Atrial flutter (AA) is an uncommon arrhythmia in childhood. Even so, if it is diagnosed in foetal or neonatal age, it forces to a rapid therapeutic action because its potential morbidity and mortality. The prevalence of malignant arrhythmias in foetuses is very small –aprox. 1/5.000 gestations–, and among tachyarrhythmias the atrial flutter represents 25-30%[1-3].

Correspondencia: Mª Rosa Pérez-Piaya Moreno. Avda. Montepríncipe 25, Dpto. Pediatría. 28660 Boadilla del Monte, Madrid.
email: mrperezpiaya@eresmas.com.
Recibido: Agosto 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(6):500-503

The morbidity/mortality that is caused by this entity in perinatal age is not worthless. Hydrops from intrauterine cardiac failure secondary to arrhythmia and, as a result of that, the neurological damage is not unusual. However there is a good long-term prognosis because hardly anyone patients has recurrences of this arrhythmia.

The reason of this report is to contribute with two cases, detected between November of 1998 and July of 2005 in two maternity-paediatrics hospitals. In both, a rapid obstetrician, paediatrician and cardiologist actuation achieved a total and lasting recuperation. Electrocardioversion was successful in two newborn; there were not complications and they had not recurrences.

Key words: Atrial flutter; Foetal; Neonatal; Tachyarrhythmia.

INTRODUCCIÓN

El *flutter* auricular, o su acepción en español, aleteo auricular es una taquiarritmia infrecuente en la edad pediátrica. Aun así, su presencia en el feto o recién nacido obliga a una actuación terapéutica rápida, en razón de su potencial morbimortalidad. Se entiende que la reentrada auricular, sin reentrada auriculoventricular (AV), aunque pudiera acompañarla de forma excepcional, es el mecanismo electrofisiológico fundamental. Se caracteriza por una frecuencia auricular regular, entre 400 y 550 latidos/min y un bloqueo AV variable, que proporciona una frecuencia ventricular menor pero que suele exceder los 200 lpm. La prevalencia de arritmias malignas en el feto es baja, aproximadamente, se dan en 1/5.000 embarazos. De entre los casos de taquiarritmias fetales, el *flutter* auricular representa un 25-30%[1-3].

El *flutter* auricular en el feto y neonato, es una arritmia severa, por su morbilidad y mortalidad: el 37%[3] de los fetos desarrollan hidrops a resultas de la insuficiencia cardiaca, y como consecuencia, pueden sufrir daño neurológico y, en cuanto a la mortalidad está en torno al 8%[3]. Su

pronóstico a largo plazo, no obstante, resulta excelente, dada la casi nula tasa de reincidencia que presenta, una vez superada la crisis en estas épocas de la vida.

La identificación de éste, como de otros trastornos del ritmo, en el feto, se hace, fundamentalmente, por ecocardiografía, aplicando el modo M para determinar el movimiento de la pared de aurículas y ventrículos, así como de las válvulas AV. El modo bidimensional proporciona información sobre la estructura del corazón, la posible existencia de *hidrops*, y datos en tiempo real de ritmo y función. Por último, el doppler en cavas, válvulas AV y grandes vasos facilita detalles hemodinámicos de interés para el especialista. Menos extendido está el uso de la electrocardiografía fetal y de la magnetocardiografía, si bien resultan prometedores[5].

Con el presente informe, además de aportar dos casos de esta infrecuente patología perinatal, pretendemos suscitar el estudio sobre el tratamiento a corto y largo plazos, dada la diversidad de actuaciones que a nivel obstétrico y cardiológico se han propuesto.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Feto de sexo femenino, fruto de embarazo controlado de curso normal, de 40 semanas de edad gestacional, estudiado en la Unidad de Cardiología Pediátrica tras ser diagnosticado 48 horas antes, por el obstetra, de taquiarritmia. Valorado el caso, mediante ecocardiografía 2D-Doppler–color, se apunta, como diagnóstico más probable, el *flutter* auricular con conducción 2:1, sin signos de descompensación hemodinámica y sin cardiopatía estructural. Se plantea cesárea electiva ya que no se conoce de cierto la antigüedad del trastorno, pero sabiéndose que, al menos, es de 2 días. El Apgar es de 9/10 y el peso, de 3.100 g. Se constata inmediatamente la taquiarritmia de, al menos, 200 lpm y pasa a UCI-neonatal para tratamiento. Se monitoriza frecuencia cardiaca, Sat. O_2, tensión arterial y frecuencia respiratoria, estando, la primera, en torno a 200-230 lpm, y conservando el resto de parámetros en límites normales. A la exploración, el paciente presenta buen aspecto general, está vital, con reflejos propios del recién nacido, sin edemas ni hepatomegalia y tiene una buena perfusión periférica. Tras constatar el *flutter* auricular con conducción variable 2-3:1 (Fig. 1), se decide como primera opción terapéutica la cardioversión eléctrica. Precisa tres intentos, con 1 jul/k, 2 j/k y 3 j/k, hasta lograr revertir el cuadro, quedando la paciente con ritmo sinusal, a 150 lpm. A continuación se realiza ecocardiografía 2D-Doppler-color, objetivándose foramen oval amplio, con membrana oval hipermóvil. Finalmente, se prescribe tratamiento a largo plazo con digoxina. No ha habido recurrencias ni ninguna otra sintomatología cardiaca en los 49 meses de vida que tiene ahora, si bien, finalmente esta diagnosticada de genuina comunicación interatrial tipo *Ostium Secundum*.

FIGURA 1. Caso 1: ECG a 50 mm/seg para observar ondas de *flutter* con conducción 2-3:1.

Caso 2

Feto de sexo femenino, de 39 semanas, producto de gestación normal, en la que se detecta, en control rutinario de ecografía fetal, taquiarritmia sin signos de deterioro hemodinámico. Se decide la finalización del embarazo mediante cesárea, al ignorarse el tiempo que llevaba el trastorno y dada la madurez fetal. El test de Apgar es de 9/10 y el peso de 3.170 g. Se traslada la niña a UCIN para su monitorización y tratamiento. La exploración al ingreso es la de una recién nacida con buen estado general, rosada, bien prefundida, vital y reactiva. No había signos de insuficiencia cardíaca y, en el ECG mostraba una arritmia, con frecuencia ventricular de 260 lpm y sin datos claros del tipo de actividad auricular (Fig. 2). Por vía venosa umbilical se infunde una dosis de ATP, poniéndose, entonces, en evidencia, la presencia de ondas *flutter*. Entonces se decide cardioversión eléctrica con 10 julios, siendo suficiente para lograr ritmo sinusal a 155 lpm (Fig. 3). En cuanto a la ecocardiografía 2D-Doppler-color, muestra foramen oval amplio con membrana oval seudoenurismática redundante. Se indica tratamiento con digoxina y, hasta el momento actual, que tiene 25 meses de vida, no ha reincidido en su trastorno del ritmo.

COMENTARIO

La detección de una arritmia severa en el feto debe ser objeto de cuidadosa evaluación por las posibles consecuencias de la misma pero, también, en caso de una edad gestacional temprana, por las que acarrea la prematuridad en caso de decidir acabar el embarazo. En estos casos merece la pena intentar tratamiento antiarrítmico a través de la madre antes que precipitar el nacimiento.

El aleteo atrial condiciona una respuesta ventricular dependiente de la conducción atrioventricular, que puede ir de 1:1 a 3:1, por lo que la frecuencia cardiaca puede oscilar entre 200 y > 400 lpm. En general, la descompensación hemodinámica, manifestada por un hidrops, suele darse con

