



Viernes 13 de febrero de 2009

Seminario:

“Los diez artículos científicos de mayor impacto en 2008”

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
CS Manzanares El Real (IMSALUD). Madrid.
- Javier González de Dios
Departamento de Pediatría. Hospital de Torre Vieja. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez P, González de Dios J. Los diez artículos científicos de mayor impacto para el pediatra de Atención Primaria en 2008. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2009. Madrid: Exlibris Ediciones; 2009. p. 337-61.



Los diez artículos científicos de mayor impacto para el pediatra de Atención Primaria en 2008

José Cristóbal Buñuel Álvarez

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

JCBUNUEL@telefonica.net

Paz González Rodríguez

CS Manzanares El Real (IMSALUD). Madrid.

Javier González de Dios

Departamento de Pediatría. Hospital de Torre Vieja.

Universidad Miguel Hernández. Alicante.

RESUMEN

En el texto del presente seminario se presentan diez artículos publicados durante el año 2008 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 procedimiento estructurado.

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 2008. 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 (16 de septiembre de 2008) aún no había sido publicado el último número de *EeP* de 2008, 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 2008, 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 ex-

Tabla I. Los diez artículos valorados críticamente seleccionados para el seminario

Referencia bibliográfica	Total
1. Aizpurua Galdeano P, Ochoa Sangrador C. El sobrepeso en la infancia aumenta el riesgo coronario en la edad adulta. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:10.	25
2. Rivas Juesas C, González de Dios J. La inmunoterapia sublingual demuestra ser eficaz en los niños con asma alérgico. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:28.	25
3. Olivares Grohnert M, Buñuel Álvarez JC. El cumplimiento de una dieta mediterránea disminuye el riesgo de desarrollar una diabetes mellitus tipo 2. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:48.	21
4. Perdikiadis Olivieri L, González de Dios J. Los grandes prematuros presentan menor supervivencia a largo plazo, menor nivel educativo, menor capacidad reproductiva y mayor incidencia de prematuridad en la descendencia. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:31.	20
5. Olivares Grohnert M, Buñuel Álvarez JC. En niños en edad escolar con asma bronquial los planes escritos de control de síntomas son eficaces para mejorar el control de la enfermedad. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:30.	12
6. Aizpurua P, Esparza MJ. La exposición prenatal a paracetamol podría aumentar el riesgo de episodios de sibilancias y asma en niños. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:32.	9
7. González Rodríguez MP, De la Rosa Morales V. Aumento de la prescripción de anticoncepción hormonal en adolescentes por los médicos de Atención Primaria. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:39.	7
8. Buñuel Álvarez JC, Cuestas E. La menstruación irregular podría ser un signo de alerta de un trastorno de la conducta alimentaria no diagnosticado. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:51.	6
9. González de Dios J, Perdikiadis Olivieri L. La suplementación con vitamina D durante la infancia puede disminuir el riesgo de diabetes tipo 1. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:50.	5
10. Esparza MJ, Aizpurua P. Las alertas sanitarias pueden tener efectos inesperados: antidepresivos y suicidio en niños y adolescentes. <i>Evid Pediatr.</i> 2008;4:52.	5

Normas de puntuación: cada codirector selecciona 10 artículos, otorgando una puntuación de 1 a 10, de tal modo que el considerado más relevante se llevará 10 puntos, el segundo más relevante 9 puntos, y así hasta el décimo más relevante que se llevará 1 punto.

clusivamente al ámbito hospitalario. Los restantes AVC, pertenecientes a los números de EeP de marzo, junio y septiembre de 2008, 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 diez 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 solo 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 AVC.

ARTÍCULOS VALORADOS CRÍTICAMENTE SELECCIONADOS Y REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA DEL ARTÍCULO COMENTADO

I. AIZPURUA GALDEANO P, OCHOA SANGRADOR C. EL SOBREPESO EN LA INFANCIA AUMENTA EL RIESGO CORONARIO EN LA EDAD ADULTA. EVID PEDIATR. 2008;4:10

Referencia: Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007;357:2329-37.

Resumen estructurado

Objetivo: determinar si el exceso de peso en la edad infantil (7-13 años) se asocia con mayor riesgo de enfermedad coronaria en la edad adulta.

Diseño: estudio de cohortes retrospectivo basado en la revisión de registros nacionales informatizados de exámenes anuales obligatorios de salud infantil, de causas de muerte y de altas hospitalarias. Los registros se combinaron utilizando el número de identificación único, creado a partir de 1968 en Dinamarca, los nombres y las fechas de nacimiento. Se realizó un seguimiento de los escolares desde los 25 años de edad o desde 1977 (puesta en marcha del registro de altas hospitalarias) hasta que ocurrió un episodio cardiovascular agudo (ECVA) mortal o no, la muerte, emigración, pérdida o fecha 31 de diciembre de 2001 (última actualización del registro de causas de mortalidad).

Emplazamiento: estudio poblacional realizado en Copenhague (Dinamarca).

Población de estudio: niños nacidos entre 1930 y 1976 que siguieron los controles de salud anuales obligatorios durante su escolarización, en los que se recogía el peso y la talla. Estos datos, así como el peso al nacimiento, se introducían en un registro informático. Los niños se dividieron en intervalos según su año de nacimiento (1930-1935, 1936-1939, 1940-1945, 1946-1952, 1953-1976) para tener en cuenta los posibles efectos de cohorte. Se pudieron relacionar los registros de 289.044 escolares (88% del total), incluyéndose finalmente en el análisis 276.835 personas (96%). En total hubo un seguimiento de 5.063.622 personas-año.

Evaluación del factor de riesgo: se calculó el índice de masa corporal⁽¹⁾ (IMC) de cada niño así como su valor normalizado⁽²⁾ (puntuación z). Los valores de referencia del IMC se tomaron de las mediciones realizadas entre los años 1955 y 1960 (periodo estable de baja prevalencia de sobrepeso).

