4

*Volumen 70* *Julio-Agosto 2014*

*Revista Española de*

# PEDIATRÍA

*Clínica e Investigación*

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría

SEINAP

## *Sumario*

ORIGINALES

183 **Síndrome de la arteria mesentérica superior en edad pediátrica: ¿Infrecuente o infradiagnosticado?** *E. Alsina Seguí, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador*

189 **Epidemiología de los defectos estructurales cardiacos en una población infantil** *C. García Lasheras, A. Ayerza Casas, M. Ribes González, E. Aurensanz Clemente, J.L. Olivares López, P. Samper Villagrasa*

194 **Eritema nodoso: Patología en evolución** *A.B. Ariza Jiménez, J. Jiménez Hinojosa, A. Madrid Rodríguez, A. Urda Cardona*

REVISIÓN

197 **Evolución del asma: Factores de riesgo y prevención del asma grave** *F. Muñoz-López*

COMUNICACIONES BREVES

202 **Displasia cifomélica: hallazgos clínicos y radiológicos** *C. Pérez López, L. Reis Iglesias, M.Á. Trillo Lista, M. Vázquez Rodríguez*

NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

205 **Síndrome de fuga aérea pulmonar: factores de riesgo y patrones radiológicos** *C. Santos Montón, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador*

XIV CONGRESO SEINAP

209 **Programa Científico**

Sesión Plenaria

211 **Historia de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría.** *M. Moya Benavent, M. Juste*

213 **Perfil de miembros de la SEINAP (Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría).** *B. Martín Martínez*

Symposium: Investigación en Nutrición

215 **Investigación en el ámbito de la nutrición infantil: Estructura y opciones.** *M. Gil-Campos*

218 **Investigación en nutrición en el período neonatal: Problemática específica de este período.** *M. Vento, M. Gormaz*

222 **Investigación en nutrición en el niño en estado grave: Oportunidades de colaboración.** *J. López-Herce Cid, J. Urbano Villaescusa*

Symposium: Tecnología de los Probióticos

224 **Microbioma, un órgano vital poco conocido.** *E. Jiménez Quintana*

Actualización de Temas

227 **Susceptibilidad genética de obesidad y síndrome metabólico en la infancia.** *Á. Gil Hernández*

229 **Perturbadores endocrinos.** *M. Pombo*

232 Investigaciones en Curso

237 Becas Ballabriga

ergon

*Revista Española de*
# PEDIATRÍA
*Clínica e Investigación*

*Julio-Agosto 2014*

*Volumen 70 - Número 4*

**DIRECTOR**
Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**
Arturo Muñoz Villa

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

**CONSEJO EDITORIAL**
**Presidente**
José Peña Guitián

**Vocales**
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
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
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
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

© 2014 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 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €; MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

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

**Correspondencia Científica**
ERGON. Revista Española de Pediatría.
Plaça Josep Pallach, 12. 08035 Barcelona
carmen.rodriguez@ergon.es

*Revista Española de*
# PEDIATRÍA
*Clínica e Investigación*

*Julio-Agosto 2014*

*Volumen 70 - Número 4*

## *Sumario*

ORIGINALES

183 **Síndrome de la arteria mesentérica superior en edad pediátrica: ¿Infrecuente o infradiagnosticado?**
*E. Alsina Seguí, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador*

189 **Epidemiología de los defectos estructurales cardiacos en una población infantil**
*C. García Lasheras, A. Ayerza Casas, M. Ribes González, E. Aurensanz Clemente, J.L. Olivares López, P. Samper Villagrasa*

194 **Eritema nodoso: Patología en evolución**
*A.B. Ariza Jiménez, J. Jiménez Hinojosa, A. Madrid Rodríguez, A. Urda Cardona*

REVISIÓN

197 **Evolución del asma: Factores de riesgo y prevención del asma grave**
*F. Muñoz-López*

COMUNICACIONES BREVES

202 **Displasia cifomélica: hallazgos clínicos y radiológicos**
*C. Pérez López, L. Reis Iglesias, M.Á. Trillo Lista, M. Vázquez Rodríguez*

NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

205 **Síndrome de fuga aérea pulmonar: factores de riesgo y patrones radiológicos**
*C. Santos Montón, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador*

**XIV CONGRESO SEINAP**

209 **Programa Científico**

Sesión Plenaria

211 **Historia de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría.** *M. Moya Benavent, M. Juste*

213 **Perfil de miembros de la SEINAP (Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría).** *B. Martín Martínez*

Symposium: Investigación en Nutrición

215 **Investigación en el ámbito de la nutrición infantil: Estructura y opciones.** *M. Gil-Campos*

218 **Investigación en nutrición en el período neonatal: Problemática específica de este período.** *M. Vento, M. Gormaz*

222 **Investigación en nutrición en el niño en estado grave: Oportunidades de colaboración.** *J. López-Herce Cid, J. Urbano Villaescusa*

Symposium: Tecnología de los Probióticos

224 **Microbioma, un órgano vital poco conocido.** *E. Jiménez Quintana*

Actualización de Temas

227 **Susceptibilidad genética de obesidad y síndrome metabólico en la infancia.** *Á. Gil Hernández*

229 **Perturbadores endocrinos.** *M. Pombo*

232 Investigaciones en Curso

237 Becas Ballabriga

*Revista Española de*
# PEDIATRÍA
*Clínica e Investigación*

*July-August 2014*

*Volume 70 - Number 4*

## *Contents*

ORIGINALS

183 **Superior mesenteric artery syndrome in pediatric age: Is it rare of underdiagnosed?**
*E. Alsina Seguí, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador*

189 **Epidemiology of heart structural defects in a child population**
*C. García Lasheras, A. Ayerza Casas, M. Ribes González, E. Aurensanz Clemente, J.L. Olivares López, P. Samper Villagrasa*

194 **Nodous erythema: An evolving condition**
*A.B. Ariza Jiménez, J. Jiménez Hinojosa, A. Madrid Rodríguez, A. Urda Cardona*

REVIEW

197 **Evolution of asthma: Risk factors and prevention of severe asthma**
*F. Muñoz-López*

SHORT COMMUNICATION

202 **Kyphomelic dysplasia: clinical and radiological findings**
*C. Pérez López, L. Reis Iglesias, M.Á. Trillo Lista, M. Vázquez Rodríguez*

DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC NOVELTIES

205 **Pulmonary air leak syndrome: risk factors and radiological patterns**
*C. Santos Montón, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador*

**XIV CONGRESS OF SEINAP**

209 **Scientific Program**

**Sesión Plenaria**

211 **History of the Spanish Society of Research in Pediatric Nutrition and Feeding.** *M. Moya Benavent, M. Juste*

213 **Profile of the members of SEINAP (Spanish Society of Research in Pediatric Nutrition and Feeding).**
*B. Martín Martínez*

**Symposium: Research in Nutrition**

215 **Research in the setting of childhood nutrition: Structure and options.** *M. Gil-Campos*

218 **Research in nutrition in the neonatal period: Specific problems of this period.** *M. Vento, M. Gormaz*

222 **Research in nutrition in the seriously ill child: Collaboration opportunities.** *J. López-Herce Cid, J. Urbano Villaescusa*

**Symposium: Probiotic Technology**

224 **Microbiome, a little known vital organ.** *E. Jiménez Quintana*

**Subject Update**

227 **Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood.** *Á. Gil Hernández*

229 **Endocrine disruptors.** *M. Pombo*

232 **Ongoing Research**

237 **Ballabriga Scholarships**

# Síndrome de la arteria mesentérica superior en edad pediátrica: ¿Infrecuente o infradiagnosticado?

E. Alsina Seguí, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador

*Área de Imagen Médica. Sección de Radiología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

**RESUMEN**

**Objetivo.** Reconocer el síndrome de la arteria mesentérica superior (SAMS) como causa de dolor abdominal recurrente en edad pediátrica y los problemas clínicos relacionados que pueden enmascararlo, siendo el tránsito esófago-gastroduodenal (TEGD) suficiente para su diagnóstico.

**Pacientes y método**. Se recogen 12 pacientes afectos de SAMS, entre los años 2006 y 2013, la mayoría remitidos por dolor abdominal, en general con sospecha de reflujo gastroesofágico (RGE) y/o patología intestinal malabsortiva. Las técnicas de imagen empleadas para su estudio son el TEGD y la ecografía abdominal. Se lleva a cabo Tomografía Computarizada (TC) abdominal con contraste únicamente en 2 pacientes.

**Resultados.** El TEGD fue diagnóstico en el 100% de los casos. Ni las ecografías ni los TC abdominales aportaron datos concluyentes ni hallazgos adicionales determinantes para el diagnóstico y tratamiento.

**Conclusiones**. Enfatizamos la contribución del SAMS en el dolor abdominal recurrente en niños, así como los factores predisponentes y desencadenantes de esta entidad, siendo el TEGD la prueba diagnóstica de elección.

*Palabras clave:* Síndrome de la arteria mesentérica superior; Síndrome de Wilkie; Pinza aorto-mesentérica; Obstrucción duodenal; Distensión abdominal; Pérdida de peso; Escoliosis.

**ABSTRACT**

**Introduction.** To Recognize the superior mesenteric artery syndrome (SMAS) as a cause of recurrent abdominal pain in childhood and related clinical problems that can mimic it, being the upper gastrointestinal transit (UGIT) enough to diagnosis.

**Patients and method.** 12 patients with SAMS were collected between 2006 and 2013, most of them presented with abdominal pain and usually suspected of gastroesophageal reflux (GER) and/or malabsorptive intestinal disorders. The imaging techniques used were UGIT and abdominal ultrasound. Abdominal contrast-enhanced Computed Tomography (CECT) was performed in only 2 patients.

**Results.** UGIT allowed accurate diagnosis in all patients. Neither abdominal ultrasound nor CECT provided conclusive or determining additional findings for diagnostic or therapeutic approach.

**Conclusions.** We emphasize the contribution of SAMS to recurrent abdominal pain in children, as well as predisposing factors and triggers of this entity, being the UGIT the diagnostic test of choice.

*Key words:* Superior mesenteric artery syndrome; Wilkie´s syndrome; Aorto-mesenteric clamp; Duodenal obstruction; Abdominal bloating; Weight loss; Scoliosis.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de la arteria mesentérica superior (SAMS) es un raro trastorno por compresión vascular extrínseca intermitente de la tercera porción del duodeno, entre la aorta y la arteria mesentérica superior (AMS), responsable de un pequeño porcentaje de dolores abdominales recurrentes[1-6].

Descrito por primera vez en 1861 por von Rokitansky, son pocos los casos referidos en la población general y menos aún en la edad pediátrica[1,3,4,7-9]. Comúnmente se asocia a pérdidas drásticas de peso y a hiperextensiones dorsales (*cast syndrome*). Otros sinónimos de este síndrome son: íleo duodenal crónico, compresión duodenal arterio-mesentérica, oclusión crónica intermitente arterio-mesentérica del duodeno y síndrome de Wilkie[2].

*Correspondencia:* Dr. Ena Alsina Seguí. Área de Imagen Médica. Sección de Radiología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Bulevar Sur, s/n. 46026 Valencia.
*E-mail:* maengal@postal.uv.es
*Recibido:* Marzo 2014

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 183-188

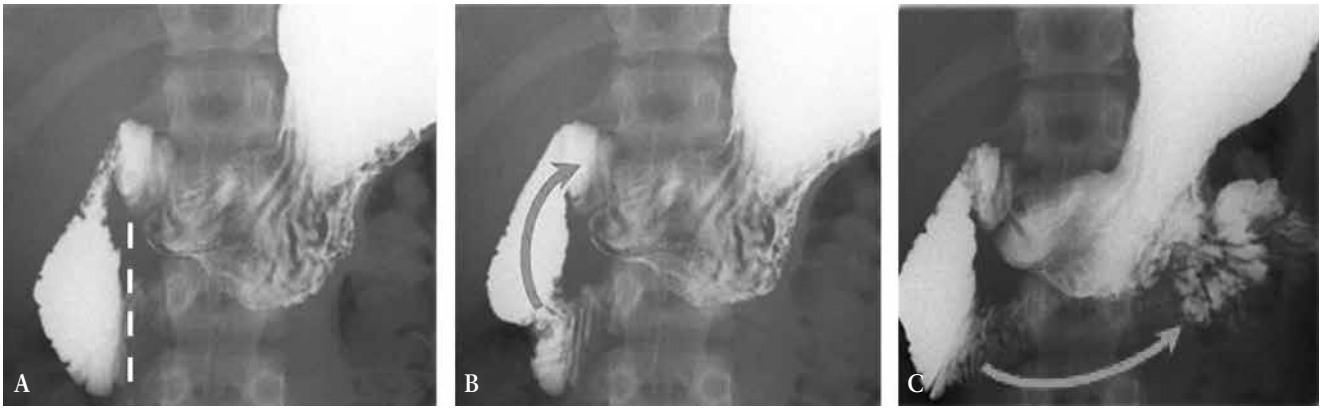


**FIGURA 1.** Caso 3. El TEGD muestra el "signo del hachazo" en tercera porción duodenal (*línea discontinua*) y dilatación de la segunda porción del duodeno (A). Ondas antiperistálticas empujan la columna de bario hacia el bulbo duodenal y estómago (B). El contraste oral pasa a la cuarta porción del duodeno tras adoptar la paciente posición fetal momentáneamente (C).

Es más frecuente en mujeres, fenotipos asténicos, adolescentes y adultos jóvenes de entre 10 y 30 años[1-6,10]. También se ha apuntado la posibilidad de una predisposición genética o familiar[3,4,8,11].

La sintomatología más reproducida es el dolor abdominal, sobre todo epigástrico, plenitud postprandial, vómitos ocasionales y pérdida de peso. La clínica es habitualmente crónica y puede agudizarse con obstrucción intestinal alta. Suele aliviarse en posición fetal o decúbito lateral izquierdo[1-6,8-10]. El tránsito esófago-gastro-duodenal (TEGD) es la prueba de imagen diagnóstica de elección, que pone de manifiesto la compresión del duodeno por la AMS o "signo del hachazo".

El tratamiento inicial es conservador, fundamentalmente durante las exacerbaciones, reservándose la reparación quirúrgica para casos refractarios, usualmente crónicos[1-5,8,10,12].

Nuestro propósito es divulgar el conocimiento de esta entidad, que dejada a su libre evolución es potencialmente grave, y que en general sospechamos infradiagnosticada, especialmente en niños. Analizamos sus factores predisponentes y desencadenantes, así como las posibles patologías asociadas, y remarcamos la importancia del TEGD para su diagnóstico.

## PACIENTES Y MÉTODO

Durante un periodo de 7 años, entre los años 2006 y 2013, se diagnostica un total de 12 niños afectos de SAMS en la Sección de Radiología Pediátrica de un Hospital Infantil de Tercer Nivel. Se recogen los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de evolución, sintomatología y enfermedades asociadas.

Se realiza TEGD como procedimiento diagnóstico a todos los pacientes, valorando siempre la posibilidad de reflujo gastroesofágico (RGE). Las radiografías simples de abdomen y las ecografías abdominales son solicitadas como técnicas de cribado en todos los casos. Otras exploraciones (determinaciones de laboratorio, test para *Helicobacter pylori*, endoscopias…) son gestionadas desde el Servicio remitente. Solo a 2 pacientes se les efectúa tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste endovenoso.

Dado el escaso número de enfermos recabados en este periodo, no se realiza un estudio estadísticamente significativo, simplemente una descripción numérica de datos.

## RESULTADOS

Nuestro estudio cuenta con 12 pacientes diagnosticados de SAMS mediante TEGD, 10 niñas y 2 niños, con edades comprendidas entre los 7 y 14 años. De todos ellos, 10 son derivados desde el Servicio de Gastroenterología y 2 desde el Servicio de Reumatología. Los síntomas, tiempo de evolución y comorbilidades se exponen en la Tabla 1.

El cuadro clínico de presentación es similar en todos los casos: dolor abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos esporádicos, pérdida de peso y alivio sintomático en determinadas posiciones, generalmente con la flexión del tronco sobre las rodillas o el decúbito lateral izquierdo.

Solo 5 pacientes (casos del 4 al 8) son remitidos a Radiología Pediátrica con alta sospecha clínica de SAMS. El resto son diagnosticados por el radiólogo de forma casual al realizar el TEGD para descartar RGE o patología malabsortiva. El tiempo de evolución hasta alcanzar el diagnóstico es de entre 6 a 12 meses mayoritariamente.

El TEGD resulta diagnóstico en todos nuestros casos, mostrando: dilatación de primera y segunda porciones duodenales, con interrupción abrupta vertical de la columna de bario en la tercera porción del duodeno por compresión extrínseca de la AMS, produciendo movimientos de lucha antiperistálticos, con el consiguiente retraso del tránsito duodenoyeyunal, el cual se ve facilitado en posición fetal (Fig. 1). La dilatación gástrica es llamativa en 5 pacientes (casos 1, 2, 4, 6, 7) y en otros 7 se detecta RGE (casos 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11).

**TABLA 1.** Datos clínicos de los pacientes diagnosticados de SAMS y patologías asociadas.

| Caso nº | Sexo | Edad (años) | Tiempo de evolución | Síntomas | Asociaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | M | 13 | 6 años | Dolor epigástrico, vómitos recurrentes ocasionalmente biliosos. | – **RGE.**<br>– *H. pylori* (+).<br>– Antritis crónica. |
| **2** | V | 11 | 1 año | Dolor epigástrico, vómitos, pirosis, anorexia, pérdida de peso. | – Corsé (cifosis).<br>– **RGE.**<br>– *¿Sd. nutcracker?* |
| **3** | M | 14 | 1 año | Dolor epigástrico, vómitos. | |
| **4** | V | 7 | 3 meses | Dolor postprandial, vómitos en "poso de café", pérdida de peso. | – **RGE.**<br>– Quiste renal izqdo. |
| **5** | M | 7 | 9 meses | Dispepsia y vómitos ocasionales. | – **RGE.**<br>– Bronquitis recurrente. |
| **6** | M | 8 | 3 meses | Dolor epigástrico, náuseas y vómitos (discreta hiperamilasemia incidental). | – Barro biliar. |
| **7** | M | 12 | 3 meses | Dolor periumbilical, náuseas y vómitos recurrentes. | – Corsé (escoliosis).<br>– Intolerancia a lactosa. |
| **8** | M | 11 | 1 año | Dolor abdominal diario, ocasionalmente nocturno. | – **RGE.** |
| **9** | M | 12 | 6 años | Dolor abdominal, pirosis, pérdida de peso. | – **RGE.**<br>– *¿Sd. nutcracker?*<br>– E. Behçet. |
| **10** | M | 16 | 3 meses | Dolor epigástrico, plenitud postprandial, náuseas y vómitos recurrentes. | – ARCJ. |
| **11** | M | 9 | 6 meses | Dolor epigástrico, vómitos recurrentes, pirosis. | – **RGE.**<br>– Litiasis biliar.<br>– Hipotiroidismo congénito. |
| **12** | M | 13 | 6 meses | Dolor abdominal postprandial que mejora en posición fetal, plenitud postprandial, vómitos, anorexia, pérdida de peso. | – Sd. de Gilbert.<br>– LLA en remisión completa desde hace 8 años. |

*M= Mujer. V= Varón. RGE= Reflujo gastroesofágico. ARCJ= Artritis reumatoide crónica juvenil. LLA= Leucemia linfoide aguda.*

Se practica ecografía abdominal a todos los niños como parte del despistaje de dolor abdominal. Únicamente en el caso 8, coincidiendo con la alta sospecha clínica, la ecografía se dirige al estudio del eje aorto-mesentérico y resulta congruente con SAMS, revelando una distancia aorto-mesentérica de 3,1 mm (Fig. 2).

En el caso 6 se lleva a cabo TC abdominal para descartar patología pancreática, a raíz de una discreta hiperamilasemia detectada en una de las analíticas sanguíneas de las múltiples consultas al Servicio de Urgencias por dolor abdominal recurrente y vómitos.

En el caso 12 se realiza TC abdominal dada la persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento médico y en previsión de una posible intervención quirúrgica, ratificándose los hallazgos evidenciados en el TEGD, con distancia y ángulo aorto-mesentéricos disminuidos (Fig. 3).

Todos los pacientes son tratados de forma conservadora, con resultados satisfactorios hasta el momento, a excepción del caso 12, que finalmente es sometido a cirugía, efectuán-

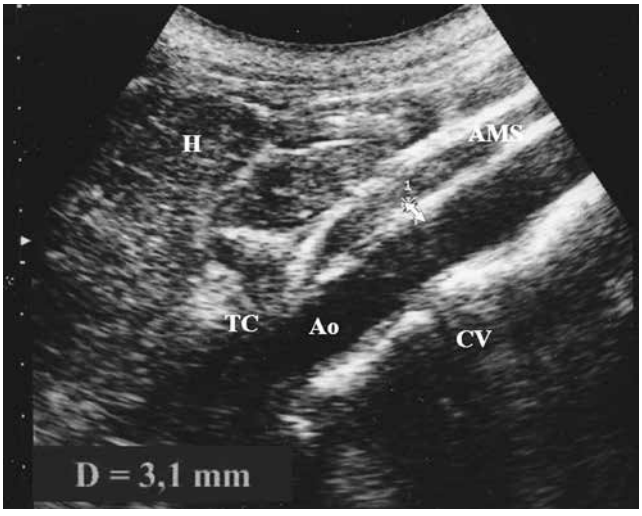


**FIGURA 2.** Caso 8. Ecografía abdominal dirigida al estudio del eje aorto-mesentérico. Distancia aorto-mesentérica de 3,1 mm. *Ao= aorta; TC= tronco celíaco; AMS= arteria mesentérica superior; H= hígado; CV= columna vertebral.*

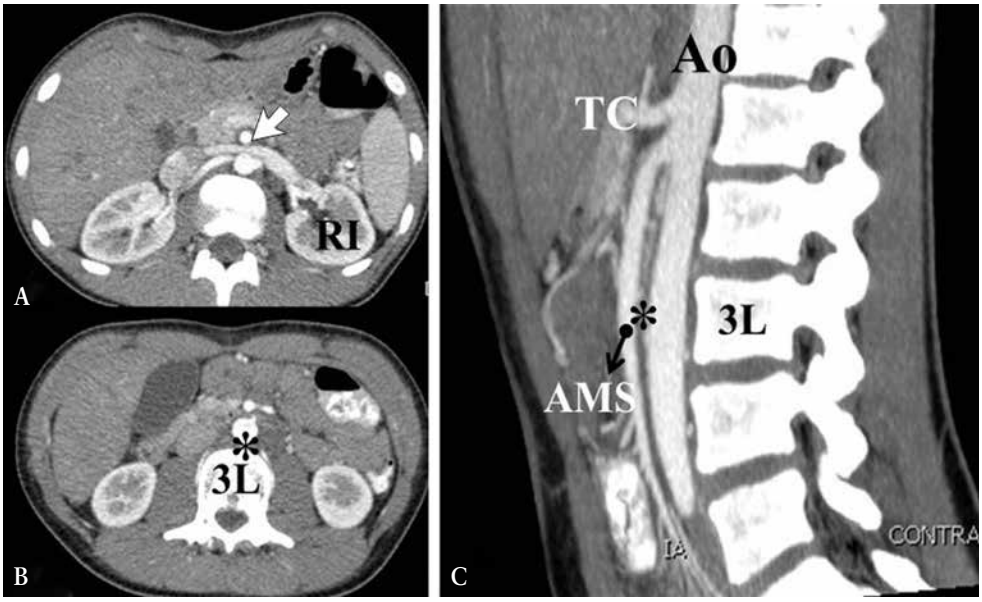


**FIGURA 3.** Caso 12. Cortes transversales de angioTC: recorrido de la AMS por delante de la vena renal izquierda (A, *flecha blanca*) y por delante de la tercera porción duodenal (B). Reconstrucción sagital del eje aorto-mesentérico (C). La distancia aorto-mesentérica a nivel de la tercera vértebra lumbar (3L) es de 3,5 mm y el ángulo aorto-mesentérico de entre 20-10º; el duodeno se encuentra completamente colapsado y atrapado entre la AMS por delante y la aorta por detrás (B y C, *asterisco*). *Ao= aorta; TC= tronco celíaco; AMS= arteria mesentérica superior; RI= riñón izquierdo.*

dose lisis del ligamento de Treitz y duodenoyeyunostomía laparoscópica.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El dolor abdominal recurrente es un motivo habitual de consulta en Pediatría. Afecta al 10-15% de la población infantil, pero en poco más del 5% de casos se llega a un diagnóstico de organicidad[1,3]. Ello conlleva la realización de numerosas pruebas complementarias, muchas veces tan infructuosas como innecesarias, con el subsiguiente retraso diagnóstico y ansiedad que suponen para el paciente y su entorno.

El SAMS es el responsable del 0,2% de dolores abdominales crónicos y obstrucciones duodenales de causa vascular[1-5,10].

Desde que von Rokitansky lo describiera por primera vez en 1861, son pocos los casos reflejados en la literatura y muchas las patologías consideradas asociadas.

En 1961, Cimmino es de los primeros en criticar esta entidad, concluyendo que, en ocasiones, la impronta de la AMS sobre la tercera porción duodenal es un hallazgo casual y asintomático[6], como nosotros mismos hemos podido comprobar en nuestra práctica diaria.

La AMS nace de la cara anterolateral de la aorta abdominal a nivel de L1-L2, formando un ángulo de aproximadamente 40-50º con la aorta, y cruza por delante de la tercera porción duodenal a nivel de L3, siendo la distancia aorto-mesentérica normal a esa altura de 10-30 mm[2,7,13,14]; no obstante, existe una gran variabilidad entre individuos en el origen y recorrido de la AMS[13-15]. Una angulación inferior a 25º o una distancia aorto-mesentérica menor de 10 mm a nivel de L3 predisponen al atrapamiento duodenal, pudiendo desembocar en una franca obstrucción intestinal alta[2,13,14].

Además del duodeno, por la horquilla vascular aorto-mesentérica discurren la vena renal izquierda y el proceso uncinado del páncreas, todo envuelto en un almohadillado de grasa y tejido linfático retroperitoneales. Cuando en lugar del duodeno es la vena renal izquierda la atrapada, se produce el conocido como "síndrome de Nutcracker"[16].

El SAMS se da sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, habitualmente asociado a pérdidas de peso rápidas y recientes. Predominante en mujeres, a menudo es difícil discriminarlo de la anorexia nerviosa. Sin embargo, la proporción hombre/mujer es similar en los casos relacionados con intervenciones de columna vertebral, paraplejía, daño cerebral…[3]. Aunque en la mayoría de pacientes se considera adquirido, se ha sugerido una predisposición genética, y también hay recogidos casos en niños de edad tan temprana que se postula su naturaleza congénita[3,4,8,11]. Todo esto afianza la suposición de una base fundamentalmente anatómica e innata que solo en unos pocos casos, a expensas de algún desencadenante, se hace clínicamente sintomática.

Son <u>factores predisponentes</u> para el SAMS: hábito asténico, lordosis lumbar exagerada, ligamento de Treitz corto, adherencias peritoneales (bandas de Ladd), malrotación intestinal, origen inusualmente bajo de la AMS o nacimiento y recorrido anómalo de alguna de sus ramas[2,3,8,14].

Básicamente son <u>factores desencadenantes</u> las pérdidas drásticas de peso, aparentemente sin relación directa con el índice de masa corporal, con subsiguiente reducción significativa de la grasa retroperitoneal y perimesentérica, así como procedimientos que determinan hiperextensión dorsal (*cast syndrome*)[2,3,8,10]. Señalamos en particular la adolescencia, donde se produce un crecimiento lineal rápido o "estirón" sin ganancia de peso compensadora. Desencadenantes menos

frecuentes son pancreatitis, púrpura de Shönlein-Henoch y linfoma B[8,10].

Las situaciones que predisponen o desencadenan SAMS son agrupadas por Hines[6] en:

1. Estados caquécticos: oncológicos, grandes quemados, estados hipercatabólicos.
2. Enfermedades o traumas cerebro-espinales: parálisis cerebrales.
3. Patología ortopédica de columna vertebral: escoliosis, corsés, fracturas vertebrales.
4. Alteraciones dietéticas: anorexia nerviosa, malabsorción intestinal.
5. Encamamiento prolongado con limitación para la alimentación oral: postoperatorios.

El SAM puede cursar de forma aguda, de forma crónica o, lo que es más común, de forma crónica con exacerbaciones. La clínica habitual descrita en la bibliografía, con dolor epigástrico, distensión abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos y pérdida de peso[2,5,8], es también la dominante en nuestra serie. La inespecificidad de estos síntomas implica que la mayoría de nuestros pacientes sean remitidos para valorar entidades más frecuentes, como RGE o malabsorción intestinal, con un retraso diagnóstico de entre 6 a 12 meses aproximadamente.

El TEGD con bario es la prueba de imagen de elección para llegar al diagnóstico de SAMS[2,5,10,13,17]. Es accesible, incruento, simple y bien tolerado por los niños. La máxima información se obtiene cuando se realiza durante la fase aguda. En todos nuestros pacientes hemos podido objetivar los hallazgos radiológicos típicos que constan en la literatura. El marcado *stop* duodenal o "signo del hachazo" es el origen de las ondas antiperistálticas que provocan dilatación y tránsito retrógrados hacia el estómago, con el consiguiente reflujo alcalino, que justifica que estos enfermos tengan mayor prevalencia de úlceras pépticas y gastritis alcalinas[2]. Por otro lado, así se favorece también un progresivo aumento del volumen gástrico, que puede condicionar RGE secundario.

Aunque los hallazgos del TEGD son muy característicos, es de suma importancia correlacionarlos con la clínica para alcanzar un correcto diagnóstico[8,10,14,17].

Se ha descrito la relativa normalización del TEGD en los periodos asintomáticos[6,9,18], sin llegar a perderse por completo la impronta de la AMS sobre el duodeno, por lo que nosotros no realizamos seguimiento de imagen, limitando la radiación en edad pediátrica.

La radiografía simple de abdomen, solicitada en la evaluación del dolor abdominal, es una prueba inespecífica[2,8,10]. La ecografía abdominal, si bien ha sido empleada en la valoración del SAMS[2,12,15], en nuestra serie no aporta datos determinantes, a excepción del caso 8, donde se efectúa dirigida por la sospecha clínica. Sus principales limitaciones radican en ser un procedimiento operador-dependiente, en una región anatómica donde suele interponerse aire gastrointestinal y en la variabilidad en la medición de los grados y distancias aorto-mesentéricos.