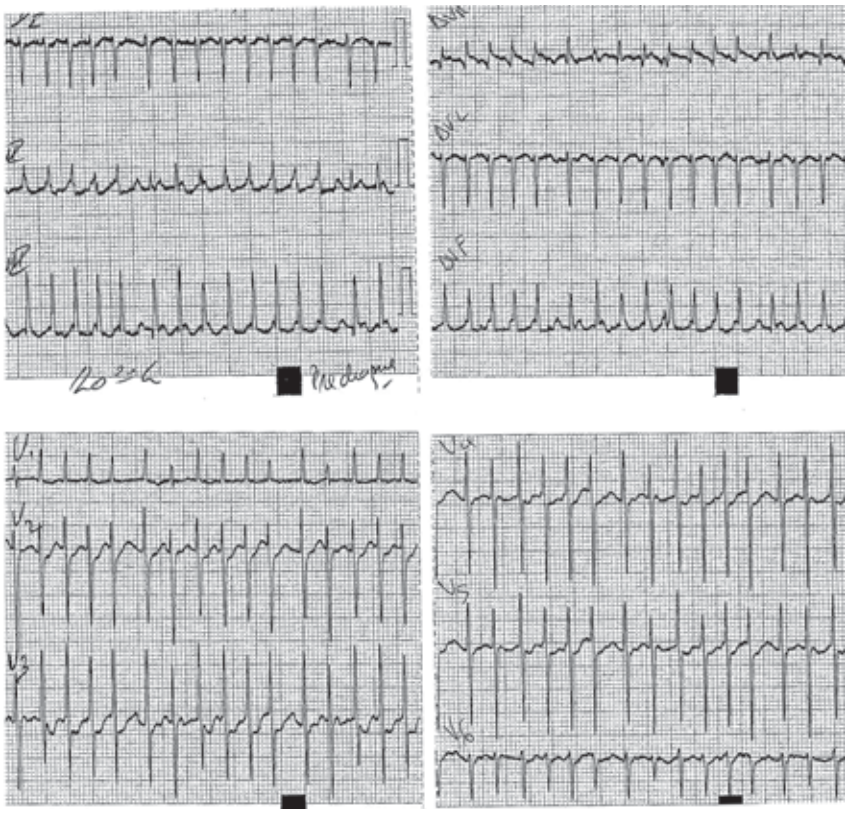

FIGURA 2. Caso 2. Taquiarritmia con QRS estrecho y actividad auricular difícil de definir. Registro previo a administración de ATP y a la posterior cardioversión eléctrica.

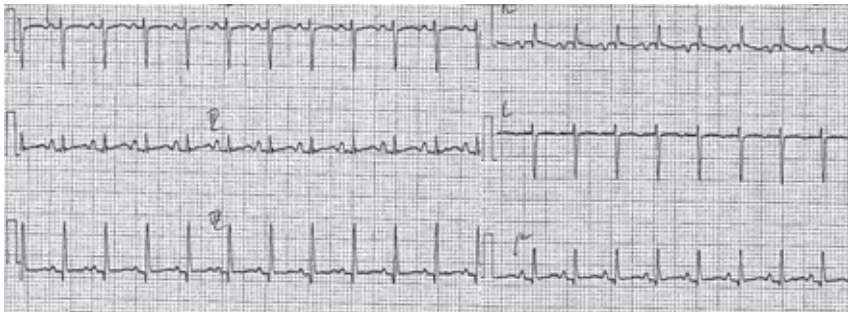

FIGURA 3. Caso 2. Ritmo sinusal tras la cardioversión eléctrica.

conducciones 1:1[6]. No obstante, si existe una disfunción diastólica, incluso con frecuencias cardiacas menores de 210 lpm, puede producirse esta condición. En taquiarritmias fetales un flujo reverso en una vena sistémica >30% es indicativo de esta complicación, si bien éste no es un hallazgo universal en el caso del *flutter* auricular[2].

La morbilidad del *flutter* auricular cuando se presenta con descompensación hemodinámica, en la etapa fetal ha sido bien analizada por Oudijik y cols. Los autores alertan sobre 11 niños entre 6 meses y 12 años, afectos en período prenatal de taquiarritmia con *hidrops*, 5 de los cuales mostraron lesiones neurológicas con traducción clínica[4].

Por tanto, una vez diagnosticada la arritmia auricular y establecida la frecuencia ventricular, si el feto no manifiesta signos de insuficiencia cardiaca o si, manifestándolos, es un pretérmino de riesgo, suele intentarse la cardioversión farmacológica y, en general casi todos los grupos emplean, en primer lugar, la digoxina. La tasa de supresión del *flutter* está en torno sólo del 50%[2,6], siendo la media de tiempo para lograrlo de 14 días[7]. No obstante, el efecto ionotropo positivo y cronotrópico negativo aconsejan su empleo[6]. El fracaso de esta terapia lleva al cambio de droga o la combinación de varias de ellas. La elección depende, sobre todo, de la experiencia del centro. Así, hay grupos que asocian a la digoxina, el verapamil, o cambian a flecainida[7], otros emplean en mono o politerapia, sotalol[1,8] u optan por la amiodarona en casos refractarios[9].

En los casos que nos ocupan se optó por una cesárea de urgencia para, después, aplicar tratamiento al recién nacido. En una reflexión autocrítica puede cuestionarse la medida obstétrica dado que una inducción y parto vaginal en un feto sin descompensación hemodinámica resultan seguros[2].

De cualquier forma, la terminación de la gestación, tratándose de fetos maduros, nos pareció la mejor opción en cuanto que facilitaba el ulterior tratamiento del paciente.

En neonatos en fallo cardiaco, con bajo gasto, se opta por la cardioversión eléctrica. En el resto de los casos, una vez más, se elige la digoxina, que consigue la reversión a ritmo sinusal en alrededor de un tercio de los casos. Otras alternativas terapéuticas vuelven a situarse dentro de la clase Ic o III, en general con buena respuesta. Nosotros empleamos el choque eléctrico en ambos casos, a pesar del buen estado general de las pacientes: nos parece un método terapéutico seguro y eficaz y que consigue una reversión a ritmo sinusal más rápidamente.

El tratamiento antiarrítmico preventivo de recurrencias resulta innecesario dada la comprobación, por todos los grupos, de que éstas no se producen[1,2,10]. No obstante, en nuestras pacientes existía una membrana oval redundante e hipermóvil y, dado que están descritas arritmias auriculares hasta en un 16%[2] de los casos de aneurismas del septo atrial, hallazgo muy similar al nuestro, se decidió instaurar tratamiento con digoxina durante un período de 6 meses a un año.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lisowxki LA,Verheijen PM, Benatar AA, Soyeur DJ, Stoutenbeek P, Breener JI, et al. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. J Am Coll Cardiol 2000; 35 (3): 771-7.
2. Strasburger JF. Fetal Arrhythmias. Progress un Pediatric Cardiology 2000; 11: 1-17.
3. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. Heart 2003; 89: 913-7.
4. Oudijk MA, Gooskens RH, Stoutenbeek P, De Vries LS, Visser GH, Meijboom EJ. Neurological outcome of children who where treated for fetal tachycardia complicated by hidrops. Ultrasound Obst Gynecol 2004; 24 (2); 154-9.
5. Hosono T, Konagawa T, Chiba Y, Kandori A, Truskada K. The coincidence of fetal magnetocardiography and direct electrocardiography in a case of fetal atrial flutter due to intracardiac tumor. Fetal Diagn Ther 2002; 17 (6): 331-3.
6. Jaeggi E, Fouron JC, Drblic SP. Fetal atrial flutter: diagnosis, clinical features, treatment and outcome. J Pediatr 1998; 132 (2): 335-9.
7. Simpson JM, Sharland GK. Fetal Tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. Heart 1998; 79: 576-51.
8. Oudjik MA, Ruskamp JM, Ververs FF, Ambatchtsheer EB, Stoutenbeek P, Visser GH, et al. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Am Coll Cardiol 2003; 42 (4): 765-70.
9. Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, Gotteiner NL, Deal BJ, McGregor SN, et al. Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. Circulation 2004; 109 (3): 375-9.
10. Peng CC, Chen, MR, Hou CJ, Hung HY, Kao HA, Hsu CH, et.al. Atrial Flutter in the neonate and early infancy. Jpn Heart J 1998; 39 (3): 287-95.

Anemia de Blackfan-Diamond. Presentación de un caso y revisión de la literatura

K. Badillo Navarro, M. Maldonado Regalado

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

RESUMEN

La aplasia congénita de la serie roja es una rara causa de anemia hipoplásica congénita, generalmente secundaria a una mutación esporádica. Por su amplio espectro de presentación puede ser de difícil diagnóstico, aunque está descrito un fenotipo característico. La corticoterapia produce la remisión completa en un gran porcentaje de estos pacientes. La ausencia de respuesta a ésta plantea la realización de un trasplante alogénico de médula de dónate HLA idéntico, preferentemente familiar. Si no se dispone de donante adecuado es preciso aplicar una terapia sustitutiva con transfusiones. La hemosiderosis secundaria puede causar una gran morbimortalidad. Nuevas terapias inmunosupresoras con resultados diversos y el uso de la quelación oral podrían cambiar el pronóstico de forma importante.

Presentamos, una paciente de diagnóstico precoz, en la que se evidenció una mutación esporádica, resistente a los tratamientos convencionales y no convencionales que, gracias a la quelación oral, ha mejorado radicalmente sus cifras de ferritina, evitando las complicaciones de la hemosiderosis. Actualmente está en espera para acceder a un programa de fertilización para selección embrionaria de posible donante, ya que no posee donante familiar histocompatible.

Palabras Clave: Hipoplasia medular; Anemia de Blackfan-Diamond; Quelación; Inmunosupresores.