Medición del resultado: ECVA mortal o no mortal (en este caso, solo se tenía en cuenta el primer episodio) recogido de los registros citados anteriormente. Se reali-

zó una estimación del riesgo asociado al incremento de IMC, para cada grupo de edad (de 7 a 13 años) y sexo, ajustando por cohortes de nacimiento y por peso al nacimiento, mediante regresión de Cox.

Resultados principales: se produjeron 10.235 ECVA en hombres y 4.318 en mujeres durante el periodo de 46 años de este estudio. El riesgo de presentar un ECVA se relacionó positivamente con el IMC de los 7-13 años en los niños y con el IMC entre los 10-13 años en las niñas. Existió un aumento lineal y significativo del riesgo a medida que la edad de los niños aumentaba (tabla II). No se observaron cambios al ajustar los cálculos por peso al nacimiento. Se estima que un exceso de 2 desviaciones estándar del IMC a los 13 años aumenta el riesgo de ECVA entre los 25 y 60 años de un 11,7% a un 15,5% en los niños y de un 4,6% a un 5,7% en las niñas.

Conclusión: el aumento del IMC en los niños se asocia con un mayor riesgo de ECVA en la edad adulta.

Conflicto de intereses: no existen.

Fuente de financiación: este estudio recibió ayudas de: *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Danish Heart Foundation y Danish National Science Foundation.*

Comentario crítico

Justificación: el progresivo aumento de la obesidad en la población infantil de los países desarrollados constituye uno de los principales problemas de salud pública a los que nos enfrentamos¹. Ciertos factores conocidos de enfermedad coronaria, como hipertensión, dislipemias, intolerancia a la glucosa y anomalías vasculares, están ya presentes en el niño obeso². Por lo tanto, la obesidad infantil puede incrementar el riesgo de enfermedad coronaria en la edad adulta. En este sentido, tiene un especial interés cuantificar dicho riesgo, ya que supone un argumento fundamental de cara a establecer medidas preventivas.

Validez o rigor científico: el estudio tiene un diseño adecuado a la pregunta de investigación (estudio de

⁽¹⁾ IMC: peso en kg/altura en metros al cuadrado.

⁽²⁾ Puntuación z: (IMC del niño-media del IMC de referencia)/desviación estándar en la población de referencia.

Tabla II. Riesgo de cualquier episodio cardiovascular agudo en la edad adulta en relación con el aumento de una unidad de la puntuación z del IMC (los riesgos relativos se estiman a partir de las razones de riesgo instantáneo, hazard ratio)

Edad	Niños		Niñas	
	Riesgo relativo (IC 95%)	Peso equivalente al aumento de 1 unidad de la puntuación z del IMC en kg	Riesgo relativo (IC 95%)	Peso equivalente al aumento de 1 unidad de la puntuación z del IMC en kg
7 años	1,09 (1,05-1,12)	1,96	1,04 (1,00-1,09)	2,17
8 años	1,11 (1,08-1,15)	2,44	1,05 (1,00-1,10)	2,66
9 años	1,13 (1,10-1,17)	2,96	1,06 (1,01-1,11)	3,25
10 años	1,15 (1,11-1,18)	3,58	1,09 (1,04-1,15)	3,91
11 años	1,17 (1,14-1,20)	4,22	1,11 (1,06-1,17)	4,67
12 años	1,20 (1,16-1,23)	4,90	1,13 (1,08-1,19)	5,58
13 años	1,20 (1,17-1,24)	5,60	1,15 (1,10-1,20)	6,30

cohortes). A pesar de haberse estudiado cohortes históricas, se han utilizado mecanismos de control que tratan de evitar sesgos de clasificación. La medición del factor de riesgo (peso y talla), podría resultar poco precisa, pero no necesariamente inválida. Asimismo, no se puede descartar que haya existido un cierto infra-diagnóstico de ECVA. En todo caso, los errores en la medición de los factores de riesgo y estudio serían independientes, por lo que no originarían sesgos diferenciales. El tamaño muestral es lo suficientemente grande como para ofrecer suficiente precisión en las estimaciones y minimizar el efecto de las pérdidas. Sin embargo, el diseño escogido no permite controlar la contribución de otros factores de riesgo personales o familiares de ECVA, que sean independientes o estén asociados a la obesidad.

Interés o pertinencia clínica: considerando los resultados de este estudio parece existir un incremento del riesgo de ECVA vinculado al sobrepeso en la infancia. El incremento de riesgo es discreto a los 7 años, pero a los 13 ya alcanza dimensiones clínicamente relevantes. A esta edad un exceso de peso equivalente a una desviación estándar de IMC (5,6 kg en niños y 6,3 kg en niñas) incrementa el riesgo de ECVA entre los 25 y 60 años un 20% en niños y un 15% en niñas. En términos absolutos, un exceso de peso equivalente a 2 desviaciones estándar a los 13 años supone un aumento del riesgo de 3,7% en niños y 1,1% en niñas. Otros trabajos han tratado de cuantificar el riesgo con resultados desiguales³⁻⁵.

Los problemas para reclutar y seguir cohortes suficientemente amplias y duraderas pueden explicar estas diferencias.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio deben ser tenidos en cuenta a la hora de informar a los padres de nuestros pacientes y a los niños y adolescentes que atendemos en nuestras consultas sobre los potenciales riesgos del sobrepeso en la infancia. No obstante, los datos disponibles no nos permiten valorar si la cuantificación del riesgo es aplicable a nuestro entorno. Las posibles diferencias entre nuestra población pediátrica actual y la incluida en este estudio, junto a la influencia de otros factores de riesgo ambientales o genéticos, pueden condicionar que el riesgo de nuestros niños sea superior o inferior al aquí estimado. Considerando la alta prevalencia de obesidad en nuestro medio, el impacto sanitario ha de ser necesariamente importante, por lo que justifica la puesta en marcha de estudios epidemiológicos y campañas preventivas en nuestro entorno.

Bibliografía

1. Tzotzas T, Krassas GE. Prevalence and trends of obesity in children and adults of South Europe. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;1 Suppl 3:S448-54.
2. Vizcaíno VM, Aguilar FS, Martínez MS, López MS, Gutiérrez RF, Rodríguez-Artalejo F. Association of adiposity measures with blood lipids and blood pressure in children aged 8-11 years. *Acta Paediatr.* 2007;96:1338-42.
3. Mossberg HO. 40-Year follow-up of overweight children. *Lancet.* 1989;2:491-3.

