



Madrid  
7 al 9 de febrero de 2008  
5º curso actualización  
en  
Pediatria  
www.aepap.org

**Viernes 8 de febrero de 2008**

**Seminario:**

## **Los 10 artículos científicos de mayor impacto para el PAP en 2007**

### **Moderador:**

José Cristóbal Buñuel Álvarez

ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona.

### **Ponentes/monitores:**

- José Cristóbal Buñuel Álvarez  
ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut).  
Girona.
- Paz González Rodríguez  
Centro de Salud Manzanares  
El Real (IMSALUD). Madrid.
- Javier González de Dios  
Departamento de Pediatría.  
Hospital de Torrevieja.  
Universidad Miguel Hernández. Alicante.

**Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)**

### **¿Cómo citar este artículo?**

Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez P, González de Dios J. Los 10 artículos científicos de mayor impacto para el PAP en 2007. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2008. Madrid: Exlibris Ediciones; 2008. p. 321-45.



Comisión de Formación Continuada  
de las Profesiones Sanitarias de  
la Comunidad de Madrid

# **Los 10 artículos científicos de mayor impacto para el PAP en 2007**

José Cristóbal Buñuel Álvarez

ABS Girona-4 (Institut Català de la Salut). Girona.

[p416ucua@pgirona.scs.es](mailto:p416ucua@pgirona.scs.es)

Paz González Rodríguez

Centro de Salud Manzanares El Real (IMSALUD). Madrid.

Javier González de Dios

Departamento de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Universidad Miguel

Hernández. Alicante.

## **RESUMEN**

En el texto del presente seminario se presentan 10 artículos publicados durante el año 2007, cuyo contenido se ha considerado válido y relevante para la práctica clínica diaria de los pediatras de Atención Primaria. Esta selección se ha realizado a partir de los artículos publicados en la revista *Evidencias en Pediatría* y ha sido efectuada por los tres codirectores de la misma basándose en un protocolo estructurado.

Se seleccionaron 10 artículos que abordaron los siguientes aspectos de la práctica clínica: pronóstico (5), tratamiento-prevención (2), utilidad de pruebas diagnósticas (1), etiología (1) y otros aspectos de la práctica clínica (1).

## **INTRODUCCIÓN**

El objetivo del presente seminario es presentar los 10 artículos más relevantes para el pediatra de Atención Primaria que han sido publicados durante el año 2007. Dicha selección se ha realizado a partir de los artículos valorados críticamente (AVC) publicados en la revista *Evidencias en Pediatría (EeP)*. En la fecha de entrega del texto de esta ponencia (30 de octubre de 2007) aún no había sido publicado el último número de *EeP*, por lo que la selección de artículos que se presenta a continuación puede estar sujeta a modificaciones, si se considera que en el último número de *EeP*, publicado el 1 de diciembre de 2007, se ha publicado algún artículo cuya importancia haga necesaria la sustitución de algunos de los AVC presentados en este texto.

Para realizar la selección de AVC se ha seguido un procedimiento estructurado: se excluyeron aquellos AVC cuya temática pertenecía exclusivamente al ámbito hospitalario. Los restantes AVC, pertenecientes

a los números de *EeP* de marzo, junio y septiembre de 2007, fueron considerados como potencialmente elegibles para su exposición en el seminario. Para escoger cuáles de ellos formarían parte del texto de la ponencia, tanto el moderador como los ponentes escogieron cada uno 10 AVC, asignándoles una puntuación según su nivel de importancia (10 puntos al más importante, 9 al siguiente, y así hasta el décimo AVC escogido, que recibió 1 punto).

Con estos datos se construyó una tabla y se sumaron

las diferentes puntuaciones. Los 10 AVC que recibieron mayor puntuación son los que constan en el texto de la ponencia (tabla I).

Aunque en la autoría del texto de la misma constan sólo el moderador y los ponentes, los AVC seleccionados han sido elaborados por múltiples miembros del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEPap. En cada AVC expuesto se hace constar, por tanto, el nombre y apellidos de los autores originales de cada uno.

**Tabla I. Selección de AVC y puntuación obtenida por cada uno**

	Puntuación
1. Olivares Grohnert M, Buñuel Álvarez JC. La lactancia materna reduce el riesgo de ingreso hospitalario por gastroenteritis e infección respiratoria de vías bajas en países desarrollados. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:68.	27
2. Ochoa Sangrador C, Castro Rodríguez JA. En pacientes con bronquiolitis leve-moderada y sin factores de riesgo, la radiografía de tórax tiene escasa utilidad clínica. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:73.	25
3. Aparicio Rodrigo M, Balaguer Santamaría A. Una de cada tres hendiduras labiales podría prevenirse con la administración profiláctica de ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:39.	17
4. González Rodríguez MP, de la Rosa Morales V. Los adolescentes que consumen comida rápida y no desayunan tienen más riesgo de ser obesos en la vida adulta. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:46.	16
5. Perdíkídis L, González de Dios J. Los niños y adolescentes con obesidad tienen frecuentes problemas respiratorios durante el sueño y un patrón diferente del mismo según su clasificación como obesidad o sobrepeso. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:35.	15
6. Ruiz-Canela Cáceres J, Juanes de Toledo B. Enfermedad Neumocócica Invasiva: aumento de la incidencia de serotipos no vacunales tras la vacunación universal de los niños nativos de Alaska. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:74.	13
7. De la Rosa Morales V, González Rodríguez MP. Los alumnos de 15 años que iniciaron el consumo de cannabis precozmente tienen más conductas de riesgo. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:5.	13
8. Orejón de Luna G, Ochoa Sangrador C. Una vacuna cuatavalente contra el virus del papiloma humano, previene las lesiones cervicales de alto grado de malignidad asociadas a los serotipos 16 y 18, en mujeres jóvenes sin infección previa. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:77.	10
9. González de Dios J, Perdíkídis Olivieri L. En recién nacidos con alto riesgo de atopia, la suplementación con prebióticos de la fórmula adaptada parece disminuir la aparición de dermatitis atópica. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:11.	9
10. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Las madres gestantes en España toman el ácido fólico para la prevención primaria de defectos congénitos a destiempo y a dosis muy elevadas. <i>Evid Pediatr.</i> 2007;3:64.	8

AVC: artículo valorado críticamente.

## AVC SELECCIONADOS Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO COMENTADO

### I. OLIVARES GROHNERT M, BUÑUEL ÁLVAREZ JC. LA LACTANCIA MATERNA REDUCE EL RIESGO DE INGRESO HOSPITALARIO POR GASTROENTERITIS E INFECCIÓN RESPIRATORIA DE VÍAS BAJAS EN PAÍSES DESARROLLADOS. *EVID PEDIATR.* 2007;3:68.

Referencia: Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Breastfeeding and hospitalization for diarrheal and respiratory infection in the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Pediatrics.* 2007;119:e837-42.

#### Resumen estructurado

**Objetivo:** determinar el efecto de la lactancia materna (LM) sobre la tasa de hospitalizaciones en lactantes nacidos a término sanos menores de ocho meses de edad.

**Diseño:** estudio de cohortes históricas.

**Emplazamiento:** comunitario. *Millennium Cohort Study* (Reino Unido).

**Población de estudio:** se incluyeron en la cohorte 18.819 niños nacidos entre septiembre de 2000 y enero de 2002. El estudio se efectuó con 15.980. Se excluyeron 2.389 lactantes (15%) por los siguientes motivos: proceder de una gestación múltiple (522: 2,8%), gestación inferior a 37 semanas (1.290: 6,8%) y haber sido ingresado en unidad de cuidados intensivos inmediatamente después del nacimiento (975: 5,2%).

**Evaluación del factor protector:** se recogió, mediante entrevista, información sobre el inicio de la LM realizando a la madre la siguiente pregunta: "¿Intentaste amamantar a tu hijo?". La duración de la LM se estimó mediante la respuesta a dos preguntas: 1) edad del niño cuando recibió LM por última vez y 2) edad del niño

cuando se le ofreció lactancia artificial por primera vez. El tipo de alimentación en cada mes se dividió en las siguientes categorías, respecto al mes previo: 1) No recibió LM; 2) LM parcial (LM más otro tipo de leche y/o beikost); 3) LM exclusiva (sin tomar leche de otro tipo, ni beikost). El porcentaje de respuestas fue del 85%.

**Medición del resultado:** hospitalización, valorada mediante la respuesta a las siguientes preguntas: "¿Tu hijo/a ha sido ingresado en alguna ocasión en un hospital debido a una enfermedad o problema de salud?" y "¿Qué edad tenía tu hijo/a cuando fue ingresado?". Las enfermedades objeto de estudio fueron: 1) la diarrea, definida como "gastroenteritis" (201 niños). Los niños que recibieron otros diagnósticos sugestivos de enfermedad digestiva no se incluyeron en el análisis (137 niños); 2) infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) definida como "infección pulmonar o neumonía" (552 niños). Se excluyeron del análisis de resultados los niños catalogados como sibilantes o asma (139 niños). El análisis de resultados se efectuó ajustando por las siguientes variables: edad y género del bebé, edad de la madre, tipo de parto, nivel de estudios materno, nivel de ingresos familiar, tabaquismo materno y antecedentes familiares de asma.

**Resultados principales:** durante los primeros ocho meses de vida, el 12% de los lactantes fueron ingresados al menos en una ocasión. Recibieron LM exclusiva a los cuatro meses el 17,5% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 16,2-18,8%) y a los seis meses el 1,2% (IC 95%: 1,02-1,44%). A las mismas edades la prevalencia de LM parcial fue, respectivamente, de 34,2% (IC 95%: 32,1-36,3%) y de 24,8% (IC 95%: 23,2-26,5%). Los niños que recibieron LM exclusiva presentaron una reducción de la tasa de hospitalización por diarrea (odds ratio [OR] ajustada: 0,37; IC 95%: 0,18-0,78) y de ITRI (OR ajustada: 0,66; IC 95%: 0,47-0,92) en comparación con los que no recibieron lactancia materna. Los niños parcialmente alimentados con LM no presentaron disminución de la tasa de hospitalización por diarrea (OR: 0,63; IC 95%: 0,32-1,25) o ITRI (OR: 0,69; IC 95%: 0,47-1) en comparación con los que no recibieron LM. El efecto protector de la LM tendió a desaparecer cuantos más meses transcurrieron desde el cese la misma.

**Conclusión:** la LM exclusiva y prolongada es un factor protector de ingreso hospitalario debido a diarrea o ITRI.

**Conflicto de intereses:** no consta.

**Fuente de financiación:** *United Kingdom Department of Health.*

### Comentario crítico

**Justificación:** la leche materna, por sus propiedades inmunomoduladoras y antiinfecciosas, tiene un efecto protector sobre la morbilidad y mortalidad infecciosa infantil<sup>1</sup>. El efecto protector de la LM sobre la diarrea y las infecciones respiratorias ha sido ampliamente demostrado en países en vías de desarrollo<sup>2</sup>. Sin embargo, en países desarrollados, este efecto ha sido menos analizado<sup>3</sup> y aún más, en varios de los estudios no han sido adecuadamente controlados todos los factores de confusión<sup>3</sup>. Por todo ello era necesario un estudio que contribuyera a determinar el efecto real de la LM, tanto exclusiva como parcial, en países desarrollados, teniendo en cuenta todos aquellos factores que pudieran confundir o modificar dicho efecto.