Correspondencia: K. Badillo Navarro. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carrtera de Colmenar, km 9100, C.P. 28034. Madrid
email: katiebadillo@gmail.com
Recibido: Agosto 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(6):504-507

ABSTRACT

Congenital aplasia of the red cell series is a rare cause of congenital hypoplastic anemia, generally secondary to sporadic mutation. Due to its wide presentation spectrum, it may be difficult to diagnose, although a characteristic phenotype is described. Corticosteriod therapy may produce complete remission in a large percentage of these patients. Lack of response to it suggests the performance of an allogeneic bone marrow transplant from an identical HLA donor, preferably a relative. If no adequate donor is available, substitution treatment must be given with transfusions. Secondary hemosiderosis may cause great morbidity-mortality. New immunosuppressant therapies with different results and the use of oral chelation may change the prognosis significantly.

We present the case of a patient with early diagnosis in whom sporadic mutation was observed that was resistant to conventional and non-conventional treatments. Thanks to oral chelation, her ferritin values have radically improved, thus avoiding the complications of hemosiderosis. At present, she is waiting to access a fertilization program for embrionary selection of a possible donor, since she has no histocompatible family donor.

Key Words: Medullary hypoplasia, Blackfan-Diamond Anemia; Chelation; Immunosuppressants.

INTRODUCCIÓN

La aplasia congénita pura de la serie roja o Anemia de Blackfan-Diamond (ABD), también llamada eritrogénesis imperfecta y anemia congénita crónica arregenerativa, fue descrita por primera vez en 1936[1]. Es una rara anemia hipoplásica congénita y su incidencia se estima en 5-10 casos por millón de nacidos vivos[2], con menor incidencia

en Reino Unido, en relación a la observada en el norte de Europa. En general no se han observado diferencias de incidencias por sexo ni raza en las diferentes cohortes.

Usualmente se presenta en la temprana infancia y se caracteriza por disminución o ausencia de precursores eritroides, sin alteraciones en las otras líneas celulares. Aproximadamente el 90% de los pacientes con ABD son diagnosticados durante el primer año de vida y un 35% durante el primer mes, aunque se han descrito casos en pacientes de hasta 6 años[1-3]. En general, estos pacientes presentan anemia significativa en el momento de su presentación.

A partir de un caso de anemia de Blackfan-Diamond (ABD), revisaremos la literatura exponiendo las principales características del diagnóstico, genética molecular y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Lactante niña de 4 meses, que acude a nuestro centro para completar estudio de pancitopenia. Referían los padres que desde 3 semanas antes presentaba palidez de piel y mucosas progresiva. Además la ultima semana se asoció hiporexia sin rechazo de las tomas (la madre refería que iniciaba las tomas con hambre, pero se cansaba rápidamente). Acudió a su pediatra quien realizó analítica que evidencia pancitopenia, con anemia severa (Hg: 3,4 g/dl VCM 80,4 fl HCM 28,4 pg, plaquetas: 40.000 ul, leucocitos: 8.700 ul). Recibió una transfusión de hematíes y fue trasladada a nuestro centro. Permaneció afebril en todo momento, con adecuada ganancia ponderal.

Antecedentes personales: embarazo gemelar (bicorial, biamniótico) por fecundación *in vitro*, controlado. A las 18 semanas, ruptura de la bolsa en la que se encontraba la paciente, con resultado de oligoamnios severo, que se trató con reposo, antibióticos y corticoides. Parto por cesárea por prematuridad y segundo gemelo en posición de nalgas, Apgar 7/9. Peso del reciénnacido: 1.130 kg. Talla: 36 cm, madurez somática estimada: 29 semanas. Hb. al nacimiento: 9,8 g/dl).

Permaneció ingresada desde el nacimiento hasta los 3 meses y 8 días con diagnósticos de: enfermedad de membrana hialina, displasia pulmonar y anemia del prematuro(requirió 4 transfusiones de concentrados de hematíes).

Posteriormente, presentó ganancia ponderal y desarrollo psicomotor adecuados para la edad.

Alimentación: lactancia materna exclusiva hasta los 3 meses, posteriormente mixta y administración de hierro oral.

Inmunizaciones completas según calendario.

Antecedentes familiares: padre con glaucoma congénito en tratamientos quirúrgico y farmacológico. Hermana gemela sana, HLA no idéntica con la paciente. A su ingreso en nuestro Hospital presentaba la siguiente exploración clínica: peso 4,210 kg (P = 50-75); talla 52,5cm (P < 3). Buen estado general, palidez muco-cutánea, fenotipo sin alteraciones llamativas. Fondo de ojo y audiometría sin alteraciones. Analítica: hemograma: Hg 8,5g/dl; VCM: 82 fl, plaquetas: 297 x 10^9/l; leucocitos: 6,3 x10^9 /L; neutrofilos: 0,280 x 10^9/l (recibió transfusión de hematíes antes de ingresar). Posteriormente, de forma espontánea, presentó normalización de las cifras de leucocitos y neutrófilos, con persistencia de anemia severa. Se realizan serologías para virus relacionados con aplasia adquirida (VIH, EBV, CMV, VHB, VHC, parvovirus) que resultaron negativas. Rx de tórax y ecografía abdominal: normales; medulograma a su ingreso: aplasia medular, cariotipo: no inestabilidad cromosómica.

Inestabilidad cromosomita medulograma 2 meses tras el inicial, eritroblastopenia grave, resto de series normales genética molecular: heterocigoto para la mutación, deleción 388-389 del GA, el exón 5 del gen RPS19. Padre, madre y hermana: no presentaban mutaciones.

Adenosina desaminasa sérica: 12 (12-20), padre y madre normales, eritropoyetina: 180 UI/L.

Se hace diagnóstico de aplasia pura de serie roja o anemia de Blackfan Diamond y se inicia tratamiento con corticoides (2 mg/kg/día, posteriormente 3 mg/kg/d) durante 12 meses, sin respuesta, con la aparición de Cushing iatrogénico y con necesidades transfusionales cada 5-6 semanas aproximadamente, asociadas a infusión de desferoxamina (100 mg/kg/dosis).

Ante la falta de respuesta se inicia tratamiento con metroclopramida[4] (0,2 mg/kg/día) durante 3 meses sin respuesta. Posteriormente, recibió tratamiento con rituximab[4] 3 dosis con intervalo de 15 días, sin respuesta (presentó como complicación linfopenia asociada a neumonía y cerebelitis post infecciosa que requirió tratamiento con gammaglobulina intravenosa y cursó favorablemente.

A los 8 meses de su inicio se modificó la quelacion, pasando a administrarse por via oral (exjade 20 mg/kg/día). La cifra inicial de ferritina (2.000 ng/ml) ha descendido en la actualidad hasta 857 ng/ml.

Mantiene requerimientos transfusionales de hematíes aproximadamente cada 5 semanas.

Evolución oftalmológica: a los 2 años de vida se diagnosticó glaucoma congénito que requirió intervención quirúrgica. Evolución endocrinológica: hipocrecimiento de causa multifactorial (prematuridad, DBA, corticoterapia). Talla: -5 DE. IGF1: normal. Actualmente, los padres desean incluir el caso de la paciente en un programa de fertilización para selección embrionaria de posible donante, ya que no posee donante familiar histocompatible.

DISCUSIÓN

La patogénesis de la ABD es desconocida; en general se considera que existe un defecto intrínseco en las células progenitoras eritropoyéticas que impide al precursor una

adecuadas diferenciación y proliferación y es parcial o totalmente refractario a la eritropoyetina variablemente sensible al factor ítem *cell* La producción de eritropoyetina es normal en estos pacientes[1]. No han sido descritos anticuerpos antieritropoyetina, ni otras anormalidades en factores reguladores de la eritropoyesis, como la IL3[5].

Aproximadamente el 75% de los casos de ABD son resultado de una mutación esporádica, como nuestra paciente, aunque una herencia autonómica recesiva ha sido postulada en numerosos grupos de familias. Hasta el 25% presentan una mutación en el cromosoma 19 que envuelve el gen relacionado con la proteína ribosomal S19; también se han descrito alteraciones en el cromosoma 8p22-p23. No existe relación entre el tipo de mutación y las manifestaciones clínicas, lo que sugiere que otros factores juegan un papel en la modulación del proceso[2].

Desde un treinta hasta un cincuenta por ciento de pacientes con DBA presentan anomalías congénitas asociadas que incluyen: anormalidades craneofaciales, de cuello, de pulgar, genitourinarias y alteraciones pre y postnatales del crecimiento[2,5].

Además están descritas facies típicas que incluyen nariz achatada y labio superior grueso. Estas anomalías son más frecuentes en varones y carecen de significación pronóstica[1].