4. DiPietro L, Mossberg HO, Stunkard AJ. A 40-year history of overweight children in Stockholm: life-time overweight, morbidity, and mortality. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18:585-90.
5. Lawlor DA, Leon DA. Association of body mass index and obesity measured in early childhood with risk of coronary heart disease and stroke in middle age: findings from the Aberdeen children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation*. 2005;111:1891-6.

2. RIVAS JUEVAS C, GONZÁLEZ DE DIOS J. LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL DEMUESTRA SER EFICAZ EN LOS NIÑOS CON ASMA ALÉRGICOS. EVID PEDIATR. 2008;4:28

Referencia: Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133:599-609.

Resumen estructurado

Objetivo: evaluar la eficacia de la inmunoterapia sublingual (IS) en los pacientes pediátricos con asma alérgica.

Diseño: metaanálisis.

Fuentes de datos: MEDLINE, EMBASE, LILACS y CINAHL, desde el año 1966 hasta el 31 de mayo de 2006. Búsqueda adicional de estudios de interés a través de las referencias de los estudios seleccionados. Se contactó con la mayoría de los investigadores para obtener datos adicionales.

Selección de estudios: ensayos clínicos (EC) controlados y aleatorizados doble ciego, sin restricción lingüística. Población de estudio: menores de 18 años, con historia de asma y sensibilización alérgica demostrada (y alérgenos identificados). Intervención: administración de IS frente a la administración de placebo (se permitió todo tipo de alérgenos y a diferentes dosis); los estudios que analizaban la eficacia de IS en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica se aceptaron si aportaban el análisis de los

pacientes con asma. Variables de resultado principales: escalas de puntuación en síntomas de asma y uso de medicación de rescate. Tras la primera búsqueda, se identificaron 286 artículos, de los que se revisaron 73 y 9 cumplieron los criterios de inclusión.

Extracción de datos: dos revisores, de forma independiente, extrajeron los datos. El grado de acuerdo entre los observadores se midió con el coeficiente kappa que fue de: 0,85 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,75-1,0); las discrepancias se resolvieron por consenso. Se realizó un análisis de los resultados por intención de tratar; teniendo en cuenta las pérdidas en los casos que fue posible. Dada la importante heterogeneidad entre los estudios (calculado por I^2 ⁽³⁾) se optó por un modelo de efectos aleatorios (DerSimonian y Laird) en el programa RevMan.

Resultados principales: en los 9 EC seleccionados, la media de pacientes por estudio fue de 43 (intervalo: 14-97). Se utilizaron distintos alérgenos (principalmente ácaros en 6 EC) y la media de duración de la IS fue 12 meses (intervalo: 3-32 meses). La calidad de los estudios, según la escala de Jadad, fue de 5/5 en 4 y 4/5 en 5.

Variable de resultado síntomas de asma: los 9 EC seleccionados incorporaron a 441 pacientes, 232 de los cuales recibieron IS y 209 placebo. La IS muestra una reducción de los síntomas de asma comparado con placebo, con una diferencia media estandarizada (DME⁽⁴⁾): -1,14 (IC 95%: -2,10 a -0,18; $p = 0,02$), con marcada heterogeneidad ($I^2: 94,4\%$).

Variable medicación de rescate: los 7 EC seleccionados incorporaron 366 pacientes, 192 de los cuales recibieron IS y 174 placebo. La IS muestra una reducción de la medicación de rescate comparado con el placebo, con una DME de -1,63 (IC 95%: -2,83 a -0,44; $p = 0,007$), con marcada heterogeneidad ($I^2: 95,4\%$).

⁽³⁾ Prueba de heterogeneidad I^2 : describe el porcentaje de variación total entre los estudios debido a la heterogeneidad real y no al azar. I^2 oscila entre 0 y 100%; se considera una heterogeneidad baja, media o alta, con valores de I^2 de 25%, 50% y 75%, respectivamente.

⁽⁴⁾ Si diferentes EC valoran la misma variable utilizando distintas escalas, la DME permite convertir la misma variable a una escala común.

No se encontraron efectos adversos sistémicos graves, pero sí efectos locales diversos orales, nasales y gastrointestinales más frecuentes en el grupo IS (81 casos) que en el placebo (23 casos).

En un análisis de subgrupos, las diferencias en las variables de resultado eran patentes solo en el grupo que utilizaba ácaros en la IS (el alérgeno más representativo en los EC analizados). En un análisis de sensibilidad *post-hoc*, utilizando un modelo de efectos fijos, no se modificaron los resultados en las variables analizadas (síntomas de asma y medicación de rescate).

Conclusión: la IS produce una reducción de los síntomas de asma y del uso de medicación de rescate en niños con asma alérgico, comparado con placebo.

Conflicto de intereses: Dr. Penagos recibió una subvención de Al,an Program; Dr. Canonica y Dr. Passalacqua: subvenciones y pago de conferencias por parte de Alk-Abello, Anallergo, Allergy Therapeutics, A. Menarini, Ammirall, Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi Farmaceutici, Genentech, Gentili, GlaxoSmithKline, Lofarma, Merck Sharp & Dome, Novartis, Pfizer, Schering Plough, Stallergènes y UCB Pharma; Dr. Orozco: subvenciones de AstraZeneca, Aventis, Glaxo-Smith Kline y Schering Plough; Dr. Pedroza: subvenciones para investigación de AstraZeneca, Aventis, Boehringer Ingelheim y GlaxoSmithKline. Los Drs. Penagos, Compalat y Baena-Cagnani han declarado la no existencia de conflictos de intereses significativos con las compañías y organizaciones cuyos productos han sido valorados en este artículo.

Fuente de financiación: no consta.

