

# PEDIÁTRICA

## ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

www.actapediatrica.com

## SUMARIO

### 76 Originales

Atresia de esófago: estudio descriptivo de una serie de 34 pacientes  
*M. Vara Callau, et al.*

81 Estudio retrospectivo sobre la sacroiliitis infecciosa en niños: presentación clínica, manejo y evolución  
*J.V. Arcos Machancoses, et al.*

88 Etiología de la ataxia aguda en urgencias pediátricas: experiencia de 11 años  
*M.A. Molina Gutiérrez, et al.*

### 93 Nutrición infantil

Nuevos ingredientes en las fórmulas para lactantes nacidos a término (II): nucleótidos, poliaminas, lactoferrina bovina, gangliósidos,  $\beta$ -palmitato y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga  
*J. Maldonado Lozano*

### 101 Formación e información en pediatría

Comunicación científica (XI). Conocimientos básicos para elaborar un artículo científico (6): La ética de la publicación biomédica  
*J. González de Dios, et al.*

## SOLO DISPONIBLE ON LINE

### e124 Revisión

Sistemas de ventilación no invasiva de alto flujo en neonatología: revisión y aproximación a su utilización en hospitales de la Comunidad de Madrid  
*B. Álvarez Fernández, et al.*

### e130 Dermatología pediátrica

Dermatosis de presentación neonatal en madre e hija: «incontinentia pigmenti»  
*A. Barros, et al.*

### e133 Notas clínicas

Implicaciones patológicas de una variante de la normalidad: el bronquio traqueal  
*M.B. Hernández Rupérez, et al.*

e141 Rotura del hematoma subcapsular hepático en un recién nacido prematuro  
*M.C. Tamames Redondo, et al.*

### e147 Cartas al Director

Asma de control difícil como manifestación de una traqueomalacia  
*R. Payá Aldaz, et al.*

### e152 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...

*I. Villa Elizaga*

## CONTENTS

### 76 Originals articles

Oesophageal atresia: descriptive study of a 34 patients serie  
*M. Vara Callau, et al.*

81 Retrospective study on the infectious sacroiliitis in children: clinical presentation, management and outcome  
*J.V. Arcos Machancoses, et al.*

88 Etiology of acute ataxia in pediatric emergencies: 11 years experience  
*M.A. Molina Gutiérrez, et al.*

### 93 Nutrition and children

New additions in infant formulas for full-term infants (II): nucleotides, polyamines, bovine lactoferrin, gangliosides,  $\beta$ -palmitate, and long-chain polyunsaturated fatty acids  
*J. Maldonado Lozano*

### 101 Education and information in pediatrics

Scientific communication (XI). Basic knowledge to develop a scientific paper (6): The ethics of biomedical publication  
*J. González de Dios, et al.*

## ONLY AVAILABLE ON LINE

### e124 Review

High flow non-invasive ventilation systems: review and approximation to its use in hospitals throughout Madrid  
*B. Álvarez Fernández, et al.*

### e130 Pediatric dermatology

Neonatal presentation dermatosis in mother and daughter: incontinentia pigmenti  
*A. Barros, et al.*

### e133 Clinical notes

Pathological implications of a normal variant, tracheal bronchus  
*M.B. Hernández Rupérez, et al.*

e141 Ruptured of hepatic subcapsular hematoma in premature infant  
*M.C. Tamames Redondo, et al.*

### e147 Letters to Editor

Difficult-to-treat asthma as a manifestation of tracheomalacia  
*R. Payá Aldaz, et al.*

### e152 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...

*I. Villa Elizaga*

# Nutrición completa\* para la protección del bebé

Gracias a los **inmunonutrientes protectores**, hierro, zinc y vitaminas A y C, que ayudan al desarrollo de su sistema inmunitario. Además, son las únicas papillas con **Bifidus Bl** similares a los de la leche materna y con **fibras prebióticas\*\*** que ayudan a cuidar su salud intestinal.

Descubre más sobre la **nueva generación** de papillas NESTUM en [www.nestlebebe.es](http://www.nestlebebe.es)

NUEVO

**AYUDA A SUS DEFENSAS**

Hierro, Zinc, Vitaminas A y C

Bifidus Bl y Fibras prebióticas

0% Azúcares añadidos\*\*\*

De fácil\*\*\*\* digestión

**NUTRICIÓN COMPLETA\***

Nestlé **NESTUM** EXPERT

6

8 Cereales

\*Papilla preparada con la leche que el bebé toma habitualmente. \*\*Contiene azúcares naturalmente presentes; excepto la variedad 8 Cereales con miel. \*\*\*Excepto la variedad 8 Cereales con Gallina y Crema de Arroz. \*\*\*\*Gracias a los Cereales Hidrolizados Enzimáticamente (CHE).



Alimentos infantiles

DOCUMENTACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 72, N° 4 ABRIL 2014

Fundada en el año 1943 por los Dres.: C. Sáinz de los Terreros, S. Cavengt, J. de Bosch Marín y L. Navas Migueloa

Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

## Director y Editor

J. Dalmau Serra  
Hospital Infantil La Fe (Valencia)

## Subdirector

J.M. Moreno Villares  
Hospital Doce de Octubre (Madrid)

## Coordinadores secciones:

### Dermatología pediátrica

J.M. Hernanz  
Hospital Infanta Leonor (Madrid)

### Nutrición infantil

J. Dalmau Serra

### Formación e información en pediatría

J. González de Dios  
Hospital General Universitario de Alicante

### Enfermedades infecciosas pediátricas

J. Díez Domingo  
CSISP. Área de Investigación en Vacunas (Valencia)

Edita:  Mayo  
EDICIONES MAYO, S.A.

www.edicionesmayo.es  
e-mail: actapediatrica@edicionesmayo.es

## Redacción y Administración

Aribau, 185-187, 08021 Barcelona.  
Tel.: 932 090 255.

Coordinación editorial: Mónica Noguero

## Publicidad

Barcelona: Aribau, 185-187  
08021 Barcelona. Tel.: 932 090 255  
Cristina Alquézar  
E-mail: calquezar@edicionesmayo.es  
Madrid: Condado de Treviño, nº 9  
28033 Madrid. Tel.: 914 115 800.  
Silvia Estebarán  
E-mail: sestebaran@edicionesmayo.es

Diseño: Xavier Noguera

Impresión: Sorpama

Depósito legal: M. 3870-1958  
ISSN 0001-6640

Suscripción anual 95,36 euros.  
(I.V.A. incluido)

España y Portugal.

Otros países 128 euros.

Precio médicos residentes

73,75 euros.

Control voluntario de la difusión por



©Ediciones Mayo, S.A.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor

## Consejo Editorial / Editorial Board

V. Alzina de Aguilar  
(Pamplona)

J. Ardura Fernández (Valladolid)

J. Argemí Renom (Barcelona)

F. Balboa de Paz (Madrid)

A. Bautista Casasnovas

(Santiago de Compostela)

M. Bueno Sánchez (Zaragoza)

A. Camacho Salas (Madrid)

J. Campos Castelló (Madrid)

A. Carrascosa Lezcano

(Barcelona)

E. Casado de Frías (Madrid)

M. Casanova Bellido (Cádiz)

M. Castro Gago

(Santiago de Compostela)

M. Cruz Hernández (Barcelona)

A. Delgado Rubio (Madrid)

E. Doménech Martínez

(Sta. Cruz de Tenerife)

T. Durá Travé (Pamplona)

J.M. Fraga Bermúdez

(Santiago de Compostela)

M. García Fuentes (Santander)

Á. Gil Hernández (Granada)

J. González Hachero (Sevilla)

D. González Lamuño

(Santander)

M. Hernández Rodríguez

(Salamanca)

P. Jara Vega (Madrid)

R. Jiménez González (Barcelona)

S. Málaga Guerrero (Oviedo)

V. Martínez Suárez (Gijón)

A. Martínez Valverde (Málaga)

J.A. Molina Font (Granada)

M.A. Muñoz-Fernández

(Madrid)

J. Narbona García (Pamplona)

A. Nieto García (Valencia)

J. Peña Guitián

(Santiago de Compostela)

A. Polaino-Lorente (Madrid)

I. Polanco Allué (Madrid)

M. Pombo Arias

(Santiago de Compostela)

J. Quero Jiménez (Madrid)

C. Ribes-Koninckx (Valencia)

L. Ros Mar (Zaragoza)

S. Ruiz Company (Valencia)

F. Sánchez-Valverde Visus

(Pamplona)

P. Sanjurjo (Bilbao)

L. Sierrasesúmaga (Pamplona)

R. Tojo Sierra

(Santiago de Compostela)

J.C. Vitoria (Bilbao)

I. Vitoria Miñana (Valencia)

## Consejo Editorial Internacional / International Editorial Board

G. Arce (Costa Rica)

C. Bergadá (Buenos Aires)

J.M. Camarena (México)

A. Cedrato (Buenos Aires)

N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)

F.J. de Nobrega (Brasil)

N. Fejerman (Buenos Aires)

G. Gordillo (México)

A. Marcio Lisboa

(Brasília, Brasil)

F. Monckeberg

(Santiago de Chile)

C.M. Montero Brens

(Santo Domingo)

J.L. Peña (Montevideo)

B.J. Schmidt (São Paulo)

Z.M. Sfaello

(Córdoba, Argentina)

L. Torregrosa (México)

R. Uauy (Chile)

L. Velasques (México)

Las opiniones y juicios expresados en los artículos publicados en *Acta Pediátrica Española* son de los autores, y no necesariamente del Consejo Editorial, la Dirección de la Revista ni las instituciones patrocinadoras de la misma, por lo que declinan cualquier responsabilidad sobre dicho material. Por otra parte, ni el Consejo Editorial, ni la Dirección de la Revista, ni Ediciones Mayo garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la Revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto.

Revista indexada en EMBASE/Excerpta Medica, en el Índice Médico Español, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC databases), SERLINE, Health Sciences Serials, Science Plus e Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)

 ProQuest  
COMPANY

Los originales deben remitirse a: Acta Pediátrica Española.  
Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 185-187, 2.º. 08021 Barcelona. Teléfono: 93 209 02 55. Fax: 93 202 0271.  
Correo electrónico: [actapediatrica@edicionesmayo.es](mailto:actapediatrica@edicionesmayo.es)

# PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 72, N° 4 ABRIL 2014

## SUMARIO

### 76 Originales

Atresia de esófago: estudio descriptivo de una serie de 34 pacientes  
*M. Vara Callau, D. Royo Pérez, A.J. González Esgueda, L. Gracia Torralba, M.L. Rodríguez Sanz, N. Clavero Montañés, S. Rite Gracia*

### 81 Estudio retrospectivo sobre la sacroilitis infecciosa en niños: presentación clínica, manejo y evolución

*J.V. Arcos Machancoses, S. Sánchez Zahonero, Y. García Camuñas, D. Pérez Tamarit, M.C. Otero Reigada*

### 88 Etiología de la ataxia aguda en urgencias pediátricas: experiencia de 11 años

*M.A. Molina Gutiérrez, B. Fernández Caamaño, G. López Sobrino, S. García García*

### 93 Nutrición infantil

Nuevos ingredientes en las fórmulas para lactantes nacidos a término (II): nucleótidos, poliaminas, lactoferrina bovina, gangliósidos,  $\beta$ -palmitato y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga  
*J. Maldonado Lozano*

### 101 Formación e información en pediatría

Comunicación científica (XI). Conocimientos básicos para elaborar un artículo científico (6): La ética de la publicación biomédica  
*J. González de Dios, M. González-Muñoz, A. Alonso-Arroyo, R. Aleixandre-Benavent*

## SOLO DISPONIBLE ON LINE

### e124 Revisión

Sistemas de ventilación no invasiva de alto flujo en neonatología: revisión y aproximación a su utilización en hospitales de la Comunidad de Madrid  
*B. Álvarez Fernández, M. Rico Pajares, G. Ares Mateos, M.C. Pérez Grande, I. Carabaño Aguado*

### e130 Dermatología pediátrica

Dermatosis de presentación neonatal en madre e hija: «incontinentia pigmenti»  
*A. Barros, L. Rodrigues e Rodrigues, M. Honavar, M. Teixeira, I. Martins*

### e133 Notas clínicas

Implicaciones patológicas de una variante de la normalidad: el bronquio traqueal  
*M.B. Hernández Rupérez, L. Ortiz San Román, J.L. Rodríguez Cimadevilla, A. Salcedo Posadas*

### e141 Rotura del hematoma subcapsular hepático en un recién nacido prematuro

*M.C. Tamames Redondo, E. González García, J.L. Fernández Trisac, M. Gallego Pastoriza, E. Pais Piñeiro*

### e147 Cartas al Director

Asma de control difícil como manifestación de una traqueomalacia  
*R. Payá Aldaz, J.A. López Andreu, I. Cortell Aznar*

### e152 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...

*I. Villa Elizaga*

## CONTENTS

### 76 Originals articles

Oesophageal atresia: descriptive study of a 34 patients serie  
*M. Vara Callau, D. Royo Pérez, A.J. González Esgueda, L. Gracia Torralba, M.L. Rodríguez Sanz, N. Clavero Montañés, S. Rite Gracia*

### 81 Retrospective study on the infectious sacroiliitis in children: clinical presentation, management and outcome

*J.V. Arcos Machancoses, S. Sánchez Zahonero, Y. García Camuñas, D. Pérez Tamarit, M.C. Otero Reigada*

### 88 Etiology of acute ataxia in pediatric emergencies: 11 years experience

*M.A. Molina Gutiérrez, B. Fernández Caamaño, G. López Sobrino, S. García García*

### 93 Nutrition and children

New additions in infant formulas for full-term infants (II): nucleotides, polyamines, bovine lactoferrin, gangliosides,  $\beta$ -palmitate, and long-chain polyunsaturated fatty acids  
*J. Maldonado Lozano*

### 101 Education and information in pediatrics

Scientific communication (XI). Basic knowledge to develop a scientific paper (6): The ethics of biomedical publication  
*J. González de Dios, M. González-Muñoz, A. Alonso-Arroyo, R. Aleixandre-Benavent*

## ONLY AVAILABLE ON LINE

### e124 Review

High flow non-invasive ventilation systems: review and approximation to its use in hospitals throughout Madrid  
*B. Álvarez Fernández, M. Rico Pajares, G. Ares Mateos, M.C. Pérez Grande, I. Carabaño Aguado*

### e130 Pediatric dermatology

Neonatal presentation dermatosis in mother and daughter: incontinentia pigmenti  
*A. Barros, L. Rodrigues e Rodrigues, M. Honavar, M. Teixeira, I. Martins*

### e133 Clinical notes

Pathological implications of a normal variant, tracheal bronchus  
*M.B. Hernández Rupérez, L. Ortiz San Román, J.L. Rodríguez Cimadevilla, A. Salcedo Posadas*

### e141 Rotura del hematoma subcapsular hepático en un recién nacido prematuro

*M.C. Tamames Redondo, E. González García, J.L. Fernández Trisac, M. Gallego Pastoriza, E. Pais Piñeiro*

### e147 Letters to Editor

Difficult-to-treat asthma as a manifestation of tracheomalacia  
*R. Payá Aldaz, J.A. López Andreu, I. Cortell Aznar*

### e152 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...

*I. Villa Elizaga*

# El 44,5% de los niños y niñas de 6 a 19 años de edad tienen exceso de peso en España\*

Entre las causas del alto índice de obesidad infantil se encuentra una creciente inactividad física y un desequilibrio en el ámbito de la alimentación.

Por este motivo **DINOSAURUS** ha sido formulada con menos grasas saturadas y ha moderado la cantidad de azúcares.

**DINOSAURUS** ha sustituido en su composición grasas saturadas por grasas insaturadas, especialmente monoinsaturadas que son abundantes en el aceite de girasol alto oleico.



La galleta con perfil nutricional equilibrado para el consumo infantil



Compromiso Galletas Dinosaurus por una alimentación infantil saludable

\* Según el Estudio de Prevalencia de Obesidad Infantil "Aladino". Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad 2011.



Revisión

Originales

Notas clínicas

Hace 50 años...

Cartas al director

## REVISIÓN

### Sistemas de ventilación no invasiva de alto flujo en neonatología: revisión y aproximación a su utilización en hospitales de la Comunidad de Madrid

B. Álvarez Fernández, et al.

*Servicio de Neonatología. Hospital «Rey Juan Carlos». Móstoles (Madrid)*

El uso de sistemas de ventilación de alto flujo ha ido creciendo en el ámbito de la neonatología en los últimos años. Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios que intentan demostrar su eficacia y seguridad, y de la impresión subjetiva de ser un buen método de oxigenoterapia no invasiva, tanto en niños nacidos a término como en prematuros, aún se desconoce la presión espiratoria final exacta que generan en la orofaringe, y en qué patologías deben emplearse; por tanto, de momento no se pueden establecer protocolos de uso estandarizados.

**Palabras clave:** Alto flujo humidificado y caliente, neonatal, pretérmino.

## DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

### Dermatosis de presentación neonatal en madre e hija: «incontinentia pigmenti»

A. Barros, et al.

*Servicio de Pediatría. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos (Portugal)*

La presentación neonatal de las dermatosis vesiculosas supone numerosos diagnósticos diferenciales. Los autores presentan el caso de un recién nacido de sexo femenino que en el primer día de vida presentó lesiones vesiculosas de distribución lineal, más marcadas en las extremidades inferiores. La evolución se caracterizó por una recurrencia de las lesiones en las primeras semanas de vida y el desarrollo posterior de una lesión verrugosa.

**Palabras clave:** *Incontinentia pigmenti*, recién nacido, dermatosis.

## NOTAS CLÍNICAS

### Implicaciones patológicas de una variante de la normalidad: el bronquio traqueal

M.B. Hernández Rupérez, et al.

*Unidad de Neumofisiología y Pruebas Funcionales. Sección de Neumología Pediátrica. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid*

Los autores presentan el caso clínico de un lactante varón de 12 meses, con antecedentes de episodios recurrentes de fiebre, tos y dificultad respiratoria. Se valoraron las diferentes posibilidades diagnósticas, así como el plan de actuación. Finalmente, en este paciente se detectó la presencia de un bronquio traqueal, considerado una variante anatómica, generalmente asintomática, aunque puede manifestarse como infecciones recurrentes, como en este caso, y también puede asociarse a otras malformaciones congénitas.

**Palabras clave:** Bronquio traqueal, neumonía, malformación broncopulmonar, lactante.

### Rotura del hematoma subcapsular hepático en un recién nacido prematuro

M.C. Tamames Redondo, et al.

*Servicio de Neonatología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña*

La presencia de un hematoma hepático subcapsular es una entidad clínica poco frecuente en el recién nacido, cuyo pronóstico es infausto si se produce su rotura. Se han asociado, entre otros, los siguientes factores predisponentes: antecedente de traumatismo en el momento del parto (después de la maniobra de reanimación cardiopulmonar), prematuridad, coagulopatías o laparotomía. Los autores presentan el caso de un recién nacido prematuro con hemoperitoneo secundario a la rotura de un hematoma subcapsular hepático, con una evolución favorable tras su rápido diagnóstico y actuación terapéutica.

**Palabras clave:** Hematoma hepático subcapsular, rotura hepática, prematuro.

## CARTAS AL DIRECTOR

### Asma de control difícil como manifestación de una traqueomalacia

R. Payá Aldaz, et al.

*Departamento de Pediatría. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Politécnico y Universitario «La Fe». Valencia*

El asma de control difícil se define como aquella insuficientemente controlada pese a un tratamiento apropiado, ajustado a la gravedad clínica. De los pacientes considerados como ACD, sólo una pequeña proporción lo son en realidad. Los autores presentan el caso de un niño de 12 años, diagnosticado de asma no alérgica desde que tenía 1 año, y de difícil control por persistir ésta de forma sintomática a pesar del tratamiento. Para confirmar el diagnóstico de asma es útil la realización de una espirometría forzada cuando se observa un patrón obstructivo con valores de FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC bajos e incremento del primero >12% tras el uso de un broncodilatador. Los autores presentan el caso de un niño de 12 años de edad, diagnosticado de asma no alérgica desde que tenía 1 año, y de difícil control por persistir ésta de forma sintomática a pesar del tratamiento.

# Acta

## PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA  
AÚN MÁS ACCESIBLE



síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/  
ActaPediatica

# ENTRA EN

[www.actapediatrica.com](http://www.actapediatrica.com)

y regístrate gratuitamente

# Atresia de esófago: estudio descriptivo de una serie de 34 pacientes

M. Vara Callau, D. Royo Pérez, A.J. González Esgueda, L. Gracia Torralba, M.L. Rodríguez Sanz, N. Clavero Montañés, S. Rite Gracia  
Unidad de Neonatología. Hospital Materno-Infantil «Miguel Servet». Zaragoza

## Resumen

**Introducción:** La atresia de esófago (AE) comprende un grupo de malformaciones congénitas digestivas por un defecto en la continuidad del esófago. Supone una urgencia quirúrgica neonatal, y requiere un diagnóstico y un tratamiento inmediatos. La incidencia en las distintas series revisadas es de 1:2.500-3.500 recién nacidos.

**Objetivos:** Conocer la epidemiología, la clínica y la evolución de los pacientes con AE tratados en nuestro centro.

**Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes ingresados por AE en un hospital terciario en los últimos 6 años.

**Resultados:** Se incluyeron 34 recién nacidos, 15 de los cuales nacieron intramuros (incidencia de 1:1.833); un 61,8% eran varones y un 38,2% mujeres (relación de 1,5:1); la media de la edad gestacional fue de  $37,12 \pm 2,6$  semanas, y la media de peso de  $2.516,56 \pm 599$  g; la edad materna media se situó en  $32,76 \pm 5,78$  años; el 11,8% presentó diabetes gestacional y un 38,2% abortos previos. En las ecografías prenatales, el 47,1% presentó polihidramnios. La distribución por tipo de AE fue la siguiente: I (14,7%), III (82,4%) y IV (2,9%). El síntoma guía principal fue la hipersalivación (38,2%). Un 30% presentó complicaciones postoperatorias; el esofagograma postintervención fue normal en un 80% de los casos. Un 38,2% de los pacientes asoció otras malformaciones; el número medio de días que los pacientes permanecieron sometidos a ventilación asistida fue de  $7,66 \pm 6,34$ , y el promedio de días que recibieron nutrición parenteral de  $11,27 \pm 7$ . La tasa de fallecimientos fue del 11,8%.

**Conclusiones:** En nuestro medio encontramos una incidencia mayor que la documentada en la bibliografía, aunque una concordancia en la distribución según el tipo de atresia, el sexo y las malformaciones asociadas. También fueron mayores las tasas de diabetes gestacional y abortos previos en nuestra serie. La mortalidad dependió del peso del recién nacido y las malformaciones cardíacas asociadas; en nuestro estudio encontramos uno o ambos factores en los fallecimientos de nuestra serie.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Atresia de esófago, fístula traqueoesofágica, malformaciones cardíacas, peso del recién nacido, cirugía correctora, polihidramnios

## Abstract

**Title:** Oesophageal atresia: descriptive study of a 34 patients serie

**Introduction:** Oesophageal atresia (OA) comprises a group of digestive malformations caused by a defect in the continuity of the oesophagus. It entails a neonatal surgical emergency, requiring immediate diagnosis and treatment. The revised incidence in different series is 1:2500-3500 newborns.