**Validez o rigor científico:** se trata de un estudio de cohortes históricas realizado en una muestra representativa de todos los niños nacidos a término en Reino Unido durante el periodo de estudio y que estaban vivos a los 9 meses (la mortalidad en ese grupo etario fue inferior al 1%). Su gran fortaleza es el gran tamaño de la cohorte estudiada y el control de numerosos potenciales factores de confusión. Por otra parte, el estudio permitió analizar el efecto de la LM pasada y concurrente sobre las hospitalizaciones por diarrea e ITRI. Existen algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar estos resultados. Cabe preguntarse respecto a la validez y confiabilidad de la información proporcionada por los padres respecto al tipo y duración de LM y causa de la hospitalización. En ese sentido, habría sido deseable que esa información se hubiera corroborado con los registros hospitalarios, haciendo constar de forma explícita la definición de unos criterios objetivos para que un niño fuera diagnosticado de

diarrea o ITRI. La ausencia de los mismos puede haber producido un sesgo de mala clasificación. Por otra parte, se excluyeron algunas enfermedades digestivas (el 40,5% de los niños ingresados por este motivo) y respiratorias (20,1% de los niños ingresados por enfermedad respiratoria) sin que se especifiquen los motivos de dichas exclusiones. No se describen las características basales de los sujetos no respondedores a la encuesta (un 15%). Estos hechos recomiendan que los resultados de este estudio deban ser interpretados con precaución.

**Interés o pertinencia clínica:** a pesar de sus limitaciones, los resultados del presente estudio son concordantes con otros que investigan hipótesis similares. Un meta-análisis de estudios realizados en países desarrollados demostró una reducción de las hospitalizaciones por enfermedades respiratorias en niños con LM exclusiva > 4 meses<sup>3</sup>. Un estudio de cohortes prospectivo, realizado en España sobre 1.385 niños menores de un año y que valoraba el motivo de ingreso de forma más objetiva, demostró que la LM exclusiva > 4 meses previene un 54,6% (IC 95%: 30,9-69,4%) de las hospitalizaciones por patología infecciosa, no perinatal, en niños menores de 1 año<sup>4</sup>. Un estudio de casos y controles realizado en lactantes menores de seis meses ingresados por fiebre de origen desconocido constató que la duración de la LM exclusiva fue inferior en los niños ingresados por dicho motivo (40,8 días frente a 91,7 días,  $p = 0,006$ )<sup>5</sup>. A partir de los datos del artículo original (OR ajustadas), es posible estimar la fracción de prevención en los niños expuestos a LM exclusiva: por cada mes de edad del niño, el 63% (IC 95%: 22-82%) de los ingresos por diarrea y el 34% (IC 95%: 8-53%) de los ingresos por ITRI se previenen si el lactante es alimentado con LM exclusiva.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la promoción de la LM exclusiva hasta los seis meses, como recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS), constituye una herramienta eficaz y barata en la reducción de las hospitalizaciones por diarrea e ITRI también en países desarrollados, motivo por el cual deben llevarse a cabo todas las medidas necesarias, tanto por parte de las instituciones sanitarias como de los profesionales sanitarios implicados, para su adecuada instauración y prolongación

en el tiempo durante el primer año de vida, como ya recomiendan diversas asociaciones profesionales<sup>6</sup>.

### Bibliografía

1. Morrow AL, Rangel JM. Human milk protection against infectious diarrhea: implications for prevention and clinical care. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15:221-8.
2. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet.* 2000;355:451-5.
3. Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:237-43.
4. Paricio JM, Lizán M, Otero A, Benlloch MJ, Beseler B, Sánchez M, et al. Full breastfeeding and hospitalization as a result of infections in the first year of life. *Pediatrics.* 2006;118:e92-9.
5. Pardo R, Pérez R, Llorca J, Álvarez L, García M, Martínez MA, et al. Breast-feeding and risk of hospitalization for all causes and fever of unknown origin. *Eur J Public Health.* 2004;14:230-4.
6. Comité de lactancia materna de la AEP. Recomendaciones para la lactancia materna. [Fecha de actualización 27 octubre 2005]. [Consultado el 19/07/2007]. Disponible en <http://www.aeped.es/pdf-docs/lacmat.pdf>

## 2.- OCHOA SANGRADOR C, CASTRO RODRÍGUEZ JA. EN PACIENTES CON BRONQUIOLITIS LEVE-MODERADA Y SIN FACTORES DE RIESGO, LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX TIENE ESCASA UTILIDAD CLÍNICA. *EVID PEDIATR.* 2007;3:73.

Referencia: Schuh S, Lalani A, Allen U, Manson D, Babyn P, Stephens D, et al. Evaluation of the utility of radiography in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 2007;150:429-33.

### Resumen estructurado

**Objetivo:** describir la utilidad diagnóstica y terapéutica de la radiografía de tórax en pacientes con bronquiolitis de presentación típica.

**Diseño:** estudio de cohorte prospectiva con evaluación de prueba diagnóstica.

**Emplazamiento:** departamento de urgencias del *Hospital for Sick Children* de Toronto (Canadá).

**Población de estudio:** niños previamente sanos entre 2 y 23 meses de edad con bronquiolitis aguda de presentación típica (primer episodio, sin aspecto tóxico, con rinitis, tos y dificultad respiratoria con sibilantes). Se excluyeron los pacientes sin sibilantes o con otitis asociada, los que previamente hubieran precisado broncodilatadores, y los que tenían enfermedad cardiopulmonar, aspiración, enfermedad neuromuscular, enfermedad crónica sistémica, o antecedente de prematuridad (< 35 semanas), bajo peso al nacimiento o precisaron ventilación neonatal (> 24 horas).

**Prueba diagnóstica:** radiografía de tórax interpretada al diagnóstico por los médicos de urgencias y de forma diferida por dos radiólogos. Las radiografías fueron clasificadas en tres categorías: bronquiolitis simple (tractos bronquiales prominentes e infiltrados peribronquiales con o sin hiperinsuflación o atelectasias), bronquiolitis compleja (enfermedad de la vía aérea y de los espacios adyacentes) y hallazgos inconsistentes con bronquiolitis (consolidación lobar, cardiomegalia).

**Medición de resultados:** la medida de resultado principal fue el porcentaje de radiografías que ofrecían hallazgos inconsistentes con bronquiolitis, según la interpretación de un radiólogo experto (discordancia entre el diagnóstico clínico y radiológico). La medida secundaria de resultado fue el porcentaje de pacientes a los que se les indicó hospitalización y antibióticos después de la interpretación de la radiografía de tórax en el departamento de urgencias en comparación con el criterio previo. Se valoró, asimismo, la asociación entre las categorías radiológicas y las características de los pacientes (edad, temperatura, saturación de oxígeno y escala de gravedad clínica). Todos los pacientes fueron contactados telefónicamente a la semana del diagnóstico.

**Resultados principales:** de los 265 casos reclutados, sólo en dos (0,75%) la radiografía, interpretada por el radiólogo experto, mostró hallazgos inconsistentes con

el diagnóstico de bronquiolitis (intervalo de confianza 95% [IC 95%]: 0-1,8%). La interpretación realizada por los dos radiólogos mostró una concordancia del 97,9%. Fueron clasificadas como simples 246 radiografías (92,8%) y como complejas 17 (6,9%). La presencia simultánea de una saturación de oxígeno > 92% y una escala de valoración de dificultad respiratoria (RDAI) < 10, se asoció significativamente con radiografías simples (OR: 3,9; IC 95%: 1,3-14,3); de los 148 que tenían ambas características en 143 (96,6%) las radiografías eran simples. La indicación de ingreso no se modificó tras la radiografía (7 casos), sin embargo la prescripción de antibióticos aumentó de un 2,6% a un 14,7% (diferencia 12,1%; IC 95%: 8-16%). Sólo un paciente precisó ingreso varios días después por fiebre elevada y leucocitosis para descartar sepsis no confirmada.

**Conclusiones:** en pacientes con bronquiolitis aguda de presentación típica y sin factores de riesgo la radiografía de tórax tiene escasa utilidad clínica. Es poco frecuente encontrar radiografías complejas o inconsistentes en los casos con enfermedad leve-moderada y saturación de oxígeno > 92%.

**Conflicto de intereses:** no consta.

**Fuente de financiación:** parcialmente financiada por una beca de una fundación de servicios médicos canadiense.

### Comentario crítico

**Justificación:** la indicación de una radiografía de tórax en pacientes con bronquiolitis aguda es una práctica ampliamente extendida, aunque diversos estudios han cuestionado su utilidad diagnóstica y su uso rutinario no está recomendado<sup>1</sup>. Muchos de los trabajos que han abordado esta cuestión se han centrado en identificar modelos clínicos que permitieran predecir la existencia de hallazgos radiológicos, pero sin analizar si dichos hallazgos influyen en el manejo terapéutico de los pacientes y, lo que es más importante, si los cambios inducidos en el tratamiento benefician al paciente. Por ello, resulta de gran interés valorar la utilidad de la radiografía

de tórax en la identificación de diagnósticos alternativos, y su influencia en las decisiones terapéuticas.

**Validez o rigor científico:** la muestra incluida en el estudio parece representar a los pacientes con bronquiolitis leve (bajo riesgo de ingreso, presentación típica, sin antecedentes de riesgo), habiéndose empleado criterios de interpretación subjetiva en su selección, reflejada en una baja prevalencia de hallazgos radiológicos y un bajo riesgo de ingreso o complicaciones, lo que puede influir en la aplicabilidad externa de los resultados. La interpretación de la prueba diagnóstica es realizada de forma ciega por parte del radiólogo experto, pero no por los médicos de urgencias, por lo que si bien la medida principal de resultado no parece comprometida, resulta difícil diferenciar si la decisión de antibioterapia se asoció de forma independiente a las características clínicas o a los hallazgos radiológicos; de hecho sorprende que los autores no describan el perfil clínico y radiológico en los pacientes ingresados y tratados ni se haya valorado la concordancia entre la interpretación de los expertos y la de los médicos de urgencias. Asimismo, el diseño del estudio no permite valorar el potencial beneficio sobre el paciente del mayor uso de antibióticos que la exploración radiológica ha podido originar, previsiblemente mínimo, dado el perfil leve de la muestra estudiada.

**Interés o pertinencia clínica:** en pacientes con presentación clínica sugerente de bronquiolitis aguda y sin antecedentes de riesgo existe un bajo riesgo de error diagnóstico. La realización rutinaria de radiografía de tórax en estos pacientes, interpretada por radiólogos expertos, sólo detectaría diagnósticos alternativos en el 0,75% de los casos (1 de cada 133), además, los diagnósticos alternativos encontrados tienen una trascendencia clínica relativa. Por otra parte, la utilización de la radiografía de tórax origina un mayor uso de antibióticos (de un 2,6% a un 14,7%), un incremento que es superior al porcentaje de radiografías complejas (6,9%), lo que sugiere que la interpretación de los médicos de urgencias no concuerda con la de los radiólogos expertos. La eficacia clínica del mayor uso de antibióticos no puede ser establecida en este estudio, no existiendo evidencia previa que la apoye<sup>2</sup>. Aunque en el grupo de

pacientes menos graves (saturación de oxígeno > 92% y RDAI < 10) la probabilidad de encontrar radiografías complejas es menor (3,4%), no contamos con información para saber si estos criterios clínicos son útiles para indicar o no la exploración radiológica.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la decisión de realizar o no una radiografía de tórax a los lactantes con bronquiolitis no debería supeditarse a los hallazgos encontrados, sino a si dichos hallazgos conllevan un manejo terapéutico diferente, y este diferente manejo beneficia a los pacientes. La posibilidad de encontrar diagnósticos alternativos en pacientes con una presentación típica y sin antecedentes de riesgo no parece justificar la exposición radiológica. Por otra parte, aunque la utilización de esta exploración modifica nuestra actitud terapéutica, aumentando el uso de antibióticos, intervención habitualmente ineficaz en las bronquiolitis agudas<sup>2</sup>, no sabemos si dicho cambio es beneficioso para nuestros pacientes. Con la información disponible hasta el momento, la utilidad de la radiografía de tórax en la bronquiolitis parece escasa, no estando justificado su uso rutinario<sup>1</sup>.

### Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118:1774-93.
2. Spurling GKP, Fonseca K, Doust J, Del Mar C. Antibióticos para la bronquiolitis en niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

### 3.- APARICIO RODRIGO M, BALAGUER SANTAMARÍA A. UNA DE CADA TRES HENDIDURAS LABIALES PODRÍA PREVENIRSE CON LA ADMINISTRACIÓN PROFILÁCTICA DE ÁCIDO FÓLICO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO. *EVID PEDIATR*. 2007;3:39.

Referencia: Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughy DR, Abyholm F, et al. Folic acid supplements and risk

of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ*. 2007;334:464.

### Resumen estructurado

**Objetivo:** estudiar el papel del ácido fólico (AF) administrado en forma de suplementos específicos, multivitamínicos o con la dieta en la prevención del labio leporino (LL) acompañado o no de hendidura palatina (HP).

**Diseño:** estudio retrospectivo de casos y controles, con selección aleatoria de controles, para valorar la utilidad de un tratamiento preventivo.

**Emplazamiento:** dos hospitales públicos terciarios con servicio de cirugía plástica situados en Oslo y Bremen (Noruega).

**Población de estudio:** compuesta por 377 niños nacidos entre 1996-2001 remitidos a los servicios de cirugía plástica de los hospitales citados, para la corrección quirúrgica de LL asociada o no a HP. Se seleccionaron 763 controles, de forma aleatoria, de entre todos los recién nacidos (RN) vivos en Noruega.

**Intervención:** se calculó la ingesta de AF en el mes anterior y los dos posteriores a la concepción mediante dos encuestas remitidas por correo electrónico. La primera encuesta se envió entre la 13 y la 17 semana post-parto.

**Medición del resultado:** se restringió el cálculo de la ingesta de AF a un periodo de tres meses (un mes antes de la última menstruación y dos meses después) para ajustarse a los parámetros de estudios previos. Se consideraron expuestas al factor protector las madres que tomaron AF al menos durante un mes en el periodo indicado. Para la ingesta selectiva de suplementos de AF se establecieron tres grupos en función de la dosis: 0 microgramos ( $\mu\text{g}$ ), menos de 400  $\mu\text{g}$  y más de 400  $\mu\text{g}$ . Se calculó que con la ingesta de multivitamínicos las mujeres recibieron 100  $\mu\text{g}$  de AF por toma. En relación con la dieta, se dividió a las madres en cuatro grupos,

según el total de AF recibido a partir de ellas: 0-179 µg; 179-214 µg; 215-264 µg y más de 264 µg.

**Resultados principales:** se estudiaron 573 de 600 casos de RN con hendiduras faciales y 763 de los 1.022 RN preseleccionados como controles. Se excluyeron 24 y 16 pacientes en cada grupo respectivamente por lengua materna distinta al noruego o fallecimiento del RN, y el resto no dio su consentimiento para participar en el estudio. No hubo diferencias significativas en las características generales de las madres. La odds ratio (OR) para una ingesta de AF superior a 400 µg fue de 0,66 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,47-0,95) para LL con o sin HP y de 0,81 (IC 95% 0,53 -1,26) para HP aislada. Los resultados se ajustaron para posibles variables de confusión (dieta y multivitamínicos, educación y edad materna, empleo durante el inicio del embarazo y consumo de tabaco y alcohol) lo que modificó escasamente la cuantificación de su efecto sobre el grupo LL, pero descartó su efecto sobre HP aislada. No se encontró asociación cruda ni ajustada entre la ingesta de AF a dosis menores de 400 µg con LL con o sin HP (OR cruda: 0,98 [IC 95%:0,73-1,33]; OR ajustada: 1,17 [IC 95%: 0,75-1,84]) ni con HP aislada (OR bruta: 1,06 [IC 95%: 0,72-1,56], OR ajustada: 0,98 [IC 95% 0,51-1,90]). Se encontró una asociación ( $p = 0,03$ ) hacia una menor incidencia de LL con o sin HP en los grupos con mayor ingesta de AF con la dieta, que desapareció ( $p = 0,21$ ) con el ajuste por otras covariables. La ingesta de multivitamínicos en el periodo periconcepcional presentó una débil reducción del riesgo de LL con o sin HP (OR cruda: 0,77 [IC 95%: 0,57-1,03]), sin apenas variación tras el ajuste para otras variables. La asociación de la toma de preparados de AF con más de 400 µg con multivitamínicos y con una dieta rica en folatos fue la que redujo más la incidencia de LL asociado o no con HP (OR 0,36 [IC 95%: 0,17-0,77]).

**Conclusión:** la ingesta de suplementos de AF de 400 µg o más durante el mes anterior a la concepción y los dos meses siguientes parece reducir en un 30% la incidencia de LL con o sin HP. La asociación de estos suplementos con multivitamínicos o una dieta rica en folatos puede potenciar dicho efecto.

**Conflicto de intereses:** no declarado.

**Fuente de financiación:** Programa de Investigación Intramural del NIH; Instituto Nacional de las Ciencias de Salud Ambiental (NIEHS); la Fundación Johan Throne Holst para la Investigación Nutricional y el Área de Nutrición Perinatal de la Facultad de Medicina de Oslo.

### Comentario crítico

**Justificación:** la asociación de la ingesta de ácido fólico con alteraciones del tubo neural está sobradamente demostrada<sup>1</sup>, no así su asociación con la incidencia de hendiduras faciales como LL o HP. Un metanálisis reciente<sup>2</sup>, que incluyó cinco estudios prospectivos y doce retrospectivos casos-control, evidenció una tendencia de efecto protector no significativo para hendiduras faciales. En estos momentos y dada la clara relación del AF con la prevención de las malformaciones del tubo neural, no sería ética la realización de estudios experimentales para evaluar el posible efecto protector del AF sobre la incidencia de LL-HP. En este sentido, el presente estudio es interesante ya que, a pesar de su carácter retrospectivo, incluye una muestra muy numerosa y permite el análisis estadístico para controlar diversas variables de confusión, características de las que carecían los estudios incluidos en el metaanálisis citado<sup>2</sup>, para valorar el posible papel del AF en la prevención del LL o HP.

**Validez o rigor científico:** aunque participa de las limitaciones de todo estudio de casos y controles, su diseño y manejo de datos le confiere una importante fiabilidad. Destacaremos a continuación algunos puntos interesantes: se estudió una amplia población de pacientes. De la muestra inicial no aceptaron participar un 12% de los casos (72/652) y un 24% de los controles (243/1006), por motivos que no se refieren, aunque el sesgo que podrían introducir estos porcentajes probablemente no alteraría de forma significativa los resultados. Dado la naturaleza del estudio, únicamente fue aleatoria la selección de la población de control. No existieron diferencias aparentes entre las madres de los casos y de los controles, salvo un menor grado de formación de las madres de niños con LL con o sin HP. En cual-

quier caso las diferencias que hubiera se contemplan en los resultados ajustados, que presentaron una variación mínima en relación a los no ajustados.

Los autores consideraron expuestas al factor protector a las madres con una ingesta de AF de al menos un mes dentro del periodo ventana, aunque indican que el 81% de las madres expuestas tomaron AF durante dos meses. Este dato podría haber hecho más difícil demostrar la relación entre el AF y la prevención de LL con o sin HP, pero dado que aun así se pudo demostrar el efecto protector de AF, sugieren que probablemente no sea necesario un periodo de administración tan prolongado. El cálculo de la dosis de AF ingerida fue bastante preciso, teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo. Para minimizar el sesgo de memoria, los investigadores iniciaron la recogida de información a los 15 días del parto y se siguió un protocolo de confirmación que incluyó la comprobación de la etiqueta o nombre del preparado comercial, lo que se consiguió en el 99% de los casos, y el cálculo de dosis según asunciones bien fundadas. Se utilizaron cuestionarios nutricionales validados para adultos noruegos y las cantidades se calcularon según las tablas oficiales de composición de alimentos del país.

**Interés o pertinencia clínica:** este estudio confirma la hipótesis de trabajos previos sobre el papel protector del AF administrado durante el inicio del embarazo en la incidencia de LL con o sin HP<sup>2</sup>. Esto plantea el reto de cómo conseguir una mayor ingesta de AF por parte de las madres embarazadas. A este respecto, el estudio aporta una información interesante al analizar de forma separada y conjunta las distintas fuentes de AF. Así parece que el aporte de AF es acumulativo, y aunque de forma individual lo más eficaz es aportar suplementos de AF, si se añade una dieta rica en folatos o la ingesta de multivitamínicos que lo contengan, se obtiene un efecto aditivo que podría compensar un menor aporte de AF por otras vías. Aun así y dado la dificultad de algunas madres para seguir un tratamiento regular con AF o el porcentaje importante de embarazos no planeados, se deberían contemplar otras opciones como enriquecer determinados alimentos de consumo habitual con AF, como se hace en otros países<sup>3</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los beneficios de la dieta rica en AF y su suplementación para la prevención de defectos de tubo neural se ve ahora reforzada con nuevas pruebas de su potencial beneficio en la prevención de hendiduras faciales. Para este propósito, los suplementos aconsejables serían superiores a 400 µg.

#### Bibliografía

1. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-US collaborative project for neural tube defect prevention. *N Engl J Med.* 1999;341:1485-90.
2. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79:8-15.
3. Bille C, Murray JC, Olsen SF. Folic acid and birth malformations. *BMJ.* 2007;334:433-4.

#### 4.- GONZÁLEZ RODRÍGUEZ MP, DE LA ROSA MORALES V. LOS ADOLESCENTES QUE CONSUMEN COMIDA RÁPIDA Y NO DESAYUNAN TIENEN MÁS RIESGO DE SER OBESOS EN LA VIDA ADULTA. EVID PEDIATR. 2007;3:46.

*Referencia: Niemeier HM, Raynor HA, Lloyd-Richardson EE, Rogers ML, Wing RR. Fast food consumption and breakfast skipping: predictors of weight gain from adolescence to adulthood in a nationally representative sample. J Adolesc Health. 2006;39:842-9.*

#### Resumen estructurado

**Objetivo:** analizar si el consumo de comida rápida y el no desayunar se asocian con ganancia de peso durante la transición entre la adolescencia y la vida adulta.

**Diseño:** estudio de cohortes.

**Emplazamiento:** datos recogidos del *Add Health*, estudio de la población escolar que incluye una muestra representativa nacional de 20.000 adolescentes de los

cursos 7.º a 12.º (1.º de ESO a 2.º de bachillerato con edades de 11-21 años), de Estados Unidos.

**Población de estudio:** se incluyeron 9.919 participantes, a los que se realizó una encuesta por primera vez durante la adolescencia (A) (11-21 años) (Cohorte II) y después en el periodo de adulto joven (AJ) (18-27 años) (Cohorte III).