Comentario crítico

Justificación: además de la terapia farmacológica, se considera la inmunoterapia un arma eficaz para disminuir los síntomas de asma y la medicación¹. La inmunoterapia asocia un potencial riesgo de anafilaxia y reacciones graves; riesgo que va especialmente ligado a la administración de extractos por vía subcutánea y que, además, es

en pacientes asmáticos en donde se han presentado las reacciones más importantes. El uso de la IS se propuso hace más de 20 años, al ser una ruta de administración potencialmente más segura que la clásica inmunoterapia subcutánea. No se conoce el mecanismo inmunológico exacto por el que la IS ejerce su efecto, pero se postula un mecanismo similar al de la subcutánea. Hasta el momento, se había obtenido evidencia suficiente para la utilización de la IS en rinitis alérgica, tanto en adultos² como en niños³. En la última revisión Cochrane sobre el efecto de la inmunoterapia en el asma, se excluyeron los estudios realizados con ISI. Este es el motivo por el que este metaanálisis adquiere gran relevancia.

Validez o rigor científico: la metodología del metaanálisis sigue la propuesta QUOROM⁴ y cumple los criterios de calidad del *Evidence-Based Medicine Working Group* para este tipo de estudios⁵. Los 9 EC incluidos tenían una alta puntuación en la escala de Jadad.

El principal sesgo es la heterogeneidad que presentan los estudios en el uso de diferentes escalas para medir los síntomas de asma, cuestión que han tratado de solventar utilizando la DME como medida para manejar la diversidad. Otros problemas son las dosis variables de alérgenos, los distintos tipos de alérgenos (la respuesta parece más consistente en los estudios que utilizaron ácaros) y la diferente duración del tratamiento. Además, no se pudo realizar un análisis por intención de tratar, porque los datos finales no estuvieron siempre disponibles. Asimismo, el pequeño número de pacientes en los EC aumenta la probabilidad de infraestimar la eficacia del tratamiento (error tipo II⁽⁶⁾).

Interés o pertinencia clínica: el hecho de que la IS demuestre su eficacia la convierte en una alternativa a la inmunoterapia convencional, ya que minimiza el riesgo de sufrir efectos adversos y salva la barrera que, para algunos pacientes, supone la punción dolorosa frecuente. Su

⁽⁶⁾ El error tipo II (también llamado error tipo beta) se comete cuando el investigador no rechaza la hipótesis nula, siendo esta falsa en la población. Es equivalente a la probabilidad de un resultado falso negativo, ya que el investigador llega a la conclusión de que ha sido incapaz de encontrar una diferencia que existe en la realidad.

administración por vía oral es sencilla y no depende de personal sanitario.

Disponer de una inmunoterapia sencilla de administrar, eficaz y segura para el arsenal del asma permite un mayor control de la enfermedad. Además, minimizaría el efecto psicológico de carga familiar y personal que supone una terapia larga y costosa como la terapia subcutánea. Supondría una mayor adhesión al tratamiento y la posibilidad de control de la enfermedad, que es el objetivo principal para obtener mejor calidad de vida.

Aplicabilidad en la práctica clínica: gracias a estudios como este, puede que los próximos consensos y guías para el manejo del asma consideren esta vía de administración como alternativa válida a la convencional. Para que esto sea una realidad aún quedan algunas preguntas por responder, entre ellas si la IS soportaría un análisis frente a la administración subcutánea de extractos, ya que en este metaanálisis sólo se han incluido EC comparados con placebo. De momento, es un paso más hasta que se pueda considerar la IS como un tratamiento de primera línea⁶.

Bibliografía

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Inmunoterapia con alérgenos para el asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.) Allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003;4:CD001186.
2. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005;60:4-12.
3. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:141-8.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet*. 1999;354:1896-900.
5. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH and the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*. 1994;272:1367-71.
6. Townley RG. Is sublingual immunotherapy "ready for time"? *Chest*. 2008;133:589-90.

3. OLIVARES GROHNERT M, BUÑUEL ÁLVAREZ JC. EL CUMPLIMIENTO DE UNA DIETA MEDITERRÁNEA DISMINUYE EL RIESGO DE DESARROLLAR UNA DIABETES MELLITUS TIPO 2. EVID PEDIATR. 2007;4:48

Referencia: Martínez-González MA, de la Fuente-Arillaga C, Núñez-Córdoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vázquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:1348-51.

Resumen estructurado

Objetivo: determinar si el cumplimiento de una dieta mediterránea es un factor protector para el desarrollo de una diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Diseño: estudio de cohortes prospectivo con una mediana de seguimiento de 4,4 años.

Emplazamiento: comunitario. Licenciados universitarios de la Universidad de Navarra (España), enfermeras españolas en ejercicio y graduados universitarios de diversas asociaciones profesionales españolas.

Población de estudio: la población elegible (incorporada al estudio entre 1999 y marzo de 2005 y seguida durante al menos 2 años) estuvo formada por 15.970 personas. De ellas, 13.753 cumplimentaron el primer cuestionario, a los 2 años de seguimiento. En el análisis se excluyeron aquellos sujetos que presentaban diabetes al inicio del estudio (eliminación de casos prevalentes) y aquellos que presentaban historia personal de enfermedad cardiovascular. En total, la muestra de estudio estuvo formada por 13.380 personas (83,8%), con un intervalo de edad de 20 a 90 años.

Evaluación del factor de protección: encuesta auto-cumplimentada enviada por correo postal cada 2 años que recogía la frecuencia cuantitativa de consumo de ali-

mentos (cuestionario validado de 136 ítems). Para valorar el cumplimiento de la dieta se empleó la escala de 10 puntos de Trichopoulos (0-2 puntos: cumplimiento bajo; 3-6 puntos: cumplimiento medio; 6-9 puntos: cumplimiento alto). Se recogió, en la encuesta basal, información sobre variables sociodemográficas (edad, sexo, grado universitario, situación laboral, estado civil), variables antropométricas (peso y talla), hábitos relacionados con la salud (estatus de fumador, actividad física, sedentarismo) y variables clínicas (uso de medicación, historia familiar y personal de diabetes e hipertensión, enfermedad coronaria y otras enfermedades cardiovasculares).