Hallazgos de laboratorio: se observa anemia generalmente macrocítica, e intensa, con valores de Hg cercanos a 6,5 g/dl en niños menores de 2 meses de edad y 4,0 en niños mayores de 2 meses. Los recuentos de leucocitos y plaquetas no están afectados. Los pacientes usualmente tienen un incremento de la hemoglobina fetal para su edad y de la expresión del antígeno i. La médula ósea presenta una celularidad global normal, con disminución o ausencia de los precursores eritroides. Además están descritos raros casos donde se observó médula ósea con hiperplasia eritroide y detención de la maduración[6,7]. Excepcionalmente han sido encontrados un número normal de eritrocitos, con una maduración aparentemente normal[2]. El diagnóstico de DBA es con frecuencia difícil debido a los fenotipos incompletos y a la variabilidad en la clínica de presentación[8]. A continuación presentamos los criterios diagnósticos generalmente aceptados por la E*uropean Society of Pediatric Hematology and Immunology*, ESPHI[2].

- Anemia macrocítica, normocrómica, desarrollada en el primer año de vida.
- Reticulocipenia profunda.
- Medula ósea normocelular con selectiva deficiencia de precursores eritroides.
- Normal o leve disminución del recuento de leucocitos.
- Normal o leve incremento del recuento de plaquetas.

Sin embargo, algunos elementos no incluidos en estos criterios pueden ser útiles en el diagnóstico, como los niveles elevados de ADA[7] y la reducción *in vitro* del crecimiento de colonias eritroides, parcialmente corregido con el uso de SFC. La adenosinadesaminasa de los glóbulos rojos se encuentra elevada hasta en el 47% de los pacientes. Este dato puede ser utilizado para diferenciar la DBA de la eritroblastopenia transitoria de la infancia[8].

Tratamiento: los corticoides y las transfusiones son la base de la terapia, aunque las remisiones espontáneas han sido documentadas hasta en el 35% de los pacientes. La respuesta a los corticoides se observa en un 50-75% de pacientes[5]; la respuesta a éstos se asocia a una mayor edad de presentación, historia familiar de DBA y recuentos de plaquetas normales en el momento del diagnóstico. La respuesta a la terapia ha sido observada durante períodos mayores a 10 años[1].

Prednisona: usualmente es la terapia de inicio, con dosis orales de 2 m/kg/día, divido en 3 ó 4 dosis; si no hay respuesta podemos aumentar la dosis a 4-6 mg/kg/día[3]. El aumento de reticulocitos aparecerán en una o dos semanas. Cuando se alcance una Hb de 10 g /dl podemos iniciar la disminución de la dosis, hasta alcanzar la dosis mínima efectiva.

Altas dosis de metilprednisolona 30-100 mg/kg/día[2] pueden ser utilizadas como segunda línea de tratamiento en pacientes sin respuesta inicial. Es posible recobrar la sensibilidad a los corticoides durante el curso de la enfermedad, por lo que se sugiere repetir las dosis estándar antes de iniciar la dosis elevada. La falta de respuesta a los corticoides se ve asociada a una presentación más temprana de la enfermedad y un historial de prematuridad. En estos pacientes se han utilizado terapias inmunosupresoras como ciclofosfamida, metilprednisolona, ATG, ciclosporina y tromboyetina[3,6], entre otras, con resultados diversos. La metroclopramida por un incremento de los niveles de prolactina puede modular la ertropoyesis.

La terapia transfusional de mantenimiento en pacientes resistentes a la terapia con esteroides debe mantener niveles de Hg mayores a 7 g/dl, La mayor complicación de esta terapia es la hemosiderosis, que puede resultar en una importante morbimortalidad, con fallecimiento en la segunda década de la vida.

Sin embargo, el inicio temprano de la terapia de quelación de hierro disminuye estas complicaciones de forma significativa[5].

La metroclopramida puede modular la ertropoyesis por un incremento de los niveles de prolactina[4].

El trasplante de médula ósea ha sido utilizado en pacientes refractarios a la terapia con esteroides, a partir de familiares HLA idénticos y donantes no emparentados, con una diferencia significativaen la supervivencia cuando el trasplante fue a partir del HLA idéntico, 87,5% frente al 14,1%, ($p = 0,0015$)[5,9]. Es importante proceder al transplante en fase precoz de la enfermedad, ya que tras varios años de régimen transfusional intenso los pacientes presentan un daño multiorgánico por la hemosiderosis que compromete seriamente el éxito de la técnica[7].

Otras terapias como andrógenos, IL3 e inmunosupresores han sido utilizadas con respuestas limitadas[10,11].

Nuestra paciente, aunque heterocigota para una de las mutaciones ya conocidas, ha sido resistente a las terapias aplicadas. Como indicamos más arriba, se encuentra en espera de un programa de fertilización para selección embrionaria de un posible donante, ya que carece de donante familiar histocompatible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bongars L. Anemia in children due to decreased red blood cell production. UpToDate, October 2007.
2. Campagnoli M, Garelli E, et al. Molecular basis of Diamond Blackfan anemia: New findings from the italian registry and review of the literatura. Haematologica 2004; 89: 480-9.
3. El Beshlawy A, Ibrahim.I, et al. Study of 22 Egyptian Patients whit Diamond Blackfan Anemia, Corticosteroids, and cyclosporine therapy results. Pediatrics 2002; 110: 1-5.
4. Morimoto A, Kuriyama K, et al. Use of rituximab to treat refractory Diamond Blackfan anemia. Eur J Haematol 2005; 74: 442-4.
5. Muñoz A, Madero L. Síndromes de fracaso medular. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid: Ergon; 2005. p. 93-105.
6. Schrier S, Mahoney D. Acquired aplastic anemia in children and young adults. UpToDate, October 2007.
7. Schrier S. Acquired pure red cell aplasia. UpToDate, October 2007.
8. Shimamura A. Inherited aplastic anemia in children. UpToDate, October 2007.
9. Khan S. Hematopoietic cell transplantation for Diamond-Blackfand anemia and the myelodisplastic syndromes in children. UpToDate, October 2007.
10. Bobey N, Carcao M, et al. Cyclosporine induced erytropoietic response in identical male twins with Diamond Blackfan Anemia. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25: 914-8.
11. García-Miguel P, Muñoz Villa A, Hurtado Ruano T et al. Evolución a largo plazo en la anemia de Blackfan-Diamond. An Esp Pediatr 1976; 9: 384-90.

Hemangioendotelioma hepático infantil

M. Ornia Rodríguez[1], P. García González[1], R. Castañón Hevia[1], A.R. Meana Morís[1], M. Fernández Díez[2], G. Solís Sánchez[2]

[1]Servicio de Radiodiagnóstico. [2]Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón, Asturias

RESUMEN

El hemangionedotelioma hepático infantil es un tumor benigno compuesto de canales vasculares anastomosados. Lo más frecuente es que se produzcan síntomas en los 6 primeros meses de vida, que en ocasiones pueden ser graves, sobre todo en casos de fallo cardiaco congestivo o coagulopatía. En muchos casos se puede obtener con técnicas de imagen (ultrasonidos, tomografía computarizada y resonancia magnética) suficiente información para el diagnóstico y planificación del tratamiento adecuado.

Presentamos el caso de un neonato con fallo cardiaco congestivo y hepatomegalia debido a hemangioendotelioma hepático. Se revisa la presentación, diagnóstico y tratamiento del mismo así como los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta ante una neoplasia hepática neonatal.

Palabras clave: Neoplasia neonatal; Hemangioendotelioma infantil; Ecografía; Resonancia magnética.

ABSTRACT

Infantile hemangioendothelioma of the liver is a benign tumor composed of anastomosed vascular channels. Usually they cause symptoms during the first 6 months of life which occasionally may be serious, above all in cases of congestive heart failure or coagulopathy. In many cases it may be provided by imaging techniques (ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging) sufficient information to diagnose and to plan for adequate treatment.

We present a case of a newborn with congestive heart failure and hepatomegaly due to hemangioendothelioma of the liver. We review the presentation, diagnostic and treatment of it, as soon as the principal differential diagnoses to take into account in the presence of a neonatal hepatic neoplasm.

Key words: Neonatal Neoplasm; Infantile hemangioendothelioma; Ultrasonography; Magnetic resonance imaging.

Correspondencia: Marta Ornia Rodríguez. C/ Dindurra 8, 4ºC. 33201 Gijón (Asturias)
email: mornia@seram.org
Recibido: Noviembre 2007

REV ESP PEDIATR 2007;63(6):508-510

INTRODUCCIÓN

Sólo el 2-3% de los tumores pediátricos ocurren en el hígado[1]. Dos tercios de estos tumores son malignos[2]. Por tanto, es preciso una vez descubierta una masa abdominal de origen hepático determinar la naturaleza benigna o maligna de la misma, para lo que en muchas ocasiones la apariencia radiológica –ultrasonidos (US), tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)– combinada con edad/sexo y hallazos clínicos/analíticos nos dará suficiente información, obviando la necesidad de biopsia como se recoge ampliamente en la bibliografía[2].