**Intervención:** se midió el peso y la talla en el domicilio durante los periodos de abril a agosto de 1996 (Cohorte II) en 14.738 A, y durante agosto de 2001 y abril de 2002 (Cohorte III) en 15.197 AJ. Se excluyeron los discapacitados graves (n = 57) y las mujeres embarazadas (n = 726).

**Medición del resultado:** se registró el peso y la talla en el 95% de los participantes; se calculó el índice de masa corporal (IMC) y el  $IMC \geq score$ . El sobrepeso y la obesidad se definieron utilizando el punto de corte para la edad y el sexo del *International Obesity Task Force* (IOTF). Estos puntos de corte están relacionados con los de los adultos ( $IMC \geq 25$  y  $30$  para sobrepeso y obesidad respectivamente) lo cual posibilitó la comparación entre la adolescencia y la vida adulta. Se obtuvo la desviación estándar (DE) del IMC en cada cohorte. Hábitos dietéticos: el consumo de comida rápida se investigó con la pregunta: durante los últimos siete días, ¿cuántos días comiste en un lugar de comida rápida como McDonalds, Kentucky Fried Chicken, Pizza Hut, Taco Bell, etc.?

El hábito de desayunar se valoró con la pregunta: en los últimos siete días, ¿cuántos días desayunaste? Las respuestas oscilaron en un rango de 0 a 7 días. Se incluyeron diversas covariables como participación en actividades deportivas, sedentarismo (número de horas durante la semana previa viendo televisión o videos), demográficas como raza, obesidad de la madre biológica, nivel educativo de los padres y mes de la entrevista. Para analizar la relación entre el consumo de comida rápida en la cohorte II y el cambio entre la II y la III y el  $IMC z score^*$  se utilizó un análisis de regresión múltiple.

**Resultados principales:** de los 9.919 A, 2.835 (28,7%) tuvieron sobrepeso y 7.084 (71,3%) peso normal. La distribución racial mostró diferencias estadísticamente significativas, teniendo mayor sobrepeso los afroamericanos. En cuanto a la educación de los padres, entre los A con peso normal era más probable que alguno de sus tutores tuviese algún grado universitario. El 47% de los AJ tuvieron sobrepeso. El IMC fue 22,9 (desviación estándar [DE]: 0,12) en los A y 26,1 (DE: 0,13) en los AJ. El porcentaje de obesidad fue de 10,9% y 21,2% respectivamente.

Cambios en los hábitos alimentarios: los A consumieron comida rápida una media de 2,15 días (DE: 0,05 días) y los AJ una media de 2,48 días (DE: 0,06 días). El aumento se produjo sobre todo entre los blancos, afroamericanos e hispanos.

Los A desayunaron una media de 4,34 días (DE: 0,06 días). Los AJ desayunaron 3,09 días (DE: 0,05 días). Este descenso se produjo en todos los grupos. Los grupos que menos desayunaron fueron los afroamericanos y asiático-americanos en comparación con los blancos.

Relación entre hábitos alimentarios en los A e IMC en AJ: comer comida rápida en la cohorte II predijo el  $IMC z score$  en la cohorte III, tras ajustar las variables de IMC en la cohorte II y las covariables descritas. Cuantos más días de comer comida rápida durante la A mayor fue el incremento de peso constatado en los AJ. Por cada día de comer comida rápida durante la A el  $IMC z score$  aumentó 0,02 en los AJ ( $p < 0,05$ ). El cambio de consumo de comida rápida entre las dos cohortes no predijo el IMC en la cohorte III.

El hábito de desayunar se relacionó negativamente con el IMC. Cuantos más días se ingirió desayuno durante la A menor peso se obtuvo en los AJ. Por cada día más de desayuno durante la A el  $IMC z score$  disminuyó 0,01 ( $p < 0,01$ ). El cambio en los hábitos de desayunar entre las dos cohortes también predijo el aumento de peso, por lo que un menor número de días de desayuno y una mayor disminución en el hábito de desayunar predijeron un aumento del IMC.

**Conclusión:** los hábitos alimentarios consistentes en consumir comida rápida y no desayunar aumentan durante la transición entre la adolescencia a la vida adulta, y se asocian al aumento de peso durante este periodo.

**Conflicto de intereses:** no consta.

**Fuente de financiación:** el proyecto *Add Health* está financiado por una beca del *National Institute of Child Health and Human Development* a la Universidad de *North Carolina*, con la colaboración de otras 17 agencias.

\*z-score del IMC: define cuánto se desvía la media del IMC y en que dirección respecto de la media del IMC de una distribución normal.

### Comentario crítico

**Justificación:** el progresivo aumento de la prevalencia de obesidad en los países desarrollados, tanto en niños y adolescentes como en adultos, se ha convertido en un problema de salud pública. Los adolescentes que son obesos tienen más riesgo de serlo en la vida adulta. En estudios recientes, la prevalencia de sobrepeso y obesidad de los adolescentes españoles se ha incrementado, siendo entre los años 2000-2002 de 25,69% para los varones y 19,13% para las mujeres<sup>1</sup>. La tasa de cambio de prevalencia de sobrepeso y obesidad también ha aumentado en los últimos años, lo que apunta a la existencia de una epidemia de obesidad. Entre los factores de riesgo se incluyen los relacionados con los hábitos dietéticos, la predisposición genética, la no realización de ejercicio y los hábitos de ocio entre otros. Entre los hábitos dietéticos de riesgo se han descrito el consumo de comida rápida, el aumento del tamaño de las raciones<sup>2</sup>, el no desayunar y la selección de alimentos con alto contenido calórico<sup>3</sup>. La adquisición de estos hábitos durante la adolescencia puede asociarse con un aumento del sobrepeso durante la misma y por consiguiente en la vida adulta.

**Validez o rigor científico:** los estudios longitudinales son el mejor método para analizar la relación entre los

hábitos dietéticos y la obesidad. El estudio *Add Health*, que incluye el seguimiento de forma longitudinal de una muestra representativa nacional de adolescentes americanos, aporta datos de gran interés para analizar las causas de las conductas relacionadas con la salud de los adolescentes e investigar la influencia que este periodo tiene en la vida adulta.

Aunque en los resultados de este estudio el mayor número de días de comida rápida y el menor número de días de desayuno se relacionó con un aumento del IMC z score, el incremento del IMC fue de pequeña magnitud. Por otro lado, llama la atención que el cambio de hábitos no predice el aumento del IMC excepto en el caso del desayuno. Esta asociación no establece relación causa-efecto, y aunque se realizó análisis de las co-variables que podrían influir, no se puede extrapolar que los hábitos alimentarios descritos sean los responsables de la obesidad.

**Interés o pertinencia clínica:** los estudios transversales han encontrado correlación entre tener sobrepeso en la infancia y comprar la comida en el colegio, comer mientras ve la televisión o sin supervisión familiar, desayunar poco y cenar mucho<sup>4</sup>. En estudios realizados en adolescentes españoles se ha descrito un mayor porcentaje de adolescentes que no desayunaba en el grupo de obesos, sobre todo entre las mujeres<sup>1</sup>.

Los estudios longitudinales hasta el momento no han encontrado una clara relación entre determinados hábitos dietéticos y el desarrollo de obesidad. En un estudio<sup>5</sup> se encontró que los adolescentes que desayunan ingieren más calorías que los que no lo hacen aunque tienen menos sobrepeso; tras el seguimiento durante un año, los adolescentes obesos que no desayunaban perdieron más peso que los que sí lo hacían.

Así pues, parece que existe asociación entre no desayunar y obesidad, aunque quedaría por determinar si los adolescentes obesos evitan desayunar o si el hábito de no desayunar contribuye al desarrollo de obesidad.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** un mayor conocimiento sobre cuáles son los hábitos alimentarios que influyen durante la adolescencia en la ganancia de peso en la vida adulta, puede ser de utilidad para elaborar estrategias con el objetivo de promover conductas alimentarias saludables.

### Bibliografía

1. Moreno LA, Mesana MI, Fleta J, Ruiz JR, González-Gross MM, Sarriá A, et al. Overweight, obesity and body fat composition in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Ann Nutri Metab.* 2005;49:71-6.
2. Ello-Martin JA, Ledikwe JH, Rolls BJ. The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1 Suppl):S236-41.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003;112:424-30.
4. Moreno LA, Rodríguez G. Dietary risk factors for development of childhood obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:336-41.
5. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Field AE, Colditz GA. Longitudinal study of skipping breakfast and weight change in adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1258-66.

### 5.- PERDIKIDIS L, GONZÁLEZ DE DIOS J. LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES CON OBESIDAD TIENEN FRECUENTES PROBLEMAS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO Y UN PATRÓN DIFERENTE DEL MISMO SEGÚN SU CLASIFICACIÓN COMO OBESIDAD O SOBREPESO. *EVID PEDIATR.* 2007;3:35.

Referencia: Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, Suys B, Rooman RP, Van Gaal L, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Arch Dis Child.* 2007;92:205-8.

### Resumen estructurado

**Objetivo:** conocer la prevalencia de problemas respiratorios del sueño (PRS) en una muestra consecutiva

de niños y adolescentes con obesidad y/o sobrepeso, y examinar la contribución de la distribución grasa.

**Diseño:** estudio descriptivo con muestreo consecutivo de casos.

**Emplazamiento:** clínica de obesidad pediátrica del Hospital Universitario de Antwerp (Bélgica).

**Población de estudio:** todos los pacientes (40 niños y 51 niñas) entre 6-16 años con obesidad o sobrepeso remitidos, la mayoría desde Atención Primaria, entre febrero de 2002 y julio de 2005. Criterios de exclusión: enfermedad pulmonar crónica, enfermedad neuromuscular, laringomalacia y cualquier síndrome genético o craneofacial. A todos los pacientes se les realizó estudio antropométrico y polisomnográfico.

**Evaluación del factor de riesgo:** recogida de datos antropométricos (peso, talla, circunferencia del cuello y de la cintura, relación cintura-cadera) mediante técnicas estandarizadas, así como porcentaje de masa grasa (por impedancia bioeléctrica) e índice de masa corporal (IMC). Dado que la pubertad afecta a la composición corporal, los pacientes se clasificaron en prepuberales y puberales. La obesidad y sobrepeso se definieron de acuerdo con los criterios del *Internacional Obesity Task Force*<sup>1</sup>. El tamaño de las amígdalas se basó en la escala de Brodsky<sup>2</sup> y se registró historia de adenoamigdalectomía.

**Medición del resultado:** estudio polisomnográfico computarizado nocturno de al menos 6 horas (registrando electroencefalograma, electrooculografía, electromiografía y electrocardiografía), así como medición del esfuerzo respiratorio, saturación de O<sub>2</sub>, flujo aéreo oronasal, ronquido y videograbación. Definiciones conceptuales: índice de apnea obstructiva (IAO): número de apneas obstructivas de duración  $\geq 2$  ciclos respiratorios por hora de sueño; índice de apnea central (IAC): número de apneas centrales de duración  $\geq 10$  segundos o de cualquier duración, pero asociado con  $> 4\%$  de desaturación por hora de sueño, índice de apnea-hipoapnea obstructiva (IAHO): número de apneas e hipoapneas obstructivas por hora de sueño e índice

apnea-hipoapnea central (IAHC): número de apneas e hipoapneas centrales asociadas con  $> 4\%$  de desaturación por hora de sueño.