**Objectives:** To determine the epidemiology and clinical course of patients with OA treated in our center.

**Patients and methods:** Retrospective and descriptive study of patients admitted for OA in a tertiary hospital in the last 6 years.

**Results:** 34 infants, 15 of whom were born in our hospital (incidence 1:1,833), 61.8% male, 38.2% female (ratio 1.5:1); gestational age  $37.12 \pm 2.6$  weeks; weight at birth  $2,516.56 \pm 599$  g, the average age of their mothers was  $32.76 \pm 5.78$  years; 11.8% had gestational diabetes and 38.2% had previous abortions. In prenatal ultrasound, 47.1% had polyhydramnios. The distribution by type of OA was: I (14.7%), III (82.4%), IV (2.9%). The main guiding symptom was hypersalivation (38.2%). 30% presented postoperative complications; postintervention esophagogram was normal in 80%. 38.2% of patients had other malformations; they pointed an average of assisted ventilation were  $7.66 \pm 6.34$  days and parenteral nutrition  $11.27 \pm 7$  days. Exitus rate: 11.8%.

**Conclusions:** In our area we found a greater incidence than reported in literature with consistency in distribution by type of atresia, sex and associated malformations. Gestational diabetes and previous abortions rates were higher. Mortality depends on birth weight and associated cardiac malformations, finding one or both criteria in the exitus of our serie.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Oesophageal atresia, tracheoesophageal fistula, cardiac malformations, birth weight, corrective surgery, polyhydramnios



## Introducción

La atresia esofágica (AE) es una anomalía congénita incompatible con la vida y definida por un defecto en la continuidad del esófago, con o sin conexión con la tráquea, por lo que supone una urgencia quirúrgica neonatal<sup>1</sup>. La incidencia recogida en la bibliografía es de 1/2.500-3.000 recién nacidos vivos, y se ha observado un ligero predominio en los varones<sup>2</sup>. Su embriogénesis no está totalmente aclarada; se sabe que la vía respiratoria y el esófago tienen un origen embriológico común: el intestino primitivo. A los 22 o 23 días de la fecundación aparece una hendidura o divertículo en su cara ventral que representa la tráquea en desarrollo, y durante la organogénesis ocurren dos procesos principales que coexisten en el tiempo sobre este intestino primitivo: la separación, que se completa el día 36 tras la fecundación, y la elongación<sup>3,4</sup>. Cualquier alteración que ocurra mientras se llevan a cabo estos dos procesos puede dar lugar a la aparición de AE y/o fístula traqueo-esofágica (FTE). Determinados factores genéticos, alteraciones cromosómicas o mutaciones estarían involucrados en su aparición, junto con los factores medioambientales, aunque los mecanismos están todavía por dilucidar<sup>5</sup>.

## Pacientes y métodos

El objetivo de este trabajo era realizar un estudio de la epidemiología, la clínica y la evolución de los pacientes afectados de AE en nuestro centro y compararlo con la bibliografía internacional. Para ello, se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de tipo descriptivo de los pacientes afectados de AE ingresados en nuestro centro durante los últimos 6 años (2006-2012). Las principales variables recogidas fueron las siguientes: factores de riesgo obstétricos, peso del recién nacido, edad gestacional, sexo, gemelaridad, tipo de atresia, malformaciones asociadas, complicaciones y tasa de fallecimientos. Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS 15.0 para Windows, con distribución de frecuencias o porcentajes para las variables cualitativas de cada categoría, y de medias y desviación estándar para las cuantitativas.

## Resultados

Se obtuvo una muestra de 34 recién nacidos entre marzo de 2006 y marzo de 2012, de los cuales un 61,8% eran varones y un 38,2% mujeres (relación de 1,5:1). De los 34 pacientes, 15 nacieron intramuros (44,1%), resultando la incidencia en nuestro centro de 1:1833; 19 (65,9%) recién nacidos nacieron en otro hospital y fueron trasladados a nuestra unidad (7 de otro hospital de la ciudad, 1 paciente de Huesca, 4 de Teruel y 7 de La Rioja). La media de edad materna se situó en  $32,76 \pm 5,78$  años, y un 38,2% de ellas tenía antecedente de abortos previos; el 6,3% de los recién nacidos procedía de gestaciones mediante técnicas de reproducción asistida; un 72,5% de las madres eran de nacionalidad española; un 20,5% tenía hábito tabáquico y/o de consumo de tóxicos, y un 20,6% había precisado el uso de fármacos durante la gestación. Existía el ante-



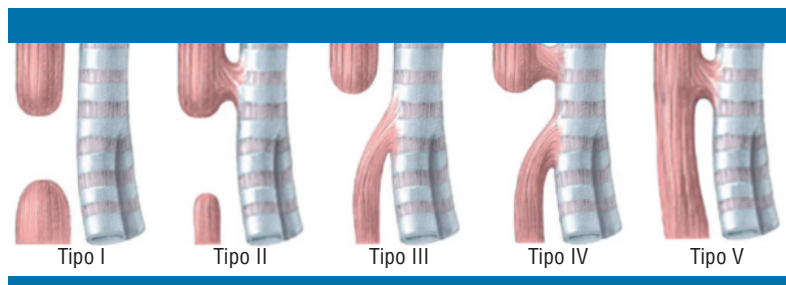
**Figura 1.** Radiografía de tórax-abdomen (realizada en hospital emisor) que muestra la presencia de atresia esofágica tipo IV

cedente de diabetes gestacional en el 11,8% de los recién nacidos.

El 41% de los estudios ecográficos prenatales no mostró hallazgos, en un 47,1% polihidramnios y en un 14,7% retraso del crecimiento intrauterino. La edad gestacional en la serie estudiada fue de  $37,12 \pm 2,65$  semanas (rango: 32-41), con una media de peso del recién nacido de  $2.516,56 \pm 599$  g (rango: 1.350-3.930); el 23,5% precisó reanimación de algún tipo al nacimiento, y un 17,6% presentó factores de riesgo infeccioso. Respecto al tipo de AE, obtuvimos la siguiente distribución porcentual: I (14,7%), III (82,4%) y IV (2,9%). En la figura 1 se puede observar la radiografía de tórax del centro emisor compatible con este último tipo de AE. La tasa de malformaciones asociadas fue de un 38,2%, y las más frecuentes fueron la asociación VACTERL, la tetralogía de Fallot, la atresia pulmonar, el síndrome de Axenfeld-Rieger y la agenesia de radio. El síntoma guía para el diagnóstico fue la salivación excesiva, presente en el 38,2% de los pacientes; un 23,5% tenía un diagnóstico prenatal y en el otro 23,5% se detectó por detención del paso de la sonda; el 11,8% de los casos restantes se diagnosticaron por estudios radiológicos realizados por otro motivo, fundamentalmente por la presencia de dificultad respiratoria inmediata.

La cirugía correctora se realizó en la AE de tipos III y IV entre los días 0 y 1 de vida; en la AE de tipo I la media se situó en 56 días. Se constataron complicaciones postoperatorias en un 30% de los casos (un 33% quilotórax/derrame pleural, un 33% traqueomalacia y un 33% neumonía); el esofagograma postintervención resultó normal en un 80%; el resto presentó dehiscencia de suturas, y se precisó reintervención en un 28,5% de los casos. Durante el postoperatorio en la unidad de cuidados intensivos el 41% necesitó soporte vasoactivo, y la media de días de ventilación mecánica fue de  $7,66 \pm 6,34$ . Los pacientes iniciaron nutrición enteral a los  $11,27 \pm 7,1$  días de vida, y recibieron nutrición parenteral durante una media de  $22,19 \pm 20,01$  días.

El 11,8% de los pacientes falleció; uno de ellos tenía un peso al nacer  $<1.500$  g, asociado a una malformación cardíaca



**Figura 2.** Ilustración de la clasificación de Vogt para la atresia esofágica y la fístula traqueoesofágica

mayor (tetralogía de Fallot); otros 2 pacientes que fallecieron asociaban también una cardiopatía cardiaca mayor (atresia pulmonar y tetralogía de Fallot en un contexto de asociación VACTERL); el cuarto caso tenía un peso al nacer de 1.700 g y presentaba anomalías renales incompatibles con la vida.

## Discusión

En la literatura científica se recoge una incidencia de AE de 1:2.500-3.000 recién nacidos, con un ligero predominio en los varones. Aunque en nuestro estudio obtuvimos una muestra de 34 pacientes, 15 de ellos nacieron intramuros, lo que supone una incidencia mayor en nuestro hospital (1:1833 recién nacidos vivos) que la descrita en la bibliografía<sup>1,2</sup>. El predominio del sexo masculino se confirmó con una relación 1,5:1. La gemelalidad aconteció en un 11,8% de los casos, lo que coincide con lo descrito en la bibliografía, donde se hace referencia a que la AE es 2-3 veces más frecuente en los gemelos<sup>6</sup>.

Tras analizar los datos maternos, la media de edad materna (32,76 años) y otros factores, como el riesgo infeccioso (20%) y el tabaquismo (21%), son similares al resto de la población general, pero es mayor la tasa de abortos previos (38,2%) y de técnicas de reproducción asistida (8,8%). Asimismo, en el 11,8% de los embarazos existía el antecedente de diabetes gestacional, mientras que la incidencia en nuestro medio es del 2,5% y en la bibliografía del 3%<sup>7</sup>.

Los hallazgos perinatales más relevantes fueron una edad gestacional media de 37,12 semanas, con una tasa de prematuridad mayor que la población general (26,5%). El peso medio de los recién nacidos fue de 2.516,56 g, con un 41% menor de 2.500 g<sup>8</sup> y un 15% de los casos con bajo peso para la edad gestacional. Todo ello concuerda con los datos de la bibliografía, donde se recoge una tasa del 20% para la prematuridad y otro 20% de bajo peso para la edad gestacional (incidencias 5 y 8 veces mayores de lo normal, respectivamente), así como un 30-40% de pacientes con un peso al nacer <2.500 g<sup>5,9</sup>. Preciso algún tipo de reanimación el 23,5% de los recién nacidos, cifra mayor que la de la población general, en que sólo un 10% de recién nacidos necesita reanimación en la sala de partos<sup>10</sup>.

La AE y la FTE congénitas se diferencian en distintos tipos. Según la clasificación de Vogt<sup>11</sup> (figura 2), se distinguen los tipos siguientes:

- Tipo I. Atresia FTE (8%).
- Tipo II. Fístula proximal y atresia distal (<1%). El segmento distal es corto y existe una separación larga. La fístula se origina en la pared anterior del saco superior.
- Tipo III. Atresia proximal y fístula distal (87%). La parte proximal del esófago se encuentra dilatada y engrosada, y su parte terminal se suele situar en la tercera vértebra torácica.
- Tipo IV. Atresia con doble fístula, proximal y distal (<1%). La fístula del segmento proximal es más corta y estrecha. Va desde la cara anterior del saco proximal a la tráquea membranosa adyacente. La separación entre segmentos no suele ser muy amplia.
- Tipo V. FTE sin atresia (4%). Se denominan fístulas de tipo H. Normalmente, este tipo de fístulas son únicas pero hay casos descritos de fístulas dobles o triples.

En nuestra serie hemos encontrado una distribución por tipo de atresia similar a la recogida en la clasificación de Vogt, y el tipo más frecuente de AE es el III (82,4%).

En un 50% de los casos de AE y FTE se encuentran malformaciones asociadas. Son más frecuentes cuando existe una AE pura y menos con una FTE aislada<sup>12</sup>. En la tabla 1 se muestra la incidencia de las diferentes anomalías por aparatos documentada en la bibliografía y la obtenida en nuestro estudio. Encontramos malformaciones asociadas en el 38,2%, destacando un predominio de malformaciones cardíacas y genitourinarias.

En el periodo prenatal, la principal herramienta para un posible diagnóstico es la ultrasonografía, cuyo valor predictivo clásicamente se ha situado entre el 20 y el 40%<sup>13</sup>. Algunos signos orientativos son la aparición de polihidramnios, la presencia de una burbuja gástrica pequeña o ausente, la presencia de un área anecoica en mitad del cuello fetal o directamente la visualización del bolsón esofágico superior. En nuestros pacientes se había detectado polihidramnios en un 47,1% de los casos, las ecografías habían sido normales en el 41,2% y habían mostrado la presencia de alguna malformación en un 11,8%. De forma aislada la sensibilidad de la ultrasonografía es de un 42%, pero en combinación con el polihidramnios el valor predictivo positivo se eleva hasta el 56%<sup>14</sup>. Otros métodos disponibles en algunos centros para mejorar la tasa de diagnóstico prenatal incluyen la ultrasonografía, con posibilidad de visualización directa del bolsón esofágico superior<sup>15</sup>, y la observación de la deglución fetal

TABLA 1

## Incidencia de malformaciones asociadas a la atresia de esófago en nuestra serie y en la bibliografía

Aparato	Tipo	Incidencia según la bibliografía	Malformaciones	Hospital Materno-Infantil «Miguel Servet», 2006-2012
Cardiovascular	Alteraciones del septo interventricular. Tetralogía de Fallot. Persistencia del ductus arterioso. Defectos atriales	29%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tetralogía de Fallot (x2)</li> <li>• Atresia pulmonar</li> <li>• Hemangioma vertebral</li> </ul>	30%
Genitourinario	Reflujo vesicoureteral. Hipospadias. Agenesia/hipoplasia renal	14%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipospadias</li> <li>• Ectasia piélica</li> <li>• Agenesia renal izquierda</li> <li>• Agenesia izquierda + riñón derecho multiquístico</li> </ul>	30%
Gastrointestinal	Malformaciones anorrectales. Atresia duodenal, ileal. Malrotación intestinal	27%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atresia de ano</li> <li>• Seno urogenital</li> </ul>	7,6%
Musculoesquelético	Presencia de 13 pares de costillas. Alteraciones vertebrales	10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agenesia de radio</li> <li>• Polidactilia (3 casos)</li> </ul>	30%
Respiratorio	Agenesia pulmonar. Malformación adenomatoidea quística	6%		
Múltiples, genéticas, otras...		15%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociación VACTERL (x2)</li> <li>• Arteria umbilical única + hexadactilia + malformación de Axenfeld-Rieger</li> </ul>	23%

mediante imágenes de resonancia magnética<sup>16</sup>. Ante el diagnóstico prenatal de la patología, es importante trasladar a la gestante a un centro terciario con disponibilidad de cirugía pediátrica, con lo que se mejora de forma significativa la morbimortalidad<sup>17</sup>.

Tras el diagnóstico, dicha patología es una urgencia quirúrgica. La intervención quirúrgica puede ser correctora en un único tiempo, como ocurre en la mayoría de los casos de AE tipo III; el 85% de nuestros pacientes recibió cirugía correctora entre el primer y el segundo día de vida, correspondiendo con los casos de AE tipos III y IV; en 3 de los casos de AE tipo I se realizó en este momento una gastrostomía, y tras un proceso de elongación del segmento proximal se les realizó una intervención correctora, a los 47, 59 y 63 días de vida, respectivamente. Dos de los pacientes no llegaron a recibir cirugía correctora por fallecer previamente.

En nuestra unidad el inicio de la alimentación se realiza por sonda nasogástrica a partir del quinto día, aproximadamente. Se realiza un tránsito esofágico a los 8-10 días con contraste para valorar la existencia de estenosis y/o posibles fugas anastomóticas o fístula esofagotraqueal; si el tránsito es normal, se retira la sonda y se inicia una alimentación oral progresiva. Nuestros datos mostraban una media de  $11,27 \pm 7,1$  días de vida para el inicio de nutrición enteral en los casos de AE tipos III y IV, que corresponden a los días 8 y 9 postoperatorios, con una mediana de 9 días; la media se eleva a costa de los casos que presentaron complicaciones quirúrgicas.

Las complicaciones quirúrgicas se dividen en precoces y tardías. Dentro de las primeras encontramos la fuga anastomóti-

ca; lo más habitual es que ésta sea parcial y limitada, pero aumenta el riesgo de estenosis significativa a nivel de la anastomosis. En el caso de las infecciones no estaría indicado rehacer la anastomosis, sino realizar una esofagostomía proximal y el cierre del segmento distal. Otra complicación es la recurrencia de la FTE, que produce una fuga con la inflamación consecuente, lo que requiere la realización de una broncoscopia y tratamiento quirúrgico. Las complicaciones tardías incluyen el reflujo gastroesofágico con retraso de la cicatrización de la anastomosis y el desarrollo de estenosis (los casos más severos precisan la realización de una funduplicatura parcial), la traqueomalacia, que puede coexistir con la atresia y/o estar ocasionada por el propio reflujo, la disfagia por aperistalsis afuncional, y la estenosis, cuyo tratamiento principal es la dilatación esofágica con balón. En nuestro estudio, el esofagograma se realizó una media de 8 días tras la cirugía; resultó normal en un 80% de los casos y el 20% resultaron alterados; en un 42,8% había fugas por dehiscencia de suturas, en otro 42,8% estenosis y en un 14,3% se observó la persistencia de la fístula. Un 30% de los pacientes tuvo complicaciones posteriores, y entre ellas las más frecuentes fueron la traqueomalacia y la neumonía por aspiración. Posteriormente, y hasta la actualidad, han precisado dilatación esofágica con balón un 10% de los pacientes.

Existen distintas clasificaciones pronósticas de mortalidad para la AE. La primera en aparecer fue la de Waterston<sup>18</sup>, en 1962, que valora el peso del recién nacido, el estado pulmonar y la existencia de otras malformaciones congénitas. La clasificación de Montreal (1993) valora la dependencia de ventilación asistida y la existencia de otras malformaciones. La clasificación pronóstica de Spitz<sup>19</sup> (1994) es la que más se emplea en la

TABLA 2

## Clasificaciones pronósticas de Waterston y Spitz

Waterston Supervivencia (%)		
PRN >2.500 g, sanos	A	100
PRN 2.000-2.500 g, neumonía leve-moderada o anomalías cardíacas moderadas	B	85
PRN <2.000 g, neumonía severa o malformación cardíaca grave	C	65
Spitz Supervivencia (%)		
PRN >1.500 g, sanos	I	97
PRN <1.500 g, o malformación cardíaca mayor	II	59
PRN <1.500 g y malformación cardíaca mayor asociada	III	22

PRN: peso del recién nacido.

actualidad, que recogemos, junto con la de Waterston, en la tabla 2.

Recientemente ha aparecido en la bibliografía una revisión de la clasificación de Spitz que podría mejorar la estratificación de estos pacientes y la predicción de supervivencia<sup>20</sup>. Esta nueva clasificación, citada por Okamoto et al., divide a los pacientes en cuatro clases:

- Clase I (grupo de bajo riesgo). Peso del recién nacido >2.000 g, sin malformación cardíaca mayor asociada.
- Clase II (grupo de riesgo moderado). Peso del recién nacido <2.000 g, sin malformación cardíaca mayor asociada.
- Clase III (grupo de alto riesgo relativo). Peso del recién nacido >2.000 g, con malformación cardíaca mayor asociada.
- Clase IV (grupo de alto riesgo). Peso del recién nacido <2.000 g, con malformación cardíaca mayor asociada.

En nuestra serie los 4 pacientes que fallecieron presentaban factores que aumentaban el riesgo de mortalidad.

## Conclusiones

En nuestro medio hemos encontrado una incidencia superior a la documentada en la bibliografía, pero concuerda en la distribución según el tipo de atresia y el sexo. También encontramos una mayor tasa de prematuridad y bajo peso para la edad gestacional que en la población general, así como una asociación importante con la diabetes gestacional y el antecedente de abortos previos. En nuestra serie el hallazgo prenatal de polihipodramnios sería un marcador que justificaría el paso de sondas en la exploración del recién nacido, aunque el síntoma guía para el diagnóstico sigue siendo la clínica, principalmente la presencia de sialorrea. Nuestra proporción de malformaciones congénitas asociadas ha resultado menor, aunque con un reparto por aparatos similar. La mortalidad en nuestro medio, al igual

que en la bibliografía, depende fundamentalmente del peso del recién nacido y las malformaciones cardíacas asociadas. ■

## Bibliografía

1. Kinottenbelt G, Skinner A, Seefelder C. Tracheo-oesophageal fistula (TOF) and oesophageal atresia (OA). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010; 24: 387-401.
2. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 24.
3. Merei JM, Hutson JM. Embryogenesis of trachea esophageal anomalies: a review. *Pediatr Surg Int.* 2002; 18: 319-326.
4. Crisera CA, Connelly PR, Marmureanu AR, Colen KL, Rose MI, Li ME, et al. Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: suggested mechanism in faulty organogenesis. *J Pediatr Surg.* 1999; 34: 204-208.
5. Felix JF, De Jong EM, Torfs CP, De Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85: 747-754.
6. Orford J, Glasson M, Beasley S, Shi E, Myers N, Cass D. Oesophageal atresia in twins. *Pediatr Surg Int.* 2000; 16: 541-545.
7. Cloherty JP, Fichenwald EC, Stark AR. Manual de neonatología, 6.ª ed. Lippincott, 2008. Diabetes mellitus: 9-18.
8. Okada A, Usui N, Inoue M, Kawahara H, Kubota A, Imura K, et al. Esophageal atresia in Osaka: a review of 39 years' experience. *J Pediatr Surg.* 1997; 32: 1.570-1.574.
9. Cloherty JP, Fichenwald EC, Stark AR. Manual de neonatología, 6.ª ed. Emergencias quirúrgicas en el recién nacido. Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 608-624.
10. Perlman JM, Willie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. (XI): Neonatal resuscitation. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation.* 2010; 122: 516S-538S.
11. Vogt EC. Congenital esophageal atresia. *Am J Roentgenol.* 1929; 22: 463-465.
12. Chittmittapap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child.* 1989; 64: 364-368.
13. Choudhry M, Boyd PA, Chamberlain PF, Lakhoo K. Prenatal diagnosis of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia. *Prenat Diagn.* 2007; 27: 608-610.
14. Stringer MD, McKenna KM, Goldstein RB, Filly RA, Adzick NS, Harrison MR. Prenatal diagnosis of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 1995; 30: 1.258-1.263.
15. Shulman A, Mazkereth R, Zalel Y, Kuint J, Lipitz S, Avigard I, et al. Prenatal identification of esophageal atresia: the role of ultrasonography for evaluation of functional anatomy. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 669-674.
16. Langer JC, Hussain H, Khan A, Minkes RK, Gray D, Siegel M, et al. Prenatal diagnosis of esophageal atresia using sonography and magnetic resonance imaging. *J Pediatr Surg.* 2001; 36: 804-807.
17. Clark DC. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Am Fam Physician.* 1999; 59: 910-6, 919-20.
18. Waterston DJ, Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: tracheo-oesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet.* 1962; 1: 819-822.
19. Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP. Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg.* 1994; 29: 723-725.
20. Okamoto T, Takamizawa S, Arai H, Bitoh Y, Nakao M, Yokoi A, et al. Esophageal atresia: prognosis classification revisited. *Surgery.* 2009; 145: 675-681.

# Estudio retrospectivo sobre la sacroilitis infecciosa en niños: presentación clínica, manejo y evolución

J.V. Arcos Machancoses, S. Sánchez Zahonero, Y. García Camuñas, D. Pérez Tamarit, M.C. Otero Reigada  
Sección de Infectología Pediátrica. Hospital Universitari i Politècnic «La Fe». Valencia

## Resumen

**Introducción:** Las sacroilitis infecciosas son una forma de artritis que deben diferenciarse de las inflamatorias. Suponen una fracción pequeña de las infecciones articulares en niños y requieren un alto índice de sospecha para realizar un diagnóstico precoz.