El hemangioendotelioma hepático infantil (HEI) es el tercer tumor hepático en frecuencia en pediatría (12%)[2-4], el más común de los tumores benignos hepáticos de tipo vascular en niños[4] y resulta la neoplasia hepática más frecuente sintomática en los seis primeros meses de vida[1,3,4].

Aunque es una lesión benigna, los niños pueden morir de complicaciones asociadas, como fallo cardiaco congestivo. La transformación maligna en sarcoma, auque es rara, puede ocurrir[3,5].

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una niña nacida a término tras gestación y parto sin complicaciones, que ingresó a las 36 horas de vida por oliguria y taquipnea. Antecedentes familiares de hemangiomas cavernosos cutáneos (varios familiares paternos y maternos). La auscultación cardiopulmonar mostró tonos cardiacos hiperdinámicos y se palpaba hepatomegalia de 4 cm. Hemograma, bioquímica (glucosa, proteínas, urea, creatinina, iones, calcio y proteína C reactiva), estudios de coagulación y gasometría, normales. La radiografía de tórax reveló cardiomegalia. En el electrocardiograma se evidenciaba ritmo sinusal, eje a + 100º, onda P alta y picuda y QRS que indicaba crecimiento de ventrí-

culo izquierdo. Se realizó ecocardiografía que reveló insuficiencia tricuspídea severa, insuficiencia mitral leve, siendo lo más llamativo hipertensión pulmonar de 84 mmHg.

Tras el diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca congestiva se inició digitalización oral a dosis estándar para edad y peso así como diuréticos a 2 mg/kg durante 48 horas, siendo la evolución clínica favorable en cuanto a los síntomas que motivaron el ingreso así como a la normalización de la silueta cardiaca en radiografía de tórax.

No obstante, en el control ecocardiográfico persistía hipertensión pulmonar, se auscultaba soplo cardiaco grado III/IV en todos los focos y continuaba palpándose hepatomegalia de 2 cm.

Se realizó ecografía abdominal en la que se observó una masa de 45mm en lóbulo hepático izquierdo, de predominio hipoecogénico, de borde bien definido (Fig. 1A) y adyacente a dicha lesión una vena suprahepática dilatada (Fig. 1B), lo que sugería lesión de etiología vascular condicionando un aumento del flujo a dicho nivel.

El estudio de resonancia magnética (RM) demostró una masa hepática situada en segmento IV, de contorno bien definido, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 respecto al parénquima hepático, con múltiples imágenes de vacío de señal en su interior (Fig. 2). Tras la administración de gadolinio intravenoso mostró un realce periférico nodular que se mantenía en las imágenes retardadas, el centro no se realzó lo que era consistente con necrosis, y las imágenes de vacío de señal se realzaron compatibles con vasos (Fig. 3). Además se identificó prominencia de la arteria hepática y vena suprahepática media, sugiriendo existencia de cortocircuitos vasculares en el interior de la lesión.

Se realizaron determinaciones en orina de catecolaminas, dopamina, ácidos vanilmandélico y homovanílico que no estaban elevados.

Con el diagnóstico de sospecha de hemangioendotelioma hepático infantil e hipertensión pulmonar debido a fístula arterio-venosa se decidió tratar con corticoides.

Trascurrido 1 año de tratamiento la paciente se mantenía asintomática, sin evidencia de hipertensión pulmonar en los controles ecocardiográficos y observándose en las ecografías abdominales una regresión progresiva de la lesión hepática (disminución de su tamaño –20 mm–, aparición de calcificaciones en su interior y desaparición de la prominencia de la vena suprahepática), suspendiéndose por tanto en este momento los corticoides.

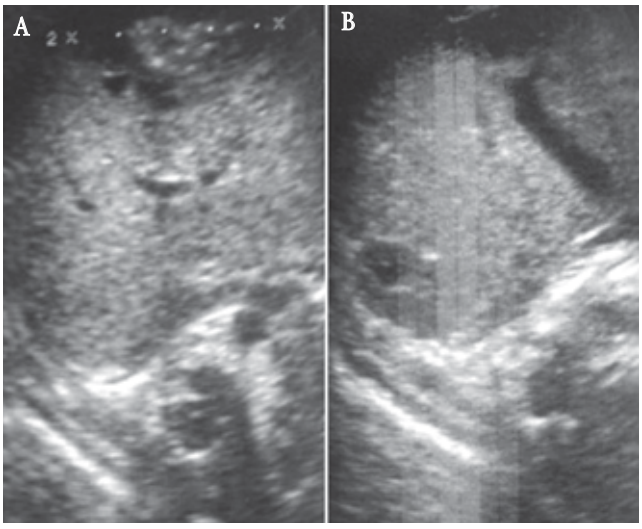

FIGURA 1. Ecografía abdominal. Se aprecia una lesión ocupante de espacio en el hígado, de aproximadamente 45 mm, predominio hipoecogénico, bien delimitada (A). Obsérvese la vena suprahepática dilatada adyacente (B).

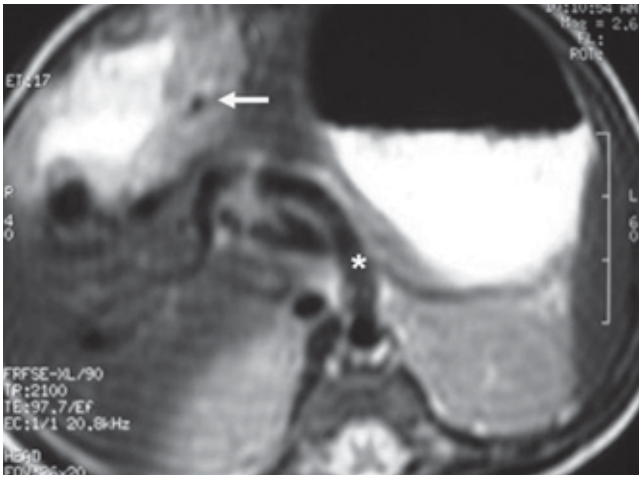

FIGURA 2. RM hepática. Secuencia SE potenciada en T2 en plano axial. Se observa una lesión focal hepática, que mide aproximadamente 45mm, de contorno bien definido, hiperintensa respecto al parénquima hepático, con imágenes de vacío de señal en su interior (flecha). Obsérvese el tronco celíaco prominente (*), fundamentalmente en la arteria hepática.

DISCUSIÓN

El HEI es un tumor benigno de tipo mesenquimatoso compuesto de una red interconectada de canales vasculares estrechos delimitados por células endoteliales[1,5].

Las manifestaciones clínicas son variables. Pueden ser asintomáticas y descubiertas incidentalmente. Pero lo más frecuente es que produzcan síntomas antes de los 6 meses de vida[1-3,6]: hepatomegalia, distensión abdominal, masa abdominal, fallo cardiaco congestivo (50-60% de los pacientes), anomalías hematológicas (anemia, trombocitopenia, coagulopatía de consumo), hipoglucemia, elevación de transaminasas, fallo en la progresión normal del niño, dificultad respiratoria, obstrucción intestinal y, raramente hemoperitoneo y *shock*. La asociación con hemangiomas en otras localizaciones, especialmente cutáneos, es relativamente frecuente[1,7].

En la radiografía de abdomen puede verse hepatomegalia, efecto masa en hemiabdomen superior y ocasionalmente se observan calcificaciones[1].

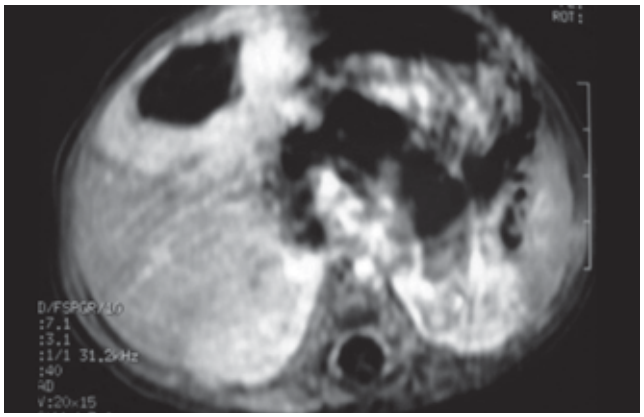

FIGURA 3. RM hepática. Secuencia potenciada en T1 tras la administración de gadolinio intravenoso (adquisición retardada) en plano axial. La masa hepática muestra un realce periférico de aspecto nodular que se mantiene en las adquisiciones retardadas su centro no se realza debido a necrosis.