No consideramos necesaria la realización de TC abdominal, a excepción de los casos en que los síntomas anodinos o algún hallazgo casual requieran descartar patología orgánica en otro sentido (caso 6), o aquellos casos refractarios al tratamiento conservador y en vistas a planificar el tratamiento quirúrgico (caso 12), ya que pone de manifiesto los mecanismos fisiopatogénicos y las relaciones anatómicas de vecindad[12-14,18]. La radiación ionizante, el volumen de contraste intravenoso y la posible sedación desaconsejan su uso sistemático en la población infantil. Por extensión, salvo por la radiación, lo mismo podríamos decir de la Resonancia Magnética abdominal, que además precisa tiempos de exploración prolongados.

## CONCLUSIONES

1. Los casos de SAMS reflejados en la literatura son escasos, seguramente por falta de familiarización con esta entidad, pudiendo muchos ser pasados por alto en la práctica clínica.
2. El bajo índice de sospecha de SAMS como causa de dolor abdominal supone un retraso importante en su diagnóstico. Los niños pueden llevar años de evolución, con una extensa batería de pruebas diagnósticas, o incluso ser remitidos a Psiquiatría.
3. El TEGD debe ser la prueba diagnóstica de elección porque, al ser una prueba dinámica, reproduce el compromiso duodenal y la mejoría con maniobras posturales, de forma sencilla y objetiva.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración y constante estímulo del Dr. Antonio Pereda, pediatra y compañero, para llevar a cabo este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Irastorza-Terradillos I, Álvarez-Abad I, Santidrián-Martínez JI, et al. Dolor abdominal recurrente por síndrome de la arteria mesentérica superior. An Pediatr (Barc). 2010; 73: 150-1.
2. Castaño R, Chams A, Arango P, et al. Síndrome de la arteria mesentérica superior o síndrome de Wilkie. Rev Col Gastroenterol. 2009; 24: 200-9.
3. Penco JM, Murillo JC, De La Calle PU, et al. Un posible caso de origen congénito de síndrome de la arteria mesentérica superior. Cir Pediatr. 2008; 21: 228-31.
4. Okugawa Y, Inoue M, Uchida K, et al. Superior mesenteric artery syndrome in an infant: case report and literature review. J Pediatr Surg. 2007; 42: E5-8.
5. Fiorini S, Sáenz Tejeira MM, Tennina C, et al. Síndrome de la arteria mesentérica superior (síndrome de Wilkie). Caso clínico. Arch Argent Pediatr. 2008; 106: 546-8.
6. Hines JR, Gore RM, Ballantyne GH. Superior mesenteric artery syndrome. Diagnostic criteria and therapeutic approaches. Am J Surg. 1984; 148: 630-2.

7. Burrington JD, Wayne ER. Obstruction of the duodenum by the superior mesenteric artery –does it exist in children? J Pediatr Surg. 1974; 9: 733-41.
8. Reynolds EW, Kinnard TB, Kriss VM, et al. Superior mesenteric artery syndrome: an uncommon cause of feeding intolerance in infancy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 46: 92-5.
9. Gutiérrez Junquera C, Gonzálvez Piñera J, Pérez Martínez A, et al. Síndrome de la arteria mesentérica superior: una causa infrecuente de obstrucción duodenal en la infancia. An Esp Pediatr. 1996; 45: 289-90.
10. Bakker ME, van Delft R, Vaessens NA, et al. Superior mesenteric artery syndrome in a 15-year-old boy during Ramadan. Eur J Pediatr. 2013 Oct 30. [En prensa].
11. Ortiz C, Cleveland RH, Blickman JG, et al. Familial superior mesenteric artery syndrome. Pediatr Radiol. 1990; 20: 588-9.
12. Lippl F, Hannig C, Weiss W, et al. Superior mesenteric artery syndrome: diagnosis and treatment from the gastroenterologist's view. J Gastroenterol. 2002; 37: 640-3.
13. Raman SP, Neyman EG, Horton KM, et al. Superior mesenteric artery syndrome: spectrum of CT findings with multiplanar reconstructions and 3-D imaging. Abdom Imaging. 2012; 37: 1079-88.
14. Konen E, Amitai M, Apter S, et al. CT angiography of superior mesenteric artery syndrome. AJR Am J Roentgenol. 1998; 171: 1279-81.
15. Tsuji T. Observation of the superior mesenteric artery by ultrasonography: for prediction of the superior mesenteric artery syndrome. Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 1987; 61: 1047-57.
16. Menard MT. Nutcracker syndrome: When should it be treated and how?. Perspect Vasc Surg Endovasc Ther. 2009; 21: 117-24.
17. Long FR, Mutabagani KH, Caniano DA, et al. Duodenum inversum mimicking mesenteric artery syndrome. Pediatr Radiol. 1999; 29: 602-4.
18. Santer R, Young C, Rossi T, et al. Computed tomography in superior mesenteric artery syndrome. Pediatr Radiol. 1991; 21: 154-5.

# Epidemiología de los defectos estructurales cardiacos en una población infantil

C. García Lasheras, A. Ayerza Casas, M. Ribes González, E. Aurensanz Clemente, J.L. Olivares López, P. Samper Villagrasa

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

**RESUMEN**

**Introducción.** La auscultación de un soplo constituye con frecuencia el principal motivo de consulta en Cardiología Pediátrica. Un pequeño porcentaje de pacientes (0.8-1%) presentan cardiopatía estructural; entre los defectos más graves, la morbimortalidad continúa siendo elevada, recomendándose la evaluación ecocardiográfica ante la sospecha de patología.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo descriptivo de 1.529 niños entre 0 y 16 años atendidos en la consulta de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, de Zaragoza, entre enero de 2010 y diciembre de 2012. Se analizaron los hallazgos más frecuentes de la muestra y cada grupo de edad.

**Resultados.** El principal motivo de consulta fue la auscultación de un soplo; el 42,4% (649) de los pacientes procedían de Atención Primaria. Los hallazgos más frecuentes fueron los defectos del tabique interventricular en un 6,5% (99), interauricular 5,8% (89%) y las valvulopatías 5,2%(80). Entre los neonatos se evidenció patología en el 65,4% (208) frente al 16,7% (112) de los escolares.

**Conclusiones.** La mayoría de los pacientes son remitidos desde Atención Primaria, siendo el principal motivo de consulta la auscultación de un soplo. En un porcentaje elevado de casos la ecocardiografía es normal, siendo frecuente el diagnóstico de soplo inocente, especialmente entre los pacientes de mayor edad.

*Palabras clave:* Soplo inocente; Ecocardiografía; Cardiopatía.

*Correspondencia:* Dr. Cecilia García Lasheras. Fernando el Católico, 70 2º I. 50009 Zaragoza.
*E-mail:* cgarcialas@gmail.com
*Recibido:* Marzo 2014

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 189-193

**ABSTRACT**

**Introduction.** The finding of an innocent murmur in the child frequently represents the first cause to consult in Cardiology. A small percentage of patients (0.8-1%) presents a congenital heart disease; between the severest defects, the morbimortality continues being high, which leads to recommend the ecochardiografic evaluation due to suspicion of disease.

**Material and methods.** A descriptive restrospective research of 1529 pacients between 0 to 16 years old assessed at the Paediatric Cardiology consult at the Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" in Zaragoza between January 2010 to December 2012. The most frequent findings were analized from the whole and each age group.

**Outcomes.** The first cause to consult was the finding of a murmur with the stethoscope; 42.4% (649) of the patients came from Primary Attention. The principal findings were the ventricular septal defects in 6.5% (99), atrial septal defects 5.8%(89) and the valvulopathies 5.2%(80). There was pathology in the 65.4%(208) between the neonates, but in the 16.7%(112) between the schoolchildren.

**Conclusions.** Most of the patients came from Primary Attention, due to the finding of a murmur. In a high percentage the echocardiography is normal, the diagnostic of an innocent murmur is frequent specially in the oldest age range.

*Key words:* Innocent murmur; Echocardiography; Heart disease.

## INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas son anomalías poco frecuentes en la población general, con una incidencia de entre el 0,8-1%[1]. Son una patología de importancia clínica y social; debido al impacto que su diagnóstico supone sobre la vida del paciente y sus familias, el coste económico que generan y las grandes mejoras que se están consiguiendo en la calidad

y esperanza de vida de estos niños. Se considera cardiopatía congénita cualquier defecto estructural del corazón y/o de los grandes vasos que exista desde el nacimiento, independientemente del momento en que se manifieste clínicamente. En los casos de defectos más graves, la morbilidad todavía es importante y la mortalidad elevada.

Por otro lado, los soplos no patológicos se encuentran en un gran porcentaje de niños a lo largo de la edad pediátrica, y constituyen el primer motivo de derivación a la consulta de Cardiología Pediátrica. Su detección es fácil con el estetoscopio por la escasa distancia de este al corazón y la circulación más dinámica en estas edades.

En el conjunto de las defectos cardiacos congénitos, la comunicación interventricular (CIV) es el más frecuente si excluimos la válvula aórtica bicúspide y representa aproximadamente el 20% de todas las cardiopatías congénitas[2]. Los defectos del septo interauricular suponen el 10-15% de todas las cardiopatías congénitas y son los que con mayor frecuencia se diagnostican de forma aislada en adolescentes y adultos[3,4]. En relación a las valvulopatías, la estenosis pulmonar es la más frecuente y supone en torno al 8-12% de las cardiopatías congénitas[4-7]. La incidencia del ductus arterioso persistente aislado en niños nacidos a término es del 5-10% de todos los defectos congénitos cardiacos[8].

No siempre es fácil definir el límite entre el soplo patológico y el no patológico. El hecho de auscultarse en niños sanos o en el curso de un cuadro febril, no descarta en ocasiones una patología cardiaca subyacente, confirmada mediante ecocardiografía hasta en un 2% de los casos[9].

En la última década el perfeccionamiento de la ecocardiografía y su incorporación a la mayoría de los centros de nuestro país, han hecho que se considere el método diagnóstico de elección por su inocuidad, disponibilidad y resultados inmediatos.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar los pacientes remitidos a la consulta de Cardiología Pediátrica de nuestro hospital para conocer cuáles son los motivos de derivación a la misma y la frecuencia y tipo de cardiopatía que se presenta en nuestra población.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, en el que se incluyen 1.529 niños, de entre 0 y 16 años a los que se atendió en la consulta de Cardiología Infantil del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, de Zaragoza. Se analizaron los datos recogidos durante tres años, desde el 1 enero de 2010, hasta el 31 de diciembre de 2012, mediante la revisión de sus historias clínicas.

A todos los niños se les realizó una ecografía cardiaca con un ecocardiógrafo modelo PHILIPS EnVisor C HD, recogiéndose la información mediante los planos: paraesternal, subxifoideo, apical y supraesternal. Sondas 4-8 Hz. Los niños se colocaban en decúbito supino, o decúbito lateral izquierdo para conseguir la ventana ecocardiográfica óptima.

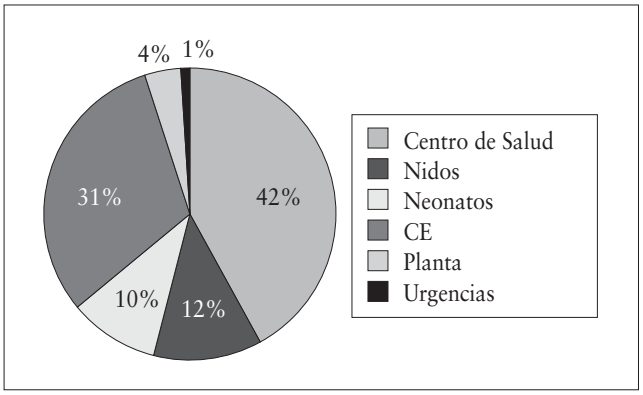


**FIGURA 1.** Lugar de procedencia.

Las variables analizadas incluyeron la edad, procedencia de la solicitud de consulta, motivo de consulta, resultado del ecocardiograma (normal o no), hallazgos ecocardiográficos (en el caso de que no fuese normal) , diagnóstico final y necesidad de traslado a hospitales de referencia para tratamiento y seguimiento específicos.

Para facilitar la descripción de los tipos de cardiopatías halladas se reagruparon en: defectos del tabique, valvulopatías, persistencia del ductus arterioso y otras cardiopatías congénitas.

Con el objetivo de minimizar la amplitud de la distribución de la muestra, se realizó una estratificación por grupos de edad: neonatos (de 0 a 28 días), lactantes (1 a 12 meses), preescolares (1 a 3 años), escolares (entre los 3 y los 16 años).

Entre los diagnósticos finales, se consideró como normofunción los pacientes con una exploración y ecocardiograma normal. Se consideró como soplo funcional todos aquellos soplos en los que no se evidenció cardiopatía estructural (ecocardiograma normal). Se consideró foramen oval todo defecto del tabique interauricular menor de 3 mm, y comunicación interauricular *ostium secundum* en caso de defectos de mayor tamaño. Los casos de defectos interauriculares de tipo foramen oval con cierre posterior espontáneo, se consideraron hallazgos fisiológicos y se incluyeron en el grupo de normofunción.

Se creó una base de datos con las variables a estudio. Las variables cualitativas o categóricas se expresan mediante el uso de frecuencias y porcentajes. El análisis de datos y su extrapolación ha sido llevado a cabo mediante el paquete estadístico SPSS versión 19.0 de IBM.

## RESULTADOS

El 42,4% (649) de los 1.529 niños, fueron remitidos a la consulta de Cardiología desde los centros de Atención Primaria, en la Figura 1 quedan reflejados los principales lugares de origen desde el que son derivados los niños.

El principal motivo de consulta fue haber auscultado un soplo, representado este motivo el 64,1% (980) de las

**TABLA 1.** Distribución de los motivos de consulta.

| | N | % |
|---|---|---|
| Soplo | 980 | 64,1 |
| Palpitaciones o dolor torácico | 36 | 2,4 |
| Malformaciones no cardíacas | 137 | 9 |
| Antecedentes familiares | 36 | 2,4 |
| Alteraciones ECG | 28 | 1,8 |
| Fetopatía diabética | 9 | 0,6 |
| Cianosis | 9 | 0,6 |
| Diagnóstico prenatal | 22 | 1,4 |
| Control diagnóstico realizado previamente | 214 | 14 |
| Taquipnea | 7 | 0,5 |
| Cardiomegalia | 11 | 0,7 |
| Toma de fármacos | 11 | 0,7 |
| Disnea | 5 | 0,3 |
| Mareo/síncope | 24 | 1,6 |
| **Total** | 1.529 | 100 |

consultas. El resto de los motivos de consulta están recogidos en la Tabla 1.

En el 61,1% (934) de los casos la ecocardiografía fue normal, habiéndose evidenciado defectos estructurales en el 38,9% (595) restante. Se diagnosticó de soplo no patológico al 39,3% (601) de la muestra. La frecuencia de cada grupo de cardiopatías se muestra en la Figura 2. Las válvulas auriculoventriculares se vieron afectadas en el 10,1% (8) de los casos, debiéndose en el 89,1% (72) restante a defectos a nivel de las válvulas semilunares. La Figura 3 representa la distribución de los defectos valvulares.

El 59,8% (914) fueron dados de alta y en el 40,2% (615) restante se realizó seguimiento. El 1,8% (28) del total de la muestra se remitieron a centros de referencia para tratamiento específico o control de sus cardiopatías.

En cuanto a la estratificación por edades, el grupo de neonatos representa el 20,8% (318) de la muestra. El 16,9% (258) son lactantes, el 18,4% (282) preescolares y el grupo más numeroso fue el de pacientes en edad escolar, con un total de 671 niños, representando el 43,9% del total de la muestra.

Dentro del grupo de neonatos, el lugar de procedencia de los pacientes fue mayoritariamente el servicio de Nidos/Neonatología 64,2% (204) y el principal motivo fue haber escuchado un soplo en la auscultación 74,2%(236). La ecocardiografía fue patológica en el 65,4% (208). Los hallazgos más frecuentes fueron los defectos del tabique interventricular 39,7% (62), los defectos del tabique interauricular 32% (50), seguidos de la persistencia del conducto arterioso 12,1% (19) y defectos valvulares 11,5% (18).

El grupo de lactantes representa el 16,9% (258) de la muestra total. De estos, el 32% (83) fueron derivados desde

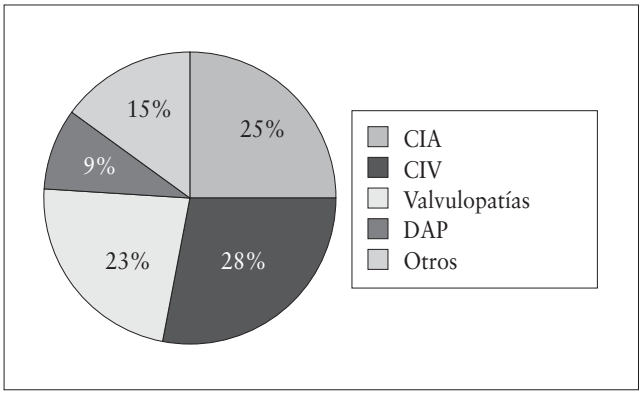


**FIGURA 2.** Tipos de cardiopatías congénitas más frecuentes.

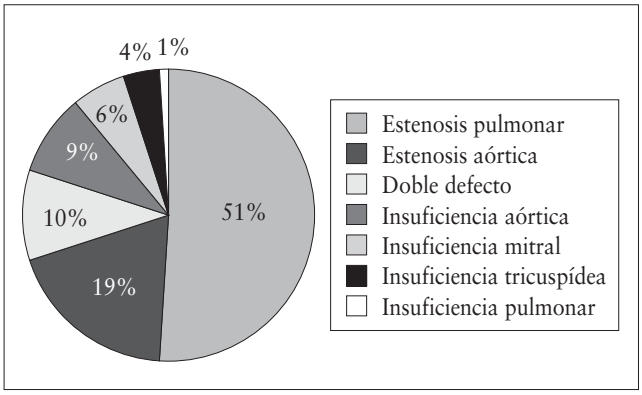


**FIGURA 3.** Distribución de las valvulopatías.

Atención Primaria. El soplo en la auscultación sigue siendo el principal motivo de derivación a la consulta con un 70,7% (183). En este grupo, el 46,7% (121) tenía una ecocardiografía normal. El 27,4% (71) fueron diagnosticados de soplo funcional. El 32,9% (26) presentaban defectos del tabique interauricular y el 24% (19) defectos del tabique interventricular, las valvulopatías representaban el 13,9% (11) y la persistencia del ductus arterioso el 6,3% (5).

En el grupo de preescolares, formado por 282 pacientes, se diagnosticó de soplo funcional al 52,3% (147). La ecocardiografía fue normal en el 80,1% (225), siendo las valvulopatías el hallazgo más frecuente 24,5% (14).

El grupo de edad escolar fue el más numeroso con 671 pacientes; aproximadamente la mitad, el 48,7% (327), fueron remitidos desde Atención Primaria. El soplo en la auscultación es el principal motivo de consulta, representando el 57,8%(388). En el 83,3% (559) de los casos, la ecocardiografía fue normal. Se hizo el diagnóstico de soplo funcional en el 46,9% (315) de los casos. Los defectos encontrados en este grupo de edad se detallan en la Figura 4.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Todos los niños de nuestro estudio, excepto los del grupo de recién nacidos, fueron remitidos en su mayoría desde

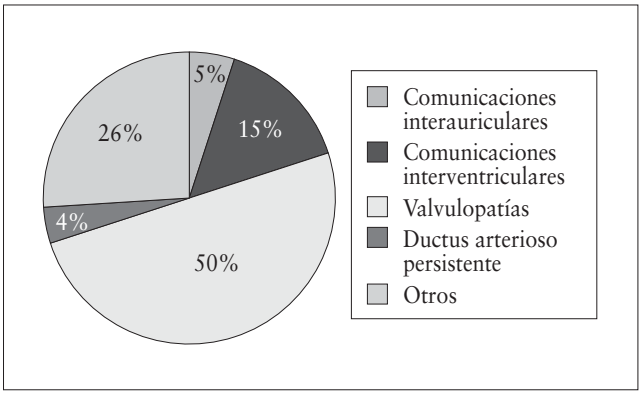


**FIGURA 4.** Tipos de cardiopatías más frecuentes entre los pacientes con edades comprendidas entre los tres y los 16 años de edad.

Atención Primaria, debido a diversos factores como el estudio de un soplo, la ansiedad familiar que surge ante la posibilidad de que pueda corresponderse con una patología cardiaca o la presión asistencial, entre otros.

El principal motivo de consulta, tanto en el conjunto de la muestra como en todos los grupos de edad, fue el haber auscultado un soplo. Este hallazgo en el niño sano es frecuente y en este momento surge la disyuntiva de decidir qué niño debe ser remitido para evaluación en la consulta de cardiología; sin embargo, en la mayoría de los casos se trata de lo que conocemos como un soplo "inocente" o funcional[10]. Un soplo de características funcionales, en un niño asintomático, con crecimiento adecuado para la edad y sin antecedentes familiares, lo más probable es que sea un soplo inocente[11].

La exploración complementaria de referencia para la evaluación de un niño con soplo en la auscultación es la ecocardiografía, aunque debe tenerse en cuenta que la realización de esta no está exenta de dificultades. En nuestro estudio el resultado del ecocardiograma fue normal en dos de cada tres niños. La opción de derivar a todos los niños asintomáticos con soplo a la valoración por el cardiólogo infantil y/o la realización de un ecocardiograma supondría un coste elevado en nuestro medio.

Kobiner y Koo afirman que la realización de una exhaustiva evaluación clínica y el conocimiento de las características del soplo funcional o inocente sigue siendo el mejor método para clasificar un soplo[12,13].

La alteración estructural más frecuentemente encontrada en nuestra serie han sido los defectos del tabique; en concreto, a nivel interventricular suponen el 27,7%, porcentaje similar a otros estudios que muestran una incidencia relativa del 28-33,4% en el conjunto de las cardiopatías[14]. En segundo lugar en frecuencia, observamos las comunicaciones interauriculares que representan el 25,5%, porcentaje superior a lo descrito en otros estudios; que está entre el 10-15%, probablemente debido a dos factores, por un lado el tamaño del defecto del tabique interauricular considerado como significativo (mayor de 3 mm), para clasificarlo como comunicación interauricular o foramen oval permeable; pero también la existencia de un porcentaje de lactantes pequeños en los que no se pudo realizar seguimiento posteriormente y la evolución esperable es hacia la normalización de los controles ecocardiográficos posteriores. Entre los defectos del tabique interauricular fueron más frecuentes las comunicaciones interauriculares de tipo *ostium secundum*, al igual que lo referido por Franck y cols.[15].

En el análisis de la patología valvular, el hallazgo más frecuente fue la estenosis valvular pulmonar, dato que coincide con el publicado por Gil Sánchez y Perich Durán[4,5].

La persistencia del *ductus arteriosus* se evidenció en un 8,6% del conjunto de la patología, siendo este porcentaje similar al descrito en la literatura[4-8].

En los grupos de neonatos y lactantes, los hallazgos patológicos en la ecocardiografía fueron más frecuentes; probablemente debido a que en estos grupos de edad, la prevalencia de cardiopatías es mayor, por la tendencia a la resolución espontánea de algunos defectos en el primer año de vida[14]. En el período neonatal dos tercios de los niños sanos tienen soplos funcionales y transitorios, aunque una exploración normal no excluye la presencia de cardiopatía congénita[10]. Como consecuencia, en este grupo de edad, la auscultación de un soplo sería motivo para recomendar la valoración por cardiología infantil y la realización de un ecocardiograma[16,17].

En aproximadamente dos tercios de los recién nacidos, se evidenciaron defectos estructurales en la ecocardiografía con la misma distribución en cuanto a su frecuencia que en el conjunto de la muestra.

Entre los lactantes, prácticamente la mitad tenían un ecocardiograma normal. En relación a las cardiopatías más frecuentes, a diferencia de lo que ocurre en el conjunto de la muestra y los grupos de mayor edad, y en contra de lo descrito en la bibliografía, la cardiopatía más frecuente fueron los defectos del tabique interauricular, y en segundo lugar en frecuencia los defectos del tabique interventricular.

Entre los prescolares y escolares la ecocardiografía fue normal en más del 80% de los casos y se diagnosticó de soplo inocente o funcional a la mitad de los escolares, siendo el grupo de edad con más diagnósticos de soplo funcional; coincidiendo con lo que refieren González y cols., la probabilidad de que un soplo en la auscultación sea funcional es mayor entre los escolares que en los niños de menor edad. Las valvulopatías suponen la patología más frecuente entre los preescolares y escolares.

La necesidad de derivación al centro de referencia de los casos de sospecha prenatal de cardiopatía congénita, junto con aquellos que precisaron tratamiento específico percutáneo o quirúrgico, lo que explica una frecuencia menor de la esperada de cardiopatías complejas, constituyendo las principales limitaciones de nuestro estudio.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran que el principal lugar de remisión de los pacientes son los Centros de Salud de Atención Primaria. El principal motivo de consulta es la evidencia de un soplo en la auscultación durante la exploración física. Al igual que lo expuesto en la literatura, en nuestro estudio, la presencia de cardiopatías es relativamente mayor entre los pacientes de menor edad; por el contrario, el soplo no se corresponde con patología estructural entre los niños de mayor edad. La ecocardiografía continúa siendo la prueba diagnóstica más indicada, que permite recoger información tanto anatómica como funcional. El defecto detectado con mayor frecuencia en nuestra muestra son los defectos del tabique, especialmente los del tabique interventricular, seguidos de cerca por los del tabique interauricular y las valvulopatías entre los niños de mayor edad.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Meberg A, Otterstad JE, Frøland G et al. Outcome of congenital heart defects: a population-based study. Acta Pediatr. 2000; 89: 1344-51.
2. Insa Albert B, Malo Concepción P. Comunicación interventricular. Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. [Consultado el 12 de junio de 2013]. Disponible en: www.secardioped/protocolos.es.
3. Conejo Muñoz L, Zabala Argüelles JI. Defectos septales auriculares. Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. [Consultado el 12 de junio de 2013]. Disponible en: www.secardioped/protocolos.es.
4. Gil Sánchez A. Soplos en pediatría. Evaluación cardíaca del niño susceptible de estar afecto de una cardiopatía. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Salamanca.
5. Perich Durán. Cardiopatías congénitas más frecuentes. Pediatr Integral. 2008; XII: 807-18.
6. Park M. Paediatric cardiology for practitioners. 5th Edition. Mosby; 2008.
7. Salazar Merna J, López Ramón M. Estenosis pulmonar valvular. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. [Consultado el 18 de mayo de 2013]. Disponible en: www.secardioped/protocolos.es.
8. Medrano CC. Zavanella C. Ductus arterioso persistente (en el niño a término) y ventana aortopulmonar. Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. [Consultado el 12 de junio de 2013]. Disponible en: www.secardioped/protocolos.es.
9. Yi MS, Kimball TR, Tsvat J, et al. Evaluation of heart murmurs in children: Cost-effectiveness and practical implications. J Pediatric. 2002; 141: 504-11.
10. González MP, González de Dios J, Buñuel Álvarez JC. ¿Qué hacer ante el hallazgo de un soplo cardíaco en un niño asintomático? Evid Pediatr. 2006; 2: 89.
11. Frontera-Izquierdo P, Cabezuela-Huerta G. Soplo inocente o soplo patológico: un problema en la clínica práctica. J Pediatr (Rio J). 2003; 79: S87-96.
12. Kobiner MA. Assessment of heart murmur in Childhood. J Pediatr. 2003; 79: S87-96.
13. Koo S, Tak-Cheung Y, Kin-Shing L, et al. Cardiovascular symptoms and signs in evaluating cardiac murmurs in children. Pediatr international. 2008; 50: 145–9.
14. Ibáñez Fernández A, Díez Tomás JJ, Barreiro Daviña J, et al. Seguimiento de las comunicaciones interventriculares de larga evolución. An Pediatr (Barc). 2004; 60: 148-52.
15. Franck J, Jacobe MD. Evaluation and management for herat murmur in children. Am Fam Physician. 2011; 84: 793-800.
16. Birkebaek NH, Hansen LK, Oxhoj H. Diagnostic value of chest radiography and electrocardiography in the evaluation of asymptomatic children with a cardiac murmur. Acta Paediatr. 1995; 84: 1379-81.
17. Birkebaek NH, Hansen LK, Elle B, et al. Chest roentgenogram in the evaluation of heart defects in asymptomatic infants and children with a cardiac murmur: reproducibility and accuracy. Pediatrics. 1999; 103: E15.

# Eritema nodoso: Patología en evolución

A.B. Ariza Jiménez, J. Jiménez Hinojosa, A. Madrid Rodríguez, A. Urda Cardona

*UGC Pediatría. Hospital Materno Infantil Regional de Málaga.*

**RESUMEN**

**Introducción.** El eritema nodoso es una lesión cutánea eritematosa, nodular y dolorosa, que suele constituir una manifestación asociada a otra patología, cuya etiología ha ido variando en los últimos años.

**Metodología.** Revisión de los casos diagnosticados en pacientes menores de 14 años ingresados en un hospital de tercer nivel en los últimos 11 años (2002-2013), analizando las variables epidemiológicas, enfermedad de base, forma de presentación, pruebas complementarias, tratamiento empleado, duración y recaídas.

**Resultados.** Se recogieron 20 pacientes, 17 varones (85%) con una edad media al diagnóstico de 8,5 ± 5,9 años, siendo el invierno la época con más diagnósticos (65%). La causa más frecuentemente encontrada fue la infección por estreptococo grupo A (8/20). Un 65% de los casos asoció fiebre, y todos los casos evolucionaron hacia una resolución espontánea, recibiendo la mayoría de los pacientes tratamiento sintomático. Hubo recurrencias en 6 casos, secundarias a la enfermedad de base.

**Conclusiones.** En la última década, la causa más frecuente de eritema nodoso ha sido la infección por estreptococo grupo A. El diagnóstico es prioritariamente clínico y la biopsia es necesaria en casos atípicos. La evolución depende fundamentalmente de la cronificación de la enfermedad de base.

*Palabras clave:* Eritema nodoso; tuberculosis; *Streptococcus pyogenes*; biopsia; yoduro potásico.

*Correspondencia:* Dra. Ana Belén Ariza Jiménez. C/ Eugenio Gross, 50 – 7ºC. 29009 Málaga
*E-mail:* micodemas@hotmail.com
*Recibido:* Julio 2014

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 194-196

**ABSTRACT**

**Introduction.** Erythema nodosum is an erythematous, nodular, painful skin lesion, which is often a manifestation associated with another disease. Its etiology has been changing in recent years.