**Pacientes y métodos:** Se llevó a cabo una revisión de los casos infantiles diagnosticados en nuestro centro en los últimos 20 años. A través de las historias clínicas se recogieron diversas variables clínicas y microbiológicas: presentación clínica, duración, exploración, resultados de las pruebas complementarias, microorganismos involucrados, farmacoterapia y procedimientos quirúrgicos empleados. Se completó con una búsqueda sistemática de artículos en las principales bases de datos bibliográficas, priorizando los trabajos sobre población pediátrica y extrayendo los resultados más relevantes.

**Resultados:** Once pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Los grupos de edad afectados fueron los niños de 1-2 y 11-16 años. Más del 80% presentó clínica de fiebre, alteraciones de la marcha y dolor lumbar bajo, espontáneo o por provocación. Un tercio de los casos presentó patología cutánea o infección de partes blandas. *Staphylococcus* y *Brucella* fueron los principales microorganismos responsables. La resonancia magnética pélvica permitió realizar el diagnóstico en todos los casos.

**Conclusiones:** La combinación de la anamnesis, la exploración y las pruebas de imagen permite orientar el diagnóstico. En los niños pequeños, tanto el rechazo a la sedestación como a la bipedestación debe hacer sospechar la presencia de esta entidad. El tratamiento antibiótico precoz mejora el pronóstico y la antibioterapia empírica debe cubrir *S. aureus*.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Sacroilitis, absceso del psoas, articulación sacroiliaca, artritis infecciosa, resonancia magnética

## Introducción

La sacroilitis es una entidad que responde a dos causas principales: infección bacteriana o inflamación en el contexto de espondi-

## Abstract

**Title:** Retrospective study on the infectious sacroiliitis in children: clinical presentation, management and outcome

**Introduction:** Infectious sacroiliitis is a form of arthritis that must be differentiated from the inflammatory condition. Represent a small fraction of joint infections in children and require a high index of suspicion for early diagnosis.

**Patients and methods:** Review of childhood clinical cases diagnosed in our hospital during the last 20 years. Several variables were gathered from medical records, including clinical and microbiological: presentation, duration, physical examination, complementary tests, microorganisms involved, pharmacotherapy and surgical procedures. We completed a systematic search of articles in major bibliographic databases, prioritizing reviews and studies on pediatric population and extracting the most relevant outcomes.

**Results:** Eleven patients met the inclusion criteria. The groups affected were children aged between 1-2 and 11-16 years. Over 80% of patients presented with a history of fever, gait abnormalities and low back pain, both spontaneous or provoked. One third of the cases had skin disease or soft tissue infection. *Staphylococcus* and *Brucella* were the main causal agents in our sample. The pelvic magnetic resonance imaging supported the diagnosis in all cases.

**Conclusions:** The combination of history, examination and image testing guided the diagnosis. This disease should be suspected in young children when rejection of sitting or standing is observed. Antibiotic treatment improves prognosis and empirical therapy should cover *S. aureus*.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Sacroiliitis, psoas abscess, sacroiliac joint, infectious arthritis, magnetic resonance imaging

loartropatías. El mecanismo por el que suelen llegar los microorganismos a la articulación sacroiliaca es la diseminación hematogena, pero también por inoculación directa o contigüidad<sup>1</sup>. El agente implicado con más frecuencia es *Staphylococcus au-*

TABLA 1

## Principales datos demográficos, epidemiológicos y clínicos de los pacientes menores de 16 años con sacroilitis infecciosa

Año (caso)	Edad (años)	Sexo	Días de clínica al diagnóstico	Síntomas	Exploración	Factor predisponente	Leucocitos (cél./mL)	Neutrófilos (%)
1993 (1)	13	M	3	Fiebre, claudicación de la marcha	Dolor en sacroiliaca derecha, limitación de la movilidad cadera derecha, Fabere +	No	8.200	50,7
1998 (2)	16	F	40	Fiebre, claudicación de la marcha	Dolor en sacroiliaca derecha, Fabere +	Enteritis por <i>Salmonella</i>	3.790	59,2
2002 (3)	13	M	3	Fiebre, claudicación de la marcha	Dolor en región sacra, limitación de la movilidad de la cadera izquierda, postura antiálgica, Fabere +	Herida en la piel	9.100	65,2
2003 (4)	13	F	7	Fiebre, claudicación de la marcha	Dolor en sacroiliaca derecha, Fabere +	Forúnculo en la nalga	9.300	70
2003 (5)	15	M	4	Febrícula, claudicación de la marcha	Dolor en sacroiliaca derecha, Fabere +	No	8.900	50
2009 (6)	1 + 9 m	M	7	Fiebre, rechazo de la marcha	Dolor en sacroiliaca izquierda	Herida en la piel	11.500	45,6
2010 (7)	11	M	14	Fiebre, cojera, dolor abdominal	Dolor en fosa iliaca derecha y postura antiálgica	Herida en la piel	15.400	95
2010 (8)	1 + 7 m	F	3	Fiebre, rechazo de la marcha	Rigidez en columna lumbar y dolor en sacroiliaca derecha	Dermatitis atópica	8.200	47,3
2010 (9)	1 + 3 m	F	2	Fiebre, rechazo de la sedestación	Dolor en región sacra	Infección respiratoria	22.300	63
2010 (10)	1	M	2	Febrícula, rechazo de la sedestación	Dolor en región sacra, limitación de la movilidad de la cadera izquierda y postura antiálgica	No	16.000	44,5
2011 (11)	1 + 6m	F	2	Fiebre, rechazo de la marcha	Dolor en región sacra y postura antiálgica	No	14.700	40,6

ATB: antibiótico; F: femenino; M: Masculino; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

*reus*<sup>2-4</sup>. Recientemente, se ha observado un aumento de la incidencia de patógenos como *Kingella kingae* y *Salmonella* spp.<sup>5-7</sup>.

La sacroilitis infecciosa aguda supone solamente un 1-2% de los casos de artritis séptica en la edad pediátrica<sup>8</sup>. No suele presentar signos claros de infección localizada<sup>9</sup> y se manifiesta con una clínica muy inespecífica. Puede simular una artritis séptica de cadera, una osteítis pélvica, una hernia lumbar o una espondilodiscitis.

La dificultad para llegar al diagnóstico de sacroilitis infecciosa suele retrasar el inicio del tratamiento antibiótico, lo que facilita el desarrollo de abscesos, secuestros óseos crónicos y secuelas a largo plazo. La antibioterapia precoz y prolongada puede ser curativa sin necesidad de cirugía<sup>10</sup>.

Entre los factores predisponentes se han descrito los siguientes: traumatismos, intervenciones quirúrgicas, inmunodeficiencias, hemoglobinopatías, diabetes, cateterización de vena umbi-

lical, toma de muestra de sangre de un vaso femoral, uso de drogas intravenosas o infecciones en otros órganos, como la piel, el tracto genitourinario o el aparato cardiovascular<sup>11</sup>.

Una acumulación reciente de casos en nuestro centro ha motivado una revisión bibliográfica del tema y un análisis retrospectivo de nuestra experiencia en los últimos años. Los objetivos de tal revisión son los siguientes:

1. Describir la presentación clínica, la etiología, el tratamiento, las complicaciones y la evolución de las sacroilitis infecciosas en la edad pediátrica.
2. Efectuar una actualización del tema basada en las pruebas disponibles en la bibliografía.

## Pacientes y métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de sacroilitis a través del registro de la Unidad de Docu-

PCR máxima (mg/L)	VSG máxima (mm/h)	Germen aislado (material)	Pruebas de imagen	Absceso	Antibiótico parenteral [antibiótico oral]	Días de ATB i.v. (totales)	Punción/drenaje	Respuesta (días desde tratamiento)
11	57	No [Serología positiva para <i>Brucella</i> spp.]	RM, gammagrafía ósea	No	[Doxiciclina, estreptomocina orales]	0 (30)	No	Disminución del dolor (7), marcha (7)
65	95	<i>Salmonella</i> grupo D no typhi (sangre)	RM, gammagrafía ósea	No	Ciprofloxacino	21 (21)	No	Afebril (2), disminución del dolor (14), marcha (15)
185	90	<i>Staphylococcus aureus</i> -MR (punción absceso)	RM	Sí (psoas, ileopsoas y musculatura glútea)	Cefotaxima (cloxacilina 3 primeros días)	21 (21)	Sí	Afebril (2), disminución del dolor (4), marcha (21-férula)
62,6	92	<i>Staphylococcus aureus</i> (punción absceso)	RM, TC, ecografía de caderas	Sí (musculatura glútea)	Cefotaxima [cefuroxima oral]	14 (28)	Sí	Afebril (2), disminución del dolor (7)
32	50	No [Serología positiva para <i>Brucella</i> spp.]	RM, gammagrafía ósea	No	Doxiciclina, gentamicina [rifampicina oral]	7 (30)	No	Disminución del dolor (5), marcha (5)
33,8	70	<i>Staphylococcus hominis</i> (sangre)	RM, radiografía de raquis y pelvis	No	Amoxicilina-ácido clavulánico	14 (21)	No	Afebril (1), disminución del dolor (1), marcha (14)
369	–	No [ATB previo]	RM	Sí (canal medular sacro)	Cefepime	21 (21)	Sí	Afebril (1), disminución del dolor (1)
38	–	No	RM	No	Ceftriaxona [cefuroxima oral]	14 (28)	No	Afebril (1), disminución del dolor (1)
98	69	No	RM	No	Ceftriaxona [cefuroxima oral]	14 (28)	No	Afebril (1), disminución del dolor (1)
135	100	No	RM	No	Ceftriaxona [cefuroxima oral]	14 (21)	No	Recuperación de la movilidad cadera y marcha asistida (5)
55	–	No	RM, ecografía caderas, radiografía raquis y pelvis	No	Ceftriaxona [cefuroxima oral]	14 (28)	No	Afebril (2), disminución del dolor (3), marcha (28-férula)

mentación de nuestra institución. El descriptor utilizado fue el diagnóstico codificado como 720.2 en la CIE-9 y se limitó la búsqueda a los menores de 16 años. No se establecieron restricciones por fecha de diagnóstico. Se consideraron las sacroilitis infecciosas establecidas por la combinación de hallazgos clínico-analíticos (fiebre, alteraciones en la exploración del aparato locomotor, elevación de marcadores inflamatorios o aislamiento de microorganismos en muestras biológicas) y resultado compatible en la gammagrafía ósea o la resonancia magnética de la región sacroiliaca. Se excluyeron los pacientes con espondilodiscitis, osteomielitis pélvicas y patología reumatológica.

Por otro lado, se efectuó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE, Embase y Tripdatabse. Se utilizó el MeSH word «sacroilitis». Los resultados se limitaron a los artículos de los últimos 10 años sobre niños de cualquier edad respecto a la patología infecciosa, sin restringir por idioma o tipo de artículo.

Además, se recuperaron algunas referencias citadas en los trabajos más relevantes.

## Resultados

Un total de 11 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Un resumen de los datos recogidos de sus historias clínicas se muestra en la tabla 1. El periodo de estudio abarca desde enero de 1993 hasta diciembre de 2011. Seis de los casos se concentran en los últimos 2 años del estudio.

En la tabla 2 se muestran los principales datos demográficos y clínicos. Respecto a la distribución por edades, destaca un doble pico de prevalencia: uno entre los 12 y los 21 meses, y otro posterior entre los 11 y los 16 años. No se encontró ningún predominio por sexos. Entre los pacientes mayores se describe con mayor frecuencia el antecedente de posible factor predisponente.

TABLA 2

**Principales características clínicas de la sacroilitis infecciosa en niños**

Características clínicas	Total= 11
Mediana de edad (años)	11,5
Sexo (% femenino)	45,5
Inmunocomprometidos (%)	0
Manifestaciones:	
• Fiebre	9 (81,8%)
• Alteraciones de la marcha	9 (81,8%)
• Rechazo de la sedestación	2 de 5 (40% de los <2 años)
• Dolor:	
- Abdominal	1 (9,1%)
- Fosa iliaca derecha	1 (9,1%)
- Región sacra (espontáneo o con la exploración)	10 (90,9%)
- Bilateral	4 (36,4%)
- Izquierdo	1 (9,1%)
- Derecho	5 (45,5%)
Maniobra de Fabere positiva	5 (45,5%)
Postura antiálgica	4 (36,4%)
Factores predisponentes:	
• Herida cutánea	2 (18,2%)
• Dermatitis atópica	1 (9,1%)
• Infección de partes blandas	1 (9,1%)
• Gastroenteritis	1 (9,1%)
• Infección respiratoria superior	1 (9,1%)

En 7 de los 11 niños, el diagnóstico se realizó durante la primera semana en que presentaron sintomatología.

En los casos en que se registró fiebre, ésta apareció menos de 4 días antes del diagnóstico, y la combinación con dolor y alteraciones de la marcha fue la presentación clínica más habitual, llegando a describirse en más del 80% de los casos. En los pacientes menores de 2 años que todavía no habían alcanzado la bipedestación, la irritabilidad al sentarse fue el rasgo más específico.

En 8 de los 11 casos la sospecha de sacroilitis se estableció en la primera asistencia en el hospital; en el resto se planteó tras varios días de evolución clínica durante el ingreso o tras reconsultar en el servicio de urgencias. Uno de los casos fue remitido desde atención primaria con la presunción diagnóstica de recidiva brucelósica con sacroilitis.

En el análisis sanguíneo, la mediana de leucocitos/ $\mu$ L fue de 9.300 (rango de distribución: 3.790-22.300), con un 54,6% de neutrófilos (rango: 40,6-95). Se solicitó la determinación de la proteína C reactiva en todos los casos, y se obtuvieron valo-

TABLA 3

**Especies involucradas en las sacroilitis infecciosas**

Especie	Frecuencia	Método de detección	Muestra
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (18,2%)	Cultivo	Absceso
<i>Brucella mellitensis</i>	2 (18,2%)	Serología	Sangre
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (9,1%)	Cultivo	Sangre
<i>Salmonella</i> grupo D no typhi	1 (9,1%)	Cultivo	Sangre
Total de diagnósticos etiológicos	6 (54,5%)		

res entre 11 y 369 mg/L, con una mediana de 62,6 mg/L. En 8 de los casos se obtuvo una muestra para la medición de la velocidad de sedimentación globular, que fue de más de 50 mm/h en todos los pacientes, con un máximo de 100 mm/h.

En 3 casos se aislaron especies del género *Staphylococcus* (tabla 3), en los que se describía como factor favorecedor la presencia de dermatosis: 2 con heridas cutáneas por traumatismo y 1 con un forúnculo. La cepa causal en uno de los niños fue *S. aureus* meticilin-resistente. En 1 caso con foco intestinal se aisló *Salmonella* en sangre. Se encontraron 2 artritis brucelósicas: una de ellas fue una recidiva tras haber realizado un régimen antibiótico incompleto; el otro fue el único paciente en el que no se utilizó la vía parenteral para la administración de antibióticos.

Todos los niños diagnosticados de absceso fueron intervenidos con punción diagnóstico-terapéutica. Este procedimiento permitió detectar *S. aureus* en 2 de las 3 ocasiones. El caso restante estuvo tratado con antibioterapia oral con amoxicilina-ácido clavulánico durante la semana previa, lo que pudo dificultar el aislamiento.

Se practicó una resonancia magnética (RM) en todos los casos y 3 gammagrafías óseas, ninguna de ellas en los últimos 2 años del estudio. Los hallazgos predominantes en la RM fueron una edematización de la zona medular adyacente a la articulación afectada, una mayor cantidad de líquido en la interlínea articular y una mayor intensidad de señal en las partes blandas circundantes, que realzan con la administración de contraste, junto con múltiples adenopatías regionales de aspecto reactivo. Todos los diagnósticos de abscesos se efectuaron por imagen tras más de 5 días de evolución clínica. Se repitió la exploración por RM al finalizar el tratamiento en 2 pacientes, ambos con resultado de mejora radiológica.

La respuesta clínica al tratamiento antibiótico fue excelente en todos los casos, con desaparición de la fiebre tras 1-2 días de la instauración del antibiótico y/o de la punción del absceso. La duración de los tratamientos fue de 3-4 semanas, con un mínimo de 2 semanas por vía intravenosa y en régimen hospitalario, excluyendo las artritis por *Brucella*. La recuperación de



la marcha y la desaparición del dolor no fueron tan precoces. En los casos 3, 9, 10 y 11, la vuelta a la deambulación estuvo condicionada por la inmovilización con férula.

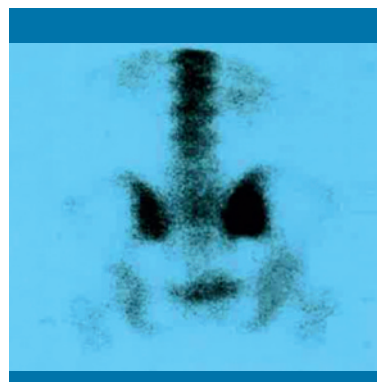
## Discusión

Se estima que la infección de la articulación sacroiliaca en la población pediátrica representa un 1-2% del total de artritis sépticas en este grupo<sup>12</sup>. Afecta aproximadamente por igual a ambos sexos, a diferencia de la edad adulta, en que afecta más a las mujeres<sup>2</sup>. Se describe una mayor frecuencia de aislamiento microbiológico en los niños mayores y adultos que en los lactantes y niños pequeños<sup>13</sup>. Una proporción importante de los pacientes que desarrollan una sacroilitis séptica tiene una infección previa, sobre todo del tracto urinario, la piel y las partes blandas. En algunos de nuestros pacientes existe el antecedente de heridas en la piel, infecciones cutáneas o de las vías respiratorias y gastroenteritis.

El microorganismo más frecuentemente aislado es *S. aureus*, aunque se han descrito casos producidos por *Salmonella* spp., *S. pneumoniae* y *K. kingae*, los mismos agentes predominantes en las espondilodiscitis sépticas<sup>1</sup>. En niños inmunodeficientes también se han descrito casos por *Candida* spp. o micobacterias.

El diagnóstico de sacroilitis es difícil de establecer, dada la inespecificidad de las manifestaciones clínicas. Generalmente es unilateral, como en todos nuestros casos. Debe tenerse en cuenta ante un cuadro de cojera, rechazo de la deambulación o sedestación, acompañado de fiebre pero no necesariamente de un aumento llamativo de los reactantes de fase aguda. También puede haber febrícula o temperatura normal. Los niños mayores son capaces de localizar el dolor, pero aun así, dada la poca frecuencia del cuadro, se deben descartar previamente otros diagnósticos, como la sinovitis y la artritis séptica de cadera<sup>8,14</sup>. En pacientes mayores colaboradores se puede realizar la maniobra de Fabere, que consiste en forzar la movilización de la articulación sacroiliaca; ésta se considera positiva si desencadena dolor con la flexión, abducción y rotación externa de la cadera apoyando el tobillo en la rodilla contralateral<sup>15</sup>. No es específica de la sacroilitis infecciosa: en el inicio de una espondiloartropatía juvenil, que con frecuencia cursa con fiebre y clínica muy localizada, habitualmente en adolescentes, esta exploración podría ser positiva y unilateral. Los antecedentes familiares y otros síntomas asociados podrían ayudar a establecer el diagnóstico diferencial.

Inicialmente, una exploración clínica minuciosa, con palpación de la articulación sacroiliaca, puede orientar el diagnóstico. La radiografía de las caderas, la pelvis y la región lumbar permite descartar la presencia de fracturas, y la ecografía pone de manifiesto la presencia de líquido en dicha articulación. Con estas pruebas de imagen se descartan otras causas frecuentes de cojera en el niño (epifisiolisis, sinovitis transitoria, artritis



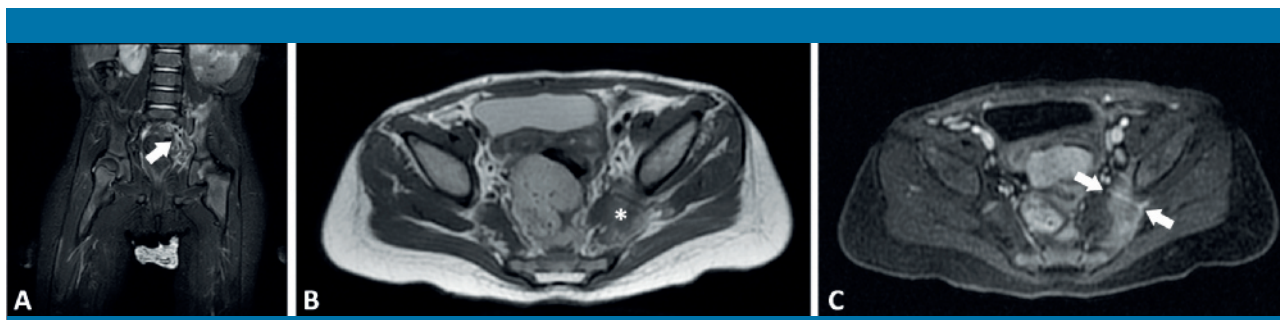
**Figura 1.** Gammagrafía ósea con fosfatos marcados con <sup>99m</sup>Tc. Se observa una discreta mayor captación en la articulación sacroiliaca derecha

séptica, fracturas o lesiones vertebrales), ya que a la presunción de sacroilitis se llega sobre todo por exclusión.

La gammagrafía ósea con fosfonatos-<sup>99m</sup>Tc es una prueba poco específica que localiza la lesión de forma precoz. El radiofármaco impregna el tejido óseo metabólicamente más activo, lo que precede a la lesión estructural (figura 1). Su sensibilidad en la primera semana es cercana al 87%<sup>13</sup> y se obtiene el máximo rendimiento en los casos con focalidad clínica poco clara y para localizar otros focos infecciosos en huesos largos. Por otro lado, la RM es muy específica y permite el diagnóstico de ciertas complicaciones, como la formación de abscesos<sup>16</sup> (figura 2). Se ha propuesto utilizar la RM como primera exploración por imagen cuando la clínica sea muy evidente y tras una gammagrafía compatible<sup>12</sup>, y recurrir inicialmente a la gammagrafía cuando se sospeche una osteomielitis, una artritis séptica a otros niveles o no exista un índice de sospecha elevado de sacroilitis, lo que constituye el escenario clínico habitual<sup>17</sup>.

Dada la dificultad del diagnóstico, puede retrasarse el inicio del tratamiento antibiótico y aparecer complicaciones importantes, como absceso del iliopsoas, alteraciones de la deambulación o sepsis<sup>18</sup>. Deben considerarse en el diagnóstico diferencial algunas neuropatías (plexitis o síndrome de Guillain-Barré), tuberculosis y procesos neoplásicos.