Criterios diagnósticos de TRS: el IAO  $\geq 1$  o IAHO  $\geq 2$ , clasificados como leve ( $2 \leq \text{IAHO} < 5$ ) o moderado-grave ( $\text{IAHO} \geq 5$ ) fueron considerados como criterios diagnósticos de apnea obstructiva del sueño (AOS); la apnea central del sueño (ACS) se diagnosticó si apneas e hipoapneas centrales  $\geq 10$  segundos y acompañadas de más de un evento de braditaquicardia para su edad y/o de un evento de desaturación  $< 89\%$  o también si la desaturación fue  $\leq 85\%$  con eventos centrales de cualquier duración; ronquido primario si el ronquido se asoció con IAO  $\leq 1$ , IAHO  $\leq 2$  y  $\leq 1$  desaturación entre 85-89%.

**Resultados principales:** un 47% de los pacientes con obesidad ( $n = 64$ ) presentaron PRS, clasificados como AOS leve en 11%, AOS moderada-grave en 8%, apnea central del sueño en 17% (la mitad con desaturaciones  $\leq 85\%$ ) y ronquido primario en 11% de los casos. Un 44% de los pacientes con sobrepeso ( $n = 27$ ) presentaron PRS, con prevalencias de 19%, 22%, 4% y 0% en los sucesivos grupos. Ninguna variable antropométrica se asoció con AOS leve. La presencia de amígdalas hipertrofiadas fue la única variable asociada con AOS moderada-grave (odds ratio [OR]: 8,3; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,4-51,2). La ACS se predecía significativamente por el z score del IMC (OR: 8,1; IC 95%: 2,0-33,3), porcentaje de masa grasa (OR: 1,4; IC 95%: 1,1-1,9), relación cintura-cadera (OR: 1,2; IC 95%: 1,0-1,5) y circunferencia de la cintura (OR: 1,1; IC 95%: 1,0-1,2).

**Conclusión:** los PRS son muy comunes en la población pediátrica con obesidad-sobrepeso. La ACS es más frecuente en el grupo de niños y adolescentes con obesidad (17% frente a 4%) y se correlaciona con los indicadores de adiposidad abdominal y masa grasa. La AOS es más frecuente en el grupo con sobrepeso (41% frente a 19%) y en su forma moderada-grave se correlaciona con el tamaño amigdalario pero no con la adiposidad central, a diferencia del adulto.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** no consta.

### Comentario crítico

**Justificación:** la obesidad es un factor de riesgo para alteraciones del sueño, en particular para PRS. La actual epidemia de obesidad que se describe en la población en general, y en los niños y adolescentes en particular, va a condicionar un aumento de la frecuencia de PRS. La frecuencia publicada de PRS en niños y adolescentes obesos, utilizando polisomnografía, es muy variable (entre el 13 y 66%), en parte debido a los diferentes criterios de inclusión y metodológicos<sup>1,2</sup>. En adultos es bien conocida la fuerte correlación entre adiposidad central y AOS, pero no ha sido estudiado en la infancia.

**Validez o rigor científico:** este estudio tiene un nivel de evidencia grado 4, con una fuerza de recomendación C (*Centre of Evidence Based Medicine*, Oxford), siendo una limitación intrínseca del mismo el propio diseño descriptivo. Es una fortaleza el hecho de estudiar una muestra de casos consecutivos, sin sesgos de selección, y con unos criterios diagnósticos bien establecidos. Presenta una aceptable validez interna, aunque es difícil establecer conclusiones generales. No tiene grupo control, lo cual limita el valor de sus resultados.

**Interés o pertinencia clínica:** el presente estudio describe una elevada frecuencia de PRS y un patrón diferente en la población de niños y adolescentes con obesidad (encuentran más frecuente la ACS) y con sobrepeso (más frecuente la AOS). La adiposidad central se correlaciona con la ACS, pero no con la AOS (a diferencia del adulto), por lo que conviene seguir indagando en las características cuanti y cualitativas del sueño en el niño obeso y la relación de la hipertrofia amigdalina como factor de riesgo asociado.

Los autores encuentran una relación clara entre aumento del tamaño de las amígdalas y la AOS, lo cual

concuera con otros estudios en niños normales. En otro estudio con diseño más adecuado<sup>3</sup> (ya que utilizan un grupo control) se encuentra que los niños obesos tienen más AOS (pero sin diferencia para la ACS) y en el estudio de regresión logística se observa una relación entre los PRS y el tamaño de las amígdalas > 2 (rango 0-4) (OR: 1,2,67; IC 95%: 2,14-75,17) y con el IMC (OR: 1,2; IC 95% 1,08-1,33), aunque no encontraron relación entre IMC y tamaño de las amígdalas, lo cual complica la posibilidad de sacar conclusiones sobre la correlación de obesidad y tamaño de tejidos linfoides<sup>4</sup>. Un reciente estudio de casos y controles realizado en España profundiza en esta interrelación<sup>5</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el pediatra de Atención Primaria se enfrenta con mucha frecuencia en la consulta con PRS. Parece prudente establecer una anamnesis dirigida y un cribado clínico sobre la existencia de PRS en los niños y adolescentes con obesidad-sobrepeso. Este estudio resalta dos aspectos: a) que en los niños y adolescentes con sobrepeso debemos dirigir nuestra atención, principalmente, hacia la AOS y plantear una amigdalectomía racional en casos con importante hipertrofia amigdalas; b) que en los casos de obesidad importante debemos dirigir nuestra atención, principalmente, hacia la ACS y valorar un estudio polisomnográfico racional, dado el elevado porcentaje de desaturaciones importantes. La relación obesidad-ACS es un nuevo dato que requiere profundizar en su estudio.

## Bibliografía

1. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
2. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36:1551-69.
3. Mallory GB Jr, Fiser DH, Jackson R. Sleep-associated breathing disorders in morbidly obese children and adolescents. *J Pediatr*. 1989;115:892-7.
4. Wing YK, Hui SH, Pak WM, Ho CK, Cheung A, Li AM, et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Arch Dis Child*. 2003;88:1043-7.
5. Pin Arboledas G, Lluch Roselló A. El sueño en el obeso. Importancia del cribado clínico. *Acta Pediatr Esp*. 2007;65:74-8.

## 6.- RUIZ-CANELA CÁCERES J, JUANES DE TOLEDO B. ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA: AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE SEROTIPOS NO VACUNALES TRAS LA VACUNACIÓN UNIVERSAL DE LOS NIÑOS NATIVOS DE ALASKA. *EVID PEDIATR*. 2007;3:74.

*Referencia: Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hanmit LL, Zulz T, Hurburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA. 2007;297:1784-92.*

### Resumen estructurado

**Objetivo:** determinar si, a pesar de existir una sustitución de serotipos, después de la vacunación universal con la vacuna heptavalente conjugada (VHN), existe un descenso global de la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) entre los niños nativos de Alaska.

**Diseño:** estudio longitudinal de base poblacional de niños que reciben cuidados de un sistema de salud público que cubre a la comunidad de nativos de Alaska e indios americanos y que disponen de un sistema de seguimiento para la infección por *Streptococcus pneumoniae* entre enero de 1995 y diciembre de 2006.

**Emplazamiento:** comunitario. Alaska, Estados Unidos (USA).

**Población de estudio:** se estudiaron 5.304 niños menores de dos años nativos de Alaska e indios americanos.

**Evaluación del factor de riesgo:** administración de VHN en niños menores de dos años.

**Medición del resultado:** la variable principal fue la incidencia y tipo de ENI en niños menores de 2 años. Se ha determinado en tres períodos, que de forma arbitraria denominaremos prevacunales (PPRE) (1995-2000),

vacunal (PVAC) (2001-2003) y postvacunal (PPOST) (2004-2006).

**Resultados principales:** la VHN se introdujo en Alaska en enero de 2001. Las tasas de cobertura para tres dosis en los nativos de Alaska alcanzaron el 88% en el PVAC y el 96% en el PPOST. La tasa de ENI disminuyó en los menores de dos años de esta población un 67% (de 403,2/100.000 en el PPRE a 134,3/100.000 en el PVAC), para volver a aumentar en el PPOST a 244,6/100.000. Durante el PPOST la ENI ha sido causada por serotipos no incluidos en la vacuna (de 95,1/100.000 en el PPRE a 228,6/100.000 en el PPOST,  $p = 0,01$ ), existiendo una disminución del 96% de los serotipos vacunales. La colonización nasofaríngea y del oído medio por el serotipo 19-A aumentó del 0,5% al 15%, siendo responsable del 28,3% de las ENI entre los niños nativos de esta comunidad. No hubo incremento de ENI por cepas no vacunales en los niños no nativos de Alaska menores de 2 años.

En el PPOST y en menores de 5 años, el 57% de los casos se presentaron como neumonía, con un incremento del 2% al 13% de casos con empiema (para la tendencia,  $p < 0,001$ ). Se encontró una disminución de bacteriemia oculta del 54 % al 40 % ( $p = 0,02$ ), y no cambió la tasa de meningitis en los tres periodos.

**Conclusión:** la ENI en los niños menores de dos años nativos de Alaska vacunados está producida por un reemplazo de cepas no incluidas en la VHN. Esta constatación resalta la importancia del seguimiento de la ENI y otorga mayor importancia a la necesidad de desarrollar vacunas que incluyan más serotipos.

**Conflicto de intereses:** no consta. Todos los autores son empleados del Sistema Público de Estados Unidos.

**Fuente de financiación:** *Center for Disease Control and Prevention.*

### Comentario crítico

**Justificación:** la VHN fue introducida en el año 2000 para todos los niños nacidos en EE. UU. Esta vacuna ha

condicionado una importante disminución de la ENI en los menores de dos años<sup>1</sup>. Según el CDC, cinco años después de su implantación las tasas han disminuido en un 81%. La Organización Mundial de la Salud, a partir de estos resultados, ha recomendado su introducción en los programas de vacunación de todo el mundo<sup>2</sup>. Este estudio demuestra que se debe tomar en cuenta que la vacunación de la población infantil provoca un cambio en la epidemiología de la ENI.

**Validez o rigor científico:** el sistema de seguimiento diseñado por el CDC de ENI descrito parece sólido y fiable. Los autores describen claramente cómo se recogieron los datos vacunales de los niños, la recogida de muestras y la remisión al laboratorio del CDC. Se confirmó que el 90% de las muestras de los casos de ENI fueron enviadas al CDC. Nos parece que debería ajustarse la dispersión geográfica como factor a considerar en el contagio por neumococo. Las comparaciones por subgrupos están basadas en un número pequeño de casos, con poder estadístico limitado para detectar diferencias.

**Interés o pertinencia clínica:** este estudio, al igual que otros, aporta datos que corroboran la tesis de la sustitución de serotipos del neumococo en una determinada población, y que condicionan la eficacia de la vacuna. Barricarte *et al*, en nuestro país, ha realizado un estudio de casos-control en Navarra que aporta datos similares<sup>3</sup>. En una revisión del *USA Multicenter Study Groups*<sup>4</sup> también se refleja esta tendencia. Sin embargo, parece probada la eficacia de la vacuna en la reducción global de la ENI para toda la población<sup>4</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la eficacia de la VNH es muy alta para prevenir la enfermedad neumocócica por los serotipos vacunales, sobre todo de la meningitis y sepsis, y la vacunación provoca una disminución de la resistencia a la penicilina<sup>2</sup>. Pero en los nativos de Alaska se han incrementado las tasas de empiema asociado a serotipos no vacunales, observación clínica también comunicada en nuestro país<sup>5</sup> y en la zona de Massachussets<sup>6</sup>. En estos estudios citados hay datos de la importancia creciente del serotipo 19A. Finalmen-

te estimamos de gran importancia para nuestro país introducir esta vacuna, pero considerando que se incluyan el mayor número de serotipos adaptados a nuestra epidemiología.