El HEI en US aparece como una lesión sólida con ecoestructura variable entre hipo e hiperecogénica; en casos de importante *shunt* arteriovenoso pueden observarse vasos hepáticos dilatados con prominente flujo mediante Doppler[1], como se advierte en el caso que presentamos (vena suprahepática dilatada).

En TC se manifiesta como una lesión bien definida, hipodensa respecto al parénquima hepático, en ocasiones con áreas centrales hiperdensas debido a hemorragia o calcificaciones. Al administrar contraste intravenoso el realce es el mismo que el de los hemangiomas en adultos (realce periférico nodular en fases tempranas, produciéndose realce centrípeto de la lesión retardadamente, a excepción de las grandes lesiones en las que el centro no se realza debido a fibrosis/hemorragia/necrosis y las de pequeño tamaño, que se realzan completamente)[1,8].

En RM las lesiones tiene baja señal en imágenes potenciadas en T1 y alta señal en imágenes potenciadas en T2, donde además pueden verse vacíos de señal debido al alto flujo sanguíneo dentro de la lesión[1,5,6]. Tras la administración de gadolinio intravenoso el patrón de realce es idéntico al descrito en TC, salvo en algunos casos descritos en la literatura en que las lesiones presentaban un realce en anillo, lo que hace más difícil el diagnótico diferencial con otros tumores hepáticos[4].

Los diagnósticos diferenciales más importantes que se plantean en este grupo de edad son el hepatoblastoma, el hamartoma mesenquimatoso y el neuroblastoma metastático[1]. En el hepatoblastoma (neoplasia hepática primaria más frecuente en menores de 5 años)[3] los niveles de α-fetoproteína están típicamente elevados[2,3,5] y tras admón. de contraste, tanto en TC como en RM, presenta realce intratumoral heterogéneo[5]. El hamartoma mesenquimatoso (neoplasia benigna poco frecuente) característicamente muestra una apariencia radiológica quística o multiquística[5]. El neuroblastoma metástasico no es probable si no hay evidencia de metástasis a otros niveles o de elevación del ácido vanililmandélico[1].

Los pacientes con HEI normalmente tienen un pronóstico excelente, en la mayoría de los casos las lesiones tienden a crecer hasta el año de edad, ocurriendo luego regresión espontánea[3]. Sin embargo, algunos niños pueden morir por complicaciones asociadas tales como fallo cardiaco congestivo o coagulopatía.

El tratamiento se basa en el tamaño del tumor, severidad del *shunt* arteriovenoso y síntomas[3]. El tratamiento médico consiste en coticoides e interferón alfa[9] para acelerar la involución natural de la lesión[5] y medidas de soporte para el fallo cardiaco congestivo (digital, diuréticos) y la coagulopatía. La resección quirúrgica es necesaria sólo si los síntomas no pueden ser manejados conservadoramente mientras ocurre la involución de la lesión o si la masa no se puede distinguir radiológicamente de un tumor maligno[3]. Se puede llevar a cabo embolización de la arteria hepática para reducir la vascularización tumoral y el *shunt* arteriovenoso si el tratamiento médico convencional no es efectivo[3]. El trasplante hepático ortotópico sólo se realiza como última opción si todas las demás mediadas fallan[3].

En conclusión, el HEI es una causa relativamente frecuente de masa hepática a tener en cuenta que con frecuencia, como en el caso que presentamos, puede ser diagnosticada basándose en las pruebas de imagen, y de esta forma emprender un tratamento médico que es, en la mayoría de los casos, efectivo, no teniendo que recurrirse a la resección quirúrugica por norma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roos JE, Pfiffner R, Stallmach T, Stuckmann G, Marineck B, Willi U. Infantile Hemangioendothelioma. RadioGraphics 2003; 23: 1649-55.
2. Helmberger TK, Ros PR, Mergo PJ, Tomczak R, Reiser MF. Pediatric liver neoplams: a radiologic-pathologic correlation. Eur Radiol 1999; 9: 1339-47.
3. Zenge JP, Fenton L, Lovell MA, Grover TR. Case report: infantile hemangioendothelioma. Curr Opin Pediatr 2002, 14: 99-102.
4. Mortelé KJ, Vanzieleghem B, Mortelé B, Benoit Y, Ros PR. Solitary hepatic infantile hemangioendothelioma: dynamic gadolinium-enhanced MR imaging findings. Eur Radiol 2002; 12: 862-5.
5. Keslar PJ, Buck JL, Selby DM. From the Archives of the AFIP. Infantile Hemangioendothelioma of the Liver Revisited. RadioGraphics 1993; 13: 657-70.
6. Gallego C, Miralles M, Marín C, Muyor P, González G, García-Hidalgo E. Congenital hepatic shunts. RadioGraphics 2004; 24: 755-22.
7. Los Arcos M, Medina A, Concha A, Rey C, Prieto S. Hepatomegalia y hemangiomas cutáneos. An Pediatr (Barc) 2004; 61: 569-70
8. Horton KM, Bluemke DA, Hruban RH, Soyer P, Fishman EK. CT and MR imaging of benign hepatic and biliary tumors. RadioGraphics 1999; 19: 431-51.
9. Daller Ja, Bueno J, Gutiérrez J, Dvorchik I, Towbin RB, Dickman PS, et al. Hepatic hemangioendothelioma:clinical experience and management strategy. J Pediatr Surg 1999; 34: 98-106.

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS

F. Villarejo, L. Madero, eds.
Madrid: Editorial Ergon; 2007

Los doctores Villarejo y Madero, del Hospital del Niño Jesús, de Madrid, han coordinado este volumen dedicado a las neoplasias infantiles del sistema nervioso central, en el que han colaborado más de cuarenta especialistas españoles.

La obra se inicia con una introducción dedicada a exponer la etiología, epidemiología y clasificación de estos tumores. A continuación se estudian las distintas neoplasias siguiendo un orden anatómico. Además de una exposición sintética de los procedimientos diagnósticos y de las técnicas neuroquirúrgicas, la obra se completa con capítulos dedicados a la quimioterapia, la radioterapia y los aspectos neuropsicológicos de estos procesos. La iconografía está muy cuidada.

Obra interesante y de valor didáctico. La edición de Ergon está muy cuidada

A. Muñoz Villa

MANUAL DE URGENCIAS PEDIÁTRICAS

M.T. Alonso Salas, M. Loscertales Abril, eds.
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla
Madrid: Editorial Ergon; 2007

El Departamento de Pediatría del Hospital Infantil Virgen del Rocío, de Sevilla, ha editado este manual que viene a unirse a otros similares publicados por centros pediátricos españoles.

La obra, en formato de bolsillo, aborda la patología pediátrica urgente en forma concisa, clara y práctica. El lector dispone de un caudal de información ágil y didácticamente expuesto. A nuestro juicio se trata de una de las mejores obras en su género editadas en nuestro país.

Recomendable no solamente para los pediatras que en su quehacer diario se enfrentan a esta patología, sino para todo especialista que desee disponer de una obra de consulta y referencia en este campo .

Altamente recomendable. Excelente la edición de Ergon.

A. Muñoz Villa

LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* EN EL NIÑO

M. López Brea
Madrid: Editorial Ergon; 2007

Este interesante libro recoge una acertada información sobre la infección por *Helicobacter pylori* con especial atención a la edad infantil. Los capítulos dedicados a la microbiología de esta bacteria recogen los aspectos más relevantes que serán útiles, no solo a microbiólogos, sino a pediatras y gastroenterólogos interesados en esta patología. La epidemiología de la infección así como el diagnóstico están escritos con claridad y resumen datos actuales. Especialmente interesantes son los capítulos dedicados a las manifestaciones clínicas y al tratamiento que ponen de manifiesto las peculiaridades de esta patología en el niño. Para completar este libro se revisa un tema controvertido como es la utilidad de los prebióticos y prebióticos en esta infección y las perspectivas actuales de desarrollo de una vacuna frente a *Helicobacter pylori*.

La calidad de este libro, de amena lectura y cuidada edición de la editorial Ergon, se ha logrado por la colaboración en el mismo de 12 autores con sobrada experiencia en los temas que desarrollan. La participación de un Premio Nobel, Barry Marshall, descubridor junto a JR Warren de esta bacteria y de M.B. Skirrow, descubridor de *Campylobacter*, suponen un atractivo más para su lectura.