Medición del resultado: la presencia de DM2 fue determinada por investigadores que desconocían el tipo de dieta de los participantes, a partir de la información recogida en cuestionarios adicionales rellenados por los participantes y por los informes médicos que ellos mismos adjuntaban. El diagnóstico de DM2 se efectuó según los criterios de la *American Diabetes Association*.

Resultados principales: la edad media (desviación estándar) de las personas con cumplimiento bajo, medio y alto de la dieta mediterránea fue de 33,8 (9,9), 37,9 (11,7) y 42,9 (12,4) años, respectivamente. Durante el periodo de seguimiento, 103 personas declararon tener diabetes. Después de la revisión de los informes, el diagnóstico de DM2 se confirmó en 33. En comparación con las personas con cumplimiento bajo de la dieta mediterránea, las de cumplimiento alto presentaron menor riesgo de DM2 (odds ratio ajustada [ORa]: 0,17; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,04 a 0,75) y lo mismo sucedió con los de cumplimiento medio: ORa: 0,41; IC 95%: 0,19 a 0,87). Después de ajustar por el resto de covariables se obtuvieron resultados similares: cumplimiento alto frente a bajo: OR: 0,17 (IC 95%: 0,04 a 0,72) y cumplimiento medio frente a bajo: OR: 0,40 (IC 95%: 0,18 a 0,90). Un incremento en 2 puntos en la escala de cumplimiento se asocia con una reducción relativa de un 35% en el riesgo de DM2 (proporción tasa de incidencia 0,64, IC95%: 0,44-0,95).

Conclusión: el cumplimiento de una dieta mediterránea está asociado a un menor riesgo de padecer DM2.

Conflicto de intereses: no declarado.

Fuente de financiación: becas del Ministerio de Sanidad y Consumo (Fondo de Investigaciones Sanitarias) y del gobierno autónomo de Navarra (España).

Comentario crítico

Justificación: la DM2 es una enfermedad cuya incidencia está en continuo incremento¹. En su génesis interactúan la susceptibilidad genética y cambios en el estilo de vida, tales como el sedentarismo, la obesidad y el consumo de dietas con altos niveles de grasas saturadas, carbohidratos refinados y bajo contenido de fibra². Diversos estudios han mostrado que una dieta mediterránea se asocia a una reducción de diversas enfermedades crónicas y mejora el metabolismo de la glucosa^{3,4}.

Validez o rigor científico: este estudio cumple con los puntos esenciales que deben considerarse en un estudio epidemiológico observacional⁵. La muestra seleccionada, la metodología y los criterios de elegibilidad y exclusión están bien definidos. Su fortaleza reside en el gran número de sujetos estudiados, la duración del seguimiento, el control en el análisis de los posibles factores de confusión y el enmascaramiento de los investigadores que determinaron la presencia de DM2 respecto al grado de cumplimiento de la dieta. Cabe destacar que, incluso en el grupo con cumplimiento más bajo, existió un consumo de alimentos saludables en una cantidad promedio considerada como aceptable para la salud.

Existen algunas limitaciones, reconocidas y discutidas por los autores, que podrían restringir en parte la validez del estudio: la baja incidencia de DM2 obtenida disminuye la potencia estadística del estudio y dificulta el estudio de otros posibles factores de confusión, así como el estudio del papel específico de los diversos componentes de la dieta mediterránea; tampoco se puede descartar totalmente la existencia de un cierto sesgo de información en la comunicación del diagnóstico de DM2; por otra parte, es sabido que los cuestionarios de frecuencia de consumo pueden sobreestimar la ingesta, si bien estos

factores hubieran afectado por igual a los 3 grupos de adherencia a la dieta mediterránea.

Interés o pertinencia clínica: los resultados de este estudio son consistentes con otros que han demostrado un efecto beneficioso de este tipo de dieta sobre el metabolismo de la glucosa^{3,4}.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la demostración de que el cumplimiento de la dieta mediterránea es capaz de reducir el riesgo de desarrollar DM2 es un hecho relevante para la formulación de estrategias destinadas a prevenir esta enfermedad. Este trabajo se realizó sobre población adulta. Aunque estudios similares no se han realizado en niños, los pediatras asistimos actualmente a un incremento de la prevalencia de obesidad (factor de riesgo para la DM2) y a la aparición de DM2 en edades precoces. La actual epidemia de obesidad infantil se ha asociado a un cambio de los hábitos alimentarios⁶. Es importante que la adquisición de unos correctos hábitos alimentarios se instaure ya desde la infancia-adolescencia. Este estudio se realizó en una población de alto nivel educativo y con un consumo de componentes de la dieta mediterránea superior al habitual en otras poblaciones. Por ello sería útil la realización de estudios que corroboren la utilidad de esta dieta en poblaciones menos seleccionadas desde el punto de vista educativo y socioeconómico.

Bibliografía

- Hossain P, Kowar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world - a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356:213-5.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345:790-7.
- Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*. 2006;64:27-47.
- Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Pinillos MD, Gómez P, Paz-Rojas E, Montilla P, et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. *Diabetología*. 2001;44:2038-43.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP; Iniciativa STROBE. Declaración de la Iniciativa STROBE (strengthening the reporting of observational studies in epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22:144-50.
- Aranceta J, Serra L, Foz M, Basilio Moreno B; Grupo Colaborativo SEEDO. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:460-6.

4. PERDIKIDIS OLIVIERI L, GONZÁLEZ DE DIOS J. LOS GRANDES PREMATUROS PRESENTAN MENOR SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO, MENOR NIVEL EDUCATIVO, MENOR CAPACIDAD REPRODUCTIVA Y MAYOR INCIDENCIA DE PREMATURIDAD EN LA DESCENDENCIA. EVID PEDIATR. 2008;4:31

Referencia: Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next generation preterm birth. *JAMA*. 2008;299:1429-36.

Resumen estructurado

Objetivo: determinar el efecto a largo plazo de la prematuridad sobre la supervivencia, reproducción y nacimientos prematuros en las siguientes generaciones.

Diseño: estudio poblacional de cohortes históricas.