**Methods.** Review of cases diagnosed in patients younger than 14 years admitted to a tertiary hospital in the last 11 years (2002-2013), and breakdown of the epidemiological variables, underlying disease, clinical presentation, laboratory tests, treatment used, duration and relapses.

**Results.** 20 patients, 17 males (85%) were collected with a mean age of 8.5 ± 5.9 years, and the winter being the busiest time diagnoses (65%). The most frequently etiology was infection Streptococcus group A (8/20). 65% of cases, they associated fever, and all cases were evolved into a spontaneous resolution. Most of them received symptomatic treatment. There were recurrences in 6 cases secondary to the underlying disease.

**Conclusions.** In the last decade, the most common cause of erythema nodosum has been Streptococcus pyogenes infection. The diagnosis is primarily clinical, although the biopsy is necessary in atypical cases. The evolution depends crucially on the chronicity of the underlying disease.

*Key words:* Erythema nodosum; Tuberculosis; Streptococcus pyogenes; Biopsy; Potassium iodide.

## INTRODUCCIÓN

El eritema nodoso (EN) es una paniculitis septal y constituye la paniculitis aguda más frecuente en la infancia. Se caracteriza por la aparición de nódulos inflamatorios, dolorosos, localizados preferentemente en la superficie extensora distal de miembros inferiores, que suelen remitir de forma espontánea (Fig. 1). Su etiología es múltiple, pudiendo quedar simplificada en causas infecciosas y no infecciosas[1-8].

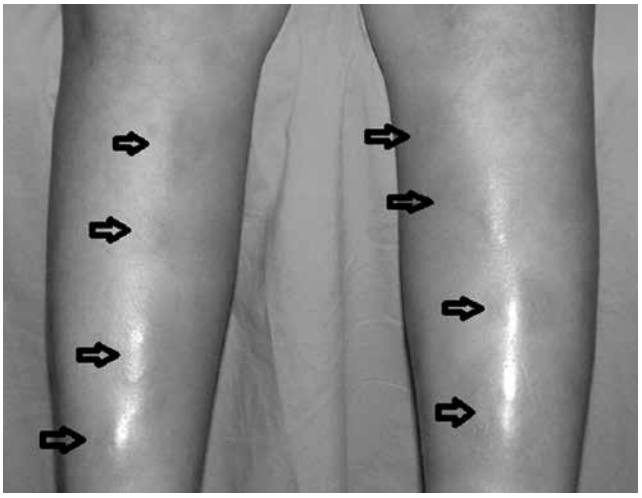

**FIGURA 1.** Placas eritematosas nodulares pretibiales.

Predomina en los meses de invierno-primavera, sin diferencias significativas entre procedencia rural o urbana[1,2,5].

Describimos los casos de eritema nodoso en pacientes hospitalizados en nuestro centro analizando aspectos epidemiológicos, etiológicos y evolutivos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo, mediante la revisión de historias clínicas de los pacientes hospitalizados con eritema nodoso en el periodo comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2013.

Se incluyeron todos los pacientes menores de 14 años ingresados en planta de hospitalización con eritema nodoso, habiéndosele realizado biopsia a aquellos dudosos o atípicos, excluyendo aquellos con biopsia no compatible. Las variables recogidas fueron edad, sexo, localización de lesiones dérmicas, época del año de su aparición, tiempo de evolución, recurrencia, etiología, sintomatología, tratamiento y duración del mismo.

## RESULTADOS

Se incluyeron 20 casos (17 varones) con una edad media al diagnóstico de 8,5 ± 5,9 años. La incidencia de casos en el periodo de estudio fue de 0,11 casos/100.000 habitantes/año, con mayor prevalencia de los casos durante los meses de otoño-invierno 13/20 (65%). En cuanto a su localización, en todos los casos las lesiones se localizaban en miembros inferiores, fundamentalmente a nivel pretibial (12/20), en 5 casos se asociaron nódulos en miembros superiores y 2 en tronco. Los signos y síntomas más frecuentemente asociados fueron: fiebre (13/20), síntomas digestivos (8/20) como diarrea/dolor abdominal o vómitos, pérdida de peso (7/20), adenopatías (2/20), artralgias (3/20) e impétigo peribucal (1/20). El EN se asoció a las siguientes enfermedades: faringoamigdalitis aguda estreptocócica (8/20), enfermedad de Crohn (4/20), tuberculosis (3/20), querion de Celso (1/20), borreliosis (1/20) y sarcoidosis (1/20). En tres casos no se pudo identificar la etiología del EN.

En tres pacientes para verificación del diagnóstico clínico se realizó estudio histológico de las lesiones mediante biopsia, observándose en los tres casos lesiones histológicas compatibles con paniculitis septal, confirmándose el diagnóstico.

El tratamiento sintomático consistió en analgésicos/antiinflamatorios (11/20) y yoduro potásico (3/20), mientras que para el tratamiento etiológico se emplearon antibióticos betalactámicos (5/20), tuberculostáticos (3/20) e inmunosupresores (3/20). En tres casos se optó por actitud expectante sin administración de tratamiento, dada la escasa repercusión y el buen estado general de los pacientes.

La mediana de tiempo de progresión fue de 20 días (RIQ, 5-120 días), presentando recurrencias en 6 casos, cuatro de los cuales presentaban patología de base de evolución complicada: infección fúngica (querion de Celso), sarcoidosis, enfermedad de Crohn y neumonías de repetición por *Mycoplasma*. Todas las lesiones remitieron durante la evolución cuando se controló la enfermedad de base.

## DISCUSIÓN

Aunque el eritema nodoso no es una entidad común en la infancia, constituye la paniculitis aguda más frecuente en la edad pediátrica. La etiología es variada[8-11], de forma que según la bibliografía el factor etiológico predominante en años previos era la tuberculosis, mientras que la evolución de esta patología en la última década ha virado este factor en favor de la infección estreptocócica[10], tal y como se observa también en nuestra revisión.

Se describen diversas formas clínicas de eritema nodoso, entre las que se incluyen[11]:

- Eritema nodoso típico, agudo, con lesiones múltiples y bilateral
- Migratorio, con lesiones únicas o agrupadas asimétricas, excéntricas, con regresión central, crónicas, no sistémicas ni dolorosas, presentando una migración centrífuga.
- Crónico, persistente, recurrente y menos inflamatorio
- De palmas y plantas, que presenta estas localizaciones atípicas.

En nuestro caso hubo predominio de formas típicas (18/20), cronificándose seis de ellas con múltiples recurrencias durante su evolución en relación con su enfermedad de base, la cual ya presentaba mala evolución previa.

La biopsia no siempre está indicada[12-15], por lo que en nuestra muestra solo se realizaron tres biopsias debido a aparición de las lesiones en lugares atípicos, mala evolución o recurrencias muy frecuentes, resultado todas ellas diagnósticas de EN.

El eritema nodoso suele evolucionar hacia la resolución espontánea, por lo que las terapias utilizadas suelen ir dirigidas al tratamiento de la enfermedad de base si se

precisa y/o al alivio de los síntomas con reposo y elevación de miembros, vendajes compresivos y antiinflamatorios durante 2-3 semanas, tales como antiinflamatorios no esteroideos, yoduro potásico (0,5-1 g/8 h/2-4 semanas), y corticoides intralesionales en caso de recurrencias, tal como se aplicó en nuestros pacientes, con buenos resultados. Con ello se consigue la curación en la mayoría de los casos en un plazo de 3-6 semanas, frente a las 6,4 semanas de nuestra revisión, con una tasa de recurrencias de un 5%, que se ven justificadas por un cuadro subyacente, defendiendo algunos autores el empleo de profilaxis con penicilina en casos seleccionados de recidivas[15]. Asimismo, el EN es manifestación de múltiples patologías, encontrando en nuestra muestra casos asociados a faringoamigdalitis, enfermedad inflamatoria tipo Crohn, tuberculosis, neumonía, sarcoidosis y micosis en ese orden de frecuencia, lo que requirió el control de la enfermedad de base previo a la resolución del cuadro dermatológico[16,17]. Por último, en los casos extensos, graves, dolorosos, asociados a artritis o síndrome constitucional se plantea el uso de corticoides sistémicos, empleándose en nuestra revisión en enfermedad inflamatoria y sarcoidosis, sin precisar el inicio de la pauta en otras patologías debido a la mejoría con el tratamiento de la patología de base.

## CONCLUSIONES

El EN no es una enfermedad en sí misma sino que es la manifestación de una patología de base. En la actualidad la causa más frecuente es la infección estreptocócica[10]. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, estando justificada la realización de biopsia solo en casos atípicos[9-12]. La evolución habitualmente es favorable, y las recurrencias son imputables a la cronificación de la enfermedad de base.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Garty BZ, Poznanski O. Erythema nodosum in Israeli children. Isr Med Assoc J. 2000; 2: 145-6.
2. Castillo, M. Erythema nodosun in children. Arch Domin Pediatr. 1997; 33: 71-5.
3. Merino R, Vázquez JL, García-Consuegra J. Eritema nodoso en la infancia: estudio de 19 casos. Act Pediatr Esp. 1994; 52: 360-3.
4. Polcari IC, Stein SL. Panniculitis in childhood. Dermatol Ther. 2010; 23: 356-67.
5. Cengiz AB, Kara A, Kanra G, et al. Erythema nodosum in childhood: evaluation of ten patients. Turk J Pediatr. 2006; 48: 38-42.
6. Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, et al. Erythema nodosum inchildren: a prospective study. J Am Acad Dermatol. 2001; 44: 17-21.
7. Tay YK. Erythema nodosum in Singapore. Clin Exp Dermatol. 2000; 25: 377-80.
8. Milman N, Hoffmann AL. Childhood sarcoidosis: long-term follow-up. Eur Respir J. 2008; 31: 592-8.
9. González E, Quintillá JM, Esquinas G. Etiología del eritema nodoso en la infancia: un estudio de 66 casos. Rev Esp Pediat. 1995; 51: 411-6.
10. Sota I, Oñate E, Pérez-Yarza EG, et al. Eritema nudoso: modificación etiológica en las dos últimas décadas. An Pediatr. 2004; 61: 403-7.
11. Chiappo GF. Erythema nodosum in childhood: nosographical classification and case studies. Arch Sci Med. 1977; 134: 253-74.
12. Chopra R, Chhabra S, Thami GP, et al. Panniculitis: clinical overlap and the significance of biopsy findings. J Cutan Pathol. 2010; 37: 49-58.
13. Yi SW, Kim EH, Kang HY, et al. Erythema nodosum: clinicopathologic correlations and their use in differential diagnosis. Yonsei Med J. 2007; 48: 601-8.
14. Rogalski C, Sticherling M. Panarteritis cutanea benigna--an entity limited to the skin or cutaneous presentation of a systemic necrotizing vasculitis? Report of seven cases and review of the literature. Int J Dermatol. 2007; 46: 817-21.
15. Muñoz JA. Manejo del eritema nodoso en urgencias. Urgencias en AP. SEMERGEN. Córdoba, 1995. p. 395-8.
16. Cribier B, Caille A, Heid E, et al. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. Int J Dermatol. 1998; 37: 667-72.
17. Martín J, Chávez K, Vicente MA, et al. Skin manifestations of pediatric inflammatory bowel disease. An Pediatr. 2009; 70: 570-7.

# Evolución del asma: Factores de riesgo y prevención del asma grave

F. Muñoz-López

*Exjefe del Servicio de Inmunología y Alergología Pediátrica. Hospital Clínic-Sant Joan de Déu. Barcelona.*

**RESUMEN**

Frecuentemente el asma se inicia en edad pediátrica como consecuencia de la predisposición atópica heredada de los progenitores, incluso a partir del segundo año de vida el proceso ya puede estar establecido, pudiendo demostrarse los alérgenos causantes. Aparte de síntomas comunes con otros procesos respiratorios, la existencia de episodios de disnea es en lo que se basa el diagnóstico de asma, y son debidos a la existencia de hiperreactividad bronquial (HRB), igualmente de origen genético. También esta HRB puede establecerse más tardíamente por exposición a contaminantes ambientales, causantes de inflamación bronquial, como ocurre en los adultos que sufren asma ocupacional. Evitar que el asma que se inicia temprano evolucione desfavorablemente requiere un diagnóstico precoz, seguido de un tratamiento adecuado, basado en primer lugar en la inmunoterapia que modificará la respuesta inmunológica y evitará nuevas sensibilizaciones, para todo lo cual debe concienciarse a los familiares para su correcta ejecución.

*Palabras clave:* Asma; Hiperreactividad bronquial; Genética; Prevención; Riesgo; Inmunoterapia.

**ABSTRACT**

Asthma frequently appears at paediatric age as a consequence of atopic predisposition inherited from progenitors and even as early as at the second month after birth, the process can be established and responsible allergens identified. Aside from the common symptoms with other respiratory processes, asthma diagnosis is based on the occurrence of wheezy breathlessness episodes, which are caused by the presence of bronchial hyperresponsiveness (BHR), equally of genetic origin. This BHR can also be established at a later stage due to exposure to environmental pollutants, causing bronchial inflammation, as in adults suffering from occupational asthma. In order to avoid unfavourable evolution of asthma that initiates early, a premature diagnosis, followed by appropriate treatment based at first, on immunotherapy that will modify immunologic response and new sensitization, is required for which relatives' awareness is a requisite for a successful execution.

*Key words:* Asthma; Bronchial hyperresponsiveness; Genetic; Prevention; Risk; Immunotherapy.

## INTRODUCCIÓN

El futuro del niño asmático depende en gran parte de la precocidad del diagnóstico y el correcto tratamiento, a lo que deben contribuir tanto el pediatra general como el especializado en alergología. La prevención del asma grave es un reto, por lo que es imprescindible conocer todos los elementos que participan en el origen y evolución del proceso.

Si bien el concepto actual es que el "asma es una enfermedad inflamatoria", no hay que olvidar que el síntoma que diferencia el asma de otros procesos traqueobronquiales, son los episodios de disnea cuya frecuencia e intensidad pueden correlacionar con la gravedad del proceso. La existencia de hiperreactividad bronquial (HRB) es la base patogénica de esas crisis, y su presencia es, de una parte, genética y, de otra, consecuencia de la inflamación bronquial causada por distintos motivos[1,2].

Ante todo, conviene establecer las evidentes diferencias que existen entre el asma que se inicia en la edad pediátrica y los casos de inicio más tardío, en edad adulta, aunque sin duda la persistencia de la inflamación y la posterior remodelación es el motivo por el que el proceso se prolonga y motiva la gravedad del mismo. Es evidente que la genética

*Correspondencia:* Dr. Francisco Muñoz López.
*E-mail:* 5314fml@comb.cat
*Recibido:* Marzo 2014

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 197-201

juega un papel fundamental en estas diferencias, tanto en la existencia de HRB como en la respuesta inmunológica frente a alérgenos (mediada por linfocitos Th2), causa fundamental de la etiología alérgica del proceso.

## BASES GENÉTICAS

La predisposición alérgica (atopia) es de carácter poligénico, es decir, son diversos los genes que soportan los polimorfismos que dan origen a la anormal respuesta del organismo frente a los alérgenos, dando lugar a la producción de anticuerpos específicos IgE (reaginas). Aun en ausencia de predisposición atópica, la exposición excesiva a alérgenos también puede ocasionar la producción anómala de IgE específica, con la consiguiente traducción clínica.

Hasta ahora se han identificado unos 19 locus en diversos cromosomas, estando por confirmar la relación de algunos de ellos con el desarrollo de la atopia. El mayor interés se centra en el cromosoma 5 (5q31-q33) que contiene los genes que modulan la producción de interleucinas secretadas por los linfocitos Th2, como la IL-4 e IL-13 responsables de la respuesta atópica al estar implicadas en la secreción de IgE por los linfocitos B, además de otras interleucinas (IL-3, IL-5, IL-9) que también participan en la patogenia del asma (eosinofilia, IgE). La sola predisposición atópica es la base de la aparición de otros procesos alérgicos, como urticaria, eccema o alergia alimentaria o a medicamentos.

La coincidencia de la predisposición atópica y la existencia de hiperreactividad bronquial es la condición para que un individuo pueda padecer asma alérgica. La precocidad en la aparición de la enfermedad sugiere la existencia de HRB de origen genético, habiendo hasta 9 mutaciones en el receptor $\beta_2$-adrenérgico del músculo liso bronquial, de las cuales la sustitución de glicina por arginina en posición 16 de la cadena proteica del receptor, se ha relacionado con la gravedad del asma, en el sentido de una menor respuesta a la administración de $\beta_2$-agonistas. La sustitución de glutamato por glutamina en la posición 27 agrava la situación, mientras que también se le concede alguna participación a la sustitución de la treonina por isoleucina. En los fibroblastos del pulmón y en el músculo liso, pero no en las células epiteliales, Eerdewegh y cols.[3] han demostrado la existencia del gen *ADAM33,* situado en el brazo corto del cromosoma 20 (20p13), que codifica la metaloproteasa, que los autores han relacionado con la hiperreactividad bronquial y con el proceso de remodelación bronquial. Más recientemente, en el mismo gen se ha identificado la protocadherina-1 (PCDH1) que podría alterar la integridad del epitelio bronquial, la primera línea de defensa contra las sustancias inhaladas, contribuyendo así al desarrollo de la HRB[4].

Por un mecanismo distinto actúan los mastocitos que existen en el músculo liso bronquial de los pacientes asmáticos, al contrario que en los que padecen bronquitis eosinofílica. Los mediadores liberados por estas células como consecuencia de la reacción alérgica (histamina, prostaglandina D, cisteinil-leucotrienos) provocan directamente la contracción del músculo y de este modo incremental la hiperreactividad bronquial[5-7].

No obstante, estudios recientes destacan la complejidad de los muchos genes implicados tanto en la reacción alérgica como en la broncolabilidad, y en el establecimiento de diversos fenotipos[8,9].

## FACTORES AMBIENTALES

Cuando no existe predisposición genética, la inflamación bronquial puede ser la consecuencia de estímulos procedentes del exterior que provocan la lesión del epitelio, con descamación celular, y el consecuente estímulo de los receptores colinérgicos que dará lugar a la constricción muscular[10-12]. En el lactante, el principal responsable son las infecciones víricas, especialmente por el virus respiratorio sincitial (VRS) y rinovirus, que cuando son repetidas pueden ser responsables de posteriores episodios de disnea.

Los adultos, atópicos o no, pueden padecer el llamado asma ocupacional cuando trabajan en ambientes polvorientos o contaminados, o por exceso de alérgenos, pero también los niños no atópicos en similares ambientes pueden padecer asma[13,14].

## DIAGNÓSTICO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Normalmente el asma evoluciona lentamente, con recaídas esporádicas, aunque el correcto tratamiento hace que la mayoría de los niños experimenten una clara mejoría, tanto en frecuencia como en intensidad de las crisis, en cuyo caso se puede establecer un buen pronóstico próximo al 75% de los pacientes. Sin embargo, a pesar del correcto tratamiento, no siempre se puede hablar de buena evolución, por diversos motivos, como infecciones víricas, climatología, polución o tabaquismo ambiental, que hacen que un 20% de los niños evolucionen peor o más lentamente, mientras que un 5% de casos llegan a padecer un asma grave, por lo que estos porcentajes abocan al padecimiento de asma en la edad adulta.

A veces, sobre cuando la evolución no es satisfactoria, en el seguimiento puede utilizarse un cuestionario para anotar los síntomas diarios, medicación empleada en caso de recaídas y la medición del pico flujo espiratorio (PEF) (*peak flow*)[15]. Los errores anotados en este cuestionario pueden deberse a la incorrecta interpretación de los síntomas, quizás por la preocupación de los familiares por la lenta evolución del proceso, que pueden inducir al uso indebido de beta-agonistas o bien por la incorrecta medición del PEF, aunque además hay que tener en cuenta que este test tiene un valor limitado ya que es conocido que "los valores obtenidos son inseguros y, a veces, incorrectos" (Sky et al.)[16].

La espirometría es el procedimiento de más fácil uso, que proporciona información segura sobre el estado de las vías

respiratorias, tanto las gruesas como las "pequeñas vías", más afectadas en el proceso, cuyo estado se conocerá al valorar el flujo medio forzado, $FMF_{25-75}$, zona del árbol bronquial en la que puede basarse la predicción evolutiva en razón de su posible reducida persistencia.

Es reconocida la utilidad de dos procedimientos más recientes en la exploración del estado real de los bronquios, que incluso pueden realizarse en preescolares: 1) la "fracción de óxido nítrico exhalado" (FeNO), que es el marcador de la inflamación eosinofílica, y 2) "aire exhalado condensado" (EBC), basado en la recogida del aire espirado que se satura con vapor de agua y se condensa por enfriamiento, valorándose diversos elementos implicados en la reacción inflamatoria (citocinas y leucotrienos, principalmente). El pH, considerado un marcador de la progresión del proceso, y el EBC parecen ser buenos marcadores para valorar la inflamación, ya que la acidez de las vías aéreas se incrementa con las exacerbaciones agudas y decrece después de varios días de tratamiento con corticoides inhalados. Cuando la evolución no parezca muy prometedora, el estado real del paciente debe basarse en estos dos marcadores, independientemente de la valoración espirométrica.

Se sabe que la hiperreactividad bronquial, en la que se fundamenta el diagnóstico de asma, persiste indefinidamente en los pacientes con predisposición genética, aunque, el correcto y precoz tratamiento contribuyen a su reducción, posiblemente al controlar la inflamación asociada. Las pruebas de provocación con metacolina o histamina sirven para conocer la intensidad de la hiperreactividad y especialmente el estado de las pequeñas vías ($FMF_{25-75}$)[17].

Es difícil establecer precozmente un pronóstico en cada paciente, aunque pueden valorarse algunos datos. En todo caso no hay que pensar que el asma de inicio en la infancia sea un proceso benigno que tiende a desaparecer espontáneamente en ciertas edades, sobre todo en la adolescencia.

Tras los primeros dos años de tratamiento podrá estimarse la evolución comparando los cambios clínicos y funcionales ocurridos en este período según estos criterios:

- *Buena o moderada evolución*: reducción e incluso desaparición del número e intensidad de las crisis y parámetros espirométricos normales o próximos a la normalidad.
- *Mala evolución*: frecuencia e intensidad de las crisis no modificadas, no mejoría de la función respiratoria que incluso puede haber empeorado: $FEV_1$ entre 70-80% y $FMF_{25-75}$ entre 40-60% de la normalidad.
- *Empeoramiento (asma grave)*: aumento de la frecuencia e intensidad de las crisis y deterioro de la función respiratoria.

## CONCEPTO DE ASMA GRAVE

No existe unanimidad para la valoración de la gravedad del asma no controlada por los tratamientos habituales, según muestran diversas guías terapéuticas, si bien en todas ellas, con diversos criterios, se valoran la persistencia y gravedad de los síntomas después de un tiempo de tratamiento, así como la irreversibilidad de la deficiencia los parámetros de la función pulmonar, cuyo déficit en todas las guías se estima el $PEF/FEV_1 \leq 60\%$ del predicho y la variabilidad del PEF >30%[18,19].

Las crisis recurrentes pueden abocar al atrapamiento aéreo afectando a la dinámica respiratoria (respiración paradójica: depresión abdominal en la inspiración y distensión en la espiración) con disminución del volumen de aire inspirado, protrusión esternal y depresión de la caja torácica. Consecuencia de la intensidad de este estado, cuando es intenso y prolongado, es la hipoxia, cuya mayor intensidad conduce a lo que se conoce por asma grave o *status asmaticus*, cuyo diagnóstico objetivo se basa en el grado de acidosis, con disminución del pH, $pO_2$ por debajo de 70 mmHg y aumento de $pCO_2$ superior a 65 mmHg. Basado en la clínica, la gravedad se estima cuando las crisis se prolongan más de 24 horas, a pesar del correcto tratamiento, habiendo al mismo tiempo cianosis, aumento de la presión arterial, taquicardia, distensión torácica, entre otros síntomas.

Aparte de esta valoración objetiva, en cada caso la gravedad debe valorarse por criterios clínicos, como son el correcto diagnóstico, la necesidad de administrar diariamente al menos 800 µg de budesonida o fluticasona/mometasona ≥ 400 µg o la necesidad de acudir al servicio de urgencias al menos dos veces en el último año o, en el mismo período de tiempo, haber necesitado ingreso hospitalario o haber tenido al menos doce recaídas o requerido la administración de corticoides por vía oral por mantenerse constantemente los síntomas al menos durante tres meses. Síntomas nocturnos más de dos veces por semana durante los últimos tres meses, así como limitación de las actividades habituales, incluidas las deportivas[20,21].

## FACTORES DE RIESGO

Sin duda la predisposición atópica juega un papel importante en la evolución del asma y la posible gravedad, especialmente cuando ambos padres o algunos familiares padecen procesos alérgicos de cualquier asentamiento (respiratorio, digestivo, cutáneo, ocular). Al mismo tiempo, el padecimiento de otros procesos alérgicos en el mismo niño (eccema, urticaria, angioedema, alergia digestiva, a medicamentos, anafilaxia) puede condicionar la evolución del asma. Aparte esta predisposición, el ambiente en que vive el niño, sin duda puede influir en la evolución por la continua exposición a contaminantes (zona industrial, taller en el hogar, fumadores), ambiente psicosocial y económico.

Aparte de la predisposición y los factores ambientales, ante un niño asmático que no evoluciona hacia la mejoría siempre hay que plantearse, primero la posibilidad del incorrecto cumplimiento del tratamiento, por dejadez, incorrecta

administración de los medicamentos o bien de que existan asociados factores condicionantes, como deformidades torácicas (escoliosis, agenesia pulmonar, aplasia, hipoplasia) o cardiopatías. La aparición de complicaciones es otra dificultad a añadir: atelectasia, sobre todo del lóbulo medio, o neumomediastino.

Aunque el diagnóstico de asma parezca ser cierto, ante la mala evolución en todo caso debe plantearse la posibilidad de un diagnóstico erróneo por la similitud de los síntomas dominantes, por lo que deben descartarse otros posibles diagnósticos: laringomalacia, laringotraqueobronquitis, cuerpo extraño traqueobronquial, mucoviscidosis (fibrosis quística), hemosiderosis, traqueomalacia, bronquiectasias, disfunción mucociliar, reflujo gastroesofágico, inmunodeficiencias, etc.

## PREVENCIÓN

La valoración y, cuando sea preciso, la corrección de los citados factores de riesgo, será el primer paso con objeto de evitar la mala evolución del proceso que podría llevar a la consideración de "asma grave".

Una vez establecido el correcto diagnóstico de asma a un paciente que acude por primera vez a la consulta, el niño, según su edad, y los familiares deben recibir una correcta información sobre el proceso, causas, un posible pronóstico y especialmente el tratamiento a seguir y la necesidad del correcto cumplimiento, sin olvidar las medidas ambientales necesarias para reducir en lo posible la sobrecarga de alérgenos e irritantes[22].

Además de estas medidas ambientales, la mejor forma de prevenir la mala evolución es el inicio del tratamiento en cuanto se hayan demostrado las causas, que en la mayoría de los niños será la sensibilización a alérgenos. El correcto tratamiento será, de una parte, sintomático (tos, sibilancias, disnea) y patogénico (inflamación, broncoconstricción), y sobre todo, etiológico basado en la inmunoterapia, cuya modificación de la respuesta inmunológica es bien conocida (Th1/Th2, IgG4, etc.) que así protege de posterior sensibilización a nuevos alérgenos.

La necesidad de reducir la inflamación bronquial es fundamental para mejorar la función respiratoria y la disminución de la intensidad de los síntomas, especialmente los persistentes inter-crisis (tos, sibilancias). Los corticoides inhalados y/o los antileucotrienos (montelukast) son los recomendados en las guías terapéuticas usuales (GINA[23], GEMA[24]), las cuales además indican cómo combatir los episodios agudos y los intervalos intercrisis. En su totalidad, el tratamiento además de antiinflamatorio (patogénico) y sintomático, debe ser etiológico, es decir, la inmunoterapia.

La WAO considera que la inmunoterapia es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas y también impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica, que en muchos niños, incluso lactantes, es la primera manifestación de alergia respiratoria[25,26]. Así pues, a partir del diagnóstico cierto y correcto, incluso solo de rinitis alérgica, puede iniciarse la inmunoterapia, a partir de los dos años de edad, según demuestran numerosos estudios[27-30]. Los mecanismos por los que actúa la inmunoterapia han sido revisados recientemente por el Grupo de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Inmunologia Clínica y Alergia Pediátrica, poniendo de manifiesto los cambios del proceso inmunológico que conducen a modificaciones de la inmunidad humoral y celular[31], al mismo tiempo que se reduce la respuesta a la prueba cutánea y se protege de la sensibilización a nuevos alérgenos, demostrado incluso a largo plazo[32].

Estos estudios dan solidez al procedimiento, por lo que la eficacia de la inmunoterapia está universalmente reconocida. A largo plazo, pacientes tratados con inmunoterapia y dados de alta por llevar al menos dos años asintomáticos aún persistiendo la HRB, fueron encuestados unos diez años después (edad media 26 años), reconociendo encontrarse asintomáticos excepto algunos pocos que sufrieron recaídas por trabajar en un ambiente inadecuado[33]. De ahí la necesidad de advertir a los jóvenes, al dárseles de alta, del riesgo de recaídas en caso de trabajar en esos ambientes (humos, gases, polvo, ganado).

No obstante, hay que tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan efectos adversos, no siempre graves, con frecuencia relacionados con la administración de dosis incorrectas o por ejercer un ejercicio intenso poco después de la administración[34,35].

En definitiva, el diagnóstico precoz, las medidas ambientales y la inmunoterapia basada en un completo estudio etiológico, además de la medicación adicional antes citada, son la base para evitar la mala evolución (asma grave) del niño asmático.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Bossé Y, Rousseau E, Amrani Y, et al. Smooth muscle hypercontractitlity in airway hiperresponsiveness: innate, acquired or nonexistent? J Allergy (Cairo). 2013; 2013: 938046.
2. Berair R, Hollins F, Brightling C. Airway smooth muscle hypercontractility in asthma. J Allergy (Cairo). 2013; 2013: 185971.
3. Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature. 2002; 418: 426-30.
4. Koppelman GH, Meyers DA, Howard TD, et al. Identification of PCDH1 as a novel susceptibility gene for bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 929-35.
5. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. N Engl J Med. 2002; 346: 1699-705.
6. Robinson DS. The role of mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? J Allergy Clin Immunol. 2004; 114: 58-65.

7. Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006: 117: 1277-84.
8. Thomsen SF, Duffy DL, Kyvik KO, et al. Genetic influence on the age at onset of asthma: A twin study. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 626-30.
9. March ME, Sleiman PMA, Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. Intern J General Med. 2013; 6: 253-65.
10. Chapman ID, Foster A, Morley J. The relationship between inflammation and hyperreactivity of the airways in asthma. Clin Exp Allergy. 1993; 23: 168-71.
11. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118: 551-9.
12. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness andairway inflammation. Chest. 2010; 138(2 Suppl.): 4S-10S.
13. Peden DB, Bush RK. Advances in environmental and occupational disorders 2006. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119; 1127-32.
14. Muñoz-López F. Bronchial hyperresponsiveness and asthma in the paediatric population. Allergol Immunopathol (Madr). 2014; 42: 230-4.
15. Fonseca JA, Delgado L, Costa-Pereira A, et al. Evaluation of the Asthma Life Quality test for the screening and severity assessment of asthma. Allergy. 2004; 59: 1198-204.
16. Sky PD, Cahill P, Willet K, et al. Accuracy of mini peak meters in indicating changes in lung function in children with asthma. BMJ. 1994; 308: 573-4.
17. Muñoz-López F, Ríos-Alcolea M. The interest of FEF25-75 in evaluating bronchial hyperresponsiveness with metacholine test. Allergol Immunopatholol (Madrid). 2012; 40: 352-6.
18. Cope SF, Ungar WJ, Glazier RH. International differences in asthma guidelines for children. Int Arch Allergy Immunol. 2009; 148: 265-78.
19. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster análisis of children in the Nacional Institutes of Health/Natioanl Heart, Lung and Blood Insitute Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 382-9.
20. Hedlin G, Bush A, Lodrup-Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. Eur Respir J. 2010; 36: 196-201.
21. Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, et al. Problematic severe asthma; a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. Pediatr Allergy Immunol. 2011; 22: 9-18.
22. Canadian Pediatric Asthma Consensus Guidelines, 2003. Canadian Med Assoc J. 2005; 173(suppl): S1-56.
23. GINA: Global Iniciative for Asthma. National Institutes of Health. Revised 2011 y Guide for Asthma Management and Prevention in Children. 2006. Disponible en: www.ginasthma.org.
24. GEMA 2009. Guía Española para el Manejo del Asma. Madrid: Luzan 5; 2009.
25. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy. 1998; 53(suppl. 44): 4.42.
26. EAACI/WAO Congress, Milan/Italy: Novelties in immunotherapy. Immunotherapy. 2013; 5: 1033-7.
27. Nagaya H, Maren S, Nagaya N. Allergy immunotherapy as an early intervention in patients with child-onset atopic asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2006; 139: 9-15.
28. Finegold I. Immunotherapy: when to initiate treatment in children. Allergy Asthma Proc. 2007: 28: 698-705.
29. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. J Allergy Clin Immunol. 1997; 99: 450-3.
30. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al.; EAACI Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy. 2006; 82(Supl 61): 1-19.
31. Alvaro M, Sancha J, Larramona H, et al. Allergen-specific immunotherapy: update on immunological mechanisms. Allergol Immunopathol (Madr). 2013; 41: 265-72.
32. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IAFM, Gnehm. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy. 2006; 61: 198-201.
33. Muñoz-López F. Intensity of bronchial hyperresponsiveness and asthma relapse risk in the young adult. Allergol Immunopathol (Madr). 2007; 32: 62-70.
34. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (8): CD001186.
35. Rashid R, Frew AJ. Allergen-specific immunotherapy improves asthma symptoms compared with placebo, but the possibility of adverse effects should be considered. Evid Based Med. 2011; 16: 16-7.

# Displasia cifomélica: hallazgos clínicos y radiológicos

C. Pérez López[1], L. Reis Iglesias[2], M.Á. Trillo Lista[1], M. Vázquez Rodríguez[1]

*[1]Servicio de Radiodiagnóstico, [2]Servicio de Pediatría. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense*

**RESUMEN**

La displasia cifomélica es una malformación ósea rara, con herencia autonómica recesiva. Se caracteriza por una marcada angulación congénita de los fémures, que se hallan a su vez acortados y ensanchados. Otros hallazgos son: acortamiento de otros huesos largos, metáfisis irregulares, tórax estrecho e hipoplasia acetabular. Son niños con micrognatia, estatura corta y menos frecuentemente paladar ojival. Algunos autores han descrito una variabilidad amplia en el fenotipo de este síndrome.

*Palabras clave:* Displasia cifomélica; Displasias óseas; Recién nacido.

**ABSTRACT**

Kyphomelic dysplasia is a rare and autosomal recessive inherited bone dysplasia. The most striking feature is congenital severe angulation of short and broad femora. Additional characteristic features are bowing and shortening of other long bones, irregular methaphyses, small thoracic cage and hypoplastic acetabula. These children have micrognathia, short stature and rarely cleft palate. Some authors have described a wide phenotypic variability of this syndrome.

*Key words:* Kyphomelic dysplasia; Bone dysplasias; Newborn.

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de las displasias óseas se basa fundamentalmente en los hallazgos clínicos y, en especial, radiológicos. La displasia cifomélica es una malformación ósea congénita rara[(1)]. Su diagnóstico diferencial hemos de plantearlo con los síndromes que cursen con angulación (*bowing*) de los huesos largos. Estos síndromes forman un grupo amplio y heterogéneo.

Hasta el año 2002 tan solo se habían recogido 20 casos de displasia cifomélica en la literatura, con claro predominio por el sexo masculino[(1)]. De estos, al menos 4 habían fallecido en los primeros trece meses de vida y la mayoría no habían tenido seguimiento más allá de los 7 años de edad[(2)]. Presentamos el caso de una neonata diagnosticada en nuestro centro de displasia cifomélica a la que se le ha realizado un seguimiento durante 16 años.

## CASO CLÍNICO

Prematura de 32 semanas que presentaba un test de Apgar de 6-7 y una puntuación de 3 en el test de Silverman. Había sido un parto espontáneo con presentación de nalgas y bolsa rota desde la semana 29 de gestación. Se trataba del segundo embarazo de madre y padre caucásicos, sanos, no consanguíneos, de 28 y 30 años, respectivamente. Tenía un hermano mayor de 7 años, también sano.

Su peso era de 1.500 gramos, la talla de 36 centímetros y el perímetro craneal de 29 centímetros. En la exploración física se observaban rasgos dismórficos, con talla corta disarmónica a expensas de acortamiento de los muslos. La raíz nasal estaba hundida, las fosas nasales antevertidas, los pabellones auriculares de implantación baja, el cuello corto y ancho. Presentaba limitación para la abducción de caderas con signo de Ortolani positivo. En la exploración neurológica no se evidenciaban alteraciones. Los genitales externos femeninos eran normales. El cariotipo de la paciente era 46, XX.

La exploración física sugería en un primer momento una condrodisplasia.

En la radiografía de tórax y extremidades superiores e inferiores (Fig. 1) destacaban 12 costillas bilaterales "gráciles" y tórax campaniforme, así como platispondilia generalizada. Los huesos tubulares tenían un aspecto "tosco" y estaban arqueados de forma generalizada con moderada irregula-

*Correspondencia:* Dra. Cristina Pérez López. Secretaría de Radiología Infantil (planta baja del edificio Materno-Infantil). Complexo Hospitalario Universitario de Ourense. Rúa Ramón Puga, 52-54. 32005 Ourense
*E-mail:* crispl@telefonica.net
*Recibido:* Julio 2014

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 202-204

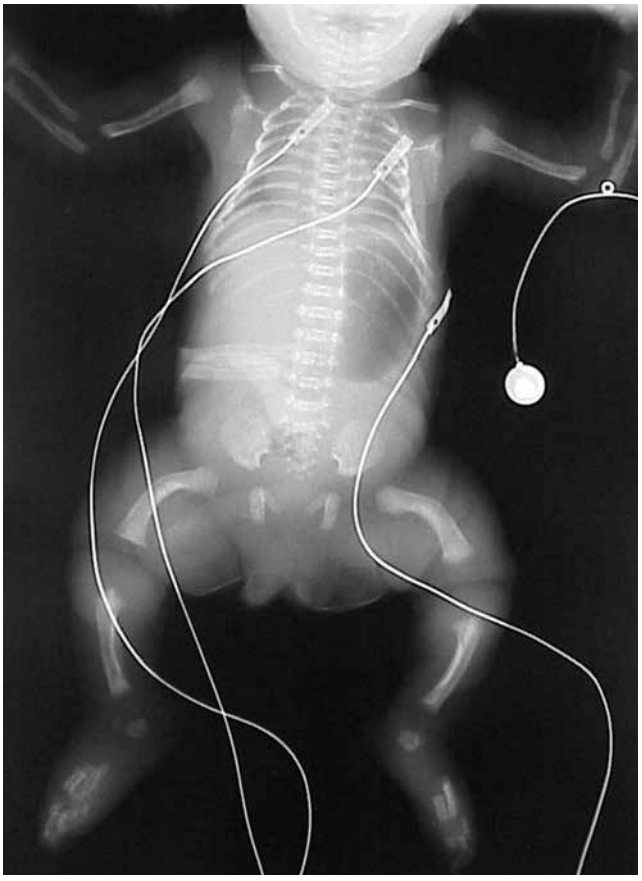

**FIGURA 1.** Radiografía anteroposterior de tórax, abdomen y extremidades, en el primer día de vida. Angulación simétrica de los huesos largos, más marcada en ambos fémures (42°). Luxación bilateral de caderas, costillas gráciles y platispondilia.

ridad y ensanchamiento de las metáfisis, salvo en el cúbito y el peroné. Esta angulación era más significativa (42°) y simétrica en ambos fémures. Había luxación coxofemoral. Los huesos ilíacos eran anchos y cortos con acetábulos normales. La ecografía transfontanelar, abdominal y cardíaca no mostraban anomalías.

Tampoco se encontraron alteraciones en el metabolismo del calcio/fósforo, ni se detectaron inmudeficiencias (contaje linfocitario, inmunoglobulinas séricas y complemento normales).

La impresión diagnóstica era de displasia cifomélica.

En las radiografías de control el *bowing* femoral a los 7 meses era de 42° y a los 10 años era de 32º (Fig. 2A). El aspecto tosco de los huesos de la mano persistía con el paso de los años (Fig. 3).

La evolución de la paciente era la de una escolar de talla baja con acortamiento y deformidad en varo y antecurvatum de ambos fémures y varo de las tibias. El desarrollo neurológico era normal. Desde los 13 a los 16 años (actualidad) se le han practicado intervenciones quirúrgicas para realizar alargamientos segmentarios femorales (Figs. 2B y 2C) y tibiales, así como un exhaustivo tratamiento rehabilitador con los que se está logrando una mejoría funcional y morfológica importante.

## DISCUSIÓN

El término "displasia cifomélica" fue empleado por primera vez en 1983 por Maclean y cols.[3] para describir un síndrome con herencia autonómica recesiva que causaba un enanismo con características clínicas y radiológicas singula-

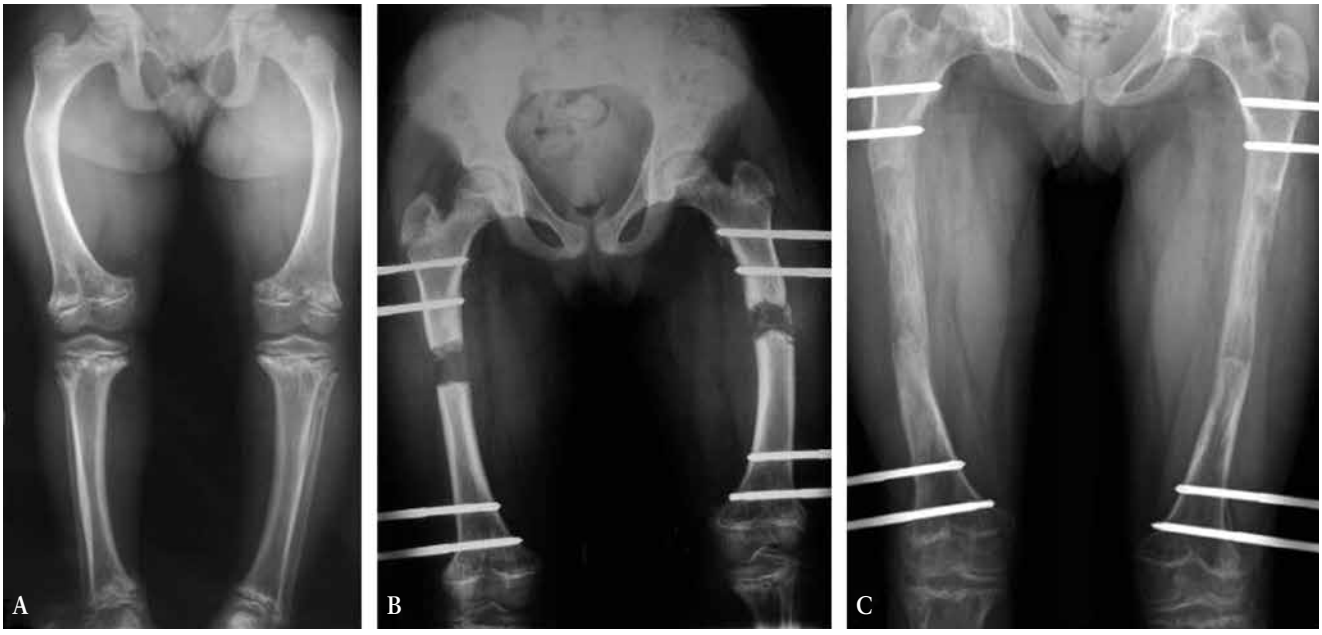


**FIGURA 2.** Radiografías de miembros inferiores. A) A los 10 años de edad, se observan huesos anchos y cortos con irregularidad y ensanchamiento metafisario. La angulación femoral era de 32°. A los 13 años B) y a los 14 años C) se identifican cambios postquirúrgicos con inicio y continuación de la elongación femoral y corrección de la angulación. La afectación metafisaria es menor.

**FIGURA 3.** Radiografías de miembros superiores. A) A los 12 años, los huesos tubulares de la mano están acortados y ensanchados. B) Dicha alteración se mantiene al cumplir 16 años. En los huesos del brazo, y sobre todo del antebrazo, se observa un acortamiento mesomélico. El radio está ligeramente incurvado.

res. Se trata de una entidad rara, más frecuente en varones. En la literatura, se describe que la mayoría de los pacientes diagnosticados de displasia cifomélica no han tenido seguimiento más allá de los 7 años de edad[2].

Estos pacientes mostraban en las pruebas de imagen angulación, ensanchamiento y acortamiento de los huesos largos, así como irregularidad metafisaria, con mejoría de las alteraciones óseas con el paso del tiempo. En su fenotipo destacaban la estatura corta desproporcionada, tórax estrecho y rasgos dismórficos faciales; con un desarrollo psicomotor normal[4,5].

Posteriormente Cisarik y cols.[6], basándose en pacientes con criterios diagnósticos de displasia cifomélica y pertenecientes a familias diferentes, pero que al mismo tiempo mostraban cursos clínicos y hallazgos radiológicos de distinta severidad, informaron acerca de la posible heterogenicidad genética con una gran variabilidad de fenotipos dentro de este síndrome.

Otros hallazgos incluidos en la displasia cifomélica son la presencia de costillas cortas y ensanchadas en sus extremos, platispondilia, luxación de caderas y limitación en la movilidad articular. Todas estas manifestaciones estaban presentes en el caso que describimos, una neonata diagnosticada en nuestro centro y a la que se le ha realizado seguimiento durante 16 años.

También son característicos los hoyuelos cutáneos sobre las prominencias óseas[1], la micrognatia, los hemangiomas faciales y la presencia de costillas cervicales. Menos frecuentemente se asocia a labio leporino, paladar ojival y desarrollo de apneas, aplasia pura de células rojas, inmunodeficiencia severa combinada o a necrosis avascular de las epífisis proximales femorales[7].

En el diagnóstico diferencial de la displasia cifomélica incluiremos otros síndromes que cursen con angulación de los huesos largos, principalmente la displasia campomélica[8], el síndrome de Caffey[9], el síndrome de Fuhrmann, la displasia de Stüve-Wiedemann[7], la osteogénesis imperfecta (tipos II y III), el síndrome fémur-peroné-cúbito, el síndrome de Bruck o el síndrome femoral-facial[6] (más habitual en hijos de madres diabéticas).

El mejor conocimiento clínico y radiológico de las displasias óseas y entidades que cursen con arqueamiento de los huesos tubulares es fundamental para alcanzar el correcto diagnóstico y un manejo apropiado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alegria A, Schmitt D, Ramos L, et al. Kyphomelic dysplasia: phenotypic variability and presence of a caudal appendage. Pediatr Radiol. 2002; 32: 910-1.
2. Pallota R, Ehresmann T, Roggini M, et al. Kyphomelic dysplasia: clinical and radiologic long-term follow-up of one case and review of the literature. Radiology. 1999; 212: 847-52.
3. Maclean RN, Prater WK, Lozzio CB. Skeletal dysplasia with short angulated femora (kyphomelic dysplasia). Am J Med Genet. 1989; 13: 373-80.
4. Turnpenny PD, Dakwar RA, Boulos FN. Kyhomelic dysplasia: the first 10 cases. J Med Genet. 1990; 27: 269-72.
5. Temple IK, Thompson EM, Hall CM, et al. Kyphomelic dysplasia. J Med Genet. 1989; 26: 457-68.
6. Cisarik F, Kozlowski K, Masel J, et al. Variability in kyphomelic dysplasia. Pediatr Radiol. 1999; 29: 551-7.
7. Chen CP, Chern SR, Shih SL, et al. Kyphomelic dysplasia in two sib fetuses. J Med Genet. 1998; 35: 65-9.
8. Kozlowski K, Bützler O, Galatius-Jensen F, et al. Syndromes of congenital bowing of the long bones. Pediatr Radiol. 1978; 7: 40-8.
9. Rezza E, Iannaccone G, Lendvai D. Familial congenital bowing with short thick bones and metaphyseal changes, a distinct entity. Pediatr Radiol. 1984; 14: 323-7.

# Síndrome de fuga aérea pulmonar neonatal: factores de riesgo y patrones radiológicos

C. Santos Montón, A. Moreno Flores, R. Llorens Salvador

*Área de Imagen Médica. Sección de Radiología Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

**RESUMEN**

La insuficiencia respiratoria es una de las causas principales de morbimortalidad en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Durante las últimas décadas ha habido un cambio sustancial en los avances en respiradores y tratamientos médicos, así como en la supervivencia de neonatos de muy bajo peso. Sin embargo, el síndrome de fuga aérea pulmonar está todavía presente, incluso en aquellos con técnicas ventilatorias avanzadas[1].

El síndrome de fuga aérea pulmonar (SFAP) se define como el escape de aire del árbol traqueobronquial hacia localizaciones donde normalmente no está presente[1].

El SFAP lo conforman las siguientes entidades: el enfisema intersticial pulmonar, el neumotórax, el neumomediastino, el neumopericardio, el enfisema subcutáneo, el neumoperitoneo y el embolismo gaseoso masivo. El factor de riesgo más importante es la inadecuada ventilación mecánica en neonatos con pulmonares inmaduros, aunque también puede ocurrir por los propios esfuerzos respiratorios del lactante, por maniobras de reanimación o por patología pulmonar subyacente[1,2].

El objetivo de este trabajo es describir los patrones radiológicos de las distintas entidades que conforman el SFAP para poder reconocerlas, así como los factores de riesgo que aumentan la incidencia de esta entidad.

*Palabras clave:* Neumotórax; Neumopericardio; Neumomediastino; Enfisema intersticial pulmonar; Enfisema subcutáneo; Neumoperitoneo.

*Correspondencia:* Dra. Cecilia Santos Montón. Paseo Doctor Torres Villarroel, 80-82 7B. 37005 Salamanca.
*E-mail:* csantosmonton@gmail.com
*Recibido:* Marzo 2014

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 205-208

**ABSTRACT**

Respiratory failure is one of the main causes of morbidity and mortality in the neonatal intensive care unit (NICU). During the last decades there has been a significant change in the advances of medical ventilators treatments, as well as in survival rates of very low birth weight infants. However, pulmonary air leak syndrome is still present, even in cases with advanced ventilatory techniques.

Pulmonary air leak syndrome (PALS) is defined as a leak of air from the tracheobronchial tree towards locations where it is not usually present.

PALS comprises the following entities: pulmonary interstitial emphysema, pneumothorax, pneumomediastinum, pneumopericardium, subcutaneous emphysema, pneumoperitoneum and massive air embolism. The most important risk factor is inadequate mechanical ventilation in newborns with immature lungs, although it can also be caused by the respiratory efforts of the infant, by resuscitation procedures or by an underlying pulmonary pathology.

The objective of this study is to describe the radiological pattern of the different entities that are part of PALS in order to be able to identify them, as well as to describe the risk factors that increase the incidence of this entity.

*Key words:* Pneumothorax; Pneumopericardium; Mediastinal Emphysema; Pulmonary interstitial emphysema; Subcutaneous emphysema; Pneumoperitoneum.

## INTRODUCCIÓN

La Neonatología es una de las especialidades pediátricas que más se ha desarrollado en las últimas décadas. Aunque los avances en el tratamiento prenatal y postnatal así como las nuevas tecnologías han aumentado la supervivencia de neonatos cada vez más prematuros, la insuficiencia respiratoria sigue siendo una de las complicaciones más frecuentes en la UCIN.

El síndrome de fuga aérea pulmonar (SFAP) incluye una serie de entidades que se caracterizan por la presencia inadecuada de aire en diferentes localizaciones. Si se localiza en el intersticio pulmonar provocará un enfisema intersticial, en el espacio pleural causará un neumotórax, en el mediastino se manifestará como neumomediastino y en la cavidad pericárdica dará lugar a un neumopericardio[3].

La causa más frecuente de este síndrome es la ventilación mecánica inadecuada en pulmones frágiles e inmaduros, siendo la incidencia en neonatos inversamente proporcional al peso al nacimiento. Tiene una incidencia del 1-2% en neonatos, que se eleva hasta el 40% en niños sometidos a ventilación mecánica o en los casos de aspiración meconial[1,2].

Existen otros factores de riesgo como las maniobras de reanimación, la patología pulmonar severa, la prematuridad, el síndrome de distrés respiratorio (SDR), la sepsis, la bronconeumonía, la bronquiolitis obliterante y las malformaciones congénitas pulmonares[3]. (Tabla 1)

La patogénesis del SFAP se atribuye a la rotura de las uniones bronquioloalveolares por un aumento de la presión intraalveolar. Esta rotura permite el paso de aire a los espacios perivasculares y peribronquiales provocando un enfisema intersticial pulmonar (EIP). Una vez establecido el enfisema intersticial, el aire puede disecar centrífugamente, desde el hilio, a lo largo de las vainas broncovasculares o los canales linfáticos para formar bullas subpleurales que, si se rompen al espacio pleural, producirán neumotórax. Por el contrario, el desplazamiento centrípeto del gas puede producir neumomediastino o neumopericardio. En ocasiones puede dar lugar a un embolismo gaseoso sistémico cuya patogénesis es incierta; se ha postulado que se formen fístulas alveolo-vasculares en el desarrollo del EIP con el paso de aire linfático al lado derecho del corazón[4,5].

**TABLA 1**. Factores de riesgo neonatales de síndrome de fuga aérea pulmonar.

- Prematuridad
- Bajo peso al nacimiento
- Baja puntuación de APGAR con maniobras de reanimación
- Ventilación mecánica (grandes volúmenes ventilatorios, ventilación con presión positiva o alta presión inspiratoria máxima)
- Síndrome de distrés respiratorio
- Aspiración meconial o líquido amniótico
- Neumonía
- Hipoplasia pulmonar

## ENFISEMA INTERSTICIAL PULMONAR

El EIP se define como la presencia de aire en el intersticio pulmonar. Un 2-3% de los pacientes ingresados en la UCIN lo desarrollarán. Sin embargo, en los prematuros con síndrome de distrés respiratorio la incidencia aumenta al 20-30% debido a las mayores necesidades de ventilación mecánica[1].

Se ha definido como "el pulmón más rígido de los rígidos" debido a su falta de distensibilidad, lo que compromete el intercambio gaseoso al no poder ventilarse y al disminuir el flujo sanguíneo[5].

El diagnóstico de EIP es fundamentalmente radiológico y anatomopatológico. Radiológicamente el EIP se describe como áreas hiperlucentes ovales, tubulares o esféricas que miden de 2 a 3 mm de diámetro y parecen conformar un broncograma aéreo[5].

Puede presentar una distribución difusa o localizada, así como ser uni o bilateral[4]. También puede estar asociado a la presencia de neumotórax. Clínicamente el EIP se manifiesta como un deterioro del intercambio gaseoso con hipercapnia e hipoxia y un aumento de las necesidades ventilatorias[1].

Las complicaciones potenciales del EIP incluyen la pérdida de la complianza pulmonar, la formación de émbolos de aire en la circulación pulmonar venosa, el neumotórax y el posterior desarrollo a displasia broncopulmonar.

El EIP puede ser tratado conservadoramente con la utilización de picos de presión muy bajos, tiempos inspiratorios cortos y frecuencias elevadas que permiten reducir el riesgo de barovolutrauma. Raramente puede requerir resección quirúrgica[1].

## NEUMOTÓRAX

El neumotórax se describe como la presencia de aire en el espacio pleural entre las hojas visceral y parietal. Se ha descrito una incidencia entre el 6 y el 10% en neonatos prematuros de muy bajo peso y alrededor del 1% en niños a término[6].

La clínica inicial de un neumotórax leve puede ser asintomática. A medida que el neumotórax aumenta, se observa un deterioro en la gasometría arterial con un aumento del requerimiento de oxígeno y de ventilación mecánica. Clínicamente se manifiesta como inestabilidad hemodinámica o distrés respiratorio, incluyendo aleteo nasal y retracciones de la pared torácica[1].

Aunque en la mayoría de casos se sospecha clínicamente, la imagen radiológica es necesaria para su confirmación, localización y extensión, así como la repercusión sobre el mediastino en caso de neumotórax a tensión. En los neumotórax de gran tamaño se observa un hemitórax hiperlúcido con separación de la pleura visceral y parietal por la interposición de aire. Sin embargo, en neumotórax más pequeños puede ser más difícil de detectar, siendo a veces un seno costofrénico profundo la clave para identificarlo. En el paciente en decúbito supino el aire libre se acumula sobre la superficie anterior del pulmón y produce un hemitórax grande e hiperlucente. Cuando el aire se acumula medialmente el margen mediastínico ipsilateral se verá bien definido[5]. En los casos donde el neumotórax es bilateral puede comprimir los lóbulos del timo, produciendo el signo de "alas de ángel" que clásicamente se atribuía al neumomediastino[4].

**FIGURA 1.** Radiografías de tórax con distintas entidades que conforman el SFAP. A) Enfisema intersticial pulmonar: se observan múltiples áreas hiperlucentes tortuosas de predominio en hemitórax derecho con hiperinsuflación pulmonar. B) Se identifica un halo de densidad aérea entorno al contorno mediastínico, hallazgos característicos de neumomediastino (*flechas negras*) asociado a enfisema subcutáneo en partes blandas cervicales (*cabezas de flechas*). C) Neumopericardio: el corazón está delineado por una colección de aire que separa las dos capas del pericardio.

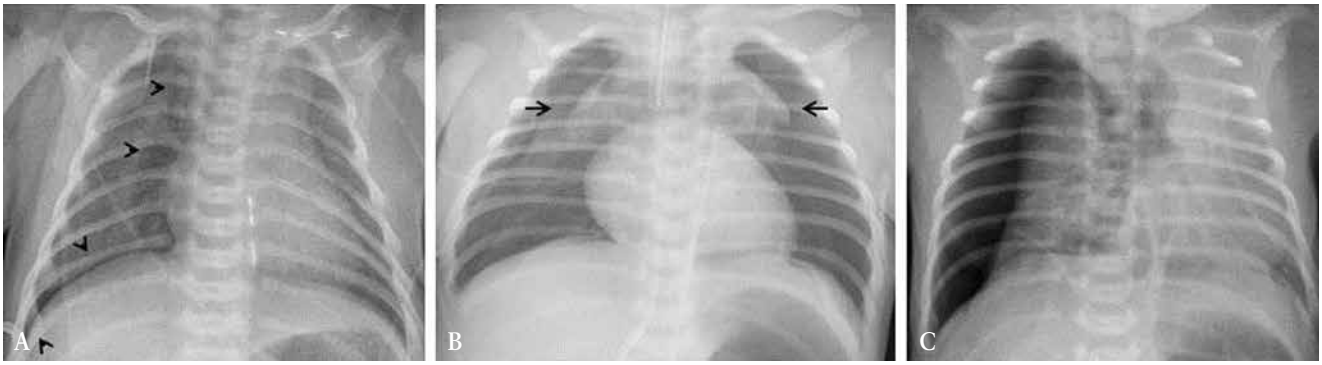


**FIGURA 2.** Radiografías de tórax que muestran diferentes grados de neumotórax. A) Neumotórax derecho que se objetiva como un seno costofrénico derecho profundo e hiperlucencia paramediastínica derecha. B) Neumotórax bilateral que provoca elevación del timo con el signo de "alas de ángel". C) Neumotórax a tensión derecho con colapso pulmonar y desplazamiento mediastínico contralateral.

El tratamiento depende de la severidad del neumotórax. En algunos casos puede bastar con la vigilancia expectante o el tratamiento conservador si es muy pequeño ($O_2$ al 100%). Una toracocentesis de urgencia es necesaria en neumotórax sintomáticos y/o a tensión que producen un importante desplazamiento mediastínico[1], no siendo solicitado en estos casos inicialmente el estudio radiológico y sí posteriormente para valorar la situación del drenaje o aire residual.

## NEUMOMEDIASTINO

El neumomediastino se caracteriza por la presencia de aire en el espacio mediastínico.

La asociación clásica de dolor torácico, disnea y enfisema subcutáneo solo se encuentra en el 40% de los casos. El dolor está presente en el 50-90% de los pacientes y empeora con la inspiración profunda y los cambios posturales pudiendo irradiarse a espalda, hombros o brazos[7].

Radiológicamente se caracteriza por áreas hiperlucentes alrededor de la silueta cardíaca y entre el esternón y el borde cardiaco. No requiere tratamiento específico ni cruento, aunque sí medidas de cuidados generales y vigilancia hasta su resolución, en aproximadamente 2-3 días[1].