El tratamiento antibiótico debe cubrir *S. aureus*, dado que es el principal agente implicado (tabla 4). La incidencia de infecciones por cepas resistentes a meticilina (SARM) en nuestro medio está aumentando; al principio lo hizo a expensas de casos importados desde América, pero actualmente ya se ha difundido hasta la población nativa<sup>19</sup>. Se ha comunicado una estancia hospitalaria más prolongada en las infecciones producidas por SARM y una potencialidad mayor para la morbilidad a largo plazo a pesar de un tratamiento antibiótico y quirúrgico agresivo<sup>20</sup>. En las cepas resistentes se detecta más frecuentemente el gen *pvl*, que parece responsable de su mayor patogenicidad en las infecciones musculoesqueléticas en niños<sup>6</sup>. El impacto específico de SARM en las sacroilitis infecciosas no se ha estudiado de momento. Sin embargo, la



**Figura 2.** A) Corte coronal en la articulación sacroiliaca. Secuencia STIR. Mayor intensidad de señal en el lado izquierdo. La flecha señala la apófisis articular del sacro. B) Secuencia FRIFSE potenciada en T2. El asterisco marca el edema óseo yuxtaarticular. C) La línea imaginaria entre las flechas es la interlínea articular sacroiliaca, con marcada señal tras la administración de contraste intravenoso e intenso edema periarticular

**TABLA 4**
**Antibioterapia empírica para el tratamiento de las sacroilitis infecciosas (dosis pediátricas)**

Antibiótico	Vía	Dosis (mg/kg/día)	Dosis diarias	Particularidad
Cloxacilina	i.v.	100-200	4	De elección
Cefuroxima	i.v.	100-150	3	
	v.o.	40-60	3	
Ceftriaxona	i.v. o i.m.	75-100	1 o 2	Posibilidad de dar una vez al día
Cefotaxima	i.v. o i.m.	150-200	3 o 4	
Cefadroxilo	v.o.	60	2 o 3	
Cefalexina	v.o.	100-150	4	
Clindamicina	i.v.	20-40	2, 3 o 4	Primera opción si SARM documentado
	v.o.	10-30		

i.m.: vía intramuscular; i.v.: vía intravenosa; v.o.: vía oral; SARM: *S. aureus* meticilín-resistente.

antibioterapia empírica de primera elección para las infecciones causadas principalmente por *S. aureus* continúa siendo la cloxacilina. En los casos en que se aísla *Salmonella* puede ser necesario cambiar el fármaco a otro de mayor espectro, si inicialmente se ha recurrido a cloxacilina. El tratamiento de la brucelosis es especial y debe seguir los protocolos específicos para ello. El estreptococo del grupo A también ha sido señalado como agente causal de sacroilitis infecciosa, y el cuadro clínico puede simular un síndrome de *shock* tóxico estreptocócico<sup>21</sup>. Utilizar cefuroxima desde el principio permite no hacer un cambio de antibiótico al pasar de la pauta intravenosa a la oral. Aunque no existe una duración de antibioterapia intravenosa establecida, se suele utilizar por lo menos hasta la desaparición de los síntomas. Se podría optar por la pauta oral desde el inicio si se asegura un cumplimiento firme y un seguimiento prolongado durante toda la duración del tratamiento. En total se recomiendan 2-4 semanas

de antibioterapia<sup>1</sup>. Existe evidencia de que una pauta de 10 días con administración intravenosa en los 2-4 primeros días podría ser suficiente para las artritis sépticas, si se ha aspirado previamente, y en los pacientes en que se constata una disminución de parámetros inflamatorios<sup>22</sup>, lo que podría aplicarse también a los casos de sacroilitis infecciosa.

Es objeto de debate la necesidad y el tipo de inmovilización, pero algunos autores recomiendan el uso de un corsé durante el tiempo de tratamiento intravenoso. La cirugía se reserva para los casos muy extensos o complicados con abscesos.

Dado el buen pronóstico de esta entidad, cabría replantearse el diagnóstico en los casos en que no hubiera mejoría clínica en un corto periodo de tiempo. ■

## Bibliografía

- Calvo Rey C, Merino Muñoz R. Espondilodiscitis y sacroilitis en la infancia. An Pediatr Contin. 2011; 9: 275-280.
- Wu MS, Chang SS, Lee SH, Lee CC. Pyogenic sacroiliitis: a comparison between paediatric and adult patients. Rheumatology (Oxford). 2007; 46: 1.684-1.687.
- Hogsdon BF. Pyogenic sacroiliac joint infection. Clin Orthop Relat Res. 1989; 246.
- Grippi M, Zions LE, Ahlmann ER, Forrester DM, Patzakis MJ. The early diagnosis of sacroiliac joint infections in children. J Pediatr Orthop. 2006; 26: 589-593.
- Feldman LS. Salmonella septic sacroiliitis: case report and review. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25.
- Martínez-Aguilar G, Avalos-Mishaan A, Hulten K, Hammerman W, Mason EO Jr, Kaplan SL. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23: 701-706.
- Bining HJ, Saigal G, Chankowsky J, Rubin EE, Camlioglu EB. *Kingella kingae* spondylodiscitis in a child. Br J Radiol. 2006; 79: e181-e183.
- Wada A, Takamura K, Fujii T, Yanagida H, Surijamorn P. Septic sacroiliitis in children. J Pediatr Orthop. 2008; 28: 488-492.
- Gutiérrez MA, Barreiro GG, Ribacoba BL, Alonso Alonso JJ, Aguirre EC. Pyogenic sacroiliitis. Presentation of 10 cases. Rev Clin Esp. 1993; 193: 235-238.

10. Doita M, Yoshiya S, Nabeshima Y, Tanase Y, Nishida K, Miyamoto H, et al. Acute pyogenic sacroiliitis without predisposing conditions. *Spine*. 1976; 2003; 28: 384E-389E.
11. Stoll ML, Bhole R, Dempsey-Robertson M, Punaro M. Spondyloarthritis in a pediatric population: risk factors for sacroiliitis. *J Rheumatol*. 2010; 37: 2.402-2.408.
12. Molinos QA, Morillo GB, Camacho Lovillo MS, Neth O, Obando SI. Pyogenic sacroiliitis in children: a diagnostic challenge. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 107-113.
13. Offiah AC. Acute osteomyelitis, septic arthritis and discitis: differences between neonates and older children. *Eur J Radiol*. 2006; 60: 221-232.
14. Ford LS, Ellis AM, Allen HW, Campbell DE. Osteomyelitis and pyogenic sacroiliitis: a difficult diagnosis. *J Paediatr Child Health*. 2004; 40: 317-319.
15. Rotes Querol J. Exploración del aparato locomotor. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-Reino Carnota JJ, eds. *Tratado de reumatología*. Madrid: Arán, 1998; 177-208.
16. Connolly LP, Connolly SA, Drubach LA, Jaramillo D, Treves ST. Acute hematogenous osteomyelitis of children: assessment of skeletal scintigraphy-based diagnosis in the era of MRI. *J Nucl Med*. 2002; 43: 1.310-1.316.
17. Albañil Ballesteros R, Calvo Rey C, Vázquez Álvarez MA, Alcázar Villar MJ, Merino Muñoz R, García-Consuegra J. Sacroiliitis infecciosa en niños: un diagnóstico difícil. *Rev Enferm Infec Pediatr*. 2010; 23: 31-34.
18. Zrig M, Mnif H, Koubaa M, Jawahdou R, Mnari W, Golli W, et al. Iliopsoas abscess: a rare complication of pyogenic sacroiliitis in a child. *Arch Pediatr*. 2010; 17: 141-143.
19. Manzur A, Domínguez AM, Pujol M, González MP, Limón E, Hornero A, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an emerging threat in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14: 377-380.
20. Vander Have KL, Karmazyn B, Verma M, Caird MS, Hensinger RN, Farley FA, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acute musculoskeletal infection in children: a game changer. *J Pediatr Orthop*. 2009; 29: 927-931.
21. Komatsu H, Nojiri H, Sogo T, Inui A, Sawa F, Fujisawa T. Sacroiliitis infected with group A streptococcus in a child presenting with confusion and combativeness. *J Infect Chemother*. 2009; 15: 328-330.
22. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, Kallio MJ. Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1.201-1.210.

# Etiología de la ataxia aguda en urgencias pediátricas: experiencia de 11 años

M.Á. Molina Gutiérrez, B. Fernández Caamaño, G. López Sobrino, S. García García  
Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario Infantil «La Paz». Madrid

## Resumen

Las alteraciones en la marcha son un motivo de consulta habitual en las urgencias pediátricas; sin embargo, los casos de verdadera marcha atáxica son muy infrecuentes en los pacientes pediátricos. La principal preocupación del profesional de urgencias radica en excluir las causas graves de este síndrome clínico; afortunadamente, en la mayoría de casos en la infancia, su origen suele ser un proceso benigno y autolimitado.

Dentro de las ataxias adquiridas, la forma más habitual de presentación en los servicios de urgencias suele ser la aguda, cuya evolución es menor de 72 horas en un niño previamente sano. En esta revisión hemos analizado los casos de ataxia adquirida valorados en nuestro servicio de urgencias pediátricas durante un periodo de 11 años, así como su enfoque diagnóstico. En nuestra serie, la causa más frecuente de ataxia aguda fue la postinfecciosa (un 39,13% del total), seguida de las de origen tumoral (17,39%) y las intoxicaciones (13,04%).

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Ataxia aguda, ataxia aguda cerebelosa, urgencia pediátrica, infancia

## Introducción

El término «ataxia» (del griego *a-*, que significa «negativo» o «sin», y *taxis-*, que significa «orden») hace referencia a un trastorno caracterizado por una anormal organización y modulación del movimiento. Cuando dicha alteración aparece en un niño previamente sano y tiene una evolución inferior a 72 horas, hablamos de ataxia aguda<sup>1</sup>.

La ataxia aguda constituye un motivo infrecuente de consulta en las urgencias pediátricas. Afortunadamente, los cuadros de ataxia aguda aislada, sin signos de hipertensión intracraneal ni cefalea asociada, suelen tener un carácter benigno y un buen pronóstico (etiologías postinfecciosas e intoxicaciones). Sin embargo, resulta fundamental realizar una correcta evaluación y un diagnóstico diferencial adecuado, orientado a descartar una patología orgánica grave, como pueden ser los tumores o las infecciones del sistema nervioso central (SNC).

## Abstract

*Title:* Etiology of acute ataxia in pediatric emergencies: 11 years experience

Changes in gait are a common reason for consultation in pediatric emergencies, however cases of true gait ataxia are rare in pediatric patients. The main concern of professional emergency lies in the exclusion of serious causes of this clinical syndrome, fortunately in most cases the origin in childhood is usually benign and self-limiting process.

Among the acquired ataxias, the most common form of presentation in the pediatric emergency is usually that of acute ataxia, which are those whose evolution is less than 72 hours in a previously healthy child. In this review we have analyzed the cases of acquired ataxia evaluated in our pediatric emergency department during a period of 11 years and what was the diagnostic approach. In our series of cases the most common cause of acute ataxia was postinfectious (39.13% of total), followed by the tumoral origin (17.39%) and secondary to ingestion of toxic agents (13.04%).

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Acute ataxia, acute cerebellar ataxia, pediatric emergency, childhood

El objetivo del presente trabajo era la revisión etiológica de todos los casos de ataxia aguda valorados en el servicio de urgencias de nuestro hospital durante un periodo de 11 años.

## Material y métodos

Presentamos un estudio epidemiológico, longitudinal, retrospectivo y descriptivo de los casos de ataxia diagnosticados en el servicio de urgencias pediátricas de un hospital terciario durante un periodo de 11 años (desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2010).

Fecha de recepción: 19/09/12. Fecha de aceptación: 8/12/12.

**Correspondencia:** M.Á. Molina Gutiérrez. Servicio de Urgencias Pediátricas. Hospital Universitario Infantil «La Paz». P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. Correo electrónico: drmolinagutierrez@yahoo.es

**TABLA 1****Etiología de los casos de ataxia aguda diagnosticados en el servicio de urgencias desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2010**

- Ataxia de mecanismo inmunológico (27 casos):
  - Infección viral sin agente etiológico identificable (11)
  - Posvaricelosa (7)
  - Síndrome de Guillain-Barré (4)
  - Encefalomiелitis aguda diseminada (4)
  - Síndrome opsoclon-mioclono (1)
- Ataxia de origen tumoral (10 casos):
  - Tumores en la fosa posterior (8)
  - Tumores de localización espinal (2)
- Infecciones del sistema nervioso central (1 caso)
- Ataxia de origen tóxico (6 casos):
  - Benzodicepinas (3)
  - Metotrexato (1)
  - Etosuximida (1)
  - Metoclopramida (1)
- Secundaria a traumatismo craneoencefálico (1 caso)

Total: 46 casos

Hemos excluido del estudio los casos siguientes:

1. Casos de pseudoataxia: marcha histérica, inestabilidad asociada a un retraso psicomotor, inseguridad en la marcha propia de un niño pequeño de 12-18 meses, mialgias y debilidad muscular.
2. Casos de ataxia aguda en el contexto de una enfermedad hereditaria.

Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos, así como las exploraciones complementarias realizadas, tanto en urgencias como durante el ingreso hospitalario, o posteriormente en su seguimiento en la consulta.

A continuación exponemos los resultados más relevantes de los principales grupos etiológicos.

## Resultados

Entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2010 se han recogido un total de 46 casos codificados al alta del servicio de urgencias como ataxia aguda.

En algo más de la mitad de los casos, el origen de la ataxia fue un mecanismo inmunológico (27 casos) (58,69%). La segunda causa en frecuencia fueron los tumores del SNC (10 pacientes) (21,73%).

En la tabla 1 se muestra la distribución etiológica de los casos.

### Ataxias de causa inmunológica

Este grupo (27 casos) (58,69%) fue dividido en dos subgrupos de pacientes, dependiendo de si el cuadro de ataxia fue o no precedido por un cuadro infeccioso bien documentado. No hubo diferencias significativas respecto al sexo: 12 pacientes eran varones (44,44%) y 15 mujeres (55,55%).

**TABLA 2****Exploraciones complementarias realizadas en el servicio de urgencias en los casos de ataxia postinfecciosa (19 casos)**

Análítica completa: hemograma, bioquímica, función hepática	16 (84,21%)
Tomografía computarizada craneal	16 (84,21%)
Fondo de ojo	10 (52,63%)
Punción lumbar	7 (36,84%)
Tóxicos en orina	6 (31,57%)
Cooximetría	4 (21,95%)
Radiografía de tórax	1 (5,26%)

### Ataxias postinfecciosas

La mayor incidencia se registró durante los meses de verano (un 50% de los casos), seguido en orden de frecuencia por los meses de invierno y otoño.

Se pudo identificar el agente etiológico en 7 pacientes, tratándose del virus varicela zóster en todos ellos (ataxia posvaricelosa). Del resto (11 casos), 5 pacientes presentaron un cuadro de faringoamigdalitis aguda, 5 de infección respiratoria alta y, finalmente, 1 paciente un cuadro de gastroenteritis aguda; en ningún caso se pudo identificar el microorganismo responsable de la infección. Uno de los casos se asoció al antecedente de vacunación triple vírica.

Los síntomas asociados más frecuentemente a la ataxia fueron los vómitos y la cefalea. Todos los casos presentaron ataxia de la marcha con aumento de la base de sustentación, asociando el 26,3% hipotonía, el 15,7% disimetría, el 15,7% temblor intencional, el 10,5% nistagmo y el 5,2% disartria.

Respecto a la valoración en el servicio de urgencias, en la tabla 2 se detallan las exploraciones complementarias que se practicaron a estos niños. A excepción de 1 paciente, el resto fueron ingresados, completándose su estudio hospitalario con la realización de un electroencefalograma (8 casos; 42,1%), un electroneurograma (2 casos; 10,52%), un electromiograma (1 caso; 5,26%) y una resonancia magnética (RM) cerebral (1 caso; 5,26%).

En 3 casos no se realizó ninguna prueba de imagen cerebral: 1 paciente había presentado un cuadro similar de ataxia en otro hospital hacía 6 meses, con una tomografía computarizada (TC) normal; 2 pacientes presentaron un cuadro muy sugestivo de ataxia posvaricelosa (uno de ellos fue ingresado para observación y el otro fue dado de alta domiciliaria con control ambulatorio en las siguientes 24 horas).

La evolución clínica de este grupo de pacientes fue favorable en la mayoría de los casos, y no volvieron a presentar episodios de alteración de la marcha. Sin embargo, en 2 casos, inicialmente diagnosticados en urgencias de probable ataxia postinfecciosa, el diagnóstico final fue diferente. El primer caso fue

seguido en la consulta de neurología pediátrica por la persistencia de los episodios de inestabilidad, y finalmente fue diagnosticado de enfermedad celiaca tras hallarse títulos elevados de IgA antitransglutaminasa.

El segundo fue diagnosticado de neuroblastoma paravertebral con compresión medular. La TC craneal realizada en urgencias fue normal, y la mala evolución sintomática en planta fue lo que condujo al diagnóstico final.

#### **Ataxias de origen inmunológico sin antecedente infeccioso bien documentado**

Se incluyen en este grupo un total de 9 pacientes: 4 casos de síndrome de Guillain-Barré (todos ellos mostraron en urgencias un cuadro de alteración de la marcha asociado a arreflexia e hipotonía en los miembros inferiores), 4 de encefalomiелitis aguda diseminada y 1 caso de síndrome de opsoclon-mioclon idiopático (no asociado a neuroblastoma oculto).

#### **Ataxias de origen tumoral**

Durante el periodo estudiado hemos encontrado un total de 10 pacientes en quienes la ataxia se asoció a un proceso neoplásico, 8 de los cuales se identificaron en el servicio de urgencias (tabla 3).

Las edades de los pacientes estaban comprendidas entre los 15 meses y los 8 años y 11 meses; respecto a la distribución por sexos, un 30% eran niñas y un 70% niños; la localización tumoral fue fundamentalmente infratentorial, y 2 de los 10 pacientes presentaban una tumoración espinal.

El síntoma más frecuente que acompañó a la ataxia en este grupo fue la cefalea (5 casos; 50%), seguida de los síntomas constitucionales (3 casos; 30%). Respecto a los signos exploratorios, el 30% asoció nistagmo, el 20% disartria y otro 20% disdiacocinesia. La presentación clínica de los 2 casos con localización espinal fue exclusivamente la alteración en la marcha, sin otros signos de hipertensión intracraneal asociados.

Las pruebas de imagen fueron las que confirmaron el diagnóstico en todos ellos. En 8 de los 10 casos, la TC inicial realizada en urgencias puso de manifiesto la presencia de una masa intracraneal. Los 2 procesos tumorales localizados en la médula espinal se diagnosticaron mediante RM espinal. En el primer caso se trató de un meduloblastoma que presentó en urgencias una TC cerebral normal. El segundo caso correspondió a un paciente con un tumor dermoide-epidermoide, en el que inicialmente no se realizaron pruebas de imagen en urgencias, y fue derivado a las consultas externas de reumatología para su valoración, desde donde se solicitó la RM que estableció el diagnóstico.

#### **Ataxias secundarias a ingestión de tóxicos**

El tercer grupo de pacientes en cuanto a frecuencia lo constituyen las ataxias secundarias a ingestión de tóxicos (6 pacientes; 13,04%). Los fármacos implicados fueron los siguientes: benzodiazepinas (3 casos), metotrexato (1 caso), etosuximida

**TABLA 3**

#### **Histología de los casos de ataxia secundarios a tumores infratentoriales diagnosticados en urgencias**

Ependimoma del IV ventrículo	2 (20%)
Glioma del tronco cerebral	2 (20%)
Astrocitoma cerebeloso de bajo grado	1 (10%)
Gangliocitoma displásico cerebeloso	1 (10%)
Neuroblastoma	1 (10%)
Linfoma no-Hodgkin B de alto grado	1 (10%)

(1 caso) y metoclopramida (1 caso). La clínica asociada fue escasa, salvo en el caso de la intoxicación por metotrexato, que cursó con una disminución del nivel de conciencia y precisó el ingreso en el servicio de cuidados intensivos pediátricos. Cuatro de los 6 pacientes fueron hospitalizados, y se realizó una TC craneal, que resultó normal. Los 2 casos dados de alta correspondían a cuadros de ingesta accidental de benzodiazepinas; los pacientes permanecieron en observación en el servicio de urgencias sin incidencias y no precisaron la realización de pruebas de imagen.

#### **Otras causas de ataxia aguda**

Encontramos 1 caso de ataxia postraumática y 1 caso de migraña vertebrobasilar.

## **Discusión**

La ataxia aguda es un motivo de consulta muy infrecuente en las urgencias pediátricas<sup>2</sup>. En el paciente pediátrico puede ser especialmente difícil la valoración de las alteraciones en la marcha, ya que puede confundirse una verdadera marcha atáxica con otras causas de cojera.

La mayoría de casos de ataxia aguda suelen ser cuadros benignos y autolimitados, pero en ocasiones puede ser un signo de patología de gravedad que es necesario descartar mediante una correcta anamnesis, exploración física y exámenes complementarios.

Coincidiendo con otras series de casos<sup>2-4</sup>, nuestro trabajo ha concluido que la causa más frecuente de ataxia aguda es la postinfecciosa (un 39,13% del total). El virus de la varicela es el más comúnmente asociado a este cuadro<sup>5</sup>; sin embargo, se han implicado numerosos agentes infecciosos<sup>6-9</sup> (virus de Epstein-Barr, virus de la parotiditis, *Legionella pneumophila*, hepatitis A, influenza, virus herpes simplex, enterovirus, parvovirus B19, sarampión y *Mycoplasma pneumoniae*). Los pacientes suelen tener una evolución benigna, y la mayoría se recuperan sin ningún tipo de secuela.

Cuando un paciente pediátrico acude a urgencias refiriendo una alteración en la marcha, resulta fundamental realizar una correcta anamnesis y una exploración física; habitualmente los

cuadros de ataxia aguda aislada, sin signos de hipertensión intracraneal ni cefalea asociada, suelen tener un carácter benigno y ser de buen pronóstico (etiologías postinfecciosas e intoxicaciones). En nuestra serie, el 50% de los casos de ataxia de origen tumoral refería un cuadro de cefalea asociado que, sin embargo, no fue lo que motivó su consulta. Los tumores del SNC constituyen el segundo conjunto de neoplasias más frecuente en los niños, tras el grupo de tumores hematológicos. Los signos y síntomas de presentación vienen determinados por su localización, histología, edad del niño y desarrollo neurológico<sup>10</sup>. En nuestro grupo predomina la localización infratentorial, y los tumores astrogliales son los más frecuentes, seguidos de los de estirpe embrionaria.

La TC cerebral realizada en urgencias permitió establecer un diagnóstico inicial en la mayoría de los pacientes, exceptuando los casos de neoplasias espinales.

La bibliografía<sup>2,3</sup> sitúa como segunda causa de ataxia aguda en la edad pediátrica las intoxicaciones. En nuestra serie el porcentaje de casos fue del 13,04%, situándose ligeramente por debajo de las ataxias de origen tumoral (17,39%) si excluimos los 2 casos de neoplasia espinal. Los fármacos más comúnmente implicados son las benzodiazepinas (en nuestra serie el 50% de los casos de ataxia asociada a intoxicación) y los antitusivos<sup>11</sup>. Nuestro protocolo de actuación en urgencias frente a los casos de ataxia aguda contempla la determinación de tóxicos en orina mediante un test rápido (Drug Clip Test. A. Menarini Diagnostics<sup>®</sup>), que incluye entre otros el análisis de benzodiazepinas.