C. Camarero
H. Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá

NOVIEMBRE 2007/ENERO 2008

1-4 de noviembre de 2007
XI Congress of Pediatric Radiology-SLARP
Viña del Mar, Chile

1-3 de noviembre de 2007
Building Palliative Care Programs in Hospitals: Tools and Strategies for Success
San Francisco, CA, United States

1-30 de noviembre de 2007
Licensure Requirements: A Collection of State Mandated CME 10ſ
Sarasota, FL, United States

2 de noviembre de 2007
Paediatric Dermatology Update
Toronto, ON, Canada

2 de noviembre de 2007
Pediatric Advanced Life Support Provider Courses
Rochester, NY, United States

2-3 de noviembre de 2007
Integrative Medicine and Questions of Preventive Maintenance, Rehabilitation
Kiev, Ukraine

4-14 de noviembre de 2007
Seminar on Legal-Medical Issues
Miami, FL, United States

5-7 de noviembre de 2007
Advanced Minimally Invasive Operating Techniques in Paediatric Surgery
Norderstedt, Germany

6-7 de noviembre de 2007
30th Annual Health Care Quality & Patient Safety Conference
Las Vegas, NV, United States

7-9 de noviembre de 2007
Palliative Care Leadership Center (PCLC) Training
Lexington, KY, United States

8-10 de noviembre de 2007
New Frontiers in Pediatric Tramatic Brain Injury
San Diego, CA, United States

9-13 de noviembre de 2007
7th International Congress on Obstetrics and Gynecology
Tehran, Iran

9 de noviembre de 2007
Pediatric Advanced Life Support Provider Courses
Rochester, NY, United States

9 de noviembre de 2007
Preventive Maintenance and Treatment in Gastroenterology
Kiev, Ukraine

10-11 de noviembre de 2007
Asthma, Pulmonary Hypertension-2007 International Conference
Kiev, Ukraine

12-16 de noviembre de 2007
Pediatric Emergency Medicine: A Review and Update
Sarasota, FL, United States

12-13 de noviembre de 2007
Palliative Care Leadership Center (PCLC) Training
Richmond, VA, United States

14-15 de noviembre de 2007
Mechanical Ventilation in Newborn's Sympoisium
Benha, Egypt

14-15 de noviembre de 2007
World Day of Diabetes
Kiev, Ukraine

15-17 de noviembre de 2007
Practical Pediatrics CME Course
Phoenix, AZ, United States

15-16 de noviembre de 2007
Questions of Pediatrics
Kiev, Ukraine

17-19 de noviembre de 2007
1st International Congress Of UENPS(Union Of European Neonatal & Perinatal Societies) Global Neonatology & Perinatology
Rome, Italy

18-25 de noviembre de 2007
Primary Care Pulmonology
Miami, FL, United States

22-23 de noviembre de 2007
Paediatric Asthma and Allergy: A Clinical Update
London, England, United Kingdom

29-30 de noviembre de 2007
Antibiotics in Pediatrics 2007
Kiev, Ukraine

30 de noviembre de 2007- 2 de diciembre de 2007
Emergencies and Procedures in Pediatrics
Cambridge, MA, United States

1-31 de diciembre de 2007
DVD - Pediatric Emergency Medicine: An Evidence-Based Approach
Sarasota, FL, United States

1-31 de diciembre de 2007
Pediatrics: Orthopedic and Pain Management Issues Facing Today's PCP 10
Sarasota, FL, United States

5-7 de diciembre de 2007
Primary Care Pediatrics
Boston, MA, United States

6 de diciembre de 2007
Pediatric Advanced Life Support Renewal Course
Rochester, NY, United States

6-7 de diciembre de 2007
Surgical Aspects of Children's Oncology
Kiev, Ukraine

13-15 de diciembre de 2007
2nd International Tübingen-Symposium on Pediatric Solid Tumors
Tuebingen, Germany

14-17 de diciembre de 2007
Practical Pediatrics CME Course
San Antonio, TX, United States

17-21 de diciembre de 2007
Family Medicine: A Review and Update of Common Clinical Problems
Sarasota, FL, United States

17-19 de enero de 2008
26th Annual Conference on Sleep Disorders in Infancy & Childhood
Rancho Mirage, CA, United States

28 de diciembre - 1 de febrero de 2008
22nd Annual San Diego International Conference on Child & Family Maltreatment
San Diego, CA, United States

30 de enero- 2 de febrero de 2008
International Congress of Neonatology
Luxor, Egypt

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a las siguientes personas que, junto con los miembros de los consejos Editorial y de Redacción, han contribuido a valorar los trabajos recibidos para su publicación durante el año 2007-11-05.

F. Barrio Corrales
J.M. Indiano Arce
D. Crespo Hervás
M.S. Maldonado Regalado
J. Cubells Rieró
M Martínez-Pardo
J. Corbatón Blasco
J. San Sebastián cabasés
R. Fernández- Delgado
L. Sierrasesúmaga Ariznavarreta
R . Guerrero Pereda

Índice de autores

Volumen 63/2007

Abeledo Gómez A, 222
Afonso Rodríguez O, 421
Aguilera C, 418
Aleaga Ramírez AE, 491
Alegre-Viñas M, 154
Almendral Galeote J, 490
Andrés Domingo A, 95
Argente J, 157
Arias MD, 421
Arriola Pereda G, 242

Badillo Navarro K, 498
Balliu P, 151
Barrio Corrales F, 245
Barrio R, 363
Barrios V, 157
Bartolomé R, 422
Bayón Álvarez E, 403
Benítez Robredo MT, 102
Berástegui Pedro-Viejo A, 314
Biosca M, 458
Blázquez Arrabal B, 403, 406
Bruguera Moreno MC, 102
Buenache Espartosa R, 410
Bueno G, 417
Bueno M, 417

Cabezuelo Huerta G, 134, 222
Camarero C, 512
Campoy C, 415
Cano Fernández J, 216
Cañete R, 418
Carrascosa A, 416
Carratala F, 453
Cartón Sánchez AJ, 52
Casanova M, 145
Castañón Hevia R, 502
Castellano Barca G, 13
Castro-Gago M, 203, 381
Cazzaniga Bullón M, 490
Civitani E, 458
Colino Gil E, 363, 421
Cornellà i Canals J, 67
Cortés E, 453
Cosío M, 154
Cruz D, 377
Cruz Hernández M, 186
Cruz Martínez O, 139

De Eusebio Murillo E, 406
De la Loma Danilova A, 308
De la Torre Montes de Neira E, 216
De Ory Machón F, 308
Decsi T, 415
Dedieu N, 145
Díaz Pérez MA, 506

Eirís-Puñal J, 203, 381
Eseverri Asin JL, 423
Esteban Torné E, 139
Eusebio Murillo E, 242, 403
Fernández Díez M, 502
Frontera Izquierdo P, 134, 222

Galdó Muñoz G, 20, 342
Galdó Muñoz G, 342
Galiana C, 151
Garagorri, 417
García de Álvaro MT, 490
García Fuentes M, 417, 427
García García A, 242
García González P, 502
García Mazario MJ, 239
García Pérez J, 282, 291, 295, 308, 336
García Rodríguez JL, 371
García San Miguel Rodríguez de Alarcón M, 490
Gil A, 418
Gil Hernández A, 419
Gil Vázquez JM, 420
Gil-Campos M, 418
Gómez S, 417
Gómez-Lado C, 203
Gómez-Lado C, 381
González López MT, 371
González Santana D, 421
González Vicent M, 506
González-Lamuño D, 417
Grupo Estudio AVENA, 417

Henández M, 185
Hernández Bejarano MJ, 406
Hernández Rodríguez M, 281
Hidalgo Vicario MI, 11, 52

Jiménez Bustos JM, 239, 242, 403, 406
Jiménez Jiménez AB, 308
Jordán García I, 139
Jordán Jiménez A, 239, 242, 403
Juste M, 453

Koletzko B, 415

Labayen I, 417
Laitinen K, 415
Lama More RA, 415
Leis R, 417
Lirio Casero J, 282, 291, 295, 308, 336
Llusent Guillament A, 67
Loidi L, 417
Lopechavez JA, 491
López Abel B, 371
López Neyra A, 216
López-Sidro López M, 245

Maldonado Regalado M,154, 410, 498
Martí A, 417
Martí D, 145
Martín B, 422
Martín-Álvarez L, 323
Martín-Bautista E, 415
Martínez A, 417
Martos-Moreno GA, 157
Mataix J, 426
Meana Morís AR, 502
Megías Valenzuela E, 76
Molina Font, 415
Montesdeoca Araujo N, 421
Moreno Esteban B, 425
Moreno LA, 417, 424, 458
Moya M, 123, 453
Muñoz Calvo MT, 38
Muñoz Jarreño N, 239
Muñoz Villa A, 154, 185, 266, 410 427, 512
Mustelier Nicolarde S, 491
Mut Oltra J, 245