### Bibliografía

1. Peters TR, Poehling KA. Invasive pneumococcal disease, the target is moving. *JAMA*. 2007; 297:1825-6.
2. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93-104.
3. Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, et al. Effectiveness of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Population-Based Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1436-41.
4. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2004;113:443-9.
5. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, Castilla J, Petit A, Polo I, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años de edad de Navarra (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:41-5.
6. Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J, et al. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant *Pneumococcus* in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:468-72.

### 7.- DE LA ROSA MORALES V, GONZÁLEZ RODRÍGUEZ MP. LOS ALUMNOS DE 15 AÑOS QUE INICIARON EL CONSUMO DE CANNABIS PRECOZMENTE TIENEN MÁS CONDUCTAS DE RIESGO. *EVID PEDIATR*. 2007;3:5.

Referencia: Kokkevi A, Gabhainn SN, Spyropoulou M. Risk Behaviour Focus Group of the HBSC Early initiation of cannabis use: A cross-national European perspective. *J Adolesc Health*. 2006;39:712-9.

### Resumen estructurado

**Objetivo:** analizar, en la población adolescente de 15 años de seis países europeos, la relación entre el consu-

mo precoz de cannabis con otras conductas de riesgo y su asociación con problemas sanitarios y psicosociales.

**Diseño:** estudio de cohortes basado en los datos europeos del estudio colaborativo de la OMS acerca de las conductas saludables de los niños en edad escolar (*Health Behavior in School-aged Children* [HBSC]). Se recogieron los datos de los años 2001-2002.

**Emplazamiento:** estudiantes de 15 años de seis países europeos.

**Población de estudio:** muestra representativa de estudiantes: 1.381 de Bélgica (comunidad de habla francesa); 1.660 de la República Checa; 2.614 de Francia; 919 de Irlanda, 1.324 de Grecia y 2.152 de Polonia.

**Intervención:** cuestionario del HBSC realizado cada cuatro años en países de Europa y Norteamérica, que recoge datos acerca de las conductas saludables, sus determinantes y actitudes, a partir de una muestra representativa nacional de los estudiantes de 11, 13 y 15 años. Es un cuestionario autoaplicado, anónimo y realizado en la clase. En la edición de 2001-2002 participaron 35 países, realizando el presente estudio con los seis que incluyeron una pregunta acerca de la edad de inicio de consumo de cannabis.

**Medición del resultado:** para el análisis estadístico se dividió la muestra en tres grupos según la edad de inicio de consumo de cannabis: "menor de 13 años (muy precoz)", "13-15 años (precoz)" y "nunca ha consumido". Se analizó la relación entre el consumo precoz de cannabis y otras conductas de riesgo en cada país, mediante la prueba de  $\chi^2$ . Se efectuaron comparaciones entre los grupos de inicio muy precoz y los de inicio precoz y entre los de inicio precoz y los que no habían consumido.

### Variables analizadas:

1. Consumo de sustancias: fumar diariamente, primer cigarro antes de los 13 años, consumo de alcohol al menos semanalmente, haberse em-

borrachado al menos en cuatro ocasiones, primera bebida alcohólica antes de los 13 años, consumo de cannabis diez o más veces en los últimos 12 meses.

2. Otras conductas de riesgo: peleas físicas (tres o más veces), amenazas o intimidación, presentes al menos dos veces en el último mes; haber tenido relaciones sexuales; primera relación sexual antes de los 13 años.
3. Ambientales: salir con amigos por la noche cuatro días o más en la última semana, no gustarle la escuela.
4. Afecto: referir al menos dos síntomas psicopatológicos diarios durante la última semana.

Se realizó análisis de regresión logística calculando los cocientes de probabilidad entre los consumidores precoces de cannabis y muy precoces, incluyendo como variables independientes todas las mencionadas. Se utilizó Polonia como país de referencia.

**Resultados principales:** la tasa de prevalencia de consumo de cannabis alguna vez en la vida y durante el último año fue más elevada en la República Checa, Francia y Bélgica, intermedia en Irlanda y Polonia y baja en Grecia. La prevalencia de consumo muy precoz fue mayor en países con mayores tasas de prevalencia.

El porcentaje de conductas de riesgo fue mayor entre los que iniciaron el consumo de cannabis de forma muy precoz comparado con los que lo iniciaron precoz, especialmente en los países de consumo elevado. En los países de consumo intermedio y bajo la diferencia más significativa fue entre los de inicio precoz y los que nunca consumieron.

El análisis de regresión logística de los seis países mostró que los que consumieron cannabis antes de los 13 años tienen cuatro veces más probabilidades de haber fumado su primer cigarro a esa edad (odds ratio [OR] = 4,1, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]:

2,8-6,0,  $p < 0,001$ ) y casi tres veces más de haber tomado su primera bebida alcohólica (OR = 2,9, IC 95%: 2,1-4,0,  $p < 0,001$ ) que aquellos que iniciaron el consumo entre los 13 y 15 años. También tuvieron 2,5 veces más probabilidad de haber consumido cannabis al menos 10 veces a los 15 años de edad (OR = 2,5, IC 95%: 2,0-3,2,  $p < 0,001$ ) y 1,4 veces más probabilidad de haberse emborrachado 4 ó más veces,

En algunos países como Francia y Bélgica la probabilidad de que un adolescente consuma cannabis de forma muy precoz en comparación con el inicio precoz fue dos veces mayor que en Polonia (país que se tomó como referencia). Bélgica: OR = 1,9, IC: 2,0-3,2,  $p < 0,001$  y Francia: OR = 2,2, IC: 1,5-3,1,  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias entre países en el resto de variables.

**Conclusión:** el consumo precoz de cannabis se asocia de forma uniforme en los diferentes países estudiados con un consumo más frecuente de otras sustancias y con una mayor prevalencia de conductas de riesgo. Estos hallazgos sugieren que la prevención del abuso de drogas debe comenzar en la preadolescencia.

**Conflicto de intereses:** no consta.

**Fuente de financiación:** no consta.

### Comentario crítico

**Justificación:** el cannabis es la droga ilegal más consumida en todo el mundo y su consumo está aumentando en los últimos años. En estudios realizados en España, entre población de edad comprendida entre 14 y 18 años, su consumo en los últimos 30 días pasó de ser de 12,4% en 1994 a 25% en 2004. La edad referida de inicio de consumo descendió de 15,1 años a 14,7 durante este periodo<sup>1</sup>. El consumo de cannabis, junto con el de alcohol y tabaco, forma parte de los hábitos y estilos de vida de una proporción importante de jóvenes. Estos consumos, junto a la baja percepción de riesgo de los mismos y a una mayor disponibi-

lidad para conseguir estas sustancias, hacen que el cannabis se haya convertido en una droga de uso recreativo asociada al tiempo de ocio de los jóvenes que banalizan su consumo<sup>2</sup>.

Los problemas derivados del consumo incluyen fracaso escolar; desestructuración personal y social, problemas laborales y de salud. El consumo de cannabis afecta al cerebro y produce alteraciones conductuales y cognitivas. El consumo frecuente produce un efecto negativo en la memoria a corto plazo, en el aprendizaje y la capacidad de atención. Su consumo continuado produce alteraciones en el sistema nervioso central<sup>3</sup> y de otros órganos, siendo éstas de peor pronóstico cuando el consumo es precoz.

Conocer los patrones de consumo de los jóvenes y la asociación con otras conductas de riesgo tiene interés para la elaboración de programas de prevención.

**Validez o rigor científico:** el HBSC se viene realizando en Europa y Norte América desde 1982, utiliza cuestionarios que han sido validados, y se han modificado preguntas cuando se consideró necesario en las sucesivas ediciones. Una limitación de estos estudios es que las respuestas pueden no ajustarse a la realidad ya que están sujetas al sesgo de memoria. Otros potenciales sesgos pueden ser debidos a: muestreo por aulas, por lo que las respuestas dentro de un aula pueden ser similares entre sí; la existencia de diferentes sistemas escolares, culturas e idiomas que pueden dificultar la interpretación de las preguntas. La tasa de absentismo escolar también puede hacer variar los resultados, pues los que no van al colegio es más probable que fumen o consuman sustancias.

**Interés o pertinencia clínica:** los resultados de la encuesta HBSC<sup>4</sup> son similares a otros estudios como el estudio europeo acerca del consumo de alcohol y drogas [*European School Project on Alcohol and Drugs (ESPAD)*]<sup>5</sup>. Éste describe que, en los países con mayor consumo de cannabis, existe percepción de mayor disponibilidad, de que es consumido por los amigos y una disminución de la percepción de riesgo.

La asociación entre conductas de riesgo y consumo de sustancias se ha descrito en otros estudios<sup>6</sup>. Aunque en la encuesta el patrón de consumo más frecuente es el experimental y recreativo<sup>4</sup>, hay que tener en cuenta que la corta edad de la población estudiada puede conllevar la aparición de problemas posteriores, al existir mayor proporción de conductas de riesgo cuanto más joven se inicie el consumo.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la asociación del inicio precoz del consumo de cannabis y conductas de riesgo lleva a la necesidad de desarrollar programas dirigidos a retrasar el inicio del mismo, comenzando en la infancia en diversos ámbitos: escolar, familiar, comunitario y medios de comunicación. Independientemente de que las políticas de cada país sean más liberales o restrictivas, los países deberían desarrollar programas educativos y preventivos dirigidos a los jóvenes acerca de los riesgos de consumo de cannabis.

## Bibliografía

1. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe 2004 del Observatorio español sobre drogas. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. [Consultado el 20/01/2007]. Disponible en <http://www.msc.es/pnd/>
2. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N. Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. *Addiction*. 2002;97:1123-35.
3. Comisión clínica de la delegación del gobierno para el plan nacional sobre drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo Informe sobre cannabis. 2006. [Consultado el 04/02/2007]. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/InformeCannabis.pdf>
4. Currie C, Roberts C, Morgan A, Smith R, Settertobulte W, Samdal O, et al. eds. Young people's health in context: international report from the HBSC 2001/2002 survey. WHO Policy series: Health policy for children and adolescents. Issue 4. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2004.
5. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual report 2005: The state of the drugs problem in the European Union and Norway. Luxembourg: Office for official publications of the european communities; 2005.
6. Compton WM, Thomas YF, Conway KP, Collier JD. Developments in the epidemiology of drug use and drug use disorders. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1494-502.

**8.- OREJÓN DE LUNA G, OCHOA SANGRADOR C. UNA VACUNA CUATRIVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, PREVIENE LAS LESIONES CERVICALES DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD ASOCIADAS A LOS SEROTIPOS 16 Y 18, EN MUJERES JÓVENES SIN INFECCIÓN PREVIA. EVID PEDIATR. 2007;3:77.**

*Referencia: FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007;356:1915-27.*

**Resumen estructurado**

**Objetivo:** evaluar la eficacia de una vacuna cuatrivalente frente a los serotipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH), para prevenir las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado de malignidad.

**Diseño:** ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.

**Emplazamiento:** noventa centros hospitalarios, oncológicos y de salud pública de 13 países.

**Población de estudio:** se reclutaron, entre junio de 2002 y mayo de 2003, 12.167 mujeres de 15 a 26 años, no embarazadas, sin el antecedente de un Papanicolay patológico y que hubieran tenido como máximo cuatro parejas sexuales a lo largo de su vida.