Emplazamiento: comunitario, basado en un registro poblacional noruego (*Medical Birth Registry*) de nacimientos y fallecimientos durante el periodo 1967-1988.

Población de estudio: la población final del estudio fue de 1.167.506 participantes (600.093 varones y 567.413 mujeres) con ≥ 22 semanas de gestación (SG) o con peso de nacimiento ≥ 500 gramos.

Evaluación del factor de riesgo: las estimaciones de edad gestacional se basaron en la fecha de la última regla y evaluación clínica (hasta 1999) o mediante ecografía (posteriormente). Los participantes se agruparon por sexo y edad gestacional en: extremadamente prematuros (22-27 SG), muy prematuros (28-32 SG), prematuros (33-36 SG), a término (37-42 SG) y posttérmino (≥ 43 SG). Los recién nacidos a término, estratificados por género, se utili-

zaron como grupo de referencia para todos los análisis.

Medición del resultado: se calculó la mortalidad para el periodo fetal, lactantes (< 1 año), infancia próxima (1-5,9 años), infancia tardía (6-12,9 años) y adolescencia (13-17,9 años). El nivel educativo alcanzado se evaluó mediante la estimación de la proporción de los que alcanzaron una educación inferior al bachillerato y los que recibían educación universitaria y licenciados. Los resultados en cuanto a reproducción se evaluaron mediante nacimientos prematuros, mortalidad fetal y mortalidad infantil.

Se calcularon los riesgos relativos (RR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) ajustados por año de nacimiento (1967-1971, 1972-1976, 1977-1981 y 1982-

1988), edad materna (< 20 años, 20-24, 25-29, 30-34 y ≥ 35) y educación materna (educación inferior al bachillerato, educación universitaria y licenciados).

Resultados principales: el porcentaje de prematuros en la cohorte de estudio fue de 5,2% (5,6 % en varones y 4,7 % en mujeres). No se encontró asociación entre prematuridad y la edad materna o paterna, pero sí con madres de un nivel educativo menor y solteras.

La prematuridad se asocia con un incremento estadísticamente significativo en la mortalidad fetal y en menores de un año, tanto en mujeres como en varones; la mayor mortalidad en preescolares, escolares y preadolescentes solo alcanza la significación estadística en prematuros va-

Tabla III. Mortalidad por sexo y edad gestacional

	22-27 SG	28-32 SG	33-36 SG	37-42 SG	≥ 43 SG
Mujeres (n= 567.413)	(n= 2.068)	(n= 4.047)	(n= 20.485)	(n= 513.962)	(n= 26.851)
Mortalidad fetal	133 (125-141)	51 (48-56)	13,5 (12,5-14,6)	1 (referencia)	1,4 (1,2-1,7)
Mortalidad < 1 año	144 (136-153)	42 (39-45)	6,3 (5,7-6,9)	1 (referencia)	1,4 (1,2-1,6)
Mortalidad 1-5,9 años	9,7 (4,0-23,7)	1,8 (0,93-3,5)	1,6 (1,2-2,0)	1 (referencia)	1,2 (0,32-1,6)
Mortalidad 6-12,9	-	0,94 (0,3-2,9)	1,5 (1,0-2,1)	1 (referencia)	1,1 (0,73-1,6)
Mortalidad 13-17,9	-	1,4 (0,5-3,8)	1,3 (0,87-1,9)	1 (referencia)	1,2 (0,78-1,7)
Varones (n= 600.093)	(n= 2.534)	(n= 5.357)	(n= 25.863)	(n= 539.808)	(n= 26.531)
Mortalidad fetal	126 (119-134)	47 (44-50)	12,3 (11,5-13,2)	1 (referencia)	1,6 (1,3-1,9)
Mortalidad < 1 año	118 (112-123)	41 (39-44)	5,7 (5,3-6,2)	1 (referencia)	1,2 (1,03-1,4)
Mortalidad 1-5,9 años	5,3 (2,0-14,2)	2,5 (1,6-3,7)	1,5 (1,2-1,8)	1 (referencia)	1,1 (0,90-1,4)
Mortalidad 6-12,9	7,0 (2,3-22,0)	2,3 (1,3-4,1)	1,2 (0,89-1,6)	1 (referencia)	1,4 (1,1-1,8)
Mortalidad 13-17,9	-	1,6 (0,83-2,9)	1,0 (0,78-1,4)	1 (referencia)	1,2 (0,97-1,6)

SG: semanas de gestación. Datos indicados como riesgo relativo ajustado por año de nacimiento, edad materna y nivel de educación materna (intervalo de confianza del 95% en paréntesis).

Tabla IV. Capacidad reproductiva por sexo y edad gestacional

	22-27 SG	28-32 SG	33-36 SG	37-42 SG	≥ 43 SG
Mujeres (n= 283.457)	(n= 216)	(n= 1.543)	(n= 9.680)	(n= 258.027)	(n= 13.991)
Capacidad reproductiva	0,33 (0,26-0,42)	0,81 (0,78-0,85)	0,97 (0,95-0,98)	1 (referencia)	1,0 (0,99-1,01)
Nacimientos prematuros	2,4 (1,4-4,2)	1,5 (1,4-4,2)	1,4 (1,3-1,5)	1 (referencia)	0,87 (0,81-0,92)
Educación inferior al bachillerato	1,28 (0,96-1,70)	1,19 (1,10-1,29)	1,13 (1,10-1,17)	1 (referencia)	1,10 (1,07-1,14)
Varones (n= 297.375)	(n= 216)	(n= 1.935)	(n= 12.232)	(n= 269.252)	(n= 13.740)
Capacidad reproductiva	0,24 (0,17-0,32)	0,70 (0,66-0,74)	0,95 (0,93-0,96)	1 (referencia)	1,0 (0,98-1,01)
Nacimientos prematuros	2,5 (0,35-17)	1,8 (1,1-3,1)	1,1 (0,81-1,4)	1 (referencia)	1,2 (0,96-1,5)
Educación inferior al bachillerato	1,42 (1,09-1,80)	1,27 (1,18-1,40)	1,09 (1,06-1,12)	1 (referencia)	1,11 (1,07-1,14)

SG: semanas de gestación. Datos indicados como riesgo relativo ajustado por año de nacimiento, edad materna y nivel de educación materna (intervalo de confianza del 95% en paréntesis).

rones (tabla III). Los prematuros (tanto mujeres como varones) también presentan una asociación estadísticamente significativa con una disminución de la capacidad reproductiva. Las mujeres prematuras (no así los varones) presentan un incremento en el número de nacimientos prematuros en su descendencia (tabla IV). La prematuridad también se ha encontrado asociada con el alcance de niveles educativos menores en la edad adulta (tabla II). La mayoría de estas diferencias son especialmente importantes en los extremadamente prematuros (22-27 SG) y muy prematuros (28-32 SG).