La valoración en urgencias de los cuadros de ataxia aguda ha de sustentarse en una detallada anamnesis y exploración, tanto neurológica como locomotriz, aunque en ocasiones es difícil esclarecer la causa desencadenante de este proceso. La ataxia es la focalidad neurológica más frecuente de los tumores de fosa posterior<sup>12,13</sup>; por tanto, son necesarias las pruebas de neuroimagen para descartar la existencia de procesos expansivos intracraneales, cuando el cuadro clínico

acompañante de la ataxia no oriente claramente su origen etiológico. ■

## Bibliografía

1. Ryan MM, Engle EE. Acute ataxia in childhood. *J Child Neurol.* 2003; 18: 309-316.
2. Gieron Korthals MA, Westberry KR, Emmanuel PJ. Acute childhood ataxia: 10-year experience. *J Child Neurol.* 1994; 9: 381-384.
3. Martínez González MJ, Martínez González S, García Ribes A, Mintegi Raso S, Benito Fernández J, Prats Viñas JM. Ataxia de aparición aguda en la infancia: etiología, tratamiento y seguimiento. *Rev Neurol.* 2006; 42(6): 321-324.
4. Conolly AM, Dodson WE, Prensly AL, Rust RS. Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol.* 1994; 35: 673-679.
5. Jiménez-Caballero PE, Velázquez-Pérez JM. Ataxia cerebelosa aguda en la varicela. Descripción de un caso con revisión de los mecanismos fisiopatológicos. *Rev Neurol.* 2005; 40: 639-640.
6. Salas AA, Nava A. Acute cerebellar ataxia in childhood: initial approach in the emergency department. *Emerg Med J.* 2010; 27(12): 956-957.
7. Greco F, Barbagallo ML, Chiodo DC, Guglielmino R, Sorge G. Severe ataxia as a complication of human parvovirus B19 acute encephalitis in a child. *J Child Neurol.* 2008; 23(9): 1.078-1.080.
8. Harai T, Kanegane H, Ito Y, Ito Y, Saito M, Hongo K. Case of acute cerebellar ataxia associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Int.* 2010; 52(4): 178-180.
9. Tuthill D, Verrier Jones ER. Acute cerebellar ataxia after subclinical hepatitis A infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 546-547.
10. Coserria Sánchez JF, Garrido Ocaña AI, Quiroga Cantero E, Reina González AM, Amadeu Da Costa AP, García Zarza N. Clínica de presentación de los tumores del sistema nervioso central en función de la edad. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66(2): 115-120.
11. Camacho Salas A, Simón de las Heras R, Mateos Beato F. Ataxia aguda. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos>
12. Pollack IF. Ataxia resulting from posterior fossa tumors of childhood and other mass lesions. *Handb Clin Neurol.* 2012; 103: 161-173.
13. Sridhar K, Sridhar R, Venkatprasanna G. Management of posterior fossa gliomas in children. *J Pediatr Neurosci.* 2011; 6 Supl 1: 72-77.

# OMEGA Kids®

## TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LOS SÍNTOMAS DEL TDAH

La suplementación con una combinación de Omega-3 (EPA > DHA) y Omega-6 (GLA) ha demostrado ser eficaz en la mejora de la impulsividad, hiperactividad, falta de atención y problemas de aprendizaje, tanto en los niños con síntomas de TDAH como en los ya diagnosticados.

**OMEGAKids®** es el "escalón nutricional" para mejorar la concentración, el desarrollo cognitivo y el rendimiento escolar.

AROMA LIMÓN



[www.ordesa.es](http://www.ordesa.es)



# Nuevos ingredientes en las fórmulas para lactantes nacidos a término (II): nucleótidos, poliaminas, lactoferrina bovina, gangliósidos, $\beta$ -palmitato y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

J. Maldonado Lozano

Profesor titular de Pediatría. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario «Virgen de las Nieves». Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

## Resumen

La leche humana proporciona todos los nutrientes necesarios para el crecimiento del recién nacido a término. Además de los nutrientes universalmente reconocidos, la leche humana contiene un número de componentes no nutritivos que probablemente desempeñan un papel en el crecimiento del lactante. En los últimos años, debido a sus beneficios probados o potenciales para el lactante, distintos fabricantes de fórmulas lácteas han llevado a cabo la adición a éstas de nuevos componentes no nutritivos o de nutrientes semiesenciales. Las adiciones de nucleótidos y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga a las fórmulas lácteas han sido las más relevantes, y han sido aprobadas por diversos organismos internacionales. Se está estudiando si en un futuro no muy lejano podrían añadirse otros nutrientes a las fórmulas lácteas, como los gangliósidos, las poliaminas, la lactoferrina bovina y los triglicéridos con el ácido palmítico predominantemente esterificado en la posición sn-2 (posición  $\beta$ ). El objetivo de esta revisión es analizar las bases científicas para la adición de estos compuestos a las fórmulas lácteas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Nucleótidos, gangliósidos, poliaminas, lactoferrina bovina,  $\beta$ -palmitato, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, ácido docosahexaenoico, fórmula láctea

## Nucleótidos

Los nucleótidos son una serie de compuestos derivados de los anillos de la purina o de la pirimidina, que intervienen en muchos procesos biológicos y han sido propuestos como nutrientes condicionalmente esenciales en el lactante<sup>1,2</sup>. Los nucleótidos constituyen alrededor del 20% del nitrógeno no proteico de la leche humana, y se estima que el total de ribonucleótidos potencialmente disponibles en la leche de mujer es de unos 70 mg/L<sup>1</sup>.

## Abstract

*Title:* New additions in infant formulas for full-term infants (II): nucleotides, polyamines, bovine lactoferrin, gangliosides,  $\beta$ -palmitate, and long-chain polyunsaturated fatty acids

Human milk provides all necessary nutrients for growth of the term infant. Furthermore, in addition to universally recognized nutrients, human milk contains a number of nonnutritive components that are likely to play a role in supporting infant growth. In the last years, owing to their potential or proven benefits in infancy, new additions of nonnutritive components and semiesential nutrients to infant formulas have been implemented by a number of milk formula manufacturers. Nucleotides and long-chain polyunsaturated fatty acids are the most relevant recent additions to infants formulas, and these have been approved by a number of international agencies. Other nutrients, namely gangliosides, polyamines, bovine lactoferrin, and palmitic acid predominantly esterified in the sn-2 position ( $\beta$ -position) of the triglycerides, are under consideration to be added in the near future. The aim of this review is to analyze the scientific basis for the addition of these compounds to milk formulas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Nucleotides, gangliosides, polyamines, bovine lactoferrin,  $\beta$ -palmitate, long-chain polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid, infant formula

Aunque la leche de vaca contiene nucleótidos, su concentración es mucho menor que en la leche humana y, además, contiene una cantidad relativamente elevada de ácido orótico, nucleobase ausente en la leche materna<sup>1</sup>.

Está plenamente asumido que la adición de nucleótidos a las fórmulas lácteas en cantidad y calidad semejante a la de la leche humana tiene efectos beneficiosos sobre la salud del lactante, como la modulación del metabolismo de las lipoproteínas y de los ácidos grasos poliinsaturados, la proliferación y la diferencia-

ción de los enterocitos, la modificación de la microbiota intestinal y la estimulación y la modulación del sistema inmunitario, tanto en medios de cultivo celulares y en animales de experimentación<sup>3,4</sup> como en recién nacidos y lactantes.

Se ha demostrado, tanto en niños nacidos a término como en prematuros, que los nucleótidos de la dieta influyen en la composición de los ácidos grasos de las fracciones lipídicas del plasma<sup>5</sup> y de las membranas celulares<sup>6</sup>. Además, se comprobó que los lactantes alimentados con fórmulas suplementadas con nucleótidos presentaban unos niveles plasmáticos de cHDL semejantes a los de los lactantes alimentados al pecho<sup>7</sup>, y que dichas fórmulas inducían un aumento de la apoproteína A-IV y de la actividad de la enzima lecitín-colesterol-aciltransferasa<sup>7,8</sup>.

Respecto a la función inmunitaria<sup>9</sup>, se han descrito efectos de los nucleótidos de la dieta sobre las funciones siguientes: a) maduración, activación y proliferación de los linfocitos; b) estimulación de la función fagocítica de los macrófagos, y c) modulación de las respuestas de hipersensibilidad retardada, a injertos y tumores y a la infección, y modulación de la producción de inmunoglobulinas.

Al estudiar la respuesta a las vacunas de los lactantes nacidos a término alimentados con una fórmula suplementada con nucleótidos, se comprobó que presentaban una mayor producción de anticuerpos IgG específicos tras la vacunación frente a *H. influenzae* tipo b, difteria y poliovirus<sup>10,11</sup>. Por otro lado, en lactantes prematuros se observó que los niveles séricos de IgM e IgA durante los 3 primeros meses de vida eran mayores en los que tomaban una fórmula suplementada con nucleótidos que en los que tomaban una fórmula estándar<sup>12</sup>. Igualmente, se ha observado un incremento en la producción de IgG específica frente a  $\alpha$ -caseína y  $\beta$ -lactoglobulina<sup>13</sup> en los lactantes alimentados con fórmula suplementada.

Respecto a las enfermedades infecciosas, se ha descrito una reducción de la incidencia de diarrea aguda<sup>10,14</sup> en los lactantes sanos alimentados con fórmulas suplementadas con nucleótidos, así como en los lactantes con alto riesgo de padecer diarrea infecciosa debido a un bajo estatus socioeconómico<sup>15</sup>. Este efecto persistió durante el primer año de vida<sup>16</sup>. Sin embargo, los datos son contradictorios en lo referente a la duración y la intensidad de la diarrea, ya que se ha indicado tanto que las reducen<sup>14</sup> como que no ejercen ningún efecto terapéutico<sup>17</sup>.

Este efecto sobre la diarrea aguda infecciosa puede estar relacionado, en parte, con la influencia de los nucleótidos sobre la microbiota intestinal, si bien también ha existido controversia sobre esta influencia<sup>18,19</sup>. Recientemente, y utilizando técnicas genómicas, se ha comprobado que el consumo de una fórmula láctea suplementada con nucleótidos induce un mayor valor de la proporción *Bifidobacterium/Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella*, que no difiere del que presentan los alimentados al pecho<sup>20</sup>.

Finalmente, en una publicación reciente se ha referido que la suplementación de las fórmulas lácteas con nucleótidos inducía en los lactantes que las tomaban una mayor ganancia de peso y de perímetro craneal<sup>21</sup>.

Tomando en consideración todos los datos anteriormente referidos, junto con los estudios de metaanálisis<sup>22</sup> y revisiones de la bibliografía<sup>23,24</sup>, se puede establecer la hipótesis de que la suplementación con nucleótidos de las fórmulas lácteas puede tener importantes implicaciones para optimizar la dieta de los lactantes en los primeros meses de vida. De hecho, la legislación vigente (RD 867/2008) establece para las fórmulas lácteas un contenido máximo de nucleótidos de 3,3 mg/100 mL (5 mg/100 kcal).

## Gangliósidos

Los gangliósidos son esfingolípidos que contienen uno o más residuos de ácido siálico. Están presentes tanto en la leche humana como en la leche de vaca, pero el contenido y la distribución de los gangliósidos en ambos fluidos es diferente<sup>25,26</sup>.

El contenido y la distribución de los gangliósidos en la leche humana cambian durante la lactancia<sup>27</sup>, y estos cambios sugieren que los gangliósidos pueden participar en los procesos fisiológicos que tienen lugar en el desarrollo temprano del lactante<sup>28</sup>. Así, GD<sub>3</sub> es un gangliósido que se encuentra en concentraciones significativas en el calostro y en los tejidos en desarrollo, lo que viene a corroborar la anterior hipótesis.

Los gangliósidos representan aproximadamente el 10% del total de los lípidos del cerebro<sup>29</sup>, y su acreción en el cerebro en desarrollo es más elevada intraútero y el periodo posparto, fases donde se lleva a cabo la ramificación dendrítica y la formación de nuevas sinapsis. Se conoce que los gangliósidos intervienen en el crecimiento, la migración y la maduración del tejido nervioso, en la formación de sinapsis, en la mielinización y en los procesos de transmisión nerviosa y de proceso de formación de la memoria<sup>29,30</sup>. Se cree que los gangliósidos pueden actuar como sustratos en la formación de las capas nerviosas que generan las más altas funciones cognitivas en el cerebro<sup>31</sup>, si bien aún se sabe poco del papel que puedan ejercer los gangliósidos de los alimentos sobre el desarrollo de la función cognitiva.

Se ha demostrado que el cerebro de los lactantes alimentados con leche humana contiene una mayor cantidad de gangliósidos que el cerebro de los alimentados con fórmula láctea<sup>32</sup>, y que la leche humana contiene mayor cantidad de gangliósidos que las fórmulas lácteas<sup>26,29</sup>. De hecho, el ácido siálico, un componente esencial de los gangliósidos cerebrales y de las proteínas sialicadas, se encuentra en grandes cantidades en la leche humana, predominantemente como ácido N-acetilneuramínico<sup>33</sup>, mientras que es escaso en las fórmulas lácteas.

Recientemente, Gurnida et al.<sup>34</sup> han comunicado que los lactantes alimentados con fórmulas lácteas suplementadas con gangliósidos presentan a los 6 meses de vida un mejor desarrollo cognitivo que los alimentados con fórmula estándar, así como una mejor coordinación de manos y ojos, y un mayor rendimiento y coeficiente intelectual; los autores no encontraron diferencias respecto a un grupo control alimentado con leche humana.

GM<sub>1</sub>, un gangliósido presente en la leche humana, tiene la capacidad de unirse a las toxinas de *Escherichia coli* y *Vibrio*

*cholerae* e inhibir su acción<sup>35</sup>, por lo que puede contribuir a la protección del lactante frente a estas infecciones. En el estudio de Rueda et al.<sup>36</sup>, la adición de gangliósidos a una fórmula láctea en cantidades semejantes a la leche humana dio lugar a un descenso de *E. coli* y a un aumento de bifidobacterias en las heces de recién nacidos prematuros. Hasta la fecha, éste es el único estudio realizado en humanos, por lo que se precisan más estudios para confirmar el efecto de los gangliósidos sobre la microbiota intestinal.

Es posible que los gangliósidos puedan estar involucrados en la activación de las células T y en la diferenciación de distintas subpoblaciones linfocitarias<sup>35</sup>. Por tanto, la suplementación de las fórmulas lácteas con gangliósidos, especialmente con GD<sub>3</sub>, podría contribuir sustancialmente en el proceso de proliferación, activación y diferenciación de las células inmunes intestinales en el recién nacido<sup>35</sup>. Algunos estudios llevados a cabo en ratones al destete pusieron de manifiesto que los gangliósidos de la dieta estimulaban el desarrollo temprano de las células secretoras de citoquinas (Th<sub>1</sub> y Th<sub>2</sub>) en la lámina propia y en las placas de Peyer del intestino<sup>37</sup>, incrementaban el número de células intestinales productoras de IgA secretora<sup>38</sup> y aumentaban la concentración de IgA secretora en la luz intestinal<sup>39</sup>.

La adición de gangliósidos a las fórmulas lácteas puede ser un tema de investigación de gran interés, pero se precisa la realización de más estudios en lactantes para poder aconsejar su suplementación a las fórmulas lácteas.

## Poliaminas

Las poliaminas (putrescina, espermidina, espermina y agmatina) están presentes en todas las células del organismo. Proviene de la síntesis endógena, de su ingesta con los alimentos y de su producción en el intestino como compuestos derivados del metabolismo bacteriano<sup>40</sup>.

Las poliaminas desempeñan un papel importante<sup>40,41</sup> en los procesos de crecimiento, desarrollo, diferenciación y apoptosis celulares, en la maduración y mantenimiento del tracto gastrointestinal, en la estimulación del sistema inmunitario, en la modulación de la actividad de diferentes enzimas, en la carcinogénesis y el crecimiento de tumores, y como antioxidantes naturales.

La leche humana contiene cantidades importantes de poliaminas, principalmente espermina y espermidina, aunque la concentración puede variar en función del origen étnico, la dieta, la edad materna y el estadio de lactación<sup>42</sup>. El contenido de las poliaminas en la leche humana cambia durante la lactancia: los valores de putrescina varían poco, mientras que la concentración de espermina y espermidina puede llegar a ser 10 veces superior a la inicial<sup>42,43</sup>. Las altas concentraciones detectadas en la leche humana durante la primera semana de lactación sugieren que las poliaminas pueden ejercer un efecto beneficioso sobre el recién nacido.

Las fórmulas lácteas no contienen cantidades apreciables de poliaminas<sup>42,43</sup>, por lo que los lactantes alimentados con lactan-

cia artificial no se beneficiarían de los potenciales efectos que estos compuestos puedan tener para un organismo en desarrollo, especialmente sobre el intestino. La suplementación de las fórmulas lácteas con poliaminas podría mejorar la maduración intestinal y prevenir la alergia a alimentos, al decrecer la permeabilidad intestinal<sup>40,44</sup>. En recién nacidos prematuros se comprobó que la permeabilidad intestinal a macromoléculas era menor cuando se les alimentaba con una fórmula láctea suplementada con poliaminas<sup>45</sup>, y no difería de la que presentaban los alimentados con leche materna.

La posible influencia de las poliaminas sobre la microbiota intestinal se ha demostrado en un estudio llevado a cabo en ratones<sup>46</sup>: se observaron concentraciones más elevadas de *Bifidobacterium*, *Akkermansia-like*, *Lactobacillus* y *Enterococcus*. No se han realizado estudios en humanos.

Aunque la suplementación de las fórmulas lácteas con poliaminas podría ser beneficiosa para el lactante, no se conoce qué cantidad y en qué proporciones deberían adicionarse a las fórmulas lácteas.

## Lactoferrina

La lactoferrina se encuentra en la leche humana en cantidades muy superiores a la leche de vaca<sup>47</sup> (1-2 g/L frente a 20-200 mg/L) y, por tanto, también se encuentra en cantidades muy escasas en las fórmulas lácteas. Algunos estudios experimentales han puesto de manifiesto que la lactoferrina favorece el crecimiento, tiene actividad antibacteriana, antiviral, antioxidante y de inmunomodulación, y posee la capacidad de fijar hierro y otros iones metálicos<sup>48,49</sup>.

La lactoferrina humana y la bovina son moléculas similares, aunque no idénticas; ambas resisten la digestión gástrica y pueden ser detectadas en las heces<sup>50,51</sup>. Hasta ahora, se han realizado pocos estudios en lactantes alimentados con una fórmula láctea suplementada con lactoferrina bovina. King et al.<sup>49</sup> realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo, y observaron que los lactantes que tomaron la fórmula suplementada presentaban a los 6 meses de vida una mayor ganancia ponderal, y a los 9 meses de edad un menor número de afecciones del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis, bronquitis, broncoespasmo) y valores más altos de hematocrito.

En estudios previos ya se había descrito una mayor ganancia de peso en recién nacidos a término sanos<sup>52</sup> y una mejoría en el metabolismo del hierro<sup>53,54</sup>, si bien este dato no siempre fue observado<sup>52</sup>. No existen datos en la bibliografía sobre la lactoferrina bovina y las afecciones de las vías respiratorias bajas en lactantes, aunque sí se ha descrito un descenso en la incidencia de sepsis en recién nacidos prematuros de muy bajo peso<sup>55</sup>.

Actualmente no se dispone de datos suficientes que permitan recomendar la suplementación de las fórmulas lácteas con lactoferrina bovina. Se precisan más estudios que confirmen los potenciales beneficios del enriquecimiento de las fórmulas lácteas con dicha proteína.

## Triglicéridos con ácido palmítico en posición sn-2

El ácido palmítico es un componente importante de la leche humana, y en ella se encuentra en los triglicéridos en una alta proporción (60-70%) en la posición sn-2<sup>56,57</sup>; las posiciones sn-1 y sn-3 están ocupadas habitualmente por ácidos grasos insaturados o ácidos grasos de cadena media. Generalmente, las fórmulas lácteas contienen grandes cantidades de ácido palmítico en la posición sn-1 y sn-3 de los triglicéridos, lo que puede ser crucial para la digestión de la grasa y para la absorción de los ácidos grasos y del calcio<sup>56-58</sup>.

El predominio del ácido palmítico en las posiciones sn-1 y sn-3 de los triglicéridos en las fórmulas lácteas se debe a que se adiciona aceite de palma en el que, como en muchos aceites vegetales, el ácido palmítico se encuentra esterificado en las posiciones sn-1 y sn-3<sup>59</sup>. Sin embargo, en el mercado también existen fórmulas lácteas con grasa proveniente de la leche de vaca, que presenta un 45% del ácido palmítico esterificado en la posición sn-2<sup>60</sup>.

Los triglicéridos con el ácido palmítico en posiciones sn-1 y sn-3, al ser hidrolizados, generan ácido palmítico libre que tiende a unirse a cationes divalentes, como el calcio, formando jabones que son los responsables de la baja absorción del calcio y de las grasas, así como del endurecimiento de las heces<sup>58,61</sup>. Diversos estudios han demostrado que los lactantes alimentados con fórmula láctea en la que los triglicéridos contenían una alta proporción de ácido palmítico en posición sn-2 presentaban un mejor balance energético al favorecerse la absorción de grasa<sup>62-64</sup>, así como una mejor absorción de calcio debido al descenso en la formación de jabones<sup>62-65</sup>, lo que se refleja en una mejor mineralización ósea<sup>63,64</sup>. Un estudio reciente ha analizado la composición grasa de distintas fórmulas lácteas<sup>60</sup> y se ha observado que las que contienen grasa láctea presentan un alto porcentaje de triglicéridos con el ácido palmítico en posición sn-2 (44,5-49,5%).

Es posible que una mezcla de aceites vegetales con grasa láctea<sup>60</sup> o triglicéridos sintéticos con un mayor contenido de ácido palmítico en posición sn-2<sup>65</sup>, o una mezcla de aceites vegetales con ácido palmítico estructurado<sup>64</sup> que contiene un 43% de dicho ácido en posición sn-2, pueda ser una buena opción para la composición grasa de las fórmulas lácteas. Se requieren más estudios en este sentido.

## Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

Los ácidos grasos linoleico (serie n-6) y  $\alpha$ -linoleico (serie n-3) se consideran esenciales porque no se pueden sintetizar endógenamente y, a partir de ellos, se sintetizan ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL), como el ácido araquidónico (ARA) de la serie n-6 y los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) de la serie n-3. Estos ácidos grasos se han relacionado con la modulación de la respuesta

inmunitaria y, sobre todo, con el desarrollo y la maduración del sistema nervioso central (SNC).

Existen datos que relacionan la respuesta inmunitaria e inflamatoria con el balance n-6/n-3, y un aumento de dicha relación se considera proinflamatoria<sup>66</sup>. Se ha asociado el consumo de fórmulas lácteas enriquecidas con ARA y DHA a una menor incidencia de bronquiolitis e infecciones respiratorias de las vías altas, broncoespasmo y alergia<sup>67,68</sup>. Pero el estudio que suscita más interés últimamente son las posibles acciones de la suplementación de las fórmulas lácteas con AGPI-CL sobre el desarrollo del SNC.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la lactancia materna se asocia a un mejor resultado conductual, cognitivo y neurológico con respecto al lactante que se alimenta con fórmula láctea<sup>69</sup>, pero no está claro cuáles son los componentes de la leche humana que puedan explicar estas diferencias en el desarrollo. Se pensó que estos compuestos podrían ser los AGPI-CL, ya que están entre los ácidos grasos más importantes que se incorporan al cerebro, en particular a las membranas sinápticas, durante la vida fetal y posnatal<sup>70</sup>. Durante el último trimestre de la gestación, el ARA excede al DHA en el cerebro, pero esta relación se invierte gradualmente<sup>69</sup>, de forma que el DHA es el principal AGPI-CL en el cerebro del adulto.