**Intervención:** las participantes en el estudio recibieron de forma aleatoria 3 dosis de una vacuna cuatrivalente frente al VPH (serotipos 6, 11, 16 y 18) o un placebo que visualmente era indistinguible de la vacuna, en el primer día y a los dos y seis meses, formándose dos grupos de estudio de características similares, con 6.087 mujeres en el grupo de intervención y 6.080 en el grupo control. Se hizo una primera visita tras la asignación aleatoria, en la que se realizaba un examen ginecológico, con la toma de muestras de citología/biopsia cervical, así como muestras anogenitales para valorar la pre-

sencia de VPH. La aparición de efectos adversos importantes se controló observando a las participantes durante los primeros 30 minutos y entre los días uno y 15, tras la administración de las dosis vacunales. Posteriormente el seguimiento consistió en visitas al mes, a los 6, 24, 36 y 48 meses tras la tercera dosis de vacuna. Los principales motivos para excluir a las participantes del estudio fueron el no cumplimiento del protocolo de estudio o la aparición de infección por VPH en la primera visita o antes de los 7 meses de seguimiento.

**Medición del resultado:** la variable principal del estudio estaba compuesta por el hallazgo de neoplasia intraepitelial cervical, adenocarcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix, junto con la detección de DNA viral para VPH 16, VPH 18, o ambos en uno o más cortes histológicos de la misma lesión. En la colposcopia se seleccionaron y biopsiaron todas las áreas sospechosas del cuello uterino. Las biopsias cervicales fueron valoradas consecutivamente por dos equipos de patólogos desconocedores de la asignación, la clínica, la presencia de infección por VPH y del diagnóstico hecho por el otro equipo. El diagnóstico definitivo se basó en el consenso de al menos dos patólogos. Se valoró la eficacia vacunal en un primer grupo de participantes que no tuvieron infección por VPH 16 o 18 al inicio del estudio ni al mes después de la tercera dosis vacunal y en el que no hubo ninguna violación del protocolo (análisis por protocolo: N grupo vacuna = 5.305, N grupo control = 5.260), y en un segundo grupo que no tenían infección al inicio del estudio (análisis en población susceptible: N grupo vacuna = 5.865, N grupo control = 5.863). Se realizó un análisis por intención de tratar con toda la muestra (N grupo vacuna = 6.087, N grupo control = 6.080) tanto para lesiones asociadas a los serotipos 16 y 18, como a cualquier serotipo de VPH.

**Resultados principales:** la eficacia vacunal para prevenir las lesiones asociadas con los serotipos 16 y 18 del VPH en el grupo de análisis por protocolo fue del 98% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 86-100), en el segundo grupo fue de 95% (IC 95%: 85-99) y en el grupo de análisis por intención de tratar fue del 44% (IC

95%: 26-58), llegando a ser del 100% (IC 95%: < 0-100) en la prevención del adenocarcinoma in situ en los dos primeros grupos y del 28% (IC 95%: < 0-82) en el tercero. La eficacia frente a cualquier tipo de lesión cervical relacionada con cualquier serotipo de VPH fue del 17% (IC 95%: 1-31).

**Conclusión:** en mujeres jóvenes, sin infección previa por el VPH 16 y VPH 18, una vacuna cuatrivalente frente al VPH fue efectiva para prevenir lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado de malignidad asociadas con los VPH 16 y 18.

**Conflicto de intereses:** el estudio fue diseñado y analizado por el Laboratorio Farmacéutico Merck, junto con investigadores externos. Los autores tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio.

**Fuente de financiación:** Laboratorio Farmacéutico Merck.

### Comentario crítico

**Justificación:** el 70% de las mujeres sexualmente activas presentan infección por el VPH a lo largo de su vida<sup>1</sup>. Aunque la mayoría de estas infecciones son benignas, la infección persistente, sobre todo durante más de 15 años, se ha relacionado con el desarrollo de cáncer cervical. Así, los serotipos 16 y 18 del VPH son responsables del 70% de los cánceres genitales y de las neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado. El cáncer cervical es el segundo cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres. En los países desarrollados la implantación de los programas de detección precoz ha sido muy eficaz para reducir el riesgo de cáncer de cérvix, pero es difícil establecer estos programas en países subdesarrollados donde la infección por VPH es muy prevalente<sup>2</sup>. Por todo ello resulta de gran interés estudiar la eficacia y utilidad de las vacunas frente al VPH.

**Validez o rigor científico:** es un estudio correctamente aleatorizado, el doble enmascaramiento realizado fue adecuado, los grupos de estudio fueron similares al inicio del estudio y todos los participantes se mantuvieron

dentro del grupo que se les asignó aleatoriamente en un principio. El número de pérdidas y/o exclusiones no fue importante, siendo similar en ambos grupos de tratamiento. Puede resultar cuestionable la elección del criterio principal de eficacia, restringido a la población no infectada y a las lesiones relacionadas con los serotipos 16 y 18, ya que se propone el uso de la vacuna en población general y el objetivo debería ser la reducción de cualquier tipo de lesión cervical asociada a VPH. Por otra parte, el seguimiento del estudio puede resultar corto, lo que plantea dudas sobre su eficacia a largo plazo.

**Interés o pertinencia clínica:** la vacuna permite evitar lesiones cervicales por serotipos 16 o 18 a los tres años en una de cada 128 mujeres (NNT) sin infección al inicio o durante el período de vacunación (IC 95%: 98-186). Esta proporción es similar a la observada en el análisis por intención de tratar; la vacuna evita una lesión asociada con cualquier serotipo de VPH en una de cada 129 mujeres, independientemente de que tengan o no infección previa (IC 95%: 68-1219). Estudios similares al analizado<sup>1,3,4</sup>, aunque con unas muestras poblacionales más pequeñas, obtuvieron resultados similares en cuanto a la eficacia de las vacunas frente a VPH. Sin embargo la cobertura de esta vacuna no alcanza a un importante porcentaje de lesiones neoplásicas: sólo el 55% de las lesiones neoplásicas detectadas en el grupo control estaban asociadas a los serotipos 16 y 18.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** considerando la alta eficacia de la vacuna, principalmente en mujeres jóvenes y sin infección previa por el VPH, se podría recomendar la vacunación sistemática en niñas prepúberes. Pero la vacuna no previene todas las lesiones neoplásicas y además, serían necesarios estudios para valorar la duración de la protección vacunal, ya que como reconocen los propios autores, ésta se desconoce más allá de los 5 años de la vacunación. Asimismo, al no cubrir todos los serotipos y no ser eficaz frente a lesiones previamente existentes se deben seguir realizando los programas de cribado de cáncer de cérvix, por lo que también sería aconsejable la realización de estudios de coste-efectividad, de ambas medidas preventivas. Habría que valorar en cada país la epidemiología de la infec-

ción por VPH, la incidencia del cáncer de cérvix y de lesiones intraepiteliales cervicales, así como el desarrollo y cumplimiento de los programas de cribado, para poder estimar el coste-efectividad de la vacunación sistemática. En este sentido, como comentan otros autores<sup>2</sup>, la vacuna sería muy recomendable en países en vías de desarrollo, donde la infección por VPH es muy prevalente y la implantación de programas de cribado para la detección de cáncer de cérvix es complicada.

### Bibliografía

1. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Ault K, Giuliano A, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.
2. Ruiz Contreras J. Las nuevas vacunas frente al papilomavirus humano en la prevención del cáncer de cérvix. *Evid Pediatr.* 2007;3:32.
3. Koutsky LA, Ault K, Wheeler C, Brown D, Barr E, Alvarez F, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002;347:1645-51.
4. Hampf M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1361-8.

## 9. GONZÁLEZ DE DIOS J, PERDIKIDIS OLIVIERI L. EN RECIÉN NACIDOS CON ALTO RIESGO DE ATOPIA, LA SUPLEMENTACIÓN CON PREBIÓTICOS DE LA FÓRMULA ADAPTADA PARECE DISMINUIR LA APARICIÓN DE DERMATITIS ATÓPICA. EVID PEDIATR. 2007;3:11.

*Referencia: Moro M, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch Dis Child. 2006;91;814-9.*

### Resumen estructurado

**Objetivo:** investigar el efecto de una mezcla de prebióticos (galacto-oligosacáridos de cadena corta -GOS-

y fructo-oligosacáridos de cadena larga -FOS-) sobre la incidencia de dermatitis atópica (DA) durante los primeros seis meses de vida en lactantes alimentados con fórmula adaptada y con alto riesgo de padecer DA.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado con placebo mediante un diseño de grupos paralelos.

**Emplazamiento:** hospital terciario en Milán (Italia).

**Población de estudio:** 259 recién nacidos a término (con peso adecuado para la edad gestacional) nacidos entre abril de 2003 y marzo de 2004, con historia de DA, rinitis alérgica o asma en alguno de los padres y que inician alimentación con fórmula adaptada en las dos primeras semanas de edad.

**Intervención:** cuando la madre contacta con el hospital al iniciar alimentación con biberón, su hijo es aleatorizado a una de las dos fórmulas hipoalergénicas con proteínas hidrolizadas: un grupo de intervención suplementado con 0,8 g de GOS/FOS por 100 ml (GI, n = 129) y un grupo placebo suplementado con 0,8 g de dextrinomaltoza por 100 ml (GP, n = 130). Se permitió la lactancia mixta hasta las seis semanas, pero si continuaban con lactancia materna a partir de ese momento se les excluía del estudio. El estudio se completó tras un periodo de incorporación de dos años, para excluir los efectos estacionales sobre la presentación de la DA.

**Medición del resultado:** se realizó una visita mensual, que incluía una entrevista a los padres con la ayuda de un diario. Se examinó la piel en cada visita mediante criterios específicos para DA (y su gravedad mediante el índice de SCORAD), lo que constituyó la variable principal del estudio. Como variables secundarias se incluyeron medidas antropométricas, frecuencia y consistencia de las heces, registro de llanto, regurgitación y vómitos. Los resultados obtenidos antes de iniciar la alimentación con fórmula y a las edades de tres y seis meses fueron utilizados para el análisis estadístico. En un subgrupo de 98 niños se realizó análisis microbiológico de las heces. Los resultados se analizaron mediante protocolo.

**Resultados principales:** se analizaron finalmente 206 niños (102 en el GI y 104 en el GP), pues hubo 53 pérdidas postaleatorización (principalmente por restablecimiento de la lactancia materna). No hubo diferencias significativas en las características de los niños perdidos en el GI y GP. Desarrollaron DA en los seis meses de seguimiento 10 niños en el GI (9,8%, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] = 5,4-17,1%) frente a 24 niños en el GP (23,1%, IC 95% = 16,0-32,1%). En el GI se apreciaron heces significativamente más frecuentes y blandas, así como menos regurgitación y llanto. En el subgrupo de niños con análisis microbiológico de las heces se demostró un aumento significativo de bifidobacterias (no de lactobacilos) en el GI. No se produjeron efectos adversos.

**Conclusión:** la incorporación de prebióticos en las fórmulas adaptadas presenta un efecto beneficioso sobre la menor frecuencia de desarrollo de DA en los recién nacidos de riesgo atópico.

**Conflicto de intereses:** no consta, si bien tres de los autores trabajan para la empresa Numico.

**Fuente de financiación:** parcialmente financiado por una beca de *Numico Research Friedrichsdorf* (Alemania) y el programa EARNEST.