## ENFISEMA SUBCUTÁNEO

El enfisema subcutáneo se caracteriza clínicamente por la presencia de crepitación a la palpación de los tejidos blandos en el examen físico. Suele ocurrir, con mayor frecuencia, en la región supraclavicular, en la cara, cuello y axila[1].

En la radiografía se objetiva el aire disecando los planos musculares. Habitualmente no presenta clínica aunque grandes cantidades de aire pueden provocar compromiso traqueal. El manejo suele ser conservador, con disminución de los parámetros ventilatorios para su resolución[1].

## NEUMOPERICARDIO

Es una rara condición provocada por la acumulación de aire en el espacio pericárdico.

Los signos clínicos más frecuentes son la cianosis, la hipotensión y la bradicardia, pudiendo llegar a provocar taponamiento cardiaco. A la auscultación cardiaca los ruidos son distantes o difíciles de oír[1].

Típicamente ocurre como complicación en pacientes pretérmino con ventilación mecánica por distrés respiratorio que además presentan neumotórax o enfisema intersticial pulmonar[1].

El diagnóstico se confirma con la radiografía de tórax. Se observa aire que rodea y delinea completamente al corazón. La presencia de aire en el borde inferior del corazón es patognomónica[4,5].

El tratamiento puede ser conservador, disminuyendo las presiones del ventilador si el paciente está asintomático o requerir drenaje pericárdico en pacientes sintomáticos, como técnica terapéutica y diagnóstica[1].

## NEUMOPERITONEO

Es una manifestación rara del SFAP. Ocurre cuando el aire extrapulmonar se introduce en la cavidad peritoneal a través del diafragma por el hiato de Winslow. El diagnóstico se realiza con la radiografía de abdomen aunque suele conllevar poca importancia clínica. El único dato a destacar es diferenciarlo del aire debido a perforación de un órgano intraabdominal que en ocasiones, ya que se trata en la mayoría de los casos de neonatos con factores de riesgo, también puede coexistir[1].

## EMBOLISMO GASEOSO MASIVO

Es una entidad poco frecuente y con desenlace fatal. Se trata del paso del aire desde los alveolos a los capilares pulmonares por lo que el niño desarrolla cianosis y colapso circulatorio. No existe tratamiento[1].

## CONCLUSIONES

Como conclusión cabe resaltar la importancia de conocer esta entidad y sus factores de riesgo así como saber reconocer los patrones radiológicos que producen el SFAP, tanto para poder prevenirlo como para su diagnóstico y seguimiento, una vez establecido.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Jeng MJ, Lee YS, Tsao PC, et al. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. J Chin Med Assoc. 2012; 75: 551-9.
2. Yu VY, Wong PY, Bajuk B, et al. Pulmonary air leak in extremely low birthweight infants. Arch Dis Child. 1986; 61: 239-41.
3. Giuliani S, Franklin A, Pierce J, et al. Massive subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, and pneumopericardium in children. J Pediatr Surg. 2010; 45: 647-9.
4. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, et al. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2005; 25: 1047-73.
5. Swischuk L. Radiología en el niño y en el recién nacido. Vol. 1. 5ª ed. Madrid: Marbán; 2005. p. 73-84.
6. Klinger G, Ish-Hurwitz S, Osovsky M, et al. Risk factors for pneumothorax in very low birth weight infants. Pediatr Crit Care Med. 2008; 9: 398-402.
7. Chalumeau M, Le Clainche L, Sayeg N, et al. Spontaneous pneumomediastinum in children. Pediatr Pulmonol. 2001; 31: 67-75.
8. Damore DT, Dayan PS. Medical causes of pneumomediastinum in children. Clin Pediatr. 2001; 40: 87-91.

SEINAP

# XIV CONGRESO de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría (SEINAP)

**3 y 4 de octubre de 2014**

Colegio Oficial de Médicos de Madrid

## Programa Científico

VIERNES 3 DE OCTUBRE

09:45 **Salutación y bienvenida**
*B. Martín Martínez*

10:00 **Sesión plenaria**
*Moderador: M. Bueno Sánchez*
- Historia de la Sociedad. *M. Moya Benavent*
- Perfil de miembros de la SEINAP. *B. Martín Martínez*
- Redes de investigación en nutrición en España. *G. Rodríguez Martínez*

11:00 Café

11:30 **Investigaciones en curso I**
*Moderadores: I. Irastorza Terradillos y M.J. López Liñán*
- ¿Cumplen los menús escolares las recomendaciones del programa PERSEO? *R. Barrena Barbadillo, I. Irastorza Terradillos*
- Práctica de la introducción de la alimentación complementaria en lactantes de Madrid. *M. Sanabria Hernández, A.I. Sabín Collado, J.M. Moreno Villares*
- Estudio de los cambios cardíacos precoces en la población pediátrica obesa. *M. Porcar Almela, M. Tuzón, V. Girbés, M. Navarro Solera, J. Ferrando, P. Codoñer, L. Marti*
- Estudio longitudinal para evaluar hábitos de hidratación y actividad física en niños deportistas. *F.J. Llorente Cantarero, G.M. Quintana Navarro, E. García Martínez, M. Gil Campos*

13:30 ***Comida***

15:30 **Symposium: Investigación en nutrición**
*Coordinadora: M. Gil-Campos*
- Investigación en el ámbito de la nutrición infantil: estructura y opciones. *M. Gil-Campos*
- Investigación en nutrición en el período neonatal: problemática específica de este período. *M. Vento Torres*
- Investigación en nutrición en el niño en estado grave: oportunidades de colaboración. *J. López-Herce Cid*

17:00 ***Café***

17:30 **Symposium: Tecnología de los probióticos**
*Moderador: B. Martín Martínez*
- Microbioma, un órgano vital poco conocido. *E. Jiménez Quintana*

**Investigaciones en curso II (Industria)**

- *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210: un probiótico para combatir y prevenir las infecciones en la edad pediátrica. *J.A. Moreno Muñoz* (Laboratorios Ordesa)
- Lípidos bioactivos en leche materna y fórmulas infantiles. *E. Matencio Hilla* (Hero Institute)
- Proyecto Hereditum: bacterias probióticas de la leche materna. *F. Lara Villoslada* (Lactalis Puleva)

19:00 **Asamblea General de socios**

SÁBADO 4 DE OCTUBRE

09:00 **Actualización de temas**
*Moderadora: R. Leis Trabazo*

- Variantes genéticas asociadas al síndrome metabólico precoz en el niño. *Á. Gil Hernández*
- Perturbadores endocrinos. *M. Pombo Arias*

10:30 ***Café***

11:00 **Becas Ballabriga**
*Moderadoras: A. Morais*

- Evaluación de la efectividad de *Bifidobacterium* CECT7765 para modular la inflamación y alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. *A. Moya Pérez, P. Codoñer Franch, Y. Sanz*
- Estudio de los efectos a largo plazo del consumo de una fórmula infantil suplementada con *Lactobacillus fermentum CECT5716*. *K. Flores Rojas, M. Gil Campos, J.A. Maldonado Lobón, J. Maldonado, A.D. Valero, F. Lara Villoslada, M. Olivares, J. Fonollá*
- Aspectos clínicos y terapéuticos asociados a la adquisición de autonomía digestiva en neonatos con fracaso intestinal. *M.R. Del Fresno, L. Peña, R. Núñez, S. Montoro, M. Germán, P. Gomis, G. Bustos, J.M. Moreno*
- Modificaciones antropométricas, analíticas y de composición corporal en niños pequeños para la edad gestacional. *E. Aurensanz Clemente, M.G. Bueno Lozano, C. García Lasheras, O. Bueno Lozano, P. Ventura Faci, L. Moreno Aznar, J.M. Garagorri Otero*
- Práctica de la nutrición enteral en pediatría. *S. García Hunter, E. García Macías, I. Lázaro Rodríguez, R.M. Del Rey Sánchez, M. Germán Díaz, J.M. Moreno Villares*
- El tratamiento con metformina en niños obesos disminuye el riesgo cardiovascular. *M.B. Pastor, M.D. Cañete, O.D. Rangel Huerta, G. Bueno, R. Leis, A. Gil, R. Cañete, C.M. Aguilera*

14:00 Vuelta a casa y buen viaje

## Sesión plenaria

# Historia de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría

M. Moya[1], M. Juste[2]

*[1]Catedrático Emérito de Pediatría. [2]Hospital Clínico Universitario de San Juan. Departamento de Pediatría. Universidad Miguel Hernández. Elche, Alicante.*

**RESUMEN**

Se trata de una historia breve y no complicada ya que tiene una vida breve, 15 años, y un devenir estable y exento de complicaciones u obstáculos en los tres periodos en que la hemos estructurado.

En 1997 y siendo presidente de la Asociación Española de Pediatría (AEP), propicié la creación de un Comité de Nutrición, cuya presidencia aceptó con gusto y entusiasmo el Prof. Ángel Ballabriga y en el cual yo mismo, a petición de él, me integré como secretario. Dicho comité funcionó como era esperable con la elaboración de documentos e informes técnicos que aparecieron regularmente en *Anales Españoles de Pediatría*. Su plan de funcionamiento era de dos reuniones al año, una con motivo de los congresos de la AEP y la otra en la sede de la misma, entonces en Villanueva, 11 Madrid, no había reuniones *online* pero sí una comunicación fluida a través del correo electrónico. En 1998 y al terminar mi mandato como presidente de la AEP, nos entrevistamos el Prof. Ballabriga y yo con el Prof. Alfonso Delgado, recién elegido presidente para discutir el futuro del Comité de Nutrición. Podría resumir dicha reunión diciendo que no fue positiva y que en el curso de la misma tuvimos que abandonar dicho comité

El vacío que se podía producir para los aspectos nutricionales pediátricos fue un motivo de preocupación y tomamos (AB y MM) la iniciativa de explorar la creación de un estamento estable que pudiera abordarlos en un marco básicamente científico. Tras una serie de reuniones y conversaciones con personas conspicuas en este campo, se decidió finalmente crear una sociedad científica cuyos fines fueran la investigación en nutrición y alimentación y de ámbito nacional. Se le dio también un carácter multidisciplinar con la participación de personas vinculadas a ciencias afines o de otras especialidades médicas o subespecialidades pediátricas. Es de destacar cómo ya desde el principio se indicó su carácter de investigación y de independencia de la industria. Así surge la idea de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría (SEINAP). De esta forma y encargándonos la profesora Mercedes Juste y yo de los tediosos trámites administrativos que lleva consigo la creación de una Sociedad, se produjo la constitución de SEINAP en Alicante un accidentado 8 de abril de 1999 con las personas presentes que escaparon de la huelga aeroportuaria. Al año siguiente y tras intensa correspondencia con el Ministerio del Interior, este finalmente dio su aprobación a la nueva Sociedad.

La Junta Directiva fundacional estuvo integrada por Ángel Ballabriga como presidente, Manuel Moya como secretario, Ramón Tormo como tesorero y Manuel Bueno, Juan A Molina y Luís Ros como vocales. Las importantes tareas de relación y organización recayeron en Mercedes Juste. Dicha junta comenzó su trabajo de inmediato y propició el primer congreso que tuvo lugar en Barcelona en 2001. El Prof. Ballabriga y a pesar del éxito de este primer evento manifestó su deseo de retirarse de las acciones directivas y prometió, como hizo hasta el final, una activa participación, como él decía, '*from the floor*'. Con esta situación se celebró en Alicante el II congreso de SEINAP en 2002 y en Alicante, donde se produjeron algunos cambios en la junta resultantes de la elección como presidente de Manuel Moya y de secretaria de Mercedes Juste y el número de vocales se incrementó con la elección de Pablo Sanjurjo manteniéndose los ya elegidos previamente.

En este II Congreso, la renovada junta tomó entre sus decisiones tres que es pertinente mencionar porque han marcado un poco el futuro de la sociedad. La primera fue llevar a cabo el congreso en Madrid por la facilidad de transporte y en las fechas de septiembre, para que cada socio las fuese reservando en su agenda. La segunda fue la profesionalización de la organización de los congresos anuales, basados en que el amateurismo que inicialmente desarrollamos con

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 211-212

nuestros mejores deseos y tiempo no consiguió un eficaz desarrollo del congreso. La tercera no fue sino ratificarse en el espíritu de investigación, austeridad e independencia. A partir del III Congreso (2003) se podría decir que SEINAP alcanza un grado de consolidación basado en la regularidad de sus congresos, en su correcta organización a cargo de Ergon Time, de su publicación oficial en *Revista Española de Pediatría* y especialmente por la presencia de unos selectos participantes.

Nosotros estuvimos en la presidencia y secretaría durante los ocho congresos que siguieron al fundacional, terminando en el IX de 2009. En los nueve años de presencia activa en la Junta Directiva que, como es lógico, ha ido renovándose regularmente, las características numéricas quedan recogidas en la Tabla 1, que no es otra cosa que los datos presentados y aprobados en la Asamblea General de IX Congreso. Las características cualitativas son igual de importantes y en ellas convendría destacar cómo las nuevas incorporaciones fueron casi siempre a expensas de personas jóvenes en su mayoría pediatras con interés en la nutrición. La flexibilidad de las reuniones que combinaba puestas al día más formales en las mesas redondas o simposios con las investigaciones en curso que desarrollaban mayoritariamente las personas más jóvenes creó una atmósfera de constructiva discusión. El desarrollo de una página web con información escueta y de fácil lectura y que contenía una revista *online* y referenciable fue otro de los aspectos que mejoraron la visibilidad de la sociedad. El desarrollo del programa nutricional *Seinaptracker* de gran versatilidad y robustez es un hecho que agradecemos profundamente al Prof. Argemí.

**TABLA 1.** Evolución de los principales datos cuantitativos y cualitativos de SEINAP en los 10 primeros años.

| 1999 | 2009 |
|---|---|
| Nº socios fundadores: 20 | Nº socios: 66 |
| Austeridad | |
| Nivel científico | |
| "Pequeño club" | Sociedad reconocida y consolidada |
| 0 € | 30.000 € |

A partir de este momento los detalles van a ser más limitados, pero sí queremos decir cómo la Junta Directiva, elegida en el IX Congreso y presidida por el Prof. Antonio Carrascosa, ha seguido con la trayectoria fundacional de la sociedad y ha realizado iniciativas tan positivas como han sido las 'Becas Ángel Ballabriga' entre otros logros. Desarrollaron con éxito las ediciones los Congresos X, XI, XII y XIII en el que pasaron el testigo a la presente Junta presidida por el Prof. Benjamín Martín, pero esto ya no es historia sino el presente.

## Sesión plenaria

# Perfil de miembros de la SEINAP (Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría)

B. Martín Martínez

*Unidad de Gastroenterología Y Nutrición Infantil. Hospital de Terrassa. Terrassa, Barcelona.*

**RESUMEN**

**La Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría (SEINAP)** tiene como objetivo la investigación en el campo de la Nutrición y alimentación en edades pediátricas y su repercusión en edades posteriores y para ello favorecer la formación de jóvenes investigadores con el apoyo de la Sociedad y todos sus miembros.

Uno de los objetivos de la SEINAP es la de potenciar a los jóvenes en el campo de la investigación y favorecer la transversalidad de las diferentes áreas de la investigación, dando cabida a especializaciones diversas con intereses comunes en el campo de la Nutrición pediátrica (Neonatología, Nutrición, Gastroenterología, Pediatría, Endocrinología, Farmacia, Biología, Ingeniería, etc.). Todos tienen cabida en esta sociedad con el objetivo final de un mejor conocimiento de la Nutrición Pediátrica.

El perfil de los miembros de la SEINAP es eminentemente pediátrico y sus líneas de investigación giran alrededor del campo de la Nutrición básica y predominantemente aplicada o clínica. Son, en su mayoría, miembros de la AEP y de la SEGHNP interesados en la Nutrición.

Para saber qué camino debe seguir la SEINAP en los próximos años, lo mejor es hacer una valoración de los miembros y sus líneas de investigación.

Aunque algunos de los miembros de la SEINAP se dedican preferentemente a la Investigación, un gran número de ellos tienen dificultades de compaginar la labor asistencial con la investigadora. Las principales causas que dificultan su labor investigadora son: la falta de tiempo para la investigación debido a la elevada actividad asistencial, la escasez de recursos económicos, materiales y de apoyo a la investigación, estas dificultades son de especial relevancia en los inicios de sus carreras investigadoras. Tienen además dificultades para establecer relaciones con otros investigadores (básicos o clínicos).

Se deben promover cambios en la investigación biomédica, que atraigan la inversión pública y también de la industria farmacéutica, no solo desde el punto de vista de intereses comerciales (algo inevitable), sino también con un valor añadido de rigor científico y calidad que compense el esfuerzo realizado por ambas partes, investigadores e inversores.

Los responsables de la Sanidad deben entender que la investigación de los médicos asistenciales es necesaria y para ello precisan que exista un tiempo dedicado a la investigación, no como hecho excepcional, sino como un recurso obligado en el Hospital planificando tiempo y recursos adecuados.

Ello llevaría consigo la existencia de fuentes de financiación para que los investigadores puedan comunicar sus trabajos en congresos nacionales o internacionales, evitando lo que hasta ahora es la norma, o sea, que la financiación sea soportada mayoritariamente por la industria y que en muchas ocasiones hay evidentes conflictos de intereses a pesar de la consabida diapositiva con "los autores declaran no tener conflicto de intereses"

El perfil de los miembros de la SEINAP, como sociedad de investigación, está formado en su mayoría por pediatras y especialistas en Gastroenterología y Nutrición infantil cuya especial dedicación a la Nutrición es clara y evidente. También hay otras especialidades, como neonatólogos, endocrinos, bioquímicos, etc., cuyas áreas de investigación son variadas y donde cabe destacar la investigación en el campo de las enfermedades metabólicas incluyendo la obesidad.

Por ello pensamos que desde la SEINAP podemos ayudar a mejorar estos aspectos favoreciendo y estimulando la interrelación de investigadores de distintas áreas promoviendo la investigación entre los mas jóvenes, así como la transversalización, poniendo en contacto a investigadores básicos con investigadores clínicos y también de diferentes áreas (Neonatología, Nutrición, Endocrinología, Farmacia,

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 213-214

Biología, Ingeniería, Informática, etc.), con el objetivo común de la Nutrición y Alimentación pediátrica.

Se debe potenciar la colaboración de investigadores españoles con colegas extranjeros por la relación positiva entre colaboración internacional y calidad de las publicaciones. Además, la importancia de establecer redes científicas es importante para aumentar la eficacia y reducir redundancia en la investigación.

## Symposium. Investigación en nutrición

# Investigación en el ámbito de la nutrición infantil: Estructura y opciones

M. Gil-Campos

*Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica. Servicio de Pediatría, HU Reina Sofía, Córdoba*

## INTRODUCCIÓN

A pesar del gran avance en los últimos años, aún existe una precaria situación de la investigación clínica en los hospitales españoles. En la mayoría de los países, la investigación biomédica supone entre el 40 y el 50% del total de la investigación nacional. Por otra parte, más de la mitad de los medicamentos prescritos a la población infantil no habían sido estudiados ni autorizados para su uso y, desde 2008, la industria farmacéutica europea está obligada a probar todos los nuevos fármacos de uso pediátrico antes de su aprobación y posterior comercialización. Ello ha supuesto un auténtico punto de inflexión en el sector, ya que apremia a los responsables de investigación clínica y de las áreas de registros de los laboratorios a adentrarse en un área de extraordinaria relevancia social.

La existencia de unidades de investigación pediátricas es aún muy poco frecuente, y la mayoría de ellas se han originado en el seno de grupos de investigación universitarios. No obstante, debido al origen de las unidades de gestión clínica en los servicios sanitarios, es imprescindible contar con un grupo de profesionales de la Pediatría clínica dedicados a la investigación. El futuro de la investigación pediátrica debe basarse en la creación de unidades de investigación coordinadas por un pediatra con perfil investigador que lidere varias líneas en las cuales pueda haber participación de toda la comunidad de pediatras con distintas especializaciones y grados de formación, incluyendo también al pediatra que realiza atención primaria o al médico que realiza atención especializada.

## INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN INFANTIL

La investigación en Nutrición Infantil tiene diversas vías de desarrollo. Generalmente, ha sido realizada por grupos de investigación básica, de forma autónoma o en colaboración con algunos grupos clínicos especializados. Actualmente, se está tratando de que los investigadores creen redes de actuación para unir líneas de investigación con gran potencial. La causa de ello es, fundamentalmente, la dificultad económica, de recursos humanos, y en el caso de la pediatría, la dificultad para obtener una muestra suficientemente representativa o cuestiones de ética, que en este rango de edad son más difíciles de solventar.

Además, se añaden algunos otros problemas, como la información y consentimiento de un menor además del de sus tutores, plantear alteraciones o secuelas de un fármaco en investigación que se pudieran producir en la población infantil por su propia naturaleza, así como las consecuencias éticas y legales, etc. En el caso de los medicamentos, todas estas situaciones se dificultan por diferencias en el procedimiento de autorización: (nacional, reconocimiento mutuo o descentralizado), complejidad de este, requerimiento del cálculo de la rentabilidad de la inversión en un desarrollo pediátrico para todos los medicamentos autorizados, cómo desarrollar y registrar medicamentos para indicaciones huérfanas, etc.

Así, las funciones del Comité Pediátrico de la Agencia Europea del Medicamento incluyen: realizar un examen de las ventajas terapéuticas que conlleven los estudios con niños, valorar la conveniencia de los estudios, realizar un análisis para que la autorización de medicamentos destinados a otros grupos de población no se vea frenada por las exigencias aplicables a los estudios con niños, incluir los datos de seguridad de los estudios en la información del medicamento.

Para ello, en el caso de los investigadores clínicos, se propone:

- Contar con pediatras con formación específica en investigación, para coordinar los proyectos de investigación, dirigir la financiación externa y ayudar a los investigadores con menor experiencia en este ámbito.
- Inclusión de profesionales de ciencias básicas y técnicos de laboratorio en los grupos pediátricos o colaboración con

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 215-217

grupos externos que permitan dinamizar los proyectos de investigación y trabajar conjuntamente con los clínicos en la realización de trabajos científicos y publicaciones. Para ello, contamos con equipos colaborativos, como la Red Europea de Investigación Pediátrica o la Red SAMID (Investigación en Salud Materno-Infantil y Desarrollo), aprobada en 2008, y que es la de mayor interés desde el punto de vista pediátrico a nivel nacional. Está constituida por 13 grupos de investigación de 7 Comunidades Autónomas con un plan estratégico de investigación que cubre el área perinatal, la investigación en nutrición, crecimiento y desarrollo y los estudios experimentales. Fuera de nuestras fronteras, existen numerosas redes pediátricas de investigación; en EE.UU. la Red Colaborativa de Investigación en Cuidados Críticos Pediátricos, o en Holanda, la Red de Investigación sobre Medicamentos para niños.

- Colaboración de las unidades de ayuda metodológica a la investigación, con especial relación con profesionales estadísticos dedicados a la elaboración de proyectos.
- Asesoramiento de las fundaciones hospitalarias o unidades de investigación generales para la gestión de los recursos y establecimiento de circuitos en las solicitudes para la financiación de la investigación, tanto en el ámbito público como privado.
- Asesoramiento de un comité de ética e investigación que, además, documente el buen hacer de los investigadores del proyecto así como la confirmación del proceso legal que conlleva la realización de un trabajo de investigación.

## DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN INFANTIL

Para contribuir al desarrollo de la Nutrición Infantil, hay que desarrollar distintos aspectos en la investigación:

### Desarrollo de comunicaciones y publicaciones

Se debe fomentar la participación en congresos y jornadas de investigación mediante la presentación de comunicaciones. Posteriormente, se debe desarrollar la publicación en forma de artículos originales y de revisión tanto en revistas nacionales como internacionales con índice de impacto. En este campo es fundamental incentivar a los profesionales en formación y/o residentes para que puedan aprender esta metodología y sistemática de trabajo, de forma que aumenten sus conocimientos también respecto a las áreas científicas de publicación, importancia del orden de la revista en una determinada área (decil, cuartil), conocer los índices de impacto, índice H de un investigador,etc.

### Desarrollo de proyectos de investigación

Los proyectos pueden reunir únicamente personal clínico, o relacionar varios grupos de trabajo uniendo a profesionales de ciencias básicas y a pediatras clínicos, o profesionales de otras especialidades médicas relacionadas con la nutrición.

Se deben potenciar las relaciones con otros grupos de trabajo para plantear proyectos coordinados o multicéntricos, e incluso tratar de prosperar científicamente, colaborando de forma conjunta con otros grupos de prestigio en proyectos europeos.

También se debe promover el desarrollo de proyectos de investigación por investigadores jóvenes que se inician en este campo a través de la realización de tesis doctorales y proyectos de máster. Lo ideal en el ámbito clínico es que el residente o alumno en prácticas de máster u otro grado, pueda finalizar su tesis doctoral junto a la formación clínica especializada, obteniendo así un perfil profesional más completo y de mayor calidad.

### Promover la investigación en nutrición infantil para que pueda ser desarrollada en el ámbito de la Atención Primaria

### Adscripción a centros de investigación

Si es posible, es preferible trabajar en colaboración o ser un grupo adscrito a un Instituto de Investigación o similar, que permita aumentar los recursos humanos y de infraestructura, así como las posibilidades de aumentar el trabajo de investigación en áreas prioritarias. Ello puede contribuir a que los grupos de profesionales con actividad investigadora continuada y creciente sean reconocidos por instituciones públicas, aumentando las opciones de obtención de financiación propia y de desarrollo con otros grupos o con empresas.

## GESTIÓN E INTEGRACIÓN EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

La integración de la investigación en un Servicio de Salud es aún difícil ya que hasta hace unos años, los objetivos prioritarios se han centrado en la asistencia clínica. No obstante, con el propio desarrollo científico creciente, y la creación de las Unidades de Gestión Clínicas, la investigación está comenzando a ocupar un papel relevante.

Actualmente, en los Servicios de Salud, en las Universidades o incluso en las empresas privadas, se hace una investigación muy individualizada. En el ámbito pediátrico, generalmente está basada en ensayos clínicos propuestos por entidades privadas, o en estudios clínicos muy básicos. Por ello, es fundamental que se coordine la investigación conjunta entre centros como los de Atención Primaria y hospitalarios y realmente proponer proyectos de investigación que puedan alcanzar suficiente envergadura e interés clínico. Además, la participación conjunta con empresas I+D puede favorecer que la investigación se realice con más rigor y con objetivos más adecuados a la población infantil objeto de estudio. Esto puede, a su vez, permitir aumentar el *curriculum* y la formación investigadora de los pediatras clínicos, que en la mayoría de las ocasiones no encuentran la plataforma sobre la que realizar los trabajos de investigación.

## FINANCIACIÓN

La financiación para poder realizar proyectos de investigación depende fundamentalmente de organismos públicos y entidades privadas. En la mayoría de los centros asistenciales pediátricos, no suele existir una dotación prevista para este objetivo. Por ello, las diferentes opciones de financiación pueden incluir:

- Subvenciones a proyectos en convocatorias públicas de ámbito regional: estas convocatorias suelen estar asociadas a las entidades sanitarias y permiten subvencionar proyectos de categoría media-alta, además de promover la investigación en grupos jóvenes o emergentes.
- Subvenciones a proyectos en convocatorias públicas de ámbito nacional: son convocatorias en las que la obtención de financiación es difícil debido al alto nivel de calidad que existe. Entre ellas destacan las convocatorias FIS del Instituto de Salud Carlos III, o las del Ministerio de Innovación y Ciencia, etc. La participación en alguna de estas convocatorias puede excluir la participación en otras.
- Subvenciones a proyectos en convocatorias públicas de ámbito europeo: estas convocatorias permiten la financiación de proyectos de gran interés, con desarrollo en líneas prioritarias de investigación, y con la participación de varios centros de diferentes países.
- Ayudas de entidades privadas a proyectos de investigación:
  - Participación en ensayos clínicos.
  - Participación en proyectos de investigación.
  - Ayudas o premios a proyectos o trabajos de investigación. En este caso, suelen ser convocatorias generales o específicas de empresas relacionadas con el sector de la alimentación infantil.

## Symposium. Investigación en nutrición

# Investigación en nutrición en el período neonatal: Problemática específica de este período

M. Vento[1,2], M. Gormaz[1]

*[1]Servicio de Neonatología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. [2]Grupo de Investigación en Perinatología. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia.*

## INTRODUCCIÓN

Los problemas nutricionales son probablemente, junto con los trastornos respiratorios, las alteraciones más frecuentes en el período neonatal. Estadísticas publicadas por miembros de la red del *National Institute of Child Health and Development* (USA) indicaban que > 90% de los prematuros de < 1.000 gramos al nacimiento eran dados de alta del hospital con una desnutrición importante (Fanaroff AA et al, 2007).

La investigación de los aspectos nutricionales durante el período neonatal presenta unos condicionantes y unas características muy particulares, especialmente cuando se trata de prematuros extremos, que van a influir notablemente en los resultados, y que permiten o no la generalización de los mismos.

## PROBLEMÁTICA ESPECÍFICA

### Curvas de crecimiento (peso/talla)

El objetivo tradicional de la nutrición en neonatología ha sido lograr un desarrollo extrauterino similar al intrauterino mediante un crecimiento de alcance (*catch up growth*) que permitiese a los prematuros ser comparables en sus parámetros somatométricos a nacidos a término entre los 12 y 24 meses de vida postnatal (Ziegler EE, 2011). Por lo tanto, la constatación de la ganancia ponderal (diaria), de la longitud y el perímetro craneal (semanales) son uno de los valores más fiables de la influencia de una intervención nutricional en este período de rápido crecimiento. Prácticamente se puede decir que resumen la bondad o no de la intervención. La disponibilidad de unas curvas consensuadas de desarrollo extrauterino es un tema todavía pendiente de consenso a nivel global. Las curvas actuales de peso que se están desarrollando han intentado combinar medidas de recién nacidos de diferentes grupos étnicos y zonas geográficas. Desde un punto de vista práctico, los investigadores utilizan en el momento actual hasta las 40 semanas de edad gestacional corregida las curvas de crecimiento fetal de Fenton (Fenton TR et al, 2013), o las de Olsen (Olsen IE et al, 2011) aunque también se pueden utilizar curvas locales que estén adecuadamente validadas. A partir de la 40ª semana de edad gestacional corregida se recomienda utilizar las tablas de crecimiento de la OMS para prematuros (Rao SC et al, 2007). Sin embargo, hay que tener en cuenta que hay factores que pueden influir de forma muy importante sobre el desarrollo postnatal así, la etnicidad, la paridad, la altura a nivel del mar, la talla y/o el peso de la madre, etc. Para realizar una corrección de las gráficas estándar de acuerdo con estas variables se están utilizando las *customized centile charts* que son gráficas de desarrollo, especialmente de peso y talla, que tienen en cuenta factores adicionales a la medida propia del recién nacido, como son factores maternos, ambientales, etc. (Carberry AE et al, 2013).