Novo A, 417
Novo-Rodríguez MI, 203, 381

Ornia Rodríguez M, 502
Ortega García JA, 420

Palomeque Rico A, 139
Pangua Gómez M, 239
Parrondo Creste L, 291, 336
Pedreira Massa JL, 323
Peláez Angulo JM, 245
Peña Quintana LC, 421
Peñalver Rodríguez C, 308
Peraita-Adrados R, 228
Peregrín Abad I, 406
Pérez Suárez E, 216
Pérez-Piaya Moreno MR, 490
Pernas Gómez P, 371
Pertierra Cortada A, 139
Pons Ódena M, 139
Postigo Jiménez MJ, 239
Pozo Román J, 38

Quero Jiménez J, 464
Quiles Izquierdo J, 419

Raats M, 415
Rabadán Sanz B, 216
Ramón Salguero JM, 245
Ramos Fuentes FJ, 443
Ramos Varela JC, 421
Redecillas S, 416
Redondo Figuero C, 424
Reina J, 151, 248
Rey-López JP, 458
Ribate Molina MP, 443
Rodríguez Felipe MA, 76
Rodríguez Molinero L, 29
Rondón Piña M, 491
Ruiz Arana IL, 154
Ruiz J, 417

Saavedra P, 421
Sáenz de Pipaón Marcos M, 464
Salazar de Sousa J, 483
Sánchez Alarcón MC, 420
Sánchez Herrera C, 403
Sánchez I, 145
Sánchez-Solís de Querol M, 420
Sancho Martínez A, 464
Sarría Chueca A, 253
Schmid M, 415
Segura M, 151
Serrano Fuster I, 84
Serrano Sarmiento A, 330
Sevilla Nebot S, 282
Sierra C, 423
Sobrino E, 145
Solís Sánchez G, 502
Suárez A, 418

Téllez Góngora RA, 491
Tocoian A, 417
Tofé I, 418
Tojo R, 417
Tomás C, 458
Trillo Belizón C, 245

Vázquez R, 417
Vázquez Velázquez E, 491
Vendrel J, 416
Vergara Sánchez A, 406
Vicente Rodríguez G, 458
Vidal Micó S, 134, 222
Vitoria I, 418
Vitoria JC, 421
Von Rosen-Von Howel J, 415
Yeste D, 416

Índice de materias

Volumen 63/2007

Abuso sexual, 342
Ácido/s
  linoléico conjugado (CLA), 453
  nucleico, 157
  grasos poliinsaturados de cadena larga, 381
Acoso escolar, 330
Adenovirus, 371
Adolescencia, 29, 52, 67, 84, 102, 203, 453
Adolescente/s, 13, 20, 76, 228, 363
Adopción, 295, 308, 314
  internacional, 295
Agresividad, 336
Alcohol, 381
Alimentación, 52
  complementaria, 223
Alimentos
  genéticamente modificados, 483
  transgénicos, 483
Amigos, 29
Anemia de Blackfan-Diamond, 498
Ansiedad, 67
Antiagregantes, 410
Anticoncepción, 84
Astrovirus, 371
Autonomía, 13

Bocavirus humano (HBoV), 248
Bocio, 38
Bomba de insulina, 363
bcl2, 154

Cafeína, 381
Campylobacter, 371
Características
  clínicas, 248
  psicosociales, 20
Células progenitoras hematopoyéticas, 506
Ciberpatologías, 336
Cinc, 464
Citomegalovirus, 151
Colina, 381
Condicionantes de género, 95
Condrodisplasia, 239
Conjuntivitis, 151
Contaminación
  de alimentos, 282
  radioactiva, 282
Cordón umbilical, 506
Crecimiento, 464
Cribado; 295
Cuadros clínicos, 323
Cuidados infantiles, 308
Cultivos, 139

Deficiencia
  de hierro, 223
  de vitamina B_{12}, 134
  de vitamina D, 134
Depresión, 67
Derechos del niño, 291
Dermatosis cenicienta, 245
Desfibrilador automático implantable, 145
Destete, 223
Diabetes, 38
  tipo 1, 363
Diagnóstico, 157, 342
  genético preimplantancional, 443
Diarrea, 464
Dieta vegetariana, 134
Discapacidades, 342

Ecografía, 502
Educación sexual, 95
Enfermedades hereditarias, 491
Epidemiología, 248
Epilepsia, 203
Episodio aparentemente letal, 216
Eritema discrómico Perstans, 245
Esclerodermia, 242
Escuela, 29
Esquizofrenia, 67
Estilo de vida, 203
Estrés, 67
Estudio sobre los segmentos temporales, 253
Exostosis múltiple, 239

Factores de riesgo, 323
Familia, 29
  de riesgo, 377
Fármacos antiepilépticos, 203
Fetal, 494
Flutter auricular, 494
Fracaso, 308

Gastroenteritis aguda, 371
Genética, 145

Hemangioendotelioma infantil, 502
Hemato-Oncología pediátrica, 506
Hipermelanosis nevoide lineal, 381
Hiperpigmentación, 381
Hipocalcemia, 134

Hipocrecimiento, 38
Hipoplasia medular, 498
Hirsutismo, 38
Hormona, 157

ICSI, 363
Indicaciones, 228
Índice de masa corporal relativo, 123
Infancia, 291, 336, 453
Infecciones, 139
Inmigración, 102
Inmunoensayo mútiple, 157
Inmunofenotipo, 154
Inmunosupresores, 498
Integración social, 203
Interconsulta y enlace, 323
ITS, 95

Lactante/s, 377, 464
Leonardo da Vinci, 253
Ley, 13
Linfoma folicular, 154

Madre
  adolescente, 377
  sola, 377
Madurez, 13
Maltrato infantil, 330, 342
Mastocitosis
  cutánea, 406
  sistémicas, 406
Medios de difusión en masas, 29
Menor, 13
Menores no acompañados, 102
Metodología, 157
Minerales, 381
Morfea, 242
Mucopolisacaridosis, 491
Muerte súbita del lactante, 216

Negligencia, 342
Neonatal, 494
Neonato, 151, 228
Neoplasia neonatal, 502
Neurodesarrollo, 464
Niños, 154, 239, 242, 363, 491
Nivel socioeconómico, 458
Nosocomial, 371
Nuevas adicciones sociales, 336
Nutricion, 52
  prenatal, 381

Obesidad, 38, 453, 458
  infantil, 123
Oncología pediátrica: UCI, 139
Osteocondroma, 239

Patología psicosocial, 377
Pautas de inminización, 308
Pediatría, 291, 295, 410
Polisomnografía, 228
Prevalencias de consumo de drogas, 76
Prevención, 52, 84, 95, 123, 342
Proporciones corporales, 253
Protección infantil, 308
Proteínas, 381
Psicopatología, 377
Psiquiatría, 67
Pubertad, 20

QT largo congénitos, 145
Quelación, 498

Raquitismo, 134
Reflujo gastroesofágico, 216
Relación padre-hijo, 377
Requerimientos nutricionales, 52
Resonancia magnética, 502
Responsabilidad de los profesionales sanitarios, 84
Revisión, 443
Riesgo, 308
  psicosocial, 102
Rotavirus, 371
Ruptura, 308

Salmonella, 371
Salud, 102
  ambiental, 282
Sangre en heces, 371
Sedentarismo, 458
Sexualidad, 20, 84
Síndrome de
  Morquio, 491
  Munchausen, 323
  Munchausen por poderes, 323
Suicidio, 67
Sustancias peligrosas, 282

Taquiarritmias, 494
Técnica, 228
Televisión, 458
Torsades de Pointes, 145
Toxinas biológicas, 282
Transgenes, 483
Trasplante, 506
Trastornos
  del desarollo, 377
  nutricionales, 52
Tratamiento, 123
  farmacológico, 145
Trombocitosis esencial, 410

Urticaria pigmentosa, 406

Vacunación, 308
Valores, 76
Violencia, 330, 336
Vitaminas, 381

Boletín de suscripción

Dirección de envío

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono Población

C.P. Provincia NIF

		Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Extranjero
Suscríbame a:	**Revista Española de Pediatría** (6 números/año)	66,95 €	111,24 €	56,65 €	121,54 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.

"

☐ Mediante talón nº que adjunto

☐ Transferencia a ERGON CREACION, S.A.
BANCO BILBAO VIZCAYA.
cc. 0182/5437/61/0010072818.
Avda. de España, 22. 28220 Majadahonda

☐ A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros Entidad Nº Sucursal D.C.

Calle Población

D.P. Provincia C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

Ruego a Uds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por **Ergon Creación, S.A.**

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:
ERGON CREACIÓN, S.A.
C/ Arboleda, 1
28221 MAJADAHONDA (Madrid)
Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37

....., ... de ..... de 2007

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2007

Responsable de suscripciones

MADRID, ... de ..... de 2007