Conclusión: en este estudio se ha encontrado una asociación negativa entre la prematuridad y diversos eventos a largo plazo relacionados con la calidad de vida (supervivencia, nivel educativo y reproducción).

Conflicto de intereses: no consta.

Fuente de financiación: no existe.

Comentario crítico

Justificación: la prematuridad es una de las principales causas de mortalidad y de morbilidad infantil en el mundo industrializado. Son conocidos los resultados sobre la morbimortalidad a corto-medio plazo en prematuros, tal como ha quedado patente en estudios muy recientes^{1,2}.

Menos estudios han investigado la morbimortalidad a largo plazo y los que existen son de tamaño pequeño y/o han utilizado el peso bajo como predictor del riesgo (en lugar de la edad gestacional)^{3,4}. Debido a los avances terapéuticos y tecnológicos en Neonatología, cada vez es mayor la supervivencia de los niños muy prematuros. De ahí el gran interés en conocer la "patología de la supervivencia" no solo en la infancia, sino también en la adolescencia y vida adulta.

Validez o rigor científico: este es un estudio de cohortes bien diseñado, con una pregunta y objetivos bien definidos. Cumple adecuadamente la mayoría de los criterios de la propuesta STROBE para informes de estu-

dios de tipo observacional⁵. Los aspectos más interesantes son el seguimiento de la supervivencia a largo plazo, la comparación por sexos y el seguimiento de las cohortes en edades reproductivas; asimismo, los autores utilizaron un registro nacional, con una población grande y con datos precisos (es poco probable que haya pérdidas significativas en el mismo, ya que las tasas de emigración son muy bajas en Noruega). Las limitaciones potenciales son: la necesidad de establecer correcciones para la edad gestacional (debido a los errores inherentes a la hora de su estimación, especialmente en la primera fase, en la que no se disponía de ecografía, si bien se ha utilizado un límite conservador, excluyendo a los niños en los que el peso al nacer era o demasiado pequeño o elevado para la edad gestacional registrada), el incompleto seguimiento en términos de capacidad reproductiva de los miembros más jóvenes de la cohorte, la dificultad de generalización a otros países (en los que la heterogeneidad racial sea mayor) y el pequeño tamaño muestral del grupo de los muy prematuros (lo que puede limitar las conclusiones).

Interés o pertinencia clínica: el estudio intenta responder a una pregunta hasta ahora poco estudiada o analizada de forma poco concluyente: la repercusión de la prematuridad en la vida adulta en términos de calidad de vida. Los datos obtenidos implican a la prematuridad con mayor mortalidad en las distintas edades pediátricas, con menor nivel educativo en la edad adulta, con menor tasa de fertilidad y mayor frecuencia de hijos prematuros en la descendencia. Estos datos indican que la prematuridad presenta una llamativa repercusión sobre el concepto global de salud y calidad de vida.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en España nacen antes de la 37 SG del 8 al 10% de los recién nacidos vivos y, por debajo de los 1.500 gramos de peso, el 1,5% aproximadamente. Y estas cifras van en aumento, por los cambios patentes en el patrón de natalidad en nuestro país (todos ellos asociados al incremento de la prematuridad): mayor presencia de madres adolescentes y primíparas añosas, destacado el incremento de los niños nacidos de madres inmigrantes y el aumento de los embarazos por técnicas de reproducción asistida. Es conocido

que el mejor tratamiento frente a la prematuridad es su prevención (especialmente la prematuridad extrema), por los altos costes (médicos y sociales) que tiene a corto, medio y largo plazo.

Bibliografía

1. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al; MOSAIC research group. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008;121:e936-44.
2. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2008;371:813-20.
3. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borowski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;346:149-57.
4. Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Boyle M, Pinelli J, Paneth N, et al. Transition of extremely low-birth-weight infants from adolescence to young adulthood: comparison with normal birth-weight controls. *JAMA*. 2006;295:667-75.
5. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, for the STROBE Initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Medicine*. 2007;4:e296.

5. OLIVARES GROHNERT M, BUÑUEL ÁLVAREZ JC. EN NIÑOS EN EDAD ESCOLAR CON ASMA BRONQUIAL LOS PLANES ESCRITOS DE CONTROL DE SÍNTOMAS SON EFICACES PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD. *EVID PEDIATR*. 2008;4:30

Referencia: Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:157-63.

Resumen estructurado

Objetivo: determinar si los planes de acción escritos (PAE) son eficaces para el control del asma bronquial en niños y adolescentes con esta enfermedad e identificar

las características de los PAE efectivos.

Fuentes de datos: búsqueda en el registro de ensayos clínicos del Grupo Cochrane de Vías Aéreas que incluía búsquedas en MEDLINE, EMBASE, CINAHL y CENTRAL sin restricción de idioma. Términos descriptores principales: "educat*", "self-manag*", "action plan", "self-care", "self-medicat*", "management plan", "management program*", "child*", "paediat*", "pediat", "infant*", "toddler*", "asthma". Fecha límite de la búsqueda: marzo de 2006.