El recién nacido es capaz de sintetizar ARA y DHA a partir de sus precursores, pero se cree que el sistema enzimático implicado no es capaz de sintetizarlos en cantidad suficiente para cubrir los altos requerimientos<sup>71</sup>. Sin embargo, existe controversia sobre si la más baja acreción de DHA en el cerebro de los lactantes nacidos a término altera el funcionamiento neurofisiológico.

Uauy y Dangour<sup>72</sup> encontraron resultados contradictorios al analizar los estudios realizados sobre el efecto de la suplementación de las fórmulas lácteas con AGPI-CL sobre el desarrollo. En algunos estudios se había encontrado un efecto positivo sobre la agudeza visual en los lactantes que tomaban fórmulas lácteas suplementadas con AGPI-CL y se sugería que era necesaria dicha suplementación durante los primeros 12 meses de vida, pero este efecto sobre la visión no se confirmó a largo plazo.

Un metaanálisis reciente<sup>73</sup> ha descrito una mejora de la agudeza visual hasta los 12 meses de edad si se utilizaban para su valoración los potenciales evocados visuales, pero sólo hasta los 2 meses de edad si se utilizaba un método conductual. Se ha sugerido que el efecto de la suplementación de las fórmulas lácteas con AGPI-CL en el recién nacido a término sobre el desarrollo visual puede depender de la dosis de DHA: una dosis del 0,3% de DHA puede ser suficiente para obtener el efecto sobre la función visual<sup>74,75</sup>. Sin embargo, una revisión Cochrane<sup>76</sup> de 15 estudios no encontró ningún efecto sobre la agudeza visual.

Otro aspecto muy analizado es el posible efecto sobre el desarrollo cognitivo. Unos altos niveles de ingesta de pescado o una mejor relación de ARA/DHA en la alimentación durante la gestación se han relacionado con un mejor neurodesarrollo en los lactantes nacidos a término<sup>72</sup> a las edades de 4 y 8 años.

Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar dicho efecto, ni a corto ni a largo plazo<sup>77,78</sup>.

En la bibliografía también se recogen resultados contradictorios en los estudios que utilizan fórmulas lácteas enriquecidas con DHA<sup>72</sup>. Drover et al.<sup>79</sup> concluyeron que el consumo de fórmulas lácteas suplementadas con DHA en una concentración del 0,32% mejoraba la función cognitiva a los 18 meses de edad, y unas concentraciones mayores no conferirían beneficios adicionales. Sin embargo, en la revisión Cochrane de Simmer et al.<sup>76</sup> se concluyó que la suplementación de las fórmulas lácteas con AGPI-CL para los nacidos a término no demostraba un efecto beneficioso sobre el neurodesarrollo, aunque teniendo en cuenta la edad, hasta los 4 meses había evidencias de que si los lactantes tomaban fórmulas suplementadas con un 0,3% o superior de DHA tenían un mejor desarrollo, pero no a más largo plazo, resultado que concuerda con el de otros estudios<sup>75,77</sup>. No obstante, en un estudio reciente<sup>80</sup> no se han podido comprobar dichos efectos beneficiosos ni a los 4 ni a los 12 meses de edad.

Beyerlein et al.<sup>81</sup> analizaron los resultados de cuatro importantes estudios clínicos y no pudieron encontrar ningún efecto significativo sobre el neurodesarrollo y la agudeza visual en niños alimentados con fórmulas lácteas suplementadas. Y aunque Birch et al.<sup>82</sup> describieron un beneficio sobre los índices de desarrollo mental a la edad de 4 años, recientemente Qawasmi et al.<sup>83</sup> han publicado un metaanálisis en el que tampoco encuentran ningún efecto significativo de la suplementación de las fórmulas con AGPI-CL sobre el desarrollo cognitivo en el lactante. El estudio holandés<sup>84</sup> tampoco ha constatado ningún efecto beneficioso significativo a la edad de 9 años.

Campoy et al.<sup>85</sup> administraron 500 mg de DHA y 150 mg de EPA a mujeres embarazadas a partir de las 20 semanas de gestación, y a sus hijos se les continuó administrando una fórmula suplementada con un 0,5% de DHA y un 0,4% de ARA durante 6 meses. En este estudio, los autores no encontraron diferencias en el neurodesarrollo de estos niños a los 6,5 años de edad respecto a los niños que no recibieron suplementos.

No se han observado efectos beneficiosos de la ingesta de DHA sobre el desarrollo del lenguaje<sup>86</sup> ni sobre la atención<sup>87</sup>. El coeficiente intelectual a la edad de 6 años no fue diferente entre los niños que tomaron fórmulas suplementadas o sin suplementar con DHA, pero los que tomaron el suplemento mostraron más rapidez para procesar la información<sup>88</sup>.

En conclusión, las evidencias de los estudios aleatorizados no demuestran un beneficio claro y consistente de los AGPI-CL en los lactantes nacidos a término sobre el crecimiento, el neurodesarrollo y la agudeza visual, por lo que se estima que la suplementación de las fórmulas lácteas para recién nacidos a término con AGPI-CL no puede recomendarse. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios, por lo que es necesario realizar más trabajos de investigación en este campo para determinar si realmente la suplementación de las fórmulas con AGPI-CL ejercen beneficios a largo plazo.

Actualmente, se recomienda que las fórmulas lácteas contengan una cantidad de AGPI-CL comparable a la de la leche humana<sup>72,89</sup>. Los lactantes de 0-6 meses de edad deben alimentarse con una fórmula láctea que al menos contenga un 0,2-0,5% del total de ácidos grasos como DHA. La ingesta de ARA debe ser semejante a la de DHA, y la ingesta de EPA no será superior a la de DHA. La ingesta de EPA más DHA no debe superar el 1,5% del total de la energía. No se han especificado cantidades de ingesta para los niños mayores de 6 meses. ■

## Bibliografía

1. Gil Hernández A, Sánchez Pozo A. Metabolismo de los nucleótidos. En: Gil Hernández A, dir. Tratado de nutrición. Tomo I: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 2.ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2010; 379-404.
2. Yu VYH. Scientific rationale and benefits on nucleotide supplementation of infant formula. *J Pediatr Child Health*. 2002; 38: 543-549.
3. Sánchez-Pozo A, Rueda R, Fontana L, Gil A. Dietary nucleotides and cell growth. *Trends Comparative Biochem Physiol*. 1998; 5: 99-111.
4. Sánchez-Pozo A, Gil A. Nucleotides as semiesential nutritional components. *Br J Nutr*. 2002; 87 Supl 1: 135-137.
5. Sánchez-Pozo A, Morillas J, Moltó L, Robles R, Gil A. Dietary nucleotides influence lipoprotein metabolism in newborn infants. *Pediatr Res*. 1994; 35: 112-116.
6. De Lucchi C, Pita ML, Faus MJ, Molina JA, Uauy R, Gil A. Effects of dietary nucleotides on the fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6: 568-574.
7. Gil A, Uauy R, eds. Nutritional and biological significance of dietary nucleotides and nucleic acids. Barcelona: Limpergraf-Abbott Laboratories, 1996.
8. Sánchez-Pozo A, Ramírez M, Gil A, Maldonado J, Rosseneu M. Dietary nucleotides enhance plasma lecithin-cholesterol acyl transferase and apolipoprotein A-IV in preterm newborn infants. *Pediatr Res*. 1995; 37: 328-333.
9. Rueda Cabrera R, Gil Hernández M. Nutrición e inmunidad. En: Gil Hernández A, dir. Tratado de nutrición. Tomo I: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 2.ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2010; 895-924.
10. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics*. 1998; 101: 242-249.
11. Schaller JP, Kuchan MJ, Thomas DL, Cordle CT, Winship TR, Buck RH, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status (I): Humoral responses. *Pediatr Res*. 2004; 56: 883-890.
12. Navarro J, Maldonado J, Narbona E, Ruiz-Bravo A, García-Salmorón JL, Molina JA, et al. Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulins and lymphocyte subsets of preterm infants. *Biofactors*. 1999; 10: 67-76.
13. Martínez-Augustin O, Boza JJ, Del Pino JI, Lucena J, Martínez-Valverde A, Gil A. Dietary nucleotides might influence the humoral immune response against cow's milk proteins in preterm neonates. *Biol Neonate*. 1997; 71: 215-223.
14. Lama More RG, Gil-Alberdi González B. Efecto de la suplementación dietética con nucleótidos sobre la diarrea en el lactante sano. *An Esp Pediatr*. 1998; 48: 371-375.

15. Brunser O, Espinoza J, Araya M, Cruchet S, Gil A. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 188-191.
16. Yau KI, Huang CB, Chen W, Chen SJ, Chou YH, Huang FT, et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 37-43.
17. Neri-Almeida D, Peixoto de Mattos A, Medrado Ribeiro TC, De Almeida Mendes PS, Santos Valois S, Costa Ribeiro H. Lack of effect of nucleotide-supplemented infant formula on the management of acute diarrhea in infants. *Nutr Res.* 2009; 29: 244-247.
18. Gil A, Corral E, Martínez A, Molina JA. Effects of the addition of nucleotides to an adapted milk formula on the microbial pattern of faeces in at term newborn infants. *J Clin Nutr Gastroenterol.* 1986; 1: 127-132.
19. Balmer SE, Hanvey LS, Wharton BA. Diet and faecal flora in the newborn: nucleotides. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED.* 1994; 70: 137F-140F.
20. Shingal A, Macfarlane G, Macfarlane S, Lanigan J, Kennedy K, Elias-Jones A, et al. Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infants: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1.785-1.792.
21. Shingal A, Kennedy K, Lanigan J, Clough H, Jenkins W, Elias-Jones A, et al. Dietary nucleotides and early growth in formula-fed infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 126: e946-e953.
22. Gutiérrez-Castrellón P, Mora-Magaña I, Díaz-García L, Jiménez-Gutiérrez C, Ramírez-Mayans J, Solomon-Santibáñez GA. Immune response to nucleotide-supplemented infant formulae: systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2007; 98 Suppl 1: 64-67.
23. Schaller JP, Buck RH, Rueda R. Ribonucleotides: conditionally essential nutrients shown to enhance immune function and reduce diarrheal disease in infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12: 326-328.
24. Cilla A, Lacomba R, García-Llatas E, Alegría A. Prebióticos y nucleótidos en alimentación infantil; revisión de la evidencia. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 1.037-1.048.
25. Rueda R, Puente R, Hueso P, Maldonado J, Gil A. New data on content and distribution of gangliosides in human milk. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995; 376: 723-727.
26. Pan XL, Izumi T. Variation of the ganglioside compositions of human milk, cow's milk, and infant formulas. *Early Hum Dev.* 2000; 57: 25-31.
27. Rueda R, García-Salmerón JL, Maldonado J, Gil A. Changes during lactation in ganglioside distribution in human milk for mothers delivering preterm and term infants. *Biol Chem.* 1996; 377: 599-601.
28. Rueda R, Maldonado J, Narbona E, Gil A. Neonatal dietary gangliosides. *Early Hum Dev.* 1998; 53 Suppl: 135-147.
29. McJarrow P, Schnell N, Jumpsen J, Clandinin T. Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutr Rev.* 2009; 67: 451-463.
30. Rahmann H. Brain gangliosides and memory formation. *Behav Brain Res.* 1995; 66: 105-116.
31. Rösner H. Developmental expression and possible roles of gangliosides in brain development. *Prog Mol Subcell Biol.* 2003; 32: 49-73.
32. Wang B, McVeagh P, Petoez P, Brand-Miller J. Brain ganglioside and glycoprotein sialic acid in breast fed compared with formula fed infants. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 1.024-1.029.
33. Wang B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition. *Adv Nutr.* 2012; 3: 465S-472S.
34. Gurnida DA, Rowan AM, Idjradinata P, Muchtadi D, Sekerwana N. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early Hum Dev.* 2012; 88: 595-601.
35. Rueda R. The role of dietary gangliosides on immunity and the prevention of infection. *Br J Nutr.* 2007; 98 Suppl 1: 68-73.
36. Rueda R, Sabatel JL, Maldonado J, Molina-Font JA, Gil A. Addition of gangliosides to an adapted milk formula modifies the levels of fecal *Escherichia coli* in preterm newborn infants. *J Pediatr.* 1998; 133: 90-94.
37. Vázquez E, Gil A, Rueda R. Dietary gangliosides positively modulate the percentages of Th1 and Th2 lymphocyte subsets in small intestine of mice at weaning. *Biofactors.* 2001; 15: 1-9.
38. Vázquez E, Gil A, García-Olivares E, Rueda R. Dietary gangliosides increase the number of intestinal IgA-secreting cells in weanling mice. *Immunol Letters.* 1999; 69: 44-47.
39. Vázquez E, Gil A, Rueda R. Dietary gangliosides increase the number of intestinal IgA-secreting cells and the luminal content of secretory IgA in weanling mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31 Suppl 2: 133.
40. Larqué E, Sabater-Molina M, Zamora S. Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition.* 2007; 23: 87-95.
41. Kalac P. Recent advances in the research on biological roles of dietary polyamines in man. *J Appl Biomed.* 2009; 7: 65-74.
42. Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L, Collette E, Sokal EM. Polyamine profiles in human milk, infant artificial formulas, and semielemental diets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 44-49.
43. Romain N, Dandriofosse G, Jeusette F, Forget P. Polyamine concentration in rat milk and food, human-milk, and infant formulas. *Pediatr Res.* 1992; 32: 58-63.
44. Ruiz-Cano D, Pérez-Llomas F, Zamora S. Implicaciones de las poliaminas en la salud infantil. *Arch Argent Paediatr.* 2012; 110: 244-250.
45. Dandriofosse G, Peulen O, El Khefit N, Deloye P, Dandriofosse AC, Grandfils C. Are milk polyamines preventive agents against food allergy? *Proc Nutr Soc.* 2000; 59: 81-86.
46. Gómez-Gallego C, Collado MC, Il T, Jaakkola U-M, Bernal MJ, Periago MJ, et al. Infant formula supplemented with polyamines alters the intestinal microbiota in neonatal BALB/cOlaHsd mice. *J Nutr Biochem.* 2012; 23: 1.508-1.513.
47. Steijns JM, Van Hooijdonk AC. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. *Br J Nutr.* 2000; 84 Suppl 1: 11-17.
48. Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin: a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol.* 2003; 40: 395-405.
49. King JC, Cummings GE, Guo N, Trivedi L, Readmond BX, Keane V, et al. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 245-251.
50. Davidson LA, Lönnnerdal B. Persistence of human milk proteins in the breast-fed infant. *Acta Paediatr Scand.* 1987; 76: 733-740.
51. Troost FJ, Steijns J, Saris WH, Brummer MJ. Gastric digestion of bovine lactoferrin in vivo in adults. *J Nutr.* 2001; 131: 2.101-2.104.
52. Hernell O, Lönnnerdal B. Iron status of infants fed low-iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 858-864.
53. Chierici R, Sawatzki G, Taenusari L, Volpato S, Vigil V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin (II). Effects on serum iron, ferritin and zinc levels. *Acta Paediatr.* 1992; 81: 475-479.
54. Schulz-Leil G, Dörner K, Oldigs HD, Sievers E, Schaub J. Iron availability from an infant formula supplemented with bovine lactoferrin. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80: 155-158.
55. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pagni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA.* 2009; 302: 1.421-1.428.
56. Abrahamse E, Minekus M, Van Aken GA, Van de Heijning B, Knol J, Bartke N, et al. Development of the digestive system: experi-

- mental challenges and approaches of infant lipid digestion. *Food Dig.* 2012; 3: 63-77.
57. López-López A, López-Sabater MC, Campoy-Folgozo C, Rivero-Urgell M, Castellote-Bargallo AI. Fatty acid and sn-2 fatty acid composition in human milk from Granada (Spain) and in infant formulas. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 1.242-1.254.
  58. Koo WW, Hockman EM, Dow M. Palm olein in the fat blend of infant formulas: effect on the intestinal absorption of calcium and fat, and bone mineralization. *J Am Coll Nutr.* 2006; 25: 117-122.
  59. Straarup EM, Lauritzen L, Faerk J, Hoy Deceased CE, Michaelsen KF. The stereospecific triacylglycerol structures and fatty acid profiles of human milk and infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 293-299.
  60. González HF, Vicentin D, Giumelli O, Vazzano M, Tavella M. Perfil de triacilglicérols y porcentaje de ácido palmítico en la posición sn-2 en sustitutos de la leche materna. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110: 227-230.
  61. Innis SM. Dietary triacylglycerol structure and its role in infant nutrition. *Adv Nutr.* 2011; 2: 275-283.
  62. Carnielli VP, Luijendijk HA, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, et al. Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 553-560.
  63. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, Quinlan PT, Wells JC, et al. Double-blind, randomized trial of synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 920-927.
  64. Litmanovitz I, Davidson K, Eliakin A, Regrev RH, Dolfin T, Arnon S, et al. High beta-palmitate formula and bone strength in term infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92: 35-41.
  65. López-López A, Castellote-Bargallo AI, Campoy-Folgozo C, Rivero-Urgell M, Tormo-Carnicé R, Infante-Pina D, et al. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium, and magnesium content of at term newborn faeces. *Early Hum Dev.* 2001; 65 Suppl: 83-94.
  66. Neu J, Mihatsch WA, Zegarra J, Supapannachart S, Ding ZY, Murguía-Peniche T. Intestinal mucosal defense system (I). Consensus recommendations for immunonutrients. *J Pediatr.* 2013; 162: 56S-63S.
  67. Pastor N, Soler B, Mitmesser SH, Ferguson P, Lifschitz C. Infant fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life. *Clin Pediatr (Phila).* 2006; 45: 850-855.
  68. Birch EE, Khoury JC, Berth CL, Castañeda YS, Couch JM, Bean J, et al. The impact the early nutrition on incidence of allergy manifestations and common respiratory illness in children. *J Pediatr.* 2010; 156: 902-906.
  69. Hadders-Algra M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopmental outcome in full-term infants. *Nutrients.* 2010; 2: 790-784.
  70. Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res.* 2001; 40: 1-94.
  71. Guesnet P, Alessandri J-M. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS): implications for dietary recommendations. *Biochimie.* 2011; 93: 7-12.
  72. Uauy R, Dangour AD. Fat and fatty acid requirements and recommendation for infants of 0-2 years and children of 2-18 years. *Ann Nutr Metab.* 2009; 55: 76-96.
  73. Qavasmí A, Landeros-Weisenberger A, Lekman JF, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics.* 2013; 131: e262-e272.
  74. Uauy R, Hoffman DR, Mena P, Llanos A, Birch EE. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2003; 143 Suppl 4: 17-25.
  75. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, Fitzgerald-Gustafson KM, Fu VL, Drover JR, et al. The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 848-859.
  76. Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 12: CD000376 [doi: 10.1002/14651858.CD000376.pub3].
  77. Hadders-Algra M. Prenatal and early postnatal supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids: neurodevelopmental consideration. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 Suppl: 1.874-1879.
  78. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr.* 2012; 107 Suppl: 85-106.
  79. Drover JR, Hoffman DR, Castañeda YS, Morale SE, Garfield S, Wheaton DH, et al. Cognitive function in 18-month-old term infants of the DIAMOND study: a randomized, controlled clinical trial with multiple dietary levels of docosahexaenoic acid. *Early Hum Dev.* 2011; 87: 223-230.
  80. Kein SA, Daniels JL, Siega-Riz AM, Herning AH, Dole N, Scheidt PC. Breastfeeding and long-chain polyunsaturated fatty acid intake in the first 4 post-natal months and infant cognitive development: an observational study. *Maternal Child Nutr.* 2012; 8: 471-482.
  81. Beyerlein A, Hadders-Algra M, Kennedy K, Fewtrell M, Singhal A, Rosenfeld E, et al. Infant formula supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids has no effect on Bayley developmental scores at 18 months of age: IPD meta-analysis of 4 large clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 79-84.
  82. Birch EE, Garfield S, Castañeda Y, Hughbanks-Wheaton D, Uauy R. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 279-284.
  83. Qavasmí A, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Bloch MH. Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics.* 2012; 19: 1.141-1.149.
  84. De Jong C, Kikkert HK, Fidler V, Hadders-Algra M. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant formula on cognition and behaviour at 9 years of age. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54: 1.102-1.108.
  85. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Ramos R, Parrilla-Roure M, Csábi G, Beyer J, et al. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 Suppl: 1.880-1.888.
  86. Drover JR, Felius J, Hoffman DR, Castañeda YS, Garfield S, Wheaton DH, et al. A randomized trial of DHA intake during infancy: school readiness and receptive vocabulary at 2-3.5 years of age. *Early Hum Dev.* 2012; 88: 885-891.
  87. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Fitzgerald-Gustafson KM, Kepler A, Doty T. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy reduces heart rate and positively affects distribution of attention. *Pediatr Res.* 2011; 70: 406-410.
  88. Willatts P, Forsyth S, Agostini C, Casar P, Riva E, Boehm G. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98: 536S-542S.
  89. Koletzko B, Lien E, Agostini C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinatal Med.* 2008; 36: 5-14.

# Damira®

Especialistas en Alergias

Eficacia y Seguridad clínica  
frente a la Alergia a APLV



Las ÚNICAS papillas de cereales  
SIN ALÉRGENOS\*

**SIN**  
\*Proteínas  
de Leche

**SIN**  
\*Lactosa

**SIN**  
\*Huevo

**SIN**  
\*Soja



Las únicas analizadas  
lote a lote

Alto contenido  
en cereales (94%\*\*)

Delicioso  
sabor

\*\*Versus la marca más vendida (51%-66% cereales + maltodextrina)





# Comunicación científica (XI). Conocimientos básicos para elaborar un artículo científico (6): La ética de la publicación biomédica

J. González de Dios<sup>1</sup>, M. González-Muñoz<sup>2</sup>, A. Alonso-Arroyo<sup>3,4</sup>, R. Aleixandre-Benavent<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Pediatría. Universidad «Miguel Hernández». Alicante. <sup>2</sup>Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. <sup>3</sup>Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia. <sup>4</sup>IHMC López Piñero (CSIC-Universidad de Valencia). Unidad de Información e Investigación Social y Sanitaria-UISYS. Valencia

## Resumen

Además de metodológicamente correcta, la investigación biomédica tiene que ser éticamente buena, y para ello ha de cumplir con los requisitos exigidos por los cuatro principios de la bioética: no maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia. Partimos de la premisa de que «todo lo que no es correcto desde el punto de vista científico es éticamente inaceptable», aunque bien es cierto que «no todo lo correcto desde el punto de vista científico es aceptable desde el punto de vista ético».