### *Gold standard* nutricional de referencia

Los estudios realizados en recién nacidos a término tienen la enorme ventaja sobre aquellos realizados en prematuros de que la leche humana a término es un patrón de oro de referencia que refleja el nutriente óptimo. Los estudios tanto nutricionales como microbiológicos realizados en este período pueden siempre referirse a un control consistente en un recién nacido a término alimentado *ad libitum* con leche de su propia madre. En el caso del prematuro podemos diferenciar varias subpoblaciones cada una con sus características. Así, el período postnatal inmediato de los recién nacidos de extremado bajo peso (< 1.000 g) donde se presentan enormes dificultades a la adaptación postnatal con patología respiratoria severa que obliga, a menudo, a mantenerles con una alimentación parenteral completa durante 7 a 10 días, y mientras tanto administrar una alimentación trófica con pequeños volúmenes de calostro o leche materna de donante, entre 10 y 20 ml/kg/d, que actúa estimulando

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 218-221

el peristaltismo, el desarrollo del epitelio intestinal y la activación de los sistemas enzimáticos, así como la microbiota. En una segunda fase llegamos a un período de estabilización donde hay una ingesta estable y consistente, y finalmente al alimentación postalta hospitalaria, que está mucho menos controlada por el especialista en nutrición.

**Períodos específicos de estudio**

Una vez concluido este período de transición, la investigación nutricional se centra en 3 períodos distintos: (i) período inicial durante el que se está produciendo una importante pérdida de peso y se pretende el establecimiento de nutrición enteral completa que detenga la pérdida ponderal. Los estudios actuales se centran en lograr una pronta recuperación de la ganancia ponderal (*"early aggressive nutrition"*). La problemática más importante en este período es la identificación precoz de los factores causales de enterocolitis necrotizante y su relación con la composición, volumen y cronograma de la instauración de la nutrición enteral; (ii) período de ganancia ponderal continuada durante el cual el paciente llega a admitir un volumen de ingesta suficiente y consistente que le permite una ganancia ponderal continuada (15-20 g/kg/d). En este momento se acepta como nutriente deseable la leche materna propia o leche humana donada de banco. Uno de los aspectos más debatidos es la fortificación y la suplementación vitamínica, y la suplementación con probióticos para el establecimiento de un microbioma normal. Otro aspecto relevante es la ganancia ponderal excesiva durante el período de *catch up growth*; (iii) nutrición postalta, es también un campo importante de investigación en la nutrición del gran prematuro y del desnutrido intraútero. La composición de las fórmulas especialmente en cuanto a su contenido proteico, la adecuación de la ganancia ponderal, la suplementación mineral y/o vitamínica y las expectativas de desarrollo durante los primeros 24 meses de vida son problemas de especial relevancia en este período. La correlación entre el desarrollo en esta etapa y la aparición de patología en la edad adulta ("condicionamiento metabólico"; "factores epigenéticos") ha sido objeto de importantes estudios nutricionales y epidemiológicos (Sun BH, 2013).

**Población y métodos**

Al igual que ocurre en cualquier otro estudio realizado en el período neonatal, hay dos factores importantes que hay que tener en cuenta: (i) vulnerabilidad, que condiciona intervenciones muy limitadas, que no interfieran con los tratamientos habituales y que no tengan efectos secundarios indeseables, lo que a menudo es muy difícil en este tipo de población especialmente en el período inicial; (ii) limitación de la capacidad de reclutamiento, que dificulta enormemente la obtención de un número suficiente de casos para lograr resultados que tengan suficiente potencia estadística. Ello casi obliga a realizar o bien estudios piloto limitados, o bien a confeccionar estudios multicéntricos que conllevan una logística muy complicada y costosa; (iii) limitación en la obtención de muestras; (iv) necesidad de seguimiento a largo plazo (mínimo 24 meses) para tener una evaluación adecuada del efecto de la intervención a medio y largo plazo; (v) dificultades para que los comités de ética e investigación aprueben estudios que impliquen técnicas invasivas, obtención de grandes volúmenes de biofluidos, interferencia con los tratamientos habituales, dolor, etc.

## POSIBLES SOLUCIONES

**Estudios multicéntricos**

La planificación de estudios multicéntricos aleatorizados permite el reclutamiento de un número de pacientes adecuado para alcanzar los objetivos primarios de un estudio determinado por el cálculo muestral. Aunque la logística es más complicada, va existiendo ya una cierta experiencia en la neonatología de nuestro país en la realización de este tipo de estudios. En la actualidad, la Retic RED SAMID (Red Materno Infantil y del Desarrollo), perteneciente al Instituto Carlos III (Ministerio de Economía y Competitividad), se está convirtiendo en una plataforma de ensayos clínicos, creando a su vez una Red de Excelencia de hospitales integrados en la red y afiliados para poder ofrecer a los investigadores la posibilidad de materializar sus proyectos contando con un reclutamiento fiable y riguroso. A su vez, el ISCIII ha creado una plataforma de Ensayos Clínicos (EsCREN) que se constituye en una *Contract Research Organization* (CRO) capaz de ayudar al investigador en el diseño, estadística, burocracia, fondos de financiación, creación de base de datos y hoja electrónica de registro, etc., que implica la realización de un ensayo clínico multicéntrico.

**Metodología de laboratorio: aplicación de las -ómicas**

El desarrollo tecnológico ha permitido la realización de estudios exhaustivos de metabolómica, transcriptómica, genómica, etc., aplicada al estudio de la nutrición neonatal. La gran ventaja de estas plataformas es que con mínimas muestras de biofluidos o matrices biológicas (sangre total, plasma, suero, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, etc.) se pueden obtener amplios perfiles de metabolitos que nos pueden permitir estudiar la influencia dirigida o no dirigida de una intervención realizada en el período neonatal. La utilización de estas herramientas, sin embargo, debe hacerse siempre en colaboración con un equipo multidisciplinar que implique no solo al neonatólogo, sino también a especialistas en nutrición, metabolismo, bioquímica, química analítica, biología y bioinformática para sacarle realmente partido a los resultados obtenidos.

La *metabolómica* se ha definido como la medición cuantitativa en el tiempo de la respuesta metabólica de un sistema vivo a estímulos fisiopatológicos y/o modificaciones genéticas. Esta metodología que se basa ampliamente en méto-

**TABLA 1.** Resultados de la aplicación de la metabolómica al estudio del crecimiento intraútero retardado (CIR) y de los hijos de madre diabética (HDMD).

| Autores | Población | Biofluido analizado | Análisis metabolémico | Metabolitos resultantes |
|---|---|---|---|---|
| Favretto et al, 2012 | CIR *vs* Controles | Sangre cordón | LC-HRMS | Fenilalanina, triptófano, glutamato |
| Logan et al, 2012 | HDMD *vs* Controles | Orina | NMR | Glucosa, formato, fumarato, succinato, citrato |
| Dessi et al, 2011 | CIR *vs* Controles | Orina | NMR | Mio-inositol, sarcosina, carnitina, creatinina |
| Horgan et al, 2011 | Cir *vs* Controles | Plasma venoso cordón | UPLC-MS | Fenil-acetil-glutamina, carnitina, hidroxibutirato |

dos matemáticos y estadísticos para solucionar problemas multivariados, es capaz de describir el perfil químico de un sistema biológico en término de metabolitos de bajo peso molecular presentes en las células, tejidos, órganos o biofluidos. Mediante la aproximación metabolómica podemos hacer una fotografía en tiempo real de las perturbaciones causadas en un organismo por enfermedades, medicamentos, toxinas, etc., obteniendo un fenotipo bioquímico de un sistema biológico. Se han estudiado recientemente metabolitos asociados al crecimiento intraútero retardado como ejemplo de desnutrición y catabolismo, así como en el caso contrario de hijos de madre diabética. Los resultados arrojan cifras significativamente distintas de metabolitos componentes del ciclo de Krebs, de la vía de las pentosas, y aminoácidos como la fenilalanina, triptófano, glutamato, etc. (ver Tabla 1; Dessi A et al, 2013).

Nuestro grupo lleva trabajando desde hace años en el desarrollo de métodos validados de cromatografía líquida de ultra-alta resolución acoplada a espectrometría de masas tándem quadrupolo con tiempo de vuelo (UPLC-MS/MS QTOF) para la determinación no invasiva de metabolitos de estrés oxidativo en estudios de nutrición. Así, nuestro grupo ha investigado la prevención del daño oxidativo en prematuros alimentados con leche humana *vs* leche de fórmula mediante la determinación de biomarcadores de daño oxidativo a proteínas y ADN en la orina utilizando UPLC-MS/MS (Ledo A et al, 2009). Se realizó un estudio prospectivo observacional en el cual se incluyó a prematuros estables clínicamente que ingerían un volumen equivalente de leche de fórmula y de leche materna propia o de donante, y se obtuvieron muestras de orina en las que se determinaron biomarcadores de oxidación de la fenilalanina circulante (orto-tirosina; meta-tirosina) y de oxidación de las bases guanídicas del ADN (8 hidroxi, 2 dioxi, dihidroguanosina). El estudio demostró la mayor protección antioxidante conferida por la leche humana frente al estrés oxidativo que las fórmulas artificiales en pacientes con un sistema antioxidante inmaduro. El estrés oxidativo está asociado a patología neonatal.

Recientemente nuestro grupo ha validado siguiendo las normas de la FDA nuevos metabolitos de peroxidación lipídica como son F2-isoprostanos, isofuranos, neurofuranos, neuroprostanos y prostaglandinas que nos permiten el estudio de la suplementación con ácidos grasos esenciales como el docosahexaenoico, o el efecto de situaciones pro-oxidantes sobre determinados componentes de las membranas celulares (Kuligowski J et al, 2014A; Kuligowski J et al, 2014B).

Otras ómicas, como la genómica, epigenómica, transcriptomica, proteómica, etc., van teniendo cabida en la investigación nutricional en neonatología, y permiten ofrecer una panorámica de los cambios que se producen con las distintas intervenciones perinatales.

**Isótopos estables**

La investigación del metabolismo proteico ha utilizado ampliamente los trazadores tanto en animales de experimentación como en seres humanos. Los isótopos estables no radioactivos permiten el estudio de las vías anabólicas y catabólicas de los amino ácidos y son la clave para la comprensión de la influencia de la ingesta/perfusión sobre la cinética de las proteínas. La mayoría de los estudios, sin embargo, se han realizado teniendo en cuenta la totalidad del cuerpo (*whole body level*) debido a la imposibilidad de estudiar los *pools* metabólicos regionales o tisulares, aunque bajo ciertas circunstancias también se han realizado estudios regionales. Es, asimismo, importante destacar la diferenciación entre los aminoácidos proporcionados por la dieta/perfusión y aquellos producto de la proteólisis endógena.

Estos métodos están basados generalmente en la cinética de trazadores que son isótopos estables que asumen un modelo simple de dos *pool* el de los aminoácidos libres y los unidos a proteínas. El método más utilizado ha sido tradicionalmente el de la $^{13}$C-leucina, que vino a sustituir a la glicina. Pero en la actualidad sí han ido incorporando otros isotopos estables que permiten profundizar en aspectos anabólicos y catabólicos, como la L -[$^{2}H_{5}$ ]-fenilalanina, L -[$^{2}H_{4}$ ]-tirosina, etc. (para una descripción detallada ver Fouillet H et al, 2002).

La combinación de isótopos estables acoplados a técnicas de espectrometría de masas están permitiendo el estudio en los neonatos de vías metabólicas muy relevantes para su crecimiento y desarrollo, sistema inmune, etc. Recientemente la utilización de múltiples isótopos estables han permitido el estudio en profundidad de la vía metabólica de los aminoácidos (glutamina, citrulina, arginina) implicados en la síntesis *de novo* óxido nítrico (NO). Este método novedoso utiliza la combinación de un sistema de atrapamiento iónico constituido por espectrómetro de masas acoplado a cromatografía líquida (LC/MS) con alta sensibilidad y especificidad (Oosterink JE, 2014).

En resumen, podríamos decir que la investigación en nutrición en neonatología tiene peculiaridades que le son propias debido a las características de sus pacientes, como son la inmadurez, la vulnerabilidad, la dificultad para obtener las muestras, la escasa casuística, etc., pero al mismo tiempo se ha beneficiado notablemente de la incorporación de las modernas tecnologías que permiten realizar estudios poco invasivos con un volumen de muestras muy limitadas.

## BIBLIOGRAFÍA


- Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196: 147.e1-8.
- Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birthweight infant. Ann Nutr Metab. 2011; 58(Suppl 1): 8-18.
- Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013; 13: 59.
- Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, et al. New intrauterine growth curves based on United States data. Pediatrics. 2010; 125: e214-24.
- Rao SC, Tompkins J; World Health Organization. Growth curves for preterm infants. Early Hum Dev. 2007; 83: 643-51.
- Carberry AE, Raynes-Greenow CH, Turner RM, et al. Customized versus population-based birth weight charts for the detection of neonatal growth and perinatal morbidity in a cross-sectional study of term neonates. Am J Epidemiol. 2013; 178: 1301-8.
- Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. Pediatr Neonatol. 2014; 55: 5-13.
- Dessi A, Puddu M, Ottonello G, et al. Metabolomics and fetal-neonatal nutrition: between "not enough" and "too much". Molecules. 2013; 18: 11724-32.
- Ledo A, Arduini A, Asensi MA, et al. Human milk enhances antioxidant defenses against hydroxyl radical aggression in preterm infants. Am J Clin Nutr. 2009; 89: 210-5.
- Fouillet H, Bos C, Gaudichon C et al. Approaches to quantifying protein metabolism in response to nutrient ingestion. J Nutr. 2002; 132: 3208S-18S.
- Oosterink JE, Buijs N, van Goudoever JB, et al. A novel method for simultaneous measurement of concentration and enrichment of NO synthesis-specific amino acids in human plasma using stable isotopes and LC/MS ion trap analysis. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2014; 958: 10-5.

## Symposium. Investigación en nutrición

# Investigación en nutrición en el niño en estado grave: Oportunidades de colaboración

J. López-Herce Cid, J. Urbano Villaescusa

*Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Red de Salud Maternoinfantil y del Desarrollo (Red SAMID).*

## CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES DEL NIÑO EN ESTADO GRAVE

Un porcentaje importante de los niños que ingresan en cuidados intensivos presentan malnutrición y además sufren enfermedades agudas que modifican sus requerimientos energéticos. La malnutrición impide una adecuada respuesta del organismo contra la enfermedad y predispone a la infección y al desarrollo de fallo multiorgánico, aumentando la mortalidad. Un aporte calórico insuficiente que puede llevar a depleción de las reservas de grasa y proteínas, disminución de la capacidad de respuesta del organismo contra la agresión e inmunodepresión, con aumento del riesgo de infección, mala curación de las heridas e incremento de la morbimortalidad. Las necesidades calóricas y de cada tipo de nutrientes (proteínas, hidratos de carbono y grasas) en el niño en estado crítico son diferentes a las de los niños sanos y las de los niños con enfermedades crónicas. El niño críticamente enfermo presenta un estado de hipercatabolismo proteico secundario a su enfermedad que lleva frecuentemente a hipoproteinemia con riesgo de edemas, destrucción de las reservas tisulares y aumento de la infección. Por otra parte, frecuentemente en los niños en estado crítico la respuesta hormonal y metabólica al estrés produce una resistencia periférica a la insulina que limita la tolerancia a los hidratos de carbono. Por último, el niño en estado grave sufre alteraciones multisistémicas que limitan la alimentación oral, precisando muy frecuentemente la utilización de otras vías de nutrición enteral (gástrica o dudodenoyeyunal) o parenteral.

## INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO

La investigación en el campo de la nutrición del paciente crítico se ha realizado durante muchos años en nuestro país gracias a esfuerzos individuales, sin existir colaboración entre especialidades ni centros, y eso ha motivado en parte que no se hayan desarrollado líneas de investigación a largo plazo.

## COLABORACIÓN ENTRE CENTROS Y REDES DE INVESTIGACIÓN

La investigación en nutrición pocas veces puede ser individual. La mayoría de las veces se necesita la colaboración de diversos especialistas (intensivistas pediátricos, gastroenterólogos, especialistas en nutrición y farmacéuticos). Las redes estables de investigación es un medio muy importante para el desarrollo de la investigación. En el momento actual solo hay una red de investigación (RETIC) pediátrica financiada por el Instituto Carlos III, la Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (Red SAMID), en la que se integran obstetras y diversos especialistas pediátricos en las que participan investigadores que trabajan en obstetricia y en pediatría (desde el periodo neonatal hasta la adolescencia) y algunos de ellos centran su campo de investigación en el metabolismo y la nutrición. La creación de redes de investigación sobre nutrición en pediatría con un planteamiento longitudinal, y más concretamente en la nutrición del niño en estado crítico, que estimulen la colaboración de diversos centros y especialistas puede permitir el desarrollo de líneas de investigación estables que contribuyan significativamente a la mejora de la práctica clínica.

## POSIBILIDADES DE INVESTIGACIÓN EN NUTRICIÓN EN EL NIÑO EN ESTADO CRÍTICO

Existen múltiples campos en los que desarrollar estudios en colaboración en el niño en estado grave, aparte de los estudios específicos en determinadas enfermedades.

### 1. Valoración del estado nutricional

Todos los niños en estado crítico deben someterse a una evaluación del estado nutricional para detectar los que presentan situaciones nutricionales de riesgo. Sin embargo,

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 222-223

los parámetros antropométricos y bioquímicos que generalmente se usan para valorar el estado nutricional en el niño sano pueden ser difíciles de obtener en el niño crítico (por ejemplo, el peso) o estar artefactados por la enfermedad (por ejemplo, los pliegues cutáneos por el edema o los valores de proteínas plasmáticas). Existen pocos estudios que hayan analizado cuáles son los parámetros que mejor valoran el estado nutricional en el niño en estado crítico y esta puede ser una importante línea para desarrollar estudios multicéntricos y para evaluar nuevos métodos de estimación no invasivos de la composición corporal que puedan ser aplicables a pie de cama.

**2. Valoración de las necesidades calóricas y de cada elemento nutricional**

Como hemos señalado previamente, en el niño crítico las necesidades calóricas y de cada macronutriente son muy diferentes a las del lactante sano. Aunque existen múltiples fórmulas diseñadas para calcular las necesidades energéticas dependiendo de la enfermedad y el grado de estrés, ninguna de ellas ha demostrado ser útil. En el momento actual, el mejor método para medir el consumo calórico en el niño en estado crítico es la calorimetría indirecta, pero por dificultades técnicas su uso no está extendido en la práctica clínica. Un campo de investigación muy importante es la valoración de nuevas técnicas de calorimetría y de valoración del consumo energético y la selección de los pacientes y momentos en qué realizar la valoración del consumo energético durante su ingreso en cuidados intensivos pediátricos. Por otra parte, es muy importante realizar estudios sobre las necesidades específicas de cada macronutriente, ya que las dietas balanceadas utilizadas en el niño sano probablemente no sean las más adecuadas para el niño en estado crítico. Son necesarios estudios que analicen de forma individualizada cuál es el aporte más adecuado de hidratos de carbono, proteínas y lípidos en el niño en estado crítico y su efecto sobre el metabolismo.

**3. Vía de administración de la nutrición enteral**

En el niño críticamente enfermo se recomienda utilizar la nutrición enteral como vía de elección en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, hay pocos estudios que hayan analizado qué vía, gástrica o nasoduodenal, es la más adecuada en el niño en estado crítico.

**4. Barreras para la administración de la nutrición enteral**

Diversos estudios han mostrado que existen discrepancias entre la nutrición enteral prescrita y la realmente administrada. Se deben realizar estudios que valoren cuáles son los mejores métodos que disminuyan las interrupciones de la nutrición y aseguren una adecuada administración del aporte prescrito.

**5. Tipos de dietas y suplementos**

Existen múltiples dietas diseñadas para niños sanos y pacientes adultos enfermos. Sin embargo, todavía muy pocas han sido diseñadas para el el niño en estado grave y no se conoce cuales son las más adecuadas. Son necesarios estudios que comparen las diferentes dietas enterales en estos pacientes. Algunos estudios han analizado el efecto de la inmunonutrición y de los suplementos inmunonutrientes en el adulto en estado crítico, pero no se sabe si son útiles en el niño críticamente enfermo. Es importante diseñar dietas inmunomoduladoras adaptadas al niño en estado crítico y analizar su efecto.

**6. Nutrición parenteral**

La nutrición parenteral es un método adecuado cuando no es posible administrar nutrición en el niño en estado crítico. Existen diferentes prácticas clínicas en la forma de administrar la nutrición parenteral (continua durante 24 horas o ciclada en 8 a 16 horas, y con todos los elementos juntos o con los lípidos por separado) y no se conoce cuál es el mejor método en el niño en estado crítico. Por otra parte, en los últimos años se han diseñado nuevos lípidos para la nutrición parenteral pero no se ha analizado cuales son los más adecuados en el niño.

**7. Valoración del efecto de la nutrición**

Tanto la infranutrición como la sobrenutrición pueden ser perjudiciales en el paciente en estado crítico. Son necesarios estudios que analicen los efectos de distintos aportes nutricionales tanto a corto como a largo plazo.

**8. Mediadores y respuesta hormonal**

La respuesta del organismo ante la enfermedad produce una liberación de múltiples mediadores bioquímicos e inmunológicos y cambios hormonales que influyen en la tolerancia a la nutrición. Pero, a su vez, la nutrición puede modular esta respuesta. Es importante desarrollar estudios que analicen el efecto de los nutrientes sobre la respuesta del organismo ante la enfermedad.

En resumen, existen múltiples campos en los que desarrollar líneas de investigación en nutrición en el niño en estado crítico. Es importante fomentar la colaboración de diversos especialistas y centros sanitarios y redes de investigación para desarrollar líneas de investigación estables que consigan resultados relevantes.

## Symposium. Tecnología de los probióticos

# Microbioma: un órgano vital poco conocido

E. Jiménez Quintana

*EBT-UCM ProbiSearch S.L. Fundación Parque Científico de Madrid. Tres Cantos (Madrid).*

Hoy en día, un dogma muy aceptado en la medicina occidental considera los microbios como organismos ''ajenos o extraños" y ha llevado a la opinión predominante de que la eliminación de los agentes patógenos mayoritarios se traducirá en una mejora de la enfermedad. Tal punto de vista está aparentemente en contraste con lo observado en los últimos años de que los seres humanos sirven como sede de microorganismos que co-evolucionan y que residen en comunidades altamente abundantes.

Antes de la finalización del proyecto de secuenciación del genoma humano, algunos predijeron que se encontrarían ~ 100.000 genes. Para muchos, los sentimientos de sorpresa y quizás de humildad se asociaron con el anuncio de que nuestro genoma contiene solo ~ 20.000 genes que codifican para proteínas, un número no muy diferente al de la mosca de la fruta. Sin embargo, al ampliar la visión de nosotros mismos, podemos ver que el número 100.000 es probablemente una subestimación. Los microorganismos que viven sobre y dentro de nosotros (la microbiota) poseen un genoma colectivo (microbioma) que excede nuestro genoma humano en más de 100 veces (Turnbaugh et al., 2007).

La microbiota humana es una comunidad compleja que contiene arqueas, bacterias, protozoos y virus. Estos microorganismos habitan en todas las superficies mucosas, siendo las del tracto gastrointestinal (GI) y sobre todo el intestino grueso las que contienen una mayor densidad de microorganismos, que se conocen colectivamente como la microbiota intestinal.

Tradicionalmente, se ha considerado que la colonización microbiana comienza después del nacimiento por la exposición a la microbiota de la madre y del medio ambiente circundante. Sin embargo, algunos estudios han demostrado la presencia de una microbiota cultivable similar en la sangre del cordón umbilical y en meconio higiénicamente recogido de recién nacidos a término, lo que sugiere que el intestino fetal puede no ser estéril y que la colonización puede comenzar antes del nacimiento (Jiménez et al., 2005, 2008).

En condiciones fisiológicas normales, estos microorganismos que forman parte de la microbiota humana son comensales, mediando en la digestión de los alimentos, en el fortalecimiento de nuestro sistema inmunitario, y en la prevención frente a agentes patógenos evitando la invasión de nuestros tejidos y órganos. La participación de los microorganismos en las funciones digestivas no solo beneficia al huésped humano, sino que también puede proporcionar constantemente fuentes de nutrientes a sí mismos o a otros microorganismos, lo que produce una gran variedad de metabolitos con un impacto potencial en la salud humana.

La relevancia científica de este campo puede parecer inicialmente enigmática para la práctica clínica, pero existe una creciente concienciación del papel que juega la microbiota comensal en la salud y la enfermedad de los seres humanos. Por lo que es probable que a corto plazo, el conocimiento de los conceptos básicos sobre las interacciones entre los seres humanos y su microbioma sea tan importante para los conceptos médicos como lo es el conocimiento de la genética.

En los últimos años han aparecido numerosos proyectos de investigación por todo el mundo dedicados a ampliar el conocimiento de la microbiota humana. Los de mayor inversión económica son el Proyecto del Microbioma Humano (HMP, del inglés *Human Microbiome Project*) en EE.UU. y el MetaHIT financiado por la Unión Europea. Estos proyectos se han creado no solo para la caracterización completa de la microbiota humana y análisis de su papel en la salud humana y la enfermedad, sino también con la misión de generar nuevas tecnologías y recursos para dicha investigación.

En la actualidad se dispone de secuenciadores de ADN de alto rendimiento que pueden secuenciar con rapidez y de forma económica las regiones específicas en los genes del ribosoma 16S o 18S, permitiendo identificar los microorganismos y su abundancia relativa en una muestra de la

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 224-226

que se ha extraído y purificado el ADN (por ej., las heces). Además, se están aplicando otras técnicas novedosas para estudiar el contenido en genes funcionales de un microbioma (metagenoma), los genes que se están expresando (metatranscriptoma) y los metabolitos producidos por los microorganismos (metabolómica) de una determinada microbiota.

El avance simultáneo de herramientas bioinformáticas ha facilitado el análisis del gran volumen de datos generado mediante las técnicas de secuenciación masiva, interpretando y dando significado a los resultados obtenidos mediante esta tecnología.

Aunque estas técnicas de secuenciación masiva también presentan ciertas limitaciones. En ocasiones estos métodos han generado resultados contradictorios que reflejan los sesgos introducidos: en cada paso de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR); en función del tipo de kit de extracción del ADN; en función de la región hipervariable de 16S que se amplifica; y de la plataforma que se utiliza para la secuenciación (454, Illumina, Ion Torrent, etc.).

A pesar de ello, recientemente se han publicado numerosos estudios que han evaluado la composición de las comunidades bacterianas que habitan en una amplia variedad de localizaciones del cuerpo humano, incluyendo el intestino (Qin 2010), la cavidad oral (Nasidze 2009; Belda-Ferré 2012), la vagina (Ravel 2010; Aagaard 2012; Smith 2012), la piel (Costello 2009; Grice 2009) y la leche materna (Hunt 2011; Ward, 2013). Asimismo, se ha descrito la existencia de tres perfiles bacterianos del tracto gastrointestinal o enterotipos caracterizados por la presencia específica de un número determinado de géneros en cada uno de ellos, además de diversos genes funcionales asociados a cada enterotipo (Arumugam et al., 2011). De igual manera, Ravel et al., (2010) mostraron la presencia de cinco vaginotipos o perfiles bacterianos de la microbiota vaginal de mujeres en edad reproductiva relacionados con distintas etnias y con mayor o menor probabilidad de sufrir vaginosis bacterianas.

Determinados perfiles microbianos o el desequilibrio del microbioma se ha asociado con una serie de enfermedades, incluyendo el síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, el cáncer colorrectal, la enterocolitis necrotizante (NEC), la obesidad y la diabetes (Clemente, 2012). Un mayor conocimiento de lo que sucede a nivel microbiano en estos procesos permite el desarrollo de estrategias para modular la composición de la microbiota así como la aplicación de probióticos específicamente seleccionados para cada uno de las distintas disbiosis.

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del consumidor. Es importante señalar que las propiedades probióticas dependen de cada cepa; es decir, cuando se adscribe un efecto probiótico a una cepa, no se puede extrapolar esa propiedad a las restantes cepas de la misma especie. Además, la adscripción de un efecto probiótico de una cepa depende, entre otros factores, de la dosis (normalmente $>10^8$ ufc $ml^{-1}$ o $g^{-1}$), forma de administración, sistema de producción y condiciones de almacenamiento (Shortt, 1999).

Actualmente, el trasplante o transferencia fecal (o "*bacterioterapia fecal*") ha despertado un gran interés como método para modificar ecosistemas microbianos complejos en situaciones patológicas. Consiste en administrar una suspensión de heces obtenida de una persona sana a otra persona mediante sonda, colonoscopia o enema. Es decir, se transfiere la microbiota intestinal de una persona a otra, incluyendo no solo los microorganismos cultivables, sino también los que actualmente no se pueden cultivar y que, en consecuencia, no se pueden administrar en forma de un probiótico convencional. Los trasplantes fecales han mostrado una gran eficacia en el tratamiento de ciertas enfermedades muy difíciles de controlar y, especialmente, en la infección recurrente por *Clostridium difficile* (Bakken et al., 2011; Gough et al., 2011; van Nood et al., 2013). Igualmente, se ha descrito el éxito del trasplante fecal para el tratamiento de infecciones infantiles causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos (de Vos, 2013).

Sin embargo, el trasplante fecal se enfrenta a problemas prácticos importantes, ya que las heces pueden vehicular sustancias nocivas o microorganismos que puedan representar un problema para la salud a medio y largo plazo y su composición es imposible de estandarizar. En este sentido, el concepto de comunidades microbianas sintéticas o controladas, específicas para un nicho concreto, puede abrir nuevas vías terapéuticas para modificar la microbiota intestinal de personas con diversas patologías (de Vos, 2013). Recientemente, se ha descrito la eficacia de un sustituto de la microbiota intestinal, elaborado a partir de los cultivos puros de 33 especies bacterianas aisladas de heces de un único donante sano, para tratar casos de infección recurrente por *C. difficile* en los que la antibioterapia había fracasado (Petrof et al., 2013). Este estudio pionero demostró, por primera vez, que una microbiota mínima diseñada en el laboratorio es capaz de curar infecciones resistentes a los antibióticos.