### Comentario crítico

**Justificación:** la flora intestinal juega un papel clave en el desarrollo postnatal del sistema inmune. Es conocido que, en la leche materna, los oligosacáridos pueden influir en el sistema inmune, no sólo por promover una flora intestinal con predominio de bifidobacteria y lactobacilus, sino también mediante interacción directa con células inmunes. Basado en estos hechos, se ha desarrollado una mezcla de prebióticos (con un 90% de GOS y 10% de FOS) como suplemento en las fórmulas adaptadas<sup>1</sup>, considerándose segura la concentración de 0,8 g/100 ml según el *Scientific Committee on Nutrition*. La estimulación del sistema inmune intestinal con prebióticos puede ser un método tan efectivo o más que los probióticos en la prevención y tratamiento de en-

fermedades alérgicas y, en concreto, de la DA como primer escalón de la "marcha alérgica".

**Validez o rigor científico:** al considerar la escala de valoración de calidad de Jadad para este ECA se aprecia que presenta una calidad intermedia, en base a una dudosa ocultación de la secuencia de aleatorización y dudoso enmascaramiento de pacientes (asegurar el cegado de las fórmulas aplicando el sufijo "N" o "O" al nombre del producto es una forma indirecta de identificación). Pero la limitación a la validez interna del ECA ha sido no realizar análisis por intención de tratar (con una tasa de pérdidas global de 20,4%, similar en GI y GP, que es mayor a la esperada de un 15% al realizar los cálculos del tamaño muestral), lo cual no invalida el estudio, pero impide conservar las ventajas de la aleatorización y de acercarnos a la realidad de la práctica clínica (frente al análisis por tratamiento o por protocolo efectuado).

**Interés o pertinencia clínica:** al trasladar las variables de resultado principales en estimadores más "clínicos", como son las medidas de fuerza de asociación (riesgo relativo [RR]) y medidas de impacto (reducción absoluta del riesgo [RAR] y número necesario de pacientes a tratar [NNT]), apreciamos que la frecuencia de DA en el GI (frente al GP) presentó un RR = 0,42 (IC 95% = 0,21-0,84%), una RAR = 13,3% (IC 95% = 3,3-23,2%) y un NNT = 8 (IC 95% = 5 a 31). Los datos hay que interpretarlos en base a que la fórmula adaptada era, en ambos grupos, un hidrolizado de proteínas (de acuerdo con las recomendaciones de la SPACI y la SPGHAN)<sup>2</sup> y que explica que sólo se presentaran formas leves de DA en este estudio.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** dado que algunas fórmulas adaptadas ya incorporan prebióticos, el esfuerzo terapéutico de su utilización parece asumible (para evitar un caso de DA es preciso ofrecer la fórmula con GOS/FOS a ocho recién nacidos de riesgo atópico, en el peor de los supuestos a 31) dada la relación entre beneficios (disminuye la frecuencia de DA, no la gravedad, así como algunas variables secundarias en relación con la tolerancia y aceptación de la fórmula) y riesgos (seguros a corto plazo). Al igual que comentamos en un archivo va-

lorado críticamente con anterioridad en *Evidencias en Pediatría* en relación al uso de probióticos en el tratamiento de la DA<sup>3</sup>, también en el campo de la prevención con prebióticos es necesario plantear nuevos estudios en los que intentar contestar las dudas pendientes: la relación coste-efectividad (el encarecimiento de la fórmula frente a prevenir el desarrollo de la DA), cuál es su papel en los niños con DA moderada-intensa, qué influencia puede tener sobre otras entidades de la "marcha alérgica" del niño o si es posible una intervención sinérgica entre prebióticos y probióticos, entre otras.

### Bibliografía

1. Boehm G, Fanaro S, Jelinek, Stahl B, Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition. *Acta Paediatr.* 2003;91 Suppl 441:S64-7.
2. Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention on food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child.* 1999;81:80-4.
3. González de Dios J, Perdíkidi Olivieri L. En niños con dermatitis atópica moderada-grave el uso de probióticos puede ser de utilidad para disminuir su intensidad. *Evid Pediatr.* 2006;2:8.

## 10. GONZÁLEZ DE DIOS J, OCHOA SANGRADOR C. LAS MADRES GESTANTES EN ESPAÑA TOMAN EL ÁCIDO FÓLICO PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS A DESTIEMPO Y A DOSIS MUY ELEVADAS. *EVID PEDIATR.* 2007;3:64.

Referencia: Martínez-Frías ML y Grupo de trabajo del ECEMC. Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc).* 2007;128:609-16.

### Resumen estructurado

**Objetivo:** analizar qué dosis de ácido fólico (AF) sintético se están utilizando en España y cómo ha sido su

evolución en el tiempo, tanto global como en las diferentes comunidades autónomas.

**Diseño:** estudio descriptivo retrospectivo.

**Emplazamiento:** se ha utilizado la información de la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) durante el período 1991-2004. El ECEMC es un programa de investigación clínicoepidemiológica nacional sobre las causas de defectos congénitos, en el que participan más de 80 hospitales de todas las comunidades autónomas de España y está organizado con un diseño de casos y controles.

**Población de estudio:** compuesta por 16.761 madres de los niños recién nacidos sin defectos congénitos (controles del programa ECEMC) de las que 8.925 nunca tomaron AF, 7.148 lo tomaron cuando estaban embarazadas y 688 antes del embarazo.

**Intervención:** se han analizado conjuntamente todas las formas de AF sintético (fólico o folínico) consumido por las madres, información extraída de los más de 300 datos recogidos en cada encuesta del ECEMC. No se ha incluido el AF que se pudiera haber consumido en polivitamínicos u otros productos.

**Medición del resultado:** el cálculo de la dosis de AF se ha realizado multiplicando la que contiene cada pastilla de los distintos productos por el número de pastillas diarias ingeridas por cada madre, y se han establecido tres niveles de ingestión diaria: < 1 mg, 1-5 mg y > 5 mg. Se han establecido tres períodos de estudio: 1991-1995, 1996-2002 y 2003-2004.

**Resultados principales:** se encontraron variaciones temporales significativas en las que nunca tomaron AF (90% en 1991 y 11,50% en 2004) y en las que lo tomaron cuando estaban embarazadas (10% en 1991 y 71,13% en 2004); los datos de ingestión de AF antes del embarazo se constatan desde 1996 y sólo alcanzan el 17,37% en 2004. Aunque se observa un incremento lineal y significativo de las mujeres que tomaron dosis

de AF < 1 mg, en el período 2003-2004 aún más del 50% de las mujeres que tomaron AF (antes o después de la gestación) utilizaron dosis entre 1-5 mg (promedio 4,94 mg/día) y más del 7% dosis > 5 mg (promedio 8 mg/día), es decir, entre 12,43 y 20 veces más que las dosis recomendadas internacionalmente (0,4 mg/día). Esta tendencia es similar por comunidades autónomas, de forma que en 12 comunidades autónomas más del 50% de las mujeres tomaron dosis medias de AF  $\geq$  5 mg en el último período. Se encuentra una importante relación entre el mejor nivel de escolaridad materno y la mejor aplicación preventiva del AF (en tiempo -antes de la gestación- y dosis -0,4 mg/día-).

**Conclusión:** la mayoría de las mujeres embarazadas en España aplican las medidas de prevención primaria por ingestión de AF de forma incorrecta, tanto en el momento (lo toman cuando ya están embarazadas o nunca) como en las dosis (mucho más alta que la recomendada).

**Conflicto de intereses:** No existen.

**Fuente de financiación:** No consta.

### Comentario crítico

**Justificación:** desde que en 1991 se publicaran los resultados del *Medical Research Council Vitamin Study Group*<sup>1</sup> sobre el efecto preventivo del AF en la recurrencia de defectos del tubo neural, son numerosos los estudios de calidad que se han publicado sobre la relación entre el uso de AF y la prevención de distintos defectos congénitos, además de otros problemas de salud. Las indicaciones de prevención primaria son claras: las madres en edad reproductiva deberán tomar 0,4 mg/día de AF, junto con una dieta adecuada y equilibrada y, únicamente las madres que ya han tenido un hijo afectado de defectos del tubo neural, deberán utilizar dosis más elevadas (4 mg/día). Estudios recientes plantean la posibilidad de que el AF sintético a dosis mayores de las recomendadas pudiera tener algún efecto sobre la salud a largo plazo<sup>2,3</sup>.

**Validez o rigor científico:** la muestra de estudio la forman las madres controles (aquellas que no han tenido recién nacidos con defectos congénitos) del estudio ECEMC y presenta las limitaciones propias de un estudio descriptivo y retrospectivo; sin embargo, la exhaustividad de la encuesta y los controles de calidad del registro del ECEMC en este amplio período de 15 años, avalan la validez de los datos. En algunas comunidades, en la que hay pocos hospitales integrados en el ECEMC, los datos corresponden a muestras muy pequeñas; pero, dado que las tendencias de consumo son similares en todas las comunidades, las conclusiones parecen válidas.

**Interés o pertinencia clínica:** detectamos una preocupante discordancia entre el alto nivel de evidencia científica existente sobre la utilidad del AF en prevención primaria y su uso inadecuado en la práctica habitual, que los propios autores del estudio resumen en cinco observaciones aplicables a los datos de 2004 en España: a) la mayoría de las mujeres (71,13%) toman AF cuando conocen que están embarazadas; b) muy pocas mujeres (17,37%) toman AF antes del embarazo; c) la madres que aún no toman AF sigue siendo elevada (11,50%); d) más de la mitad de las madres utilizan dosis de AF innecesariamente altas; e) todas estas observaciones se relacionan con el nivel educativo materno. Los datos de este estudio son concordantes con los obtenidos en un estudio previo<sup>4</sup> y de otras poblaciones<sup>5</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** es prioritario realizar una importante difusión entre los profesionales sanitarios (ginecólogos, pediatras, médicos de familia, matronas, enfermeras y farmacéuticos, entre otros) para adecuar las dosis de AF, tanto en el momento oportuno del embarazo (al menos, tres meses antes de la gestación) como en la dosis (evitando la sobredosificación). El menor consumo de AF detectado en mujeres con menores estudios puede orientar estrategias específicas de prevención primaria hacia esta población. El ejemplo de la prevención con AF es un modelo claro en el que las ventajas de la prevención primaria nunca deben verse alteradas por los inconvenientes que se

plantean en la prevención cuaternaria (los excesos de la intervención médica innecesaria, en este caso el uso a destiempo y a dosis elevadas del AF), pues es la versión práctica del “*primun non nocere*”<sup>6</sup>.

### Bibliografía

1. Medical Research Council (MRC) Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338:131-7.
2. Lucock M, Yates Z. Folic acid-vitamin and panacea or genetic time bomb? *Nat Rev Genet*. 2005;6:235-40.
3. Lucock M. Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ*. 2004;328:211-4.
4. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E. Análisis de la situación en España sobre el consumo de ácido fólico/folínato cálcico para la prevención de defectos congénitos. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:772-5.
5. Williams JL, Abelman SM, Fassett EM, Stone CE, Petrini JR, Damus K, et al. Health care provider knowledge and practices regarding folic acid, United States, 2002-2003. *Matern Child Health J*. 2006;10 Suppl 5:S67-72.
6. González de Dios J. Aproximación al concepto de prevención cuaternaria en Genética y Dismorfología Clínica. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol*. 2005;V, 4:40-6.