Los principales aspectos éticos de las publicaciones científicas más relevantes tienen que ver con la autoría, la originalidad, el proceso de revisión por pares, el sesgo de publicación, las buenas prácticas clínicas en la investigación, la mala conducta científica y los conflictos de intereses.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Comunicación científica, ética, formación, información, medicina, pediatría, publicación científica

## Introducción

Además de metodológicamente correcta, la investigación biomédica tiene que ser éticamente buena, y para ello ha de cumplir con los requisitos exigidos por los cuatro principios de la bioética, que se clasifican en dos niveles, lo que facilita enormemente la toma de decisiones en cada caso particular: en un primer nivel se situarían los principios de no maleficencia y justicia, íntimamente ligados entre sí, y en un segundo nivel, los de autonomía y beneficencia (en los casos en que se produjera un conflicto entre ambos niveles, los del primero tendrían prioridad frente al segundo). Partimos de la premisa de que «todo lo que no es correcto desde el punto de vista científico es éticamente inaceptable», aunque bien es cierto que «no todo lo correcto desde el punto de vista científico es aceptable desde el punto de vista ético»<sup>1</sup>.

## Abstract

*Title:* Scientific communication (XI). Basic knowledge to develop a scientific paper (6): The ethics of biomedical publication

Besides methodologically correct, biomedical research must be ethically good, and it must meet the requirements of the four principles of bioethics: non-maleficence, justice, autonomy and beneficence. We start from the premise that “everything that is not correct from a scientific point of view is ethically unacceptable” although it is true that “not all the right things from a scientific point of view is acceptable from an ethical point of view”.

The main ethical aspects of the most important scientific publications concern authorship, originality, the peer review process, publication bias, good clinical practice in research, scientific misconduct and conflicts of interest.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Scientific communication, ethics, training, information, medicine, Pediatrics

Los aspectos técnicos y éticos de las publicaciones científicas tienen su punto de encuentro en los sucesivos informes del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Inicialmente fue conocido como Grupo Vancouver, por ser éste el primer lugar en el que un pequeño grupo de editores de revistas de medicina se reunieron en 1978 para establecer los requisitos básicos que debían cumplir los manuscritos que se presentaban a las revistas biomédicas. La mayoría de las revistas científicas que conocemos y utilizamos habitualmente en nuestra práctica clínica siguen las normas consensuadas por el ICMJE, de forma íntegra o con pequeñas variaciones<sup>2</sup>.

Reconocemos múltiples ediciones de los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a las revistas biomédicas (la última versión de 2013, disponible en: <http://www.icmje.org/>

## TABLA 1

**Aspectos éticos de interés en la publicación biomédica**

1. Aspectos éticos sobre la autoría
2. Aspectos éticos sobre la originalidad
3. Aspectos éticos sobre el proceso de revisión por pares (*peer-review*)
4. Aspectos éticos sobre el sesgo de publicación (*publication bias*)
5. Aspectos éticos sobre las buenas prácticas clínicas en la investigación
6. Aspectos éticos sobre la mala conducta científica
7. Aspectos éticos sobre los conflictos de intereses

icmje-recommendations.pdf). El ICMJE se reúne actualmente una vez al año. El grupo ha ido creciendo en sus más de 35 años de historia y, si bien en sus principios se centraba en unificar aspectos técnicos de la preparación de manuscritos, en las últimas ediciones aborda con más detenimiento los principios bioéticos que deben regir las publicaciones biomédicas<sup>3</sup>, que nos sirven de orientación para analizar los distintos aspectos de la ética en las publicaciones científicas.

## Aspectos éticos de las publicaciones científicas

La bioética aplicada a la publicación científica es un tema de interés especial desde hace décadas. Se ha escrito mucho al respecto, y se ha suscitado una reflexión y un debate profundos, que intentamos resumir en los distintos apartados señalados en la tabla 1 y comentados a continuación<sup>4</sup>:

### Autoría

El otorgamiento de autoría se debe basar en contribuciones sustanciales en cada uno de los siguientes puntos<sup>5,6</sup>: concepción y diseño del estudio u obtención de datos, análisis o interpretación; redacción del artículo o revisión crítica de partes importantes del contenido intelectual; aprobación final de la versión que ha de ser publicada. Las personas designadas como autor deben cumplir estos tres requisitos, y no sólo alguno de ellos. En resumen, un autor o coautor debe ser capaz de asumir públicamente la responsabilidad del contenido del artículo, poder señalar por qué y cómo se realizaron las observaciones y cómo se establecieron las conclusiones a partir de los resultados y, finalmente, ser capaz de defender las críticas a su trabajo.

Los autores de un artículo científico tienen unos deberes (o responsabilidades) y también unos derechos. Porque autoría significa autenticidad y autoridad, y la consideración de un investigador como autor conlleva todo lo anterior, en que la principal responsabilidad es la de asegurar al lector la exactitud, la validez y la veracidad de lo escrito, y el principal derecho consiste en el privilegio de ser citado como contribuyente y favorecedor del conocimiento y el progreso científico.

Un autor es responsable directo del manuscrito final y garantiza su contenido científico global, asumiendo unas claras obligaciones éticas<sup>7</sup>. Permutar autorías con otros profesionales («yo

te incluyo, tú me incluyes») es una costumbre malsana, bien conocida para inflar el mérito curricular (ante el dicho de «publicar o desaparecer», más conocido en ámbitos académicos), y ante la cual se han intentado establecer soluciones: especificar cuál ha sido la participación de cada autor en el proceso de investigación y/o redacción del manuscrito, limitar el número de autores según el tipo de documento científico, dar un peso específico según el orden de autoría, etc. En el caso de estudios multicéntricos y de autoría corporativa, este apartado es especialmente complicado.

Se debe considerar que las personas mencionadas en la sección de «Agradecimientos» no cumplen ningún criterio de autoría, aunque su participación haya ayudado mucho al buen fin del proyecto.

### Originalidad

Implica que no haya simultaneidad, es decir, que no se haya mandado el mismo manuscrito para que sea evaluado por varias revistas a la vez. El envío simultáneo es ilícito, aunque las revistas sean de ámbitos diferentes o se publiquen en países distintos y en otros idiomas. Esta forma sutil de envío sincrónico es la antesala de la publicación redundante. Sin embargo, no hay ninguna objeción a que la información enviada para publicar ya haya sido enviada y rechazada por otras revistas, difundida en forma de comunicación oral o póster en un congreso médico, o publicada en forma de resumen<sup>6</sup>.

### Proceso de revisión por pares («peer-review»)

La valoración crítica y no sesgada por expertos independientes es parte esencial del proceso científico y un aval de las revistas científicas, si bien está lejos todavía de ser un método objetivo, fiable y reproducible, y aún está potencialmente sometido a múltiples sesgos<sup>8</sup>. La investigación empírica sobre la efectividad de dicho método es una constante, y una buena parte de este esfuerzo se presenta en el International Congress of Peer-Review que, desde 1989, se celebra cada 4 años.

Los revisores tienen la obligación de evitar que los problemas de rivalidad profesional o personal afecten al proceso de revisión del manuscrito y a la decisión final sobre éste. Adicionalmente, tienen la obligación de no causar un retraso injustificado en la revisión del artículo, que puede tener importantes consecuencias para los autores en un mundo científico extremadamente competitivo.

Aun así, continúan las voces discordantes sobre la dudosa relación entre revisión por pares y calidad científica, y se buscan alternativas al proceso actual. Es interesante reflejar la experiencia del *British Medical Journal* (y algunas otras revistas) que muestran en abierto el historial de los informes de los revisores y el proceso de prepublicación llevado a cabo, lo que da una mayor transparencia y fiabilidad al proceso, incluso indicando los nombres de los revisores y los comentarios vertidos.

Después del proceso de revisión por expertos, la responsabilidad de la decisión final sobre el artículo evaluado es exclusiva del director de la revista: en su papel de mediadores entre la producción y la publicación, los directores deben regirse con libertad editorial y un estricto código ético<sup>9</sup>.

### **Sesgo de publicación («publication bias»)**

El sesgo de publicación es la tendencia de los investigadores, revisores y directores de revistas a proponer o aceptar la publicación de manuscritos en función de la dirección o de la intensidad de los resultados del estudio, de forma que los estudios con resultados positivos (estadísticamente significativos) se publican más que los estudios con resultados negativos (no estadísticamente significativos). Pero también hay otros factores de riesgo potencial, fundamentalmente la calidad del estudio, el tamaño muestral y la fuente de financiación de la investigación<sup>10</sup>.

Se han propuesto diversas estrategias para disminuir el sesgo de publicación. Por ejemplo, realizar un especial esfuerzo en publicar todos los estudios de calidad, independientemente del resultado (positivo o negativo), o evitar los conflictos de intereses de los revisores con los autores, en cuyo caso el director tendrá un papel de mediador y árbitro. Una de las medidas más eficaces es la elaboración de un registro de todos los proyectos de ensayos clínicos (EC) para reducir en lo posible su subnotificación. La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establece que los EC autorizados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) formen parte de un registro nacional de EC público y libre. De acuerdo con este mandato, la AEMPS ha desarrollado y puesto en marcha el Registro Español de Estudios Clínicos (REec), disponible en la siguiente dirección de internet: <https://reec.aemps.es>. La falta de espacio en las revistas no debe seguir siendo un argumento de los directores de revistas biomédicas para dar por buena la falta de publicación de los estudios: se debe aprovechar el potencial de la edición electrónica, de forma que se puede publicar en soporte convencional (papel) un resumen estructurado, dejando para la edición electrónica el informe completo. Finalmente, el sesgo de publicación conlleva dos problemas en el entorno de la pediatría basada en la evidencia, sobre todo en la elaboración de una revisión sistemática y/ o metaanálisis: los análisis publicados que se basan exclusivamente en pacientes pueden conducir a conclusiones erróneas; asimismo, se reduce el poder de detectar posibles efectos terapéuticos moderados, pero clínicamente relevantes.

### **Buenas prácticas clínicas en la investigación**

Cabe destacar aquí los aspectos de privacidad y confidencialidad de los pacientes, autores y revisores, el requerimiento del consentimiento informado y la utilización de la Declaración de Helsinki. La práctica clínica ya no puede considerarse buena sólo por la categoría de quien la lleva a cabo, sino por la corrección técnica de lo que se aplica y de la ética con que se realiza. Todo lo anterior sirve para definir lo que hoy debe entenderse por *lex artis*, o buenas prácticas clínicas, utilizada principalmente para el EC, pero entendida en sentido amplio para el conjunto de la investigación biomédica (en personas y animales)<sup>11,12</sup>.

El respeto a las personas implica considerar a los sujetos como seres autónomos (capaces de decidir por sí mismos) y,

por tanto, es preciso que antes de ser incluidos en una investigación se obtenga su consentimiento. El consentimiento informado es el procedimiento formal para poder aplicar el principio de autonomía y debe reunir, al menos, tres elementos: voluntariedad, información y comprensión. Cabe hacer varias consideraciones bioéticas sobre este aspecto:

- La voluntariedad implica que los sujetos tienen que poder decidir libremente si quieren o no participar en un proyecto de investigación, por lo cual se debe eliminar cualquier tipo de presión externa o influencia indebida en ninguno de sus grados en la relación médico-paciente (persuasión, manipulación y coerción).
- La información mínima necesaria debe proporcionarse al sujeto de forma clara y sin prisas, y adaptada a su nivel de entendimiento.
- Para llegar a saber cuál y cuánta es la información mínima, se pueden adoptar dos posturas: el «criterio del médico razonable» o el «criterio de la persona razonable».
- En el caso de que los sujetos de la investigación no sean autónomos o competentes (y aquí se incluye a los niños), se deberá solicitar el consentimiento por sustitución a sus representantes legales<sup>13</sup>.

### **Mala conducta científica**

A primera vista, parece que son los autores los principales responsables de la mala conducta, pero también hay que tener en cuenta a los directores de las revistas (*editors*), los revisores y las propias empresas editoras (*publishers*), todos con un alto grado de responsabilidad en este fenómeno.

Las principales causas de mala conducta en las publicaciones científicas (tabla 2) son las siguientes<sup>14</sup>:

- Envío de datos fraudulentos. Aunque es prácticamente imposible saber cuántos datos fraudulentos se publican, lo cierto es que su publicación es intrínsecamente deshonesto, pues distorsiona las bases del conocimiento científico, induce la puesta en marcha de proyectos basados en hipótesis erróneas y, sobre todo, puede inducir a un daño en el paciente.
- Envío de datos incompletos o analizados de manera inadecuada. Este problema se ha minimizado con dos iniciativas: a) por la existencia de bases de datos de registro de ensayos clínicos (en las que pueden revisarse también los resultados de los no publicados para su inclusión en potenciales revisiones sistemáticas o metaanálisis), y b) por la existencia de numerosas listas de comprobación de distintos tipos de artículos (entre otros, CONSORT para ensayos clínicos, PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis, STROBE para estudios observacionales, etc.).
- Violación de la confidencialidad, tanto de los pacientes como de los resultados. Todos los pacientes tienen derecho a la confidencialidad y a la privacidad. Ningún dato relacionado con los pacientes se puede utilizar sin su consentimiento específico, e incluso en estos casos la identidad de los pacientes se debe salvaguardar. Es obligación de los autores y de los editores asegurar que se ha obtenido el adecuado consentimiento de los pacientes.

**TABLA 2****Principales causas de mala conducta en la publicación biomédica\***

1. Envío de datos fraudulentos
2. Envío de datos incompletos o analizados de manera inadecuada
3. Violación de la confidencialidad de las personas/pacientes
4. Publicaciones solapadas
5. Plagio

\*Modificada de Pascual y Martínez Martínez<sup>14</sup>.

También los editores y revisores están obligados a mantener la confidencialidad de los manuscritos recibidos hasta su publicación. No están autorizados a permitir su lectura por terceras personas, a comentar o presentar los datos recogidos o a utilizarlos en sus propias investigaciones. Además, la elección de los revisores para el proceso de *peer-review* debe evitar potenciales conflictos de interés. De hecho, muchas revistas solicitan explícitamente a los autores indicaciones sobre otros investigadores que pudieran revisar su artículo y también sobre investigadores que no debieran revisar su trabajo.

- Publicaciones solapadas. Son especialmente interesantes las consideraciones de los requisitos del ICMJE sobre las publicaciones solapadas (envíos duplicados, publicación redundante, publicación secundaria aceptable y manuscritos concurrentes)<sup>15,16</sup>. Ya en 1969 se proclamó la regla de Ingelfinger, por la que un manuscrito sólo podía considerarse para su publicación si su contenido no había sido publicado previamente. Sobre los criterios de originalidad y publicación redundante, es bien sabido que los editores de las revistas biomédicas, con el ánimo de ofrecer primicias a sus lectores, únicamente consideran documentos originales e insisten en que los artículos les sean remitidos en exclusiva, de modo que el envío simultáneo a distintas revistas, el fraccionamiento intencionado de datos de un mismo estudio (*salami papers* o *minimally publishable units*) o la publicación de una parte sustancial de un mismo estudio más de una vez, sin automención de artículos previos, infringe el comportamiento ético de los autores, toda vez que ello casi siempre sucede deliberadamente y casi nunca por ignorancia. La publicación redundante o duplicada es la publicación de un artículo que coincide o se solapa sustancialmente con otro ya publicado o publicado de forma simultánea (en papel o en medios electrónicos), y en la que característicamente figuran varios autores en ambas publicaciones, el tema y la hipótesis son los mismos, la población de estudio es igual o muy similar, los datos se han recogido durante el mismo periodo, la metodología es típicamente idéntica, algunas tablas o figuras pueden coincidir y los resultados, y sobre todo su interpretación, varían muy poco.

La publicación duplicada puede ser «abierta» (plenamente justificada en situaciones especiales, como la publicación secundaria aceptable, tal como se especifica en la tabla 3, u «oculta» (totalmente inaceptable y considerada como fraude, como se especifica en la tabla 4, confeccionada a través del estudio de Von Elm et al.<sup>17</sup>). En la tabla 5 se resumen los principales problemas causados por la publicación duplicada.

**TABLA 3****Requisitos de publicación duplicada aceptable: publicación secundaria**

1. Aprobación por los editores de las dos revistas: la publicación primaria y la secundaria
2. Respeto a la prioridad de la publicación primaria (mínimo de 1 semana)
3. Audiencia diferente de la publicación primaria
4. Reproducción fidedigna de la versión primaria
5. Referencia fidedigna destacada de la publicación primaria
6. Permisos para la publicación secundaria libre de cargos

**TABLA 4****Tipos de artículos duplicados\***

- Tipo 1: misma muestra, idénticos resultados
- 
- Tipo 1A: simple copia, reproducción más o menos maquillada
- 
- Tipo 1B: diversos artículos originales unidos para originar otro artículo (generalmente en suplementos patrocinados)
- 
- Tipo 2: misma muestra, pero diferentes resultados: fragmentación de la información científica (*salami papers*)
- 
- Tipo 3: diferentes muestras, con idénticos resultados
- 
- Tipo 3A: muestra mayor, artículo definitivo tras un artículo preliminar
- 
- Tipo 3B: muestra menor, desagregación de datos (generalmente de estudios multicéntricos)
- 
- Tipo 4: diferentes muestras, diferentes resultados. Es muy difícil de demostrar la duplicidad en estos casos; la confirmación de la duplicidad sólo es demostrable por los autores

\*Modificada de Von Elm et al.<sup>17</sup>.

- Plagio, que se define como el uso de ideas o de palabras de otros autores sin tener atribuciones para ello<sup>18</sup>. Siempre que un autor haga uso de los resultados de otros, debe hacerlo constar de manera explícita, referenciando el artículo original. Con la llegada de internet se ha desarrollado la cultura del «cortar y pegar» y, aunque es una conducta habitual, se debería evitar y considerar el mismo principio de citación de la fuente.

¿Qué hacer frente al fraude científico?<sup>19,20</sup>. Si son los lectores quienes detectan casos de publicaciones duplicadas, conviene que escriban una carta al editor advirtiendo del fraude, aunque es posible resolver el problema cuando son los expertos quienes advierten la cuestión durante el proceso del *peer review*. Algunas de las acciones posibles de revisores, editores y lectores son: notificar la cuestión a los autores; notificar la cuestión a la(s) otra(s) revista(s) implicada(s) en el asunto; publicar una nota de publicación redundante para información de los lectores; imponer restricciones para el envío de futuros trabajos; informar a las instituciones donde trabajan los autores; informar a los organismos o entidades financiadoras de la investigación, o informar a los servicios bibliográficos.

La mala conducta científica tiene una gran importancia pública, pues perjudica la reputación de la investigación científica, erosiona la confianza en la ciencia y socava el apoyo recibido por

## TABLA 5

## Problemas causados por la publicación duplicada\*

1. Consumo de recursos editoriales
2. Tiempo empleado en su valoración: revisores y editores
3. Espacio limitado de páginas publicadas
4. Impide la publicación de otros artículos
5. Publicación de notas de «artículo duplicado» o de retractación
6. Engaño a los lectores
7. Tiempo de lectura limitado
8. Fenómeno del *dejà vu*
9. Ética científica
10. Compromiso firmado de que el artículo no ha sido publicado previamente
11. Aspectos derivados del *copyright*
12. Alteración cualitativa de la evidencia científica
13. Información repetida: percepción de mayor evidencia científica
14. Alteración cuantitativa de la evidencia científica
15. Problemas de análisis de los metaanálisis
16. Promoción académica fraudulenta en detrimento de otros investigadores

\*Modificada de Alfonso et al.<sup>15</sup>.

ésta. Evidentemente, la línea fronteriza entre lo conveniente y éticamente correcto y lo incorrecto puede ser muy tenue, y está sujeta a todo tipo de sesgos e interpretaciones subjetivas.

La amplia gama de conductas fraudulentas también incluye situaciones extremas de publicación de datos falsos, estudios inventados y plagio literal. Uno de los principales motivos de fraude intelectual en el ámbito de las publicaciones científicas es la copia parcial o total de ideas, contenido textual o gráfico. Este concepto de copia se conoce con el nombre de plagio. El actual uso masivo de las publicaciones electrónicas y la herramienta de «copiar y pegar» se convierte en una forma de plagio y piratería que no tiene límites y, desafortunadamente, no ha hecho más que empeorar<sup>18</sup>. A ello se une la idea del *free-acces* y del *open-acces* de que la publicación de un trabajo debería ser universalmente accesible para que pudiera ser mejorado por otros autores: es la cultura del *copyleft*, en contraposición a la del *copyright*. Sin embargo, incluso en la cultura del *copyleft*, deben tomarse en consideración los problemas morales asociados al plagio. Empieza a ser habitual en muchas universidades y empresas editoriales la adopción de programas detectores de plagio para evaluar los manuscritos recibidos. En definitiva, los autores están de acuerdo en que el proceso de publicación y revisión necesita reforzar sus normas éticas, ser más justo y responder mejor a las oportunidades generadas por las nuevas tecnologías de la información y comunicación (TIC).

### Conflictos de intereses

Se entiende como tal la situación en que el juicio de un profesional concerniente a su interés primario (p. ej., la salud de los pacientes o la integridad de una investigación) tiende a estar indebidamente influenciado por un interés secundario (de tipo económico o personal, como la fama, el prestigio, la competitividad académica o la pasión intelectual)<sup>21</sup>. La aparición de un conflicto de intereses en la investigación biomédica tiene unos componentes específicos, cuyo riesgo principal consiste en

una excesiva «comercialización» de la propia ciencia, con una intervención mayor de la industria farmacéutica en el proceso de investigación. Pero el principal problema del conflicto de intereses es que todos pensamos que no seremos nunca objeto de su influencia y, sin embargo, habitualmente no es así. Se puede abordar su estudio desde la perspectiva de los tres autores principales de la publicación científica:

### Conflictos de intereses en los autores<sup>7</sup>

Como requisito indispensable para la publicación de cualquier investigación clínica se está generalizando la exigencia a los autores de una declaración previa y por escrito al editor de cualquier posible conflicto de intereses, así como añadir al texto de la publicación la relación de todas las ayudas financieras. Las relaciones entre médicos e industria farmacéutica son motivo de continuo debate; no se pretende ir contra los laboratorios, sino contra las relaciones poco saludables que influyen en la investigación, condicionan la prescripción y acaban perjudicando a los pacientes. Como recuerda el periodista Ray Moynihan<sup>22,23</sup>, «la comida, los halagos y la amistad son tres poderosas herramientas de persuasión», por lo que se intentan redefinir las relaciones con la industria farmacéutica. Algunas sociedades médicas y universidades están tomando medidas para limitar la influencia de los laboratorios, a la vez que algunas campañas, como PharmaFree o No Free Lunch, parecen indicar que podría estar gestándose un cambio de tendencia, que también es patente ya en España y otros países de habla hispana con la plataforma No Gracias, una web que aboga por la transparencia en la relación salud-industria farmacéutica.

### Conflictos de intereses en los financiadores

Se debe detallar si intervienen o no en la investigación y en qué aspectos de ella, así como la posible financiación. La publicación de un EC (generalmente con resultados favorables para el fármaco que se estudia) en una revista médica siempre se considera un artículo de «peso» a la hora de crear el «fármaco superventas» que desean todas las industrias farmacéuticas, como principal entidad financiadora de investigación biomédica en la actualidad. Pero existen muchas formas de corromper el proceso del EC por razones de *marketing*.