Las ventajas de las comunidades microbianas sintéticas son muchas ya que permiten: a) controlar la composición; b) garantizar la ausencia de sustancias nocivas y patógenos, incluyendo virus; y c) la fabricación a escala industrial y de forma reproducible.

Serán necesarios más estudios para ampliar el conocimiento de las distintas microbiotas que nos acompañan y qué papel ejercen en nuestras vidas además de para definir las posibles terapias de prevención o tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA


– Aagaard K, Riehle K, Ma J, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. PLoS One. 2012; 7: e36466.

- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011; 473: 174-80.
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9: 1044-9.
- Belda-Ferré P, Alcaraz LD, Cabrera-Rubio R, et al. The oral metagenome in health and disease. ISME J 2012; 6: 46-56.
- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell. 2012; 148: 1258-70.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science. 2009; 326: 1694-7.
- de Vos WM. Fame and future of faecal transplantations-developing next-generation therapies with synthetic microbiomes. Microb Biotechnol. 2013; 6: 316-25.
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2011; 53: 994-1002.
- Grice EA, Kong HH, Conlan S, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. Science. 2009; 324: 1190-2.
- Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. PLoS One. 2011; 6: e21313.
- Jiménez E, Fernández L, Marín ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. Curr Microbiol. 2005; 51: 270-4.
- Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res Microbiol. 2008; 159: 187-93.
- Nasidze I, Li J, Quinque D, et al. Global diversity in the human salivary microbiome. Genome Res. 2009; 19: 636-43.
- Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut. Microbiome. 2013; 1: 3.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010; 464: 59-65.
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108(Suppl 1): 4680-7.
- Shortt C. The probiotic century: Historical and current perspectives. Trends Food Sci Technol. 1999; 10: 411-7.
- Smith BC, McAndrew T, Chen Z, et al. The cervical microbiome over 7 years and a comparison of methodologies for its characterization. PLoS One. 2012; 7: e40425.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. Nature. 2007; 449: 804-10.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. New Eng J Med. 2013; 368: 407-15.
- Ward TL, Hosid S, Ioshikhes I, et al. Human milk metagenome: a functional capacity analysis. BMC Microbiol. 2013; 13: 116.

## Actualización de temas

# Susceptibilidad genética de obesidad y síndrome metabólico en la infancia

Á. Gil Hernández

*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada.*

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Es una enfermedad crónica, compleja y de origen multifactorial que se caracteriza por el exceso de grasa corporal y se desarrolla, fundamentalmente, debido a un desequilibrio entre la ingesta dietética y el gasto energético. Se estima que 1.000 millones de adultos en el mundo tienen sobrepeso y 475 millones obesidad. Asimismo, alrededor de 200 millones de niños en edad escolar tienen sobrepeso y de estos 40-50 millones son obesos[1].

La obesidad en la infancia es una condición en la que el exceso de grasa corporal afecta negativamente a la salud y al bienestar del niño. Esta enfermedad se asocia con varias comorbilidades tales como hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemia, esteatosis hepática, problemas ortopédicos, apnea del sueño y alteraciones cardiovasculares que se desarrollan a más o menos corto plazo[2]. Además, varios estudios han mostrado la asociación entre la obesidad infantil y la adolescencia y el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en la etapa adulta[3].

Una de las principales complicaciones de la obesidad, incluida la obesidad infantil, es el síndrome metabólico (SM), el cual comprende alteraciones antropométricas, clínicas y metabólicas que predisponen al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares[2].

Existe la hipótesis de que tanto factores ambientales como genéticos participan en la variabilidad a la susceptibilidad de las complicaciones metabólicas mediadas por la obesidad[4]. Mientras que los avances en el conocimiento de las variaciones en el genoma humano han llevado a la identificación de genes que contribuyen a la susceptibilidad de la obesidad y las enfermedades asociadas, son relativamente pocos los estudios que se han centrado específicamente en la interacción entre la obesidad y polimorfismos genéticos relacionados con las complicaciones metabólicas o directamente con el síndrome metabólico. Además, algunos de estos *loci* pueden tener mayor efecto en los fenotipos metabólicos cuando están modificados por la dieta u otros factores ambientales[4].

Hasta la fecha, se han identificado más de un centenar de genes candidatos asociados a la obesidad, utilizando diferentes aproximaciones experimentales[4,5]. Los estudios de escaneo amplio del genoma (*Genome Wide Analysis*, GWAs) más actuales han dado lugar a la identificación de hasta 32 *loci* de interés y la generación de evidencia científica potente para el papel de algunas variantes génicas correspondientes a los genes *FTO*, *MC4R* y *TMEM18* en el desarrollo de obesidad[6,7]. La búsqueda de factores genéticos que influencian de forma específica la obesidad en la edad pediátrica se ha focalizado principalmente en la replicación de genes candidatos estudiados en adultos. Así, en el estudio *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)* se han confirmado asociaciones significativas de variantes génicas de *FTO, MC4R, TMEM18, KCTD15, GNPDA2* y *NEGR122 c*on el índice de masa corporal (IMC)[8]. Asimismo, en el *European Youth Heart Study* (1,252 niños y 790 adolescentes), se han encontrado asociaciones of 15 variantes para los genes *NEGR1, SEC16B, LYPLAL1, TMEM18, ETV5, GNPDA2, TFAP2B, MSRA, BDNF, MTCH2, BCDIN3D, NRXN3, SH2B1, FTO, MC4R* y *KCTD15* con el IMC[9]. En un reciente metaanálisis de 13,071 niños y adolescentes se han podido confirmar 9 de estas 13 variantes, así como una nueva variante cercana al gen *TMEM18* con un pronunciado efecto sobre el IMC[10].

Por lo que se refiere al SM, se han llevado a cabo algunos estudios para establecer mapas génicos asociados a los componentes de este síndrome. En el estudio STAMPEED, que agrupa a siete países de ancestro europeo con 22.161 participantes, se han identificado al menos 15 genes implicados en la dislipidemia asociada al SM[11]. Las variantes génicas más influyentes se relacionan con los genes *LPL, CETP, APOA5, ZNF259, BUD13, TRIB1, LOC100129500,* y

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 227-228

*LOC100128154*[11]. En otro estudio de población euroamericana y afroamericana se han identificado seis fenotipos (aterogénico con dislipidemia, disfunción vascular, inflamación vascular, estado protrombótico, obesidad central y glucosa plasmática elevada), que se han asociado a variantes en 15 *loci*, algunas conocidas, como el FTO, y otras cercanos a los genes *APOC1*, *BRAP* y *PLCG1*[12]. La variante pleyotrópica más importante es la rs4420638, localizada cerca del gen *APOC1,* la cual se asocia con glucosa plasmática elevada, dislipidemia aterogénica, inflamación vascular y obesidad central[12]. Un nuevo estudio GWAs, realizado en población finesa, sugiere que las variantes en genes relacionados con el metabolismo lipídico desempeñan un papel central en la susceptibilidad al MS. Así, el *locus* lipídico correspondiente al *cluster* APOA1/C3/A4/A5 (SNP rs964184) se asocia de forma muy fuerte con el MS y con los marcadores VLDL, triglicéridos y HDL-colesterol[13]. No obstante, se necesitan estudios replicados y evaluar e identificar dianas de intervención. Más aún, se necesitan estudios en niños que ayuden a comprender por qué en un porcentaje relativamente importante de obesos se desarrolla SM temprano y cómo se puede abordar la intervención terapéutica. En cualquier caso, en los últimos años se están publicando asociaciones de variantes génicas asociadas a algunos componentes del SM tanto en adultos[14-16] como en niños[17-19] que ayudarán a conocer mejor las relaciones genotipo-fenotipo y las posibilidades de intervención a través de hábitos de vida saludable y con medicamentos especializados.

## REFERENCIAS


1. International Association for the Study of Obesity. Obesity the global epidemic. [Acceso Julio 2013]. Disponible en: http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic/
2. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, et al. Presence of the metabolic syndrome in obese children at prepubertal age. Ann Nutr Metab. 2011; 58: 343-50.
3. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity through-out life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. Int J Obes. 2004; 28: 159-66.
4. Aguilera CM, Olza J, Gil A. Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. Nutr Hosp. 2013; 28 (Suppl 5): 44-55.
5. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. Obesity (Silver Spring). 2006; 14: 529-44.
6. Vimaleswaran KS, Tachmazidou I, Zhao JH, et al. Candidate genes for obesity-susceptibility show enriched association within a large genome-wide association study for BMI. Hum Mol Genet. 2012; 21: 4537-42.
7. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. Mol Cell Endocrinol. 2014; 382: 740-57.
8. den Hoed M, Ekelund U, Brage S, et al. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies. Diabetes. 2010; 59: 2980-8.
9. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007; 316: 889-94.
10. den Hoed M, Ekelund U, Brage S, et al. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies. Diabetes. 2010; 59: 2980-8.
11. Kraja AT, Vaidya D, Pankow JS, et al. A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED consortium. Diabetes. 2011; 60: 1329-39.
12. Avery CL, He Q, North KE, et al. A phenomics-based strategy identifies loci on APOC1, BRAP, and PLCG1 associated with metabolic syndrome phenotype domains. PLoS Genet. 2011; 7: e1002322.
13. Kristiansson K, Perola M, Tikkanen E, et al. Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility Loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits. Circ Cardiovasc Genet. 2012; 5: 242-9.
14. Manning AK, Hivert MF, Scott RA, et al. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance. Nat Genet. 2012; 44: 659-69.
15. Povel CM, Boer JM, Onland-Moret NC, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) involved in insulin resistance, weight regulation, lipid metabolism and inflammation in relation to metabolic syndrome: an epidemiological study. Cardiovasc Diabetol. 2012; 11: 133.
16. Yu Z, Han S, Cao X, et al. Genetic polymorphisms in adipokine genes and the risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. Obesity. 2012; 20: 396-406
17. Pyrzak B, Wisniewska A, Majcher A, et al. Association between metabolic disturbances and G-174C polymorphism of interleukin-6 gene in obese children.Eur J Med Res. 2009; 14(Suppl 4): 196-200.
18. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, et al. A gene variant of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is associated with obesity in children. Int J Obes (Lond). 2012; 36: 1558-63.
19. Olza J, Gil-Campos M, Leis R, et al. Influence of variants in the NPY gene on obesity and metabolic syndrome features in spanish children. Peptides. 2013; 45: 22-7.

# Actualización de temas
# Perturbadores endocrinos

M. Pombo Arias

*Catedrático de Pediatría. Universidad de Santiago de Compostela.*

## INTRODUCCIÓN

El medio ambiente preocupa cada vez más y, con frecuencia, despierta la solidaridad de los humanos. En su momento, Ortega y Gasset dijo aquello de "yo soy yo y mis circunstancias". Transcurrido el tiempo y en función de los conocimientos actuales, creemos que se puede modificar en alguna medida lo postulado por el filósofo y decir: Yo soy mis genes y mis circunstancias (el medio ambiente). El hombre no nace predeterminado, nace predispuesto y serán las circunstancias que le rodean las que van a modelar su futuro. Los seres humanos son la consecuencia, cambiante en el tiempo, de la interacción entre una dotación genética única y una serie de experiencias, también únicas, en el mundo. Podemos nacer con genes mutados pero para que se expresen y nos lleven a padecer una determinada enfermedad es necesario contar con que el medio en el que vivimos lo propicie. Por ello, pensamos que los humanos podrían vivir sin las enfermedades más importantes que nos acechan si conociésemos el papel que juegan los determinantes ambientales, esos factores decisorios. Entre ese conjunto de elementos no genéticos (el ambioma), cambiantes, que rodean al individuo y que junto con los genes conforman lo que puede ser el futuro de cada individuo, se encuentran los perturbadores endocrinos[1].

## ¿QUÉ ES UN PERTURBADOR ENDOCRINO?

Un perturbador (*disruptor*, término muy utilizado, tomado del inglés, es una palabra que no figura en el diccionario de la lengua española) endocrino es una sustancia química que tiene efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie, como consecuencia de alteraciones en la función endocrina. El catálogo de perturbadores endocrinos es muy amplio y crece día a día, comprendiendo desde productos químicos sintetizados por el hombre hasta sustancias que se encuentran de manera natural en el medio ambiente.

En la actualidad, el problema de los perturbadores endocrinos puede decirse que está de moda y la comunidad científica internacional esta polarizando de una forma preferente la investigación hacia esta área y es motivo de consideración en las reuniones internacionales de más relieve, de tal forma que el tema y la preocupación está llegando incluso al público en general. Fruto de esta preocupación es por lo que la Unión europea ha puesto en marcha, con grandes dificultades, un programa denominado REACH *(Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals)* para tratar de regular el mercado de los productos químicos en relación con la salud.

## EXPOSICIÓN A PERTURBADORES ENDOCRINOS

Los perturbadores endocrinos son unos verdaderos delincuentes de la autopista de la información biológica. Intervienen alterando o evitando los mensajes que las hormonas transmiten a nuestras células y, en consecuencia, pueden ser causa de muy diferentes trastornos. Sabemos que un gran número de sustancias químicas artificiales que se han vertido al medio ambiente, así como algunas naturales, tienen potencial para perturbar el sistema endocrino de los animales, incluidos los seres humanos. Entre ellas se encuentran las sustancias persistentes, bioacumulativas y organohalógenas que incluyen algunos plaguicidas (funguicidas, herbicidas e insecticidas) y las sustancias químicas industriales, otros productos sintéticos y algunos metales pesados. Muchas poblaciones animales han sido afectadas ya por estas sustancias. Entre las repercusiones figuran:

1. Alteraciones de la función tiroidea en aves y peces.
2. Disminución de la fertilidad en aves, peces, crustáceos y mamíferos.
3. Disminución del éxito de la incubación en aves, peces y tortugas.
4. Graves deformidades de nacimiento en aves, peces y tortugas.
5. Anormalidades metabólicas en aves, peces y mamíferos.
6. Anormalidades de comportamiento en aves.

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 229-231

7. Desmasculinización y feminización de peces, aves y mamíferos machos.
8. Desfeminización y masculinización de peces y aves hembras.
9. Alteraciones del sistema inmune en aves y mamíferos.

A través de los estudios realizados en animales, fundamentalmente, se considera que los perturbadores podrían estar desempeñando un papel decisivo en diferentes situaciones relacionadas con la patología de los humanos, tales como: disminución de la calidad y la cantidad de los espermatozoides, malformaciones de los genitales, incremento de la presentación de diferentes tipos de cáncer (testículos, próstata, mama), incremento de la endometriosis, alteraciones tiroideas, bajo peso al nacimiento, problemas de desarrollo del sistema nervioso central e hiperactividad, tendencia a presentar un desarrollo puberal adelantado y aumento de la prevalencia de la obesidad y de la diabetes.

## SUSTANCIAS CON EFECTOS PERTURBADORES SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO

Las fuentes de los perturbadores endocrinos son muy diversas. Estos son algunos ejemplos[2]:

### Plaguicidas

El listado de plaguicidas es elevado, algunos prohibidos y otros no, como el DDT (prohibido en 1972) y sus productos de degradación, tales como el lindano, el metoxicloro, piretroides sintéticos, herbicidas de triazina, mirex, clordecona, aldrina, dieldrina, vinclozolina, dicofol y clordano, entre otros. Existe suficiente evidencia científica que señala que muchos de estos contaminantes representan un daño para el ambiente y la salud de esta y las futuras generaciones. Merece una mención aparte el endosulfán, prohibido en Europa pero de amplio uso en la agricultura de varios países. Se encuadra dentro de los pesticidas estrogénicos con capacidad perturbadora endocrina. Su presencia medioambiental es muy importante.

### Ftalatos

Ablandadores del plástico en chupetes y mordedores. Se hallan en juguetes infantiles, suelos, cosméticos y productos de belleza, envases de alimentos, plásticos, insecticidas, en el agua potable, en el polvo de las casas, en los peces y otros animales. Estos compuestos poseen actividad *in vitro* e *in vivo* en modelos animales, y también posibles acciones estrogénicas, por lo que resulta admisible que puedan afectar al desarrollo endocrino y al sistema reproductivo de los niños y de los fetos. Se señala que entre los efectos perjudiciales para la salud se encontrarían: pubertad precoz en las niñas, partos prematuros, infertilidad masculina y defectos de genitales. La prohibición que la Unión Europea promulgó en 1999 (luego en otros países) con carácter de urgencia sobre el empleo de los ftalatos en los juguetes para bebés para estimular la dentición fue varias veces prorrogada: esta prohibición ha sido renovada y afectaría a ciertos ftalatos empleados para fabricar productos destinados a ser introducidos en la boca por niños menores de tres años.

### Alquifenoles

Antioxidantes presentes en el poliestireno modificado y en el cloruro de polivinilo (PVC), y como productos de la degradación de los detergentes. Los fabricantes añaden nonifenoles al poliestireno y al PVC como antioxidante, para que estos plásticos sean más estables y menos frágiles. Algunos alquifenoles pueden comportarse como poderosos perturbadores endocrinos y dañar el sistema inmunológico al afectar a los leucocitos.

### Bisfenol A

Constituye uno de los agentes químicos de mayor prevalencia entre los productos comercializados en la actualidad. Está presente en empastes dentarios, cremas, en las resinas epoxi (las latas y contenedores metálicos se suelen revestir con epoxi para evitar que se oxiden), tuberías de aire acondicionado, biberones y diferentes recipientes plásticos (policarbonato). Se considera que los mayores afectados serían los bebés, tanto en su etapa embrionaria como en la de la lactancia, cuando las hormonas desempeñarían un papel decisivo. Sería en este momento de la vida del niño cuando su madre le traspasaría, a través del cordón umbilical y de la leche, el bisfenol acumulado en su cuerpo. Desde al año 2011 los biberones en Europa han dejado de contener esta substancia.

### Bifenilos policlorinados (PCBs)

Durante mucho tiempo se les consideró substancias con grandes ventajas y tuvieron un gran número de aplicaciones industriales, debido a su gran estabilidad química, elevado punto de ebullición, difícil combustión y propiedades aislantes. Pero en los años 60 la comunidad científica dio las primeras voces de alarma sobre su peligrosidad, debido a su toxicidad ambiental y a su persistencia. La prohibición total para su utilización en sistemas abiertos como aceites lubricantes, materiales ignífugos, componentes de plaguicidas, pinturas, tintas, adhesivos, plásticos, etc., se produjo en Europa en el año 1976. Esta prohibición se hizo extensiva en el año 1985 a los sistemas cerrados como transformadores, condensadores, equipos hidráulicos, etc. La única excepción fueron los PCBs empleados en sistemas cerrados en uso, en ese momento, que podrían seguir utilizándose hasta el final de su vida útil. En el año 1996, la Comisión Europea requirió a los estados miembros que estimasen las cantidades de PCBs aún existentes y que elaborasen planes para su eliminación, y se estableció el año 2010 como fecha límite para la desaparición completa de los PCBs. Se trata de unos contaminantes omnipresentes en el medio ambiente y se estima que pueden

persistir en torno a los 40 años, siendo capaces de acumularse en la cadena alimentaria. Informes recientes revelan que los pescados grasos y los salmones de piscifactoría de Escocia contienen altos niveles. Se considera que pueden tener un efecto negativo sobre la salud humana mayor de lo previsto. Pueden afectar a las funciones hormonales del tiroides tanto en los animales como en los humanos, interferir en la síntesis de los esteroides gonadales y adrenales, perjudicando así el crecimiento y el desarrollo. Recientes estudios demuestran que compuestos pertenecientes a los PCBs incrementan la obesidad infantil en niños expuestos antes de su nacimiento y pueden aumentar el riesgo de padecer diabetes.

**Organotinas**

Poseen una potente capacidad para interferir sobre el sistema endocrino. Se considera que las organotinas podrían estimular la diferenciación del adipocito, contribuyendo así a una predisposición y/o mayor susceptibilidad a la obesidad.

**Parabenos**

Los parabenos, o parabenes, son un tipo de compuesto químico utilizado habitualmente en las industrias cosmética y farmacéutica. Actúan de manera efectiva como conservantes en muchos tipos de fórmulas químicas. Estos compuestos y sus sales son usados principalmente por sus propiedades bactericidas y fungicidas. Pueden ser encontrados en champús, cremas hidratantes, geles para el afeitado, lubricantes sexuales, medicamentos tópicos y parenterales, autobronceadores y dentífricos. También son utilizados como aditivos alimentarios.

**Benzofenonas, canfenos y cinamatos**

Filtros ultravioleta empleados en cosmética.

## CONCLUSIÓN

Aunque es evidente que se generó mucha e importante información sobre los disruptores endocrinos en la década pasada, también es cierto que resulta absolutamente necesario poner en marcha más investigación especialmente focalizada sobre el problema que nos permita responder a las múltiples cuestiones que todavía se plantean[3]. Hasta el presente nos movemos en un mundo de conjeturas, de demasiadas hipótesis, de sesgos en la información al amparo de muy variados intereses (presiones comerciales, movimientos ecologistas, objetivos de los investigadores, etc.). Estamos convencidos de que hay un problema, sin lugar a dudas, pero sin que tengamos seguridad todavía sobre la magnitud de las consecuencias. También estamos convencidos de que no es cuestión de esperar a ver lo que sucede. Tenemos la obligación de afrontar la situación, de buscar la verdad, de asegurar un futuro sostenible para nuestros hijos.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Pombo M, Castro-Feijóo L. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18(Suppl 1): 1145-55.
2. Pombo M, Castro L, Heredia C. Disruptores endocrinos. En: Dorantes Cuellar A, Martínez Sibaja C, Guzmán Blanno A (eds). Endocrinología Clínica, 4ª ed. México: Manual Moderno; 2012.
3. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. Geneva: WHO; 2013.

# Investigaciones en curso

- **¿CUMPLEN LOS MENÚS ESCOLARES LAS RECOMENDACIONES DEL PROGRAMA PERSEO? R. Barrena Barbadillo[1], I. Irastorza Terradilllos[2].** *[1]Servicio de Pediatría. Clínica IMQ Zorrotzaurre. Bilbao. [2]Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátricas. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco-EHU. Barakaldo.*

**Objetivos.** Los comedores escolares ocupan un lugar central en la alimentación de los niños. La finalidad del estudio es evaluar la adecuación nutricional de los menús escolares.

**Material y métodos.** Utilizando como referencia nutricional la guía PERSEO se evaluaron los menús escolares normal, sin gluten, sin huevo y sin lácteos de 3 colegios públicos (CP) y 3 concertados (CC) en los que se sirven una media de 8.684 menús diarios.

**Resultados.** Verdura [recomendación 5 veces por semana (v.p.s.)]: CP ofertan el 100% de lo recomendado frente al 75% en los CC sin diferencias entre los distintos tipos de menús. Farináceos [rec. 5 v.p.s]: se oferta el 83% de lo recomendado, sin diferencias entre CP y CC ni entre menús. Carne [rec.1,25 a 2 v.p.s.]: En CP se supera en un 37% la oferta máxima, en CC en un 20%. En los menús "sin huevo" el exceso de oferta de carne es del 62% tanto en CP como en CC. Pescado [rec. 1,25 a 2 v.p.s.]): la oferta tanto en CP como en CC y en todos los tipos de menús entra dentro del margen recomendado sin diferencias en función del tipo de menú. Sin embargo, la oferta en CC es un 22% inferior a la de los CP. Huevo [rec. 1 v.p.s.]: se oferta un 27% menos del mínimo recomendado sin diferencias entre menús ni tipo de colegios. Fruta [rec. 4 a 5 v.p.s.]: los menús sin lácteos de los CP ofertan el 100% de lo recomendado, el resto de menús de CP ofertan un 22% menos del mínimo recomendado; en todos los menús de los CC ofertan un 27% menos del mínimo recomendado. Yogures [rec. complemento a la fruta]: en CP y en CC se oferta una media de 1,4 veces por semana como postre exclusivo, no como complemento a la fruta sino sustituyéndola. En los menús "sin lácteos" de los CP, no se ofrece yogur de soja; en los CC se ofrece como sustituto yogur de soja 1,9 veces por semana. Frituras [no recomendados]: se ofertan 0,25 v.p.s. en CP y 0,7 v.p.s. en CC en menús normales y en ningún menú de exclusión; no deberían ofrecerse según las recomendaciones. En ningún colegio se ofertan fritos en los menús "sin gluten, "sin huevo" y "sin lácteo". Postres lácteos hipercalóricos [no recomendados]: se ofertan 0,5 v.p.s. en CP y 0,7 v.p.s. en CC, en todos los menús excepto en los menús sin lácteos. Almíbares [no recomendado]: en CP no se ofertan, en CC 0,25 v.p.s. en todos los tipos de menús.

**Conclusiones.** La composición de los menús escolares es aceptable aunque mejorable. La ingesta verduras y frutas es inferior a la recomendada. Se ofrecen alimentos como frituras, lácteos hipercalóricos y almíbares que no deberían figurar en los menús escolares. Los CP y los menús de las dietas de exclusión siguen más fielmente las recomendaciones de Perseo que los CC y los menús de las dietas normales.

- **PRÁCTICA DE LA INTRODUCCIÓN DE LA ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA EN LACTANTES DE MADRID. M. Sanabria Hernández, A.I. Sabín Collado, J.M. Moreno Villares.** *Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

La introducción de la alimentación complementaria en el lactante es uno de los motivos frecuentes en la consulta del pediatra. No existen normas fijas aunque las sociedades científicas han señalado algunos aspectos generales basados en datos científicos. Nuestro estudio pretende conocer qué pautas siguen las madres en el momento de introducir los alimentos sólidos. Al mismo tiempo, queremos conocer la información que manejan los profesionales sanitarios y cuánto puede influir en la actividad de las madres. Para todo ello hemos elaborado dos encuestas: una dirigida a las madres y otra a los profesionales, con el fin de conocer su grado de conocimiento (profesionales) y cumplimiento (madres).

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 232-236

**Material y métodos.** El instrumento de medida que se utilizó para la recolección de datos fue el cuestionario y como técnica la entrevista – encuesta. El trabajo es un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal en los distintos colectivos a estudiar. Se han realizado 161 encuestas a madres de niños de entre 1 y 5 años que acudieron al Hospital Universitario 12 de Octubre (consultas externas), ambulatorios de la zona (área Sur) y otros lugares de Madrid (centros escolares, polideportivos, etc.). Asimismo, se han realizado 29 encuestas a profesionales sanitarios. Para el estudio estadístico se ha realizado un análisis descriptivo de los resultados, teniendo en cuenta en las variables cualitativas la frecuencia y los porcentajes y en las variables cuantitativas la media y la desviación típica. En las encuestas de las madres, además, hemos realizado un análisis comparativo, estratificando en función de la edad de las madres, su nivel de estudios, el orden del hijo y la importancia que le dan a la lactancia materna. Para ello, en el contraste de hipótesis, hemos utilizado la prueba $\chi^2$ (prueba de Chi-cuadrado), siendo estadísticamente significativos valores de $p \leq 0,05$.

**Resultados.** Nuestros resultados muestran que los profesionales tienen una gran influencia sobre la actitud de las madres, como hemos podido observar respecto a los alimentos que introducen en primer lugar o en cuándo introducir los derivados lácteos (solo el 35,7% de los encuestados saben que los derivados lácteos se pueden introducir con la alimentación complementaria y no después del año, como ocurre con la leche de vaca). Solo un 20,7% reconoce que no hay consenso científico acerca del grupo de alimento por el que se debe empezar la alimentación complementaria. Respecto a la introducción gradual del gluten, aunque la mayoría (79,3%) sabe que es beneficioso, solo la mitad de estos saben la causa real: porque disminuye el riesgo de padecer DM1, enfermedad celíaca y alergia al trigo.

En cuanto a las madres, se encontró una relación directa entre el grado de información recibida y la práctica y duración de la lactancia materna. Las madres de mayor edad o con estudios universitarios tienden a dar a la lactancia materna mayor importancia que las madres jóvenes o con estudios básicos. Otro hallazgo destacable fue que, a pesar de que menos de la mitad de las madres conocen los cereales que contienen gluten, la mayoría lo introduce en el tiempo adecuado, probablemente siguiendo el consejo profesional.

**Conclusiones:**

1. El grado de conocimiento de los profesionales sobre las recomendaciones de introducción de la alimentación complementaria es elevado entre los profesionales. Las madres siguen, en la mayoría de ocasiones, estas recomendaciones aunque desconozcan su fundamentación.
2. La edad de la madre, su formación y la información recibida sobre la lactancia materna condicionan el empleo de la misma.

- **ESTUDIO DE LOS CAMBIOS CARDIACOS PRECOCES EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA OBESA. M. Porcar Almela[1,2], M. Tuzón[3], V. Girbés[3], M. Navarro Solera[4], J. Ferrando[3], P. Codoñer[1,2], L. Marti[1].** *[1]Servicio de pediatría. Hospital Dr. Peset, Valencia. [2]Universidad de Valencia, Departamento de pediatría, Valencia. [3]Servicio de Cardiología. Hospital Dr. Peset, Valencia. [4]Universidad de Valencia. Medicina preventiva y salud pública. Facultad de Farmacia, Valencia.*

**Objetivos.** Estudio de los cambios cardiacos en períodos asintomáticos a nivel cardiaco en población pediátrica obesa en etapas precoces de la vida como factor predictor de inflamación a nivel sistémico, ya demostrado en población adulta obesa.

**Material y métodos.** Se estudiaron un total de 130 pacientes (80 casos y 50 controles) sin hipertensión arterial, realizando mediciones antropométricas y ecocardiográficas. A nivel cardíaco se estudió la función diastólica del ventrículo izquierdo mediante ecografía Doppler transmitral y tisular obteniendo los siguientes parámetros: onda de llenado mitral precoz (onda E) y tardío (onda A), ratio E/A, tiempo de deceleración, tiempo de relajación isovolumétrico, velocidad de la onda diastólica miocárdica precoz E´ y la relación E/E´). La masa ventricular izquierda fue calculada a partir de la fórmula de Devereux indexada por la altura.

**Resultados.** Se demostraron cambios significativos tanto en la alteración de la función diastólica como en el aumento de la masa ventricular izquierda en el grupo de obesos respecto al control. Para la evaluación de las principales alteraciones cardiacas precoces se utilizó la metodología de la curva ROC. El área bajo la curva ROC para el parámetro E/E´ (como medida de alteración de la función diastólica) fue de 0,757 (punto de corte de 6,55). Al ajustar este parámetro con la edad, sexo y Tanner mediante correlación parcial de Pearson, se demostró una correlación positiva significativa entre el mismo y el porcentaje de masa grasa corporal y la circunferencia relativa de la cintura.