1. EC promocionales y de cambio terapéutico. Son ensayos realizados sencillamente para conseguir que los médicos receten sus fármacos, careciendo a menudo de sentido científico. Se realizan a gran escala, y a los «investigadores» se les pagan sumas considerables de dinero para que introduzcan a pacientes en el EC o bien, en el caso de un cambio terapéutico, para que cambien el tratamiento usual por el nuevo. Estos tipos de EC rara vez aparecen en revistas importantes, pero puede que muchos se publiquen en algún lugar y, entonces, se utilizan para promocionar el fármaco entre los médicos, la mayor parte de los cuales no tienen experiencia en investigación ni en valoración crítica de documentos científicos.
2. EC controlados con placebo. Como la mayoría de los fármacos nuevos no son completamente nuevos, sino un «yo tam-

bién» (*mee too drug*), este conflicto surge con frecuencia, pues para que un fármaco obtenga su licencia es suficiente con realizar un ensayo frente a placebo. Los médicos y pacientes quieren conocer si el nuevo fármaco es mejor que los tratamientos ya existentes, pero la industria farmacéutica tiene pánico a los EC «cara a cara», pues un resultado desfavorable sería negativo para una empresa.

3. EC de equivalencia o de «no inferioridad». Las empresas prefieren un EC frente a placebo o, en su defecto, un EC que demuestre que su fármaco es tan bueno como otro cualquiera. Estos ensayos son especialmente difíciles de interpretar, pues en general el EC no es lo bastante grande como para poder demostrar que un tratamiento es mejor que otro, ni tan pequeño como para carecer de sentido.
4. Dosis. Hay otras formas de aumentar las posibilidades de obtener resultados favorables, como utilizar en el fármaco de comparación una dosis inferior a la óptima, de forma que tenga menos eficacia, o bien una dosis superior a la óptima, de manera que tenga más efectos secundarios.

### **Conflictos de intereses de los revisores-editores**

La complejidad y la sutileza con que se presentan los resultados de la investigación médica en la publicación científica conllevan una dificultad implícita para el clínico respecto a cómo interpretar los datos de forma que sus prescripciones sean las más beneficiosas para sus pacientes y, a la vez, equitativas y justas dentro del sistema sanitario. Actualmente la mayoría de la investigación médica está promovida y patrocinada por la industria farmacéutica, por lo que se deben poner todos los mecanismos necesarios para salvaguardar la integridad de la información científica: declaración obligatoria de los conflictos de intereses, que los investigadores conserven el control del diseño, análisis y publicación de sus investigaciones, publicar también los resultados no favorables, etc.<sup>24</sup>. Richard Smith, ex editor de *British Medical Journal*, comenta la incómoda alianza entre las revistas biomédicas y las empresas farmacéuticas, pero también comenta que si a los lectores se les da a elegir entre pagar una revista sin publicidad o recibir una revista gratuita con publicidad, casi todos optan por la revista gratuita<sup>25</sup>. La publicidad de los medicamentos es otro tema muy debatido: un estudio realizado en nuestro país mostraba que de los 264 anuncios incluidos en 6 revistas españolas, 125 contenían afirmaciones publicitarias con referencias bibliográficas, pero que en casi la mitad de los casos las afirmaciones no se correspondían con las referencias. En cualquier caso, no es fácil distinguir la deshonestidad, la parcialidad honesta y el uso inteligente de los métodos legítimos en la publicación científica; el ICMJE se ha opuesto, en cierta forma, a tales prácticas.

Los conflictos de intereses en la investigación clínica han existido siempre, todavía existen y es posible que aumenten en el futuro. La mejor forma de prevenir estos conflictos es exponer públicamente los intereses existentes y valorar, antes de iniciar la investigación, hasta qué punto su integridad se verá comprometida por ellos. Es responsabilidad de todos intentar

que sea un poco menor la desproporción existente entre el dominio de las compañías farmacéuticas en la evaluación de los medicamentos y las fuentes de información independientes y sin conflictos de intereses.

En este sentido, es importante el papel de los comités éticos de investigación clínica (CEIC), como organismos independientes (de los promotores, de los investigadores y de las autoridades sanitarias) encargados de la revisión de los aspectos éticos, metodológicos, legales y económicos de los EC. Los apartados que se valoran en un protocolo de EC incluyen tanto su corrección metodológica (que aborda sobre todo los principios de no maleficencia y justicia) como su corrección ética propiamente dicha (que aborda sobre todo los principios de beneficencia y autonomía).

### **Reflexiones finales**


La creciente apreciación de problemas relacionados con la integridad científica en todos sus componentes motivó que en 1997 se creara un comité sobre ética de la publicación (*Committee on Publication Ethics* [COPE]: <http://publicationethics.org/>) bajo el auspicio del BMJ Publishing Group. El propósito de esta iniciativa era definir la mejor práctica en la ética de la publicación científica, desarrollando diversas recomendaciones de utilidad para editores, miembros de comités editoriales, autores, lectores y entidades propietarias de revistas. Asimismo, se pueden remitir casos concretos de posible fraude o comportamiento no ético; dicho comité los estudia y ofrece consejos sobre las acciones que se deben emprender. Algunos ejemplos de las consecuencias del incumplimiento de los principios éticos de la publicación científica son los siguientes:

- Firmar como autor sin cumplir los criterios de autoría implica un engaño, una atribución indebida del mérito y una promoción a expensas de otros investigadores.
- Incluir en los agradecimientos a personas de las que no se ha obtenido el permiso implica un uso indebido del nombre y el prestigio de otros en beneficio propio, así como la falsa percepción de que las personas agradecidas avalan el estudio.
- No desvelar la existencia de conflictos de intereses induce sesgos y afecta a la credibilidad del proceso editorial y los artículos publicados.
- No desvelar el patrocinio induce sesgos y plantea una potencial interferencia del promotor en aspectos metodológicos, análisis de datos e interpretación de los resultados.
- La cita de referencias sin consultar el original implica errores y perpetuación de fuentes de información erróneas, así como la transmisión de una información equivocada.
- La publicación redundante implica un engaño a los lectores y a la ciencia, malgasta los recursos del proceso editorial, puede distorsionar cualitativa y cuantitativamente la evidencia científica, duplica la información en bases de datos y falsea las búsquedas bibliográficas, daña el prestigio de las revistas, ocupa espacio e impide la publicación de otros trabajos relevantes.

Dos artículos ofrecieron hace un tiempo unos resultados embrazados ante la cuestión de si es posible confiar en los datos científicos. El artículo de Martinson et al.<sup>26</sup>, publicado en *Nature*, sobre una encuesta anónima respondida por 3.247 investigadores de Estados Unidos (a comienzos y a mitad de su carrera), indica que hasta un tercio de los encuestados admitió haber incurrido en una o más de las diez prácticas científicas potencialmente punibles. La frecuencia de malas conductas fue inferior al 2% para 6 de las 10 conductas más preocupantes, como fraude, invención y plagio. Pero hasta un 15,5% manifestó que había modificado el diseño, la metodología o los resultados de un estudio, en respuesta a las presiones recibidas por una entidad financiadora; un 10% realizó una asignación impropia de la autoría, y un 6% no presentó datos que contradijeran las investigaciones propias. Asimismo, se comprueba que estas malas conductas que pueden dañar la integridad de la ciencia se producen con más frecuencia a mitad de su carrera, asumiendo un menor temor acerca de las consecuencias de ser descubierto. El artículo de Ioannidis<sup>27</sup>, publicado en *PLoS Medicine*, despliega un abanico de argumentos sobre el exceso de investigación superflua, confusa e inservible, asociado a la omnipresencia de sesgos, asociaciones epidemiológicas dudosas o inexistentes y otros vicios endémicos de los científicos. El autor encuentra una relación directa entre la presencia de resultados falsos de los artículos y el menor tamaño muestral, el reducido tamaño del efecto, la existencia de financiación económica y los posibles conflictos de intereses, etc. Aunque se sabe que las hipótesis y las conclusiones son siempre provisionales en ciencia, el mayor valor de estos dos artículos es que invitan a reflexionar sobre los pies de barro en los que descansa la investigación biomédica. De ahí la importancia de los actuales requisitos del ICMJE y sus sucesivas actualizaciones. ■

## Bibliografía

1. Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Hera M. Consideraciones éticas de la publicación de artículos científicos. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 427-429.
2. González de Dios J. Requisitos del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en las publicaciones biomédicas: en busca de la uniformidad en los aspectos éticos y técnicos de los artículos científicos. *Rev Esp Pediatr*. 2006; 62: 105-113.
3. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Nuevas recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Cambiando el énfasis: de la uniformidad de los requisitos técnicos a los aspectos bioéticos. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57: 592-3.
4. González de Dios J. Pediatría basada en la evidencia: ética de las publicaciones científicas y fraudes. En: *Bioética y pediatría. Proyectos de vida plena*. Madrid: Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha, 2010; 609-616.
5. Gisbert JP, Piqué JM. Autoría. En: *Publicación científica biomédica*. Barcelona: Elsevier España, 2010; 327-346.
6. Pulido M. Obligaciones éticas de los autores: referencias bibliográficas, criterios de originalidad y publicación redundante y derechos de la propiedad intelectual. *Med Clin (Barc)*. 1997; 109: 673-676.
7. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *Lancet*. 2001; 358: 854-856.
8. Gervás J. La dudosa relación entre revisión por pares y calidad. *Gac Sanit*. 2002; 16: 280-281.
9. Plasencia A, García A, Fernández E. La revisión por pares: ¿buena, mala o todo lo contrario? *Gac Sanit*. 2001; 15: 378-379.
10. González de Dios J. El sesgo de publicación: en busca de la evidencia perdida. *Pediatr Integral*. 2000; 5: 760-766.
11. González de Dios J, Paredes C. Bioética, conflicto de intereses, industria farmacéutica y ensayos clínicos en Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62: 223-229.
12. Ruzafa Martínez M, González María E, Moreno Casbas T, Del Río Faes C, Albornos Muñoz L, Escandell García C. Proyecto de implantación de guías de buenas prácticas en España 2011-2016. *Enferm Clin*. 2011; 21: 275-283.
13. Gracia D. Entre el ensayo clínico y la ética clínica: las buenas prácticas clínicas. *Med Clin (Barc)*. 1993; 100: 333-336.
14. Pascual A, Martínez Martínez L. Mala conducta y conflicto de intereses en las publicaciones científicas. En: *Publicación científica biomédica*. Barcelona: Elsevier España, 2010; 347-362.
15. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Publicación duplicada o redundante: ¿podemos permitirnoslo? *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 601-604.
16. Pulido M. Ética de las publicaciones biomédicas. Publicación redundante: una forma de fraude científico. *Endocrinol Nutr*. 2008; 55: 313-318.
17. Von Elm E, Poglia G, Walder B, Tramèr MR. Different patterns of duplicate publication. An analysis of articles used in systematic reviews. *JAMA*. 2004; 291: 974-980.
18. Eysenbach G. Report of a case of cyberplagiarism and reflections on detecting and preventing academic misconduct using the Internet. *J Med Internet Res*. 2000; 2: 4E.
19. Pulido M. Publicación fraudulenta. *Med Clin (Barc)*. 1987; 89: 303-304.
20. Novell AJ. Emulando a la publicación científica. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131: 341-343.
21. Camí J. Conflicto de intereses e investigación clínica. *Med Clin (Barc)*. 1995; 105: 174-179.
22. Moynihan R. Who pays the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies (I): Entanglement. *BMJ*. 2003; 326: 1.189-1.192.
23. Moynihan R. Who pays the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies (II): Disentanglement. *BMJ*. 2003; 326: 1.193-1.196.
24. Guerrero P. Revistas médicas y conflicto de intereses con la industria farmacéutica. *Rev Neurol (Barc)*. 2004; 38: 1-2.
25. Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ*. 2003; 326: 1.202-1.205.
26. Martinson BC, Anderson MS, DeVries R. Scientists behaving badly. *Nature*. 2005; 435: 737-738.
27. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Medicine*. 2005; 2: e124.



**55.000**  
**alumnos no pueden equivocarse**

En Ediciones Mayo sabemos que para mantener y mejorar la competencia profesional hay que actualizar los conocimientos de manera permanente.

Las herramientas para conseguirlo son múltiples, y Ediciones Mayo pone a su disposición algunas de probada eficacia (cursos, libros, revistas, seminarios, herramientas multimedia...).

Con nosotros y nuestros productos sumará conocimientos.



**aula mayo**

Aula Mayo acredita tu formación

[www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com)



**Mayo**

FORMACIÓN CONTINUADA

[www.edicionesmayo.es](http://www.edicionesmayo.es)

Aribau, 185-187, 2ª planta  
08021 Barcelona  
Tel.: 93 209 02 55 / Fax 93 202 06 43  
[edmayo@edicionesmayo.es](mailto:edmayo@edicionesmayo.es)

Condado de Treviño, 9, Local 1  
28033 Madrid  
Tel.: 91 411 58 00 / Fax 91 515 96 93  
[mayomad@edicionesmayo.es](mailto:mayomad@edicionesmayo.es)



## Envío de manuscritos

Se ruega a los autores una observación detenida de las normas de publicación previa a la preparación de los trabajos, a fin de evitar retrasos en la aparición de los artículos.

1. Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Acta Pediátrica Española, Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 185-187, 2.º 08021 Barcelona (actapediatrica@edicionesmayo.es). Los trabajos se remitirán por correo electrónico o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.
2. Los trabajos serán evaluados para su publicación, siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Acta Pediátrica Española.
3. La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

## Secciones de la revista

### Originales

Trabajos de tipo prospectivo o retrospectivo de investigación clínica, farmacológica, microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 14 folios (29.400 caracteres con espacios) y se admitirán 8 figuras y/o tablas.

### Originales breves (Notas clínicas)

Trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios (10.500 caracteres con espacios) y 4 figuras y/o tablas.

### Revisiones

Trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste; suelen ser realizados previo encargo de la secretaria de redacción. Su extensión máxima será de 12 folios (25.200 caracteres con espacios).

### Editorial

Opiniones realizadas por un autor de prestigio sobre un tema de actualidad candente y cuya extensión no suele ser superior a 2.100 caracteres con espacios; estos temas suelen efectuarse previo encargo de la secretaria de redacción.

### Cartas al director

Comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o

características, puedan ser resumidas en un texto breve (2.100 caracteres con espacios); se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

### Otras secciones

Crítica de libros: textos breves (una página de 2.100 caracteres con espacios) de críticas de libros considerados de interés para la profesión.

## Presentación y estructura de los trabajos

Los *originales* deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 70 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

El trabajo en general deberá estar estructurado en diversos apartados: *Resumen y palabras clave* (en castellano e inglés), *Introducción, Material y métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones*. En trabajos especialmente complejos, podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

En la primera página figurarán en el orden en que se citan:

1. Título, en español e inglés, que debe ser conciso e informativo;
2. Inicial del nombre y apellidos del autor o autores;
3. Centro y Departamento en que se realizó el trabajo;
4. Nombre completo, dirección de correo electrónico o teléfono/fax de contacto del autor al que deba dirigirse la correspondencia;
5. Título corto, inferior a 40 caracteres con espacios.

- **Bibliografía:** Las citas bibliográficas se presentarán según el orden de aparición en el texto, correlativamente y en números volados, vayan o no acompañadas del nombre de los autores en el texto. Las referencias bibliográficas se presentarán según las normas de Vancouver (disponibles en <http://www.icmje.org>).
- **Ilustraciones:** Se podrán publicar en blanco y negro; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas. Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos tienen que ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.
- **Ilustraciones digitales:** Si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, 300 dpi (puntos por pulgada). Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

Se puede obtener una versión ampliada de estas normas en la web de la revista (<http://www.actapediatrica.com>). ■

# ACMA

## PEDIÁTRICA ESPAÑOLA

NUESTROS COLABORADORES

### SECCIÓN FORMACIÓN E INFORMACIÓN EN PEDIATRÍA

# Damira®

Especialistas en alergias

### SECCIÓN NUTRICIÓN INFANTIL



 **Mayo**  
EDICIONES

www.edicionesmayo.es

# Passiflorine

 **Chiesi**  
People and Ideas for Innovation in Healthcare

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Passiflorine solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene: 100 mg de extracto etanólico (60% V/V) líquido de parte aérea de *Passiflora incarnata* L, con una relación planta/extracto de (1:2-4) (equivalente a 25-50 mg de planta) (pasiflora), 100 mg de extracto etanólico (54% V/V) líquido de hojas y flores de *Crataegus oxyacantha* L con una relación planta/extracto de (1:2-4) (equivalente a 25-50 mg planta) (espino blanco), 50 mg de extracto etanólico (65% V/V) líquido de corteza de *Salix spp L* con una relación planta/extracto de (1:1-2) (equivalente a 25-50 mg planta) (saúce). Excipientes: 550 mg de sacarosa, 105 mg de etanol 96% y 1,55 mg de parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución oral. Líquido de color marrón, olor hidroalcohólico y aromático. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Medicamento tradicional a base de plantas para el alivio de los síntomas leves del estrés mental y para ayudar a dormir. Este producto es un medicamento tradicional a base de plantas para uso en las indicaciones especificadas, basado exclusivamente en un uso de larga tradición. **4.2 Posología y forma de administración.** **Posología. Población pediátrica:** No se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 12 años (ver sección 4.4). **Adolescentes mayores de 12 años, adultos:** 10 ml hasta tres veces al día, preferentemente antes de las comidas. Utilizar el vaso dosificador incluido en el envase. **Duración del tratamiento.** Passiflorine se puede administrar durante periodos de 15 a 20 días, pudiéndose repetir hasta en 2 ó 3 ocasiones, siempre y cuando los síntomas persistan y se haya consultado con el médico. **Forma de administración.** Uso por vía oral. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al extracto blando de *Salix spp L*, a la tintura de *Crataegus oxyacantha L*, al extracto fluido de *Passiflora incarnata L* o a alguno de los excipientes. Por contener extracto de *Salix spp L* su uso está contraindicado en los siguientes casos: Hipersensibilidad a salicilatos y otros AINEs (ej. historia de angioedema, espasmo bronquial, o urticaria crónica en respuesta a salicilatos u otros AINEs), Asma, Úlcera péptica activa, Tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6), Enfermedad hepática o renal severa, trastornos de la coagulación, úlcera gástrica/duodenal y deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Población pediátrica:** Puesto que los datos de que se dispone no son suficientes, no se recomienda el uso de este medicamento en niños menores de 12 años. **Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene 10,5% de etanol que se corresponde con una cantidad de 105 mg por ml (lo que representa 1,05 g por dosis de 10 ml). Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos. La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y formas de interacción.** Este medicamento puede reforzar el efecto de otros fármacos depresores del Sistema Nervioso Central. El alcohol puede potenciar el efecto de este medicamento, por lo que se deberá evitar el consumo excesivo. La pasiflora potencia la acción de otros medicamentos inductores del sueño, lo que no se aconseja el uso concomitante con este tipo de fármacos. Sólo se dispone de datos limitados relativos a interacciones farmacológicas con otros medicamentos. Al contener pasiflora, se recomienda no administrar este medicamento simultáneamente con otros medicamentos con actividad sedante tales como benzodiazepinas. Al contener *Crataegus oxyacantha L* se recomienda no administrar este medicamento junto con otros fármacos vasodilatadores, como los nitratos o cardioactivos. El extracto de saúce blanco puede incrementar los efectos de los anticoagulantes como los derivados cumarínicos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** No se ha establecido la seguridad del uso de este medicamento durante el embarazo y la lactancia. Por contener extracto de *Salix spp L* su uso no está recomendado durante el primer y el segundo trimestre del embarazo ni durante la lactancia. Los salicilatos cruzan la placenta y aparecen en leche materna. Su uso está contraindicado durante el tercer trimestre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Por contener pasiflora este medicamento puede producir somnolencia. Puede disminuir la capacidad de reacción, por lo que no se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria peligrosa cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas descritas con este medicamento son raras. Atendiendo a su clasificación por órganos y sistema de MedDRA, las podemos clasificar en: **Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad (vasculitis), reacciones alérgicas tales como erupción, prurito, urticaria, asma, exantema. **Trastornos cardíacos:** taquicardia. **Trastornos gastrointestinales:** náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, acidez y diarrea. En caso de observarse la aparición de otras reacciones adversas distintas a las mencionadas anteriormente se deberá consultar con el médico o el farmacéutico. **4.9 Sobredosis.** No se han descrito casos de sobredosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: hipnóticos y sedantes, código ATC: N05C M09. El extracto de saúce blanco contiene salicina que además de propiedades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias posee acción sedante. Con respecto al extracto de pasiflora, su mecanismo de acción farmacológico no está suficientemente claro. Los componentes activos específicos del extracto de pasiflora todavía se desconocen, aunque los principales constituyentes son flavonoides (glicosilflavonoides). En general, los efectos farmacológicos del extracto de pasiflora son principalmente, pero no de forma exclusiva, debidos a la presencia de flavonoides que se unen a receptores de benzodiazepina produciendo una acción ansiolítica y sedante. El espino blanco (*Crataegus oxyacantha*) posee además de acción sobre el sistema cardiovascular una acción sedante que se manifiesta particularmente sobre el insomnio. No hay evidencia robusta clínica sobre la actividad de este medicamento. La eficacia se basa en el conocimiento derivado de la experiencia de uso a lo largo del tiempo. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** No hay datos disponibles. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos con *Crataegus oxyacantha* y *Passiflora incarnata* no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción, genotoxicidad y carcinogenicidad con saúce blanco. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes.** Sacarosa, glicerol, etanol 96%, parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio (E-219), ácido cítrico monohidrato, hidróxido de sodio, agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envases de cristal topacio 100 ml. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales, o se procederá a su devolución a la farmacia. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** CHIESI ESPAÑA, S.A. Plaça d'Europa, 41-43, planta 10. 08908 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España). **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 7.235. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización del medicamento: Agosto 1925. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2011. **11 RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. No financiado. Passiflorine solución oral, envase conteniendo 100 ml de solución.

el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS  
el ESTRÉS puede provocar PROBLEMAS PARA DORMIR  
LOS PROBLEMAS PARA DORMIR pueden provocar ESTRÉS

**Passiflorine**



## Passiflorine

Medicamento tradicional a base de plantas para el **alivio** de los síntomas leves del **estrés mental** y para **ayudar a dormir**

- ✓ *Fácil de tomar*
- ✓ *Tiene buen sabor y olor aromático*

Beneficios  
Clínicamente  
Probados



**PROTECCIÓN Nestlé**  
Demostrada para **TODOS** los bebés



- **Reduce el tiempo medio de llanto** en los lactantes con cólicos en una media de 2,5 horas al día tras un mes de alimentación<sup>1</sup>
- **Facilita la digestión** y reduce el estreñimiento<sup>2</sup>
- **Refuerza el sistema inmunitario** del bebé gracias a los inmunonutrientes protectores

# La leche materna es el mejor alimento

## ¿Qué podemos hacer cuando la lactancia materna no es posible?

Nestlé, con más de 145 años de experiencia, te ofrece la nutrición más avanzada para dar el mejor inicio de la vida a los bebés.

**NAN, las únicas con *L.reuteri*.**



 **Nestlé**  
Alimentos infantiles

1. Savino F, Pelle E, Palumeri E y cols. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007;119:e124-e130.  
2. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F y cols. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr* 2008;152:801-6.

**Documentación destinada a los profesionales de la salud**

La nutrición en los  
**1.000 primeros días es clave para la salud**  
futura de los bebés

**NOTA IMPORTANTE:** La leche materna es el mejor alimento para el lactante durante los primeros meses de su vida y, cuando sea posible, será preferible a cualquier otra alimentación.