**Conclusiones.** Se ha demostrado que existen cambios precoces tanto en la función diastólica como en la masa cardíaca de pacientes pediátricos obesos aparentemente sanos. La alteración de la función diastólica determinada mediante el parámetro E/E´ se ha mostrado como parámetro más sensible y específico de cambio cardiovascular precoz en obesidad infantil.

- **ESTUDIO LONGITUDINAL PARA EVALUAR HÁBITOS DE HIDRATACIÓN Y ACTIVIDAD FÍSICA EN NIÑOS DEPORTISTAS. F.J. Llorente-Cantarero[1], G.M. Quintana-Navarro[2], García-Martínez E[3], M. Gil-Campos[1].** *[1]Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. [2]Unidad de Lípidos y Arterioesclerosis. Dpto. de Medicina. Hospital*

*Universitario Reina Sofía. Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Universidad de Córdoba. [3]Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Universidad de Córdoba.*

El sedentarismo, de creciente aumento en la población y asociado a la aparición de obesidad, ha dado lugar a que se estén planteando diferentes estrategias, como puede ser la incorporación de los niños en actividades deportivas regladas. La mayoría de los deportes de equipo se caracterizan por realizar ejercicio intermitente de esfuerzo máximo, intercalado con intervalos de intensidad baja o descanso.

Estos patrones presentan altas demandas metabólicas asociadas a aumentos de temperatura corporal, y una importante pérdida de agua y electrolitos a través de la sudoración. Además, si la nutrición no es adecuada, puede haber un desequilibrio en la homeostasis del agua e iones y alteraciones de micronutrientes que afecten al rendimiento. Sin embargo, existe información escasa sobre el estado de hidratación que presentan los deportistas en la etapa pediátrica, y si los hábitos de vida asociados son saludables, ya que en muchas ocasiones, los niños no suelen beber líquidos frecuentemente durante los entrenamientos o competiciones, su alimentación no está equilibrada, o mantienen hábitos sedentarios.

**Objetivos.** Determinar el estilo de vida durante un periodo de tres años y su estado de hidratación antes e inmediatamente después de un entrenamiento de alta intensidad en un equipo federado de baloncesto, de niños de 12 años.

**Material y métodos.** Se seleccionaron 16 niños varones sanos de 12 años pertenecientes a un equipo de baloncesto federado, con actividad intensa 4 días a la semana. Fueron estudiados durante un periodo de 3 años, comprendidos entre septiembre de 2011 y junio de 2014. Se evaluó su nivel de actividad física a través de acelerometría y parámetros antropométricos mediante impedanciometría. Además, se realizó una encuesta de frecuencia de alimentos y recordatorio de 24 h para cuantificar la ingesta diaria de líquidos, energía y nutrientes. Por otra parte, se recogió orina antes y después de un entrenamiento, en un pabellón cerrado a 15ºC. Se evaluó el color y se realizó determinación de pH, densidad e iones en orina. Además, se cuantificó la ingesta de líquidos durante el entrenamiento. Paralelamente se realizó una analítica general en sangre para ver el estado global de salud.

**Resultados.** Los participantes presentaron una prevalencia de sedentarismo del 80%. La ingesta energética y en macronutrientes estuvo dentro de las recomendaciones. Sin embargo, la ingesta diaria de líquidos fue menor a las recomendaciones dietéticas diarias en función a las Kcal totales ingeridas. Un 69% de niños empezaron el entrenamiento con un significado nivel de deshidratación, presentando niveles de Na, K y Cl/creatinina en orina, superiores al rango de normalidad con densidad normal. Durante el entrenamiento, la ingesta media de líquidos, *ad libitum*, fue de 200 cc de agua libre. Tras finalizar este, el pH se acidificó y la densidad urinaria aumentó (P<0,05) aunque los niveles de todos los iones/creatinina, Na y Cl en orina descendieron significativamente (P<0,001) respecto a los datos basales.

**Conclusiones.** Los niños deportistas de alto rendimiento parecen tener hábitos saludables sobre la ingesta de líquidos diaria, aunque cuando centramos la atención en su estado antes y durante ejercicio de alta intensidad, estos resultan no ser lo suficientemente adecuados. Estos niños comienzan la actividad con un déficit de líquidos e iones que mantienen durante el ejercicio, pudiendo condicionar la calidad de la práctica deportiva y la salud.

- **_BIFIDOBACTERIUM LONGUM_ SUBSP. _INFANTIS_ CECT7210: UN PROBIÓTICO PARA COMBATIR Y PREVENIR LAS INFECCIONES EN LA EDAD PEDIÁTRICA. J.A. Moreno Muñoz, G. Cifuentes Orjuela, M. García, M. Rodríguez-Palmero, M. Rivero.** *Laboratorios Ordesa S.L. Barcelona.*

El rotavirus es la principal causa de gastroenteritis aguda grave entre los niños de todo el mundo. Es bien sabido que la lactancia materna y las vacunas frente a rotavirus otorgan protección en los niños. Dado que la lactancia materna se ha reducido drásticamente en los países desarrollados, los esfuerzos se han centrado en el uso potencial de los probióticos como agentes preventivos.

Laboratorios Ordesa ha aislado y seleccionado una cepa probiótica de *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* aislada de heces de bebé alimentado exclusivamente con leche materna, sobre la base de su capacidad para inhibir *in vitro* la replicación de rotavirus Wa (reducción de focos infecciosos hasta 36,05%) en un modelo murino (BALB/c) de infección de este virus y también por la capacidad de protección que manifiesta dicha cepa probiótica células humanas de la infección por virus (reducción de focos infecciosos hasta 48,50%), tanto en líneas celulares MA-104 como HT-29. La cepa ha sido depositada en la Colección de Cultivos Tipo españoles bajo el número de acceso CECT 7210.

*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 es una cepa probiótica que actualmente está siendo ya utilizada en alimentación infantil y complementos alimenticios pediátricos, para ello ha sido necesario probar que esta nueva cepa tiene las principales propiedades requeridas a un probiótico, como estabilidad en producto acabado, la resistencia a los jugos gastrointestinales, sales biliares, NaCl y pH bajo, así como la adhesión al mucus intestinal y sensibilidad a los antibióticos. Además la seguridad alimentaria ha sido confirmada por la ausencia de la producción de metabolitos indeseables y estudios de ingestión aguda en ratones. Todos estos resulta-

dos demuestran que *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT 7210 puede ser considerado como un probiótico capaz de inhibir la infección por rotavirus en humanos.

Además de su capacidad para inhibir rotavirus *in vitro* e *in vivo*, CECT7210 destaca por su actividad frente a patógenos gastrointestinales tanto de origen bacteriano como vírico, causantes de diarrea, además de presentar propiedades inmunomoduladoras muy interesantes para las primeras etapas de la vida.

*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 es fruto de la I+D+i que Laboratorios Ordesa realiza en su Laboratorio de Investigación Básica ubicado en el Parc Científic de Barcelona, donde actualmente se realizan tareas de investigación en tres líneas de investigación en ingredientes funcionales Prebióticos/Probióticos, Péptidos bioactivos y Lípidos estructurados. Fruto de esta labor de investigación e innovación, Laboratorios Ordesa ha caracterizado una colección de más de 600 cepas probióticas aisladas y caracterizadas por Laboratorios Ordesa y especialmente indicadas para alimentación infantil y/o la alimentación de las madres gestantes o lactantes. De forma paralela, realiza estudios de cribado para sus probióticos e hidrolizados proteicos en diferentes áreas de interés como: la salud gastrointestinal, el sistema inmune, la obesidad y/o el síndrome metabólico.

- **LÍPIDOS BIOACTIVOS EN FÓRMULAS INFANTILES Y LECHE MATERNA.** E. Matencio[1], L. Claumarchirant[2], M.J. Lagarda[2], R. Barbera[2], A. Alegría[2], G. García-Llatas[2], F. Granado[3], L.M. Sánchez Siles[1]. *[1]Departamento de Investigación y Desarrollo, Hero España S.A. [2]Dpto. Med. Prev., S. Publ., Ciencias de la Alimentación, Toxicol. y Med. Legal. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. Burjassot, Valencia. [3]Unidad de Vitaminas. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid.*

**Introducción.** Durante los 6 primeros meses de vida la leche materna aporta al lactante todos los nutrientes necesarios para su correcto desarrollo y crecimiento. Además, contiene componentes funcionales en las fracciones proteica, lipídica y en los carbohidratos. La composición lipídica de la leche materna difiere de la de las fórmulas infantiles en cuanto a su composición y funcionalidad. Aunque se necesita más evidencia, diversos estudios indican que la presencia de colesterol en la fracción grasa de la leche materna parece estar relacionada con el metabolismo del colesterol en la edad adulta. La presencia de ácido palmítico en posición 2 en la leche materna se ha relacionado con una mejor absorción de la grasa y del calcio a nivel intestinal en el lactante e incluso con una disminución de los episodios de llanto así como su duración. Por último, la funcionalidad de los gangliósidos va desde un efecto prebiótico, inhibición de ciertos patógenos, como un posible papel en el desarrollo inmune intestinal y desarrollo cognitivo.

**Objetivos.** Estudiar la concentración de algunos compuestos bioactivos (colesterol, ácido palmítico en posición 2 y gangliósidos) de la composición lipídica de la leche materna y fórmulas infantiles.

**Métodos.** Se realiza una revisión bibliográfica sobre los contenidos en lípidos bioactivos y su funcionalidad en leche materna. En fórmulas infantiles se lleva cabo la identificación y cuantificación del colesterol y ácido palmítico en posición 2 mediante cromatografía gaseosa con detector de ionización de llama y espectrometría de masas. La determinación de gangliósidos se realiza mediante el método descrito por Lacomba et al. 2011.

**Resultados.** En leche materna el contenido de palmitato en posición 2 se encuentra en torno al 70-80%, mientras que las fórmulas infantiles varían desde un 10% hasta un 40% dependiendo de las fuentes grasas utilizadas en su formulación. El contenido en colesterol en leche materna se encuentra en torno a 12 ± 3 mg/100 ml, mientras que en las fórmulas de inicio fue superior a 5 mg/100 ml en aquellas formuladas con grasa láctea, e inferior a 2 mg/100 ml en las formuladas con aceites vegetales. Por último, el contenido en gangliósidos en las fórmulas de inicio también fue muy variable, siendo en leche materna > 300 µg de lípidos unidos a ácido siálico/100 ml, en torno a 240 ug/100 ml en fórmulas con lípidos funcionales e inferior a 125 ug/100 ml en fórmulas con aceites vegetales.

**Conclusiones.** Un análisis minucioso y pormenorizado de la composición lipídica es básico para conocer la concentración real de estos compuestos bioactivos. En nuestro estudio, la concentración de colesterol, β-palmitato e incluso gangliósidos en fórmulas infantiles con lípidos lácteos bioactivos o grasa láctea, resultó mayor que en aquellas diseñadas con aceites vegetales, y más próximas a los valores encontrados en leche materna. La utilización de grasa láctea y/o ingredientes con alto contenido en lípidos lácteos bioactivos podría ser una ruta para acercar un poco más las leches infantiles a la composición de la leche materna.

**Referencias.** Lacomba R, Salcedo J, Alegría A, et al. Effect of simulated gastrointestinal digestion on sialic acid and gangliosides present in human milk and infant formulas. J Agric Food Chem. 2011; 59: 5755-62.

- **PROYECTO HEREDITUM: BACTERIAS PROBIÓTICAS DE LA LECHE MATERNA.** **F. Lara Villoslada.** *Responsable de I+D. Lactalis Puleva. Coordinador Científico. Instituto Puleva de Nutrición.*

En el año 2004 se publicó el primer trabajo científico que demostraba la presencia de bacterias probióticas en la leche humana, que hasta entonces era considerada un fluido bio-

lógico estéril. Este fue el inicio del proyecto Hereditum, una colaboración científica entre diferentes centros públicos y la industria que, de momento, ha dado como resultado varios productos de alimentación materno-infantil que contienen *Lactobacillus fermentum* CECT5716, el primer probiótico aislado de leche materna. Tras el asilamiento y caracterización de estas bacterias por la Universidad Complutense de Madrid, se desarrolló un proyecto de escalado para la producción industrial de estas bacterias, que a día de hoy es una realidad. Además, otra parte crucial de este proyecto ha sido la evaluación clínica de las bacterias probióticas aisladas, con diferentes estudios preclínicos y clínicos que a día de hoy continúan desarrollándose en colaboración con diferentes hospitales de nuestro entorno. Gracias a esta colaboración científica, hoy día la idea de la leche materna como fluido estéril está casi desterrada y ya es bien aceptado que estas bacterias probióticas están presentes en la leche materna y que tienen un papel importante en el desarrollo del neonato.

# Becas Ballabriga

- **EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE *BIFIDOBACTERIUM* CECT 7765 PARA MODULAR LA INFLAMACIÓN Y ALTERACIONES METABÓLICAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD. A. Moya-Pérez[1], P. Codoñer-Franch[2], Y. Sanz[1].** *[1]Ecología Microbiana, Nutrición y Salud. Instituto de Agroquímica y Tecnología de Alimentos, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IATA-CSIC), Valencia, España. [2]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.*

**Introducción.** La obesidad se produce como consecuencia de un desequilibrio energético positivo a largo plazo y, además, está asociada con un estado de inflamación crónica de bajo grado. La obesidad también se ha relacionado con cambios en la diversidad y estructura de la microbiota intestinal de humanos, lo que sugiere que ciertos grupos bacterianos podrían contribuir a este fenotipo.

**Objetivo.** Evaluar los efectos de la administración oral de *Bifidobacterium* CECT 7765 sobre disfunciones metabólicas e inmunológicas en ratones con obesidad inducida por dieta (HFD) y, de este modo, establecer su idoneidad para la realización de un estudio de intervención nutricional en sujetos obesos con resistencia a la insulina.

**Metodología.** Se emplearon ratones machos adultos de la cepa C57BL-6 que fueron alimentados con una dieta estándar (SD) o HFD, suplementada o no con *Bifidobacterium* CECT 7765 ($10^9$ ufc/día) durante catorce semanas. Se analizaron diferentes parámetros relacionados con el metabolismo de los lípidos y la glucosa, diferentes parámetros inmunológicos, así como la composición de la microbiota intestinal.

**Resultados.** *Bifidobacterium* CECT 7765 redujo el colesterol, triglicéridos, glucosa y los niveles de leptina en suero, y disminuyó la resistencia a la insulina y mejoró la tolerancia a la glucosa en ratones obesos. Esta cepa bacteriana también redujo la concentración de citoquinas inflamatorias en el intestino delgado, el hígado y el tejido adiposo. La administración de dicha cepa también modificó la composición de la microbiota intestinal en ratones alimentados con HFD. En base a estos resultados se está desarrollando un estudio de intervención nutricional doble-ciego y controlado por placebo de 12 semanas a fin de valorar la efectividad de esta cepa sobre parámetros bioquímicos e inflamatorios en humanos.

**Conclusión.** *Bifidobacterium* CECT 776 es capaz de reducir las alteraciones metabólicas e inmunológicas relacionadas con la obesidad inducida por la dieta en un modelo murino; no obstante, será necesario verificar su efectividad mediante estudios de intervención en humanos actualmente en desarrollo.

- **ESTUDIO DE LOS EFECTOS A LARGO PLAZO DEL CONSUMO DE UNA FÓRMULA INFANTIL SUPLEMENTADA CON *LACTOBACILLUS FERMENTUM* CECT5716. K. Flores-Rojas[1], M. Gil-Campos[1], J.A. Maldonado-Lobón[2], J. Maldonado[3], A.D. Valero[2], F. Lara-Villoslada[4], M. Olivares[2], J. Fonollá[2].** *[1]Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. [2]Biosearch S.A., Granada. [3]Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. [4]Lactalis R&D, Granada.*

**Introducción y objetivos.** Un estudio previo llevado a cabo en 126 lactantes demostró la tolerancia y seguridad del consumo desde el primer mes a los 6 meses de edad de una fórmula infantil con GOS y suplementada con *L. fermentum* CECT5716. El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad a largo plazo de la fórmula de inicio con *L. fermentum* CECT5716 en niños de 3 años.

**Métodos.** A los 3 años de edad, se han recogido datos antropométricos y relacionados con la salud y la función intestinal de los niños que consumieron *L. fermentum* CECT5716 desde el primer mes de vida hasta los 6 meses.

**Resultados.** Tras la ingesta a los 6 m, en 126 niños, la incidencia de diarrea en los lactantes del grupo control fue de 3 veces mayor que en el grupo con probiótico (p= 0,02) sin diferencias en la incidencia de infecciones respiratorias. Pos-

Rev Esp Pediatr 2014; 70(4): 237-239

teriormente, se recopilaron datos antropométricos y datos sobre la salud de 107 niños a los 3 años. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de tipo infeccioso. La incidencia de enfermedades de tipo alérgico fue un 50% menor en el grupo probiótico pero la diferencia no alcanzó a ser significativa (p= 0,084). La protección sí alcanzó a ser significativa en el caso de los niños que tenían hermanos o madre con historial alérgico (p= 0,021 y p= 0,05, respectivamente). No se observaron diferencias en las medias de peso. El análisis de las curvas de crecimiento mostró curvas de talla mayores en el grupo probiótico respecto al control (p= 0,033), sin embargo a los 3 años no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (p= 0,920). No se detectaron diferencias en la microbiota fecal. El hábito intestinal de los niños fue similar en ambos grupos así como la consistencia y frecuencia de molestias intestinales.

Conclusión. Los datos obtenidos apoyan la seguridad a largo plazo del consumo de una fórmula infantil suplementada con *L. fermentum* CECT5716 durante los primeros meses de vida.

- **ASPECTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS ASOCIADOS A LA ADQUISICIÓN DE AUTONOMÍA DIGESTIVA EN NEONATOS CON FRACASO INTESTINAL. M.R. del Fresno[1], L. Peña[2], R. Núñez[1], S. Montoro[1], M. Germán[1], P. Gomis[3], G. Bustos[2], J.M. Moreno[1].** [1]*Servicio de Pediatría. Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición.* [2]*Servicio de Neonatología.* [3]*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid.*

**Objetivos.** Conocer la frecuencia de FI entre los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (CIN) de un hospital terciario con una política activa de empleo de leche materna (LM) y un programa personalizado de nutrición parenteral (NP). Caracterizar el contexto clínico y determinar cuál es su relación con el tiempo de dependencia de NP.

**Pacientes y métodos.** Se definió FI como la dependencia de NP > 30 días debida a patología intestinal. Se identificaron todos los neonatos ingresados en CIN entre enero de 2007 y diciembre de 2013 con esas características. Se recogieron datos relativos al diagnóstico, tratamiento quirúrgico y manejo nutricional. Se establecieron 2 grupos: dependencia de NP durante 30-90 días *vs*. dependencia de NP durante > 90 días, y se compararon los datos recogidos entre ambos.

**Resultados.** De los 36.254 recién nacidos vivos (RNV) en el periodo estudiado, 3.263 se consideraron RNV de riesgo por haber requerido ingreso en CIN. Se identificaron 62 casos de FI; así, la tasa de FI fue 1,7 por mil entre los RNV y 19 por mil entre los RNV de riesgo. La causa principal de FI fue intestino corto secundario a ECN (64%). En los pacientes sometidos a resección intestinal (29 pacientes) la longitud media de intestino delgado (ID) resecado fue 11,7 cm; en 5 pacientes se resecó la válvula ileocecal y en 8 parte o todo el colon. El tiempo medio de NP fue 87 días; 51 niños fueron dependientes de NP durante 30-90 días y 11 niños > 90 días. El tiempo medio de NP exclusiva fue 23 días. En todos los casos, la nutrición enteral se inició con LM. En cuanto al pronóstico, 89% consiguió la autonomía y 5% tienen NP domiciliaria en la actualidad. La ausencia de válvula ileocecal (p 0,0099), el tiempo con NP exclusiva (p 0,0034) y la presencia de colestasis (p 0,034) fueron significativamente mayores en el grupo dependiente de NP prolongada. La longitud de ID resecado también, con una asociación próxima a la significación estadística (p 0,08).

**Conclusiones.** La tasa de FI en RNV de riesgo en nuestro hospital fue de 19 por mil. En nuestra experiencia, el manejo quirúrgico conservador, el inicio precoz de nutrición enteral con leche materna y el uso juicioso de la nutrición parenteral para minimizar la aparición de colestasis han demostrado ser factores favorecedores del restablecimiento de la autonomía intestinal precoz en neonatos con FI.

- **MODIFICACIONES ANTROPOMÉTRICAS, ANALÍTICAS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN NIÑOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL. E. Aurensanz Clemente, M.G. Bueno Lozano, C. García Lasheras, O. Bueno Lozano, P. Ventura Faci, L. Moreno Aznar, J.M. Garagorri Otero.** *Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

**Objetivos.** Evaluar las modificaciones en la antropometría, en las variables de riesgo metabólico y de composición corporal durante 3 años de tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en un grupo de pacientes que cumple criterios de niños pequeños para la edad gestacional (PEG).

**Material y métodos.** Se trata de un estudio retrospectivo con una muestra de 25 pacientes (44% varones y 66% mujeres) y una edad media al inicio del tratamiento de 9,42 ± 2,84 años. Se han recogido las siguientes variables de forma anual: peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC) (kg/m$^2$), velocidad de crecimiento (cm/año), perímetro de cintura (cm) y tensión arterial (mmHg). Todas ellas se han expresado en z-score según el Estudio Longitudinal Español 2009. Como variables analíticas de riesgo metabólico se han valorado: glucemia (mg/dl), hemoglobina glicosilada (%), cociente colesterol total /HDL, cociente LDL/HDL, insulina (mU/ml), IGF1 (ng/ml), IGFBP3 (µg/ml) y el índice HOMA. A todos los pacientes se les han realizado exploraciones anuales con densitómetro modelo HOLOGIC2003-Explorer™, obteniéndose datos de: densidad mineral ósea (DMO), masa magra y masa grasa total y en región abdominal.

**Resultados.** Se han producido mejoras significativas en peso y talla, sin modificaciones en el IMC ni en el resto de

variables relacionadas con riesgo metabólico. Se han producido cambios en la composición corporal, aumento de la DMO y de la masa magra con disminución de la masa grasa. No ha habido diferencias significativas en el depósito de masa grasa abdominal.

**Conclusiones.** El tratamiento con GH ha sido efectivo dadas las mejoras obtenidas en la talla, y seguro por no afectar a variables de riesgo metabólico, sin producirse modificaciones en el depósito de masa grasa abdominal, hecho importante por ser unos pacientes de riesgo de síndrome metabólico.

- **PRÁCTICA DE LA NUTRICIÓN ENTERAL EN PEDIATRÍA. S. García Hunter, E. García Macías, I. Lázaro Rodríguez, R.M. Del Rey Sánchez, M. Germán Díaz, J.M. Moreno Villares.** *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Objetivos.** El objetivo del presente estudio consiste en describir las características y las diferencias existentes entre la población pediátrica con nutrición enteral domiciliaria y hospitalaria, así como su influencia en el estado nutricional.

**Pacientes y métodos.** Se analizaron restrospectivamente las historias de 124 pacientes con nutrición enteral domiciliaria entre 1995 y 2013 y, prospectivamente, 50 pacientes con nutrición enteral hospitalaria. Se utilizó estadística descriptiva para el estudio de ambas poblaciones y análisis inferencial para la comparación de ambas poblaciones (t de Student o chi cuadrado, en función de las variables) y comparación de medidas repetidas para el estudio de la situación nutricional a lo largo del tiempo. El programa estadístico utilizado fue SPSS 15.0. Se consideró significación estadística si $p < 0,05$.

**Resultados.** En la población domiciliaria la edad media de inicio fue de 2,48 años. Las enfermedades principales que indicaron el inicio fueron la digestiva y la neurológica. La duración media fue de 33,29 meses, mientras que el tipo de acceso y el producto más usados fueron la sonda nasogástrica y la fórmula polimérica, respectivamente. Se observó mejoría del estado nutricional en esta población, al menos en cuanto al peso.

En la población hospitalaria la edad media de inicio fue de 1,29 años. La patología principal fue la respiratoria. La duración media fue de 1,12 meses, la mayoría de pacientes emplearon una sonda nasogástrica y los productos más usados fueron la fórmula polimérica pediátrica y la leche materna. No se evidenció mejoría de la situación nutricional en esta población.

**Conclusiones.** A pesar de utilizar los mismos accesos enterales y productos, las características de los pacientes, la edad de inicio y los resultados desde el punto de vista nutricional fueron diferentes en las dos poblaciones comparadas. La nutrición enteral domiciliaria contribuyó a la mejoría del estado nutricional, mientras la hospitalaria no lo consiguió.

- **EL TRATAMIENTO CON METFORMINA EN NIÑOS OBESOS DISMINUYE EL RIESGO CARDIOVASCULAR. M.B. Pastor[1], M.D. Cañete[4], O.D. Rangel-Huerta[1], G. Bueno[2], R. Leis[3], A. Gil[1], R. Cañete[4], C.M. Aguilera[1].** *[1]Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Granada, Granada. [2]Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. [3]Unidad de Investigación en Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Humano de Galicia. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. [4]Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

**Objetivo.** Evaluar el efecto de la administración de metformina en biomarcadores de riesgo cardiovascular en niños obesos, dependiendo del estado puberal y del sexo.

**Material y métodos.** Es un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, prospectivo, doble ciego controlado por placebo, estratificado por pubertad y sexo, con un total de 80 niños prepúberes (40 niños y 40 niñas) y 80 niños púberes (40 niños y 40 niñas) obesos no diabéticos entre 7 y 14 años (Nº EudraCT: 2010-023061-21). Los niños recibieron 1g de metformina o placebo durante 6 meses junto con recomendaciones de estilo de vida saludable. Mediante la tecnología XMap de multianálisis se determinaron las concentraciones plasmáticas de los siguientes marcadores de riesgo cardiovascular: moléculas de adhesión intercelular y vascular tipo 1 soluble (sICAM, sVCAM), e inhibidor del activador del plasminógeno-1(PAI-1). Se usó un modelo lineal de efectos mixtos (MLM) para evaluar las diferencias del efecto por tratamiento, estado puberal y el sexo.

**Resultados.** El IMC-Z-score disminuyó significativamente en los dos grupos. Las concentraciones plasmáticas de sICAM disminuyeron tanto en el grupo placebo como metformina, siendo más pronunciado en este último ($p= 0,018$ y $p< 0,001$, respectivamente). En cuanto a la sVCAM, disminuyó solo en el grupo metformina, al igual que las concentraciones de PAI-1 ($p< 0,001$). La metformina presentó mayor efecto en niños púberes en comparación con los prepúberes, tanto en la sICAM, como en sVCAM y PAI-1. Respecto al sexo, en las concentraciones de sICAM no se observaron diferencias, al contrario que en sVCAM y PAI-1, en las cuales la metformina tuvo más efecto en el caso de las niñas.

**Conclusión.** La metformina presenta una clara mejoría en parámetros de riesgo cardiovascular comparado con un tratamiento placebo, siendo más pronunciado en púberes.

## JULIO/AGOSTO 2014

**Del 21 al 22 de julio de 2014**
1st Annual International Conference on Advanced Research: Pediatrics (ARPedia2014)
*Singapore, Singapur*

**Del 24 al 26 de julio de 2014**
Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica
*Tegucigalpa, Honduras*

**Del 24 al 26 de julio de 2014**
IV Congreso Uruguayo de Neonatología - I Jornada de Enfermería Neonatal - I Jornada Rioplatense de Cirugía Neonatal
*Montevideo, Uruguay*

**Del 24 al 27 de agosto de 2014**
Congreso Internacional de Pediatría Tropical
*Nairobi, Kenia*

**Del 3 al 6 de septiembre de 2014**
8th World Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries
*Cancún, Quintana Roo, México*

**Del 10 al 12 de septiembre de 2014**
IV Congreso Internacional de Neonatología
*Panamá, Panamá*

**Del 11 al 13 de septiembre de 2014**
XII Congreso Nacional de Terapia Intensiva Pediátrica
*Leon Guanajauto, México*

**Del 16 al 19 de septiembre de 2014**
47th Annual Clinical Advances in Pediatrics
*Kansas City, Estados Unidos*

**16 de septiembre de 2014**
Redesigning Paediatric Services
*Manchester, Reino Unido*

**Del 17 al 21 de septiembre de 2014**
21st European Paediatric Rheumatology Congress
*Belgrade, Serbia*

**Del 17 al 20 de septiembre de 2014**
XV Congreso de la Sociedad Latina de Cardiología y Cirugía Cardiovascular Pediátrica
*Barcelona, España*

**Del 19 al 21 de septiembre de 2014**
Pediatric Sedation Outside of the Operating Room
*San Francisco, Estados Unidos*

**Del 1 al 3 de octubre de 2014**
PICS - 28th Annual Paediatric Intensive Care Society Conference
*Newcastle, Reino Unido*

**Del 11 al 12 de octubre de 2014**
Pediatric Echocardiography Workshop 2014 Keith Mauney & Associates Ultrasound Training Institutes
*Dallas, Texas, Estados Unidos*

**Del 17 al 19 de octubre de 2014**
10th Annual CADDRA ADHD Conference with preconference Research Day and ADHD Institute Workshops
*Toronto, Canadá*

**Del 17 al 21 de octubre de 2014**
5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2014)
*Barcelona, España*

**Del 28 de octubre al 1 de noviembre de 2014**
SKMC Multispecialty Conference 2014
*Abu Dhabi, Emiratos Arabes Unidos*

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

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

### PUESTA AL DÍA

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

### REVISIÓN

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

### CARTAS AL DIRECTOR

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

### ORIGINALES

Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño DIN A4. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan, teléfono y e-mail de contacto y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

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

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo, se incluirán al final las palabras clave, también en español e inglés.

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

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

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

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

Apellido e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 3. Si hay más de 3 se añadirá tras el 3º "et al"; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

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

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

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

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

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

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

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

## NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

## COMUNICACIONES BREVES

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

## CRÍTICA DE LIBROS

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

## OTRAS SECCIONES

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

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

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

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

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

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

Los manuscritos se remitirán por **correo electrónico** a la Srta. Carmen Rodríguez (**carmen.rodriguez@ergon.es**), o **en papel**, en este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

**Dr. Arturo Muñoz**
**Revista Española de Pediatría**
Ergon, S.A. Plaça Josep Pallach, 12
08035 Barcelona
**e-mail: amvillatv@yahoo.es**