Selección de estudios: 1) ensayos clínicos aleatorios (ECA) o casi aleatorios; 2) realizados en menores de 18 años; 3) con diagnóstico de asma basado en signos de obstrucción de la vía aérea y reversibilidad y, en menores de 2 años, presentación de 3 o más episodios de sibilancias; 4) los pacientes del grupo de intervención debían disponer de un PAE; 5) los pacientes del grupo control debían recibir otro tipo de plan o ninguno; 6) las posibles cointervenciones médicas y educativas debían ser similares en ambos grupos. Se identificaron 428 estudios. 5 fueron seleccionados (4 de ellos, ECA).

Se definió PAE como un conjunto de instrucciones entregadas a los pacientes o padres: 1) destinadas a permanecer en sus manos hasta la próxima visita (para excluir las prescripciones de fármacos); 2) proporcionar instrucciones para el tratamiento diario e inicio de tratamiento intensivo en caso de reagudización; 3) proporcionar información acerca de cuándo buscar atención médica urgente.

Extracción de datos: por parte de 2 revisores de forma independiente. Las discrepancias se resolvieron por consenso o un tercer revisor. Los mismos revisores evaluaron la calidad metodológica mediante la escala *Physiotherapy Evidence Database Scale*. La puntuación máxima que dicha escala otorga es 10 puntos.

Resultados principales: los estudios seleccionados incluían 355 niños. 4 ensayos comparaban un PAE basado en los síntomas percibidos frente a un PAE basado en la medición del flujo espiratorio máximo (FEM). Un ensayo comparaba un PAE basado en el FEM frente a ningún

plan. Todos los estudios fueron realizados en medio ambulatorio. La variable de resultado principal fue el porcentaje de niños que acudieron en al menos una ocasión a un servicio de urgencias o a su médico de Atención Primaria por presentar una reagudización asmática.

Para este resultado, los PAE basados en los síntomas fueron más eficaces que los basados en la medición del FEM (riesgo relativo [RR]: 0,73; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,55-0,99; número necesario de pacientes a tratar para prevenir al menos una visita por reagudización [NNT]: 8; IC 95%: 5-14). El único ensayo que comparaba un PAE frente a ninguno concluyó que dicho plan reducía significativamente el número de reagudizaciones/niño (diferencia media estandarizada [DME]: -0,5; IC 95%: -0,83 a -0,17). No existieron diferencias entre grupos en otras variables de resultado secundarias (necesidad de corticoides orales, ingreso hospitalario, función pulmonar, score de síntomas, calidad de vida).

Conclusión: los PAE basados en los síntomas percibidos son más eficaces que los basados en la medición del FEM para el control del asma. Existen pruebas (basadas en un solo ECA) de que la entrega de un PAE, en comparación con ningún plan, reduce el número de consultas por reagudización asmática.

Conflicto de intereses: uno de los autores ha recibido financiación para proyectos de investigación y honorarios por funciones de consultor por parte de Glaxo-Wellcome y Astra-Zeneca, y ha participado en conferencias de educación médica continuada financiadas por Merck Frosst.

Fuente de financiación: no consta.

Comentario crítico

Justificación: el asma bronquial es la enfermedad crónica más prevalente en niños de países industrializados¹. Las diversas normas para su control recomiendan la educación de los pacientes como una estrategia necesaria para prevenir y manejar en el hogar los síntomas y las

exacerbaciones^{2,3}. Dentro del componente educativo se encuentran los PAE. Sin embargo, se desconoce su efectividad en niños.

Validez o rigor científico: se trata de una revisión sistemática que actualiza y sintetiza la información existente⁴ y cuya fortaleza reside en que los objetivos, estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, evaluación de la calidad de los ensayos, metodología de extracción y síntesis de los datos y recomendaciones son adecuados. Los estudios seleccionados eran ECA o casi aleatorios. Sin embargo, existen algunas limitaciones que podrían restringir en parte su validez. Solo un número pequeño de estudios cumplieron los criterios de elegibilidad, pero es posible que existan otros estudios que no fueron incluidos por no estar indexados en las bases de datos analizadas o que, por ser sus resultados negativos, no fueron finalmente publicados⁵. Ninguno de los estudios analizados fue, por razones obvias, doble ciego, ni sus resultados fueron analizados por intención de tratar. La ausencia de diferencias significativas entre las dos modalidades de PAE en las variables de resultado secundarias puede deberse a una falta de potencia estadística. Por otra parte, los estudios seleccionados incluyeron solo niños escolares, por lo que sus resultados no pueden generalizarse a lactantes y niños pequeños.

Interés o pertinencia clínica: los pacientes con asma bronquial requieren frecuentemente controles adicionales de salud debido a exacerbaciones de la enfermedad, lo que influye en la calidad de vida y en los costes en salud. La demostración de la eficacia de los PAE puede resultar un hecho relevante para el manejo de este tipo de pacientes. Considerando el bajo coste de la intervención, el beneficio de prevenir una consulta por reagudización por cada 8 niños o una media de 0,5 episodios por caso, justifica su recomendación.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la reducción de los requerimientos de atención médica de urgencia por reagudización de asma bronquial debe ser una meta importante de salud pública.

La utilidad de los PAE y la superioridad de los basados

en los síntomas frente a los que utilizan el FEM deberían corroborarse en estudios que incluyeran un número mayor de sujetos. No es previsible que la eficacia de estos planes sea distinta en nuestro medio. No obstante, sería interesante contar con estudios que evaluaran la eficacia de los PAE basados en síntomas en niños preescolares, en los cuales no es posible la realización de FEM por falta de colaboración y ECA especialmente diseñados para determinar si los PAE son efectivos para disminuir el porcentaje de ingresos hospitalarios o mejorar la calidad de vida de los niños con asma.

Bibliografía

1. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34.
2. Korta J, Valverde J, Praena M, Figuerola J, Rodríguez CR, Rueda S, et al. La educación terapéutica en el asma. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:496-517.
3. García Merino A, Domínguez Aurrecochea B; Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Normas de buena práctica clínica en la atención al niño y adolescente con asma. Documentos técnicos del GVR (publicación DT-GVR-3) [consultado el 29/04/2006]. Disponible en http://www.aepap.org/gvr/pdf/normas_buena_practica_asma_dt_gvr_3_2008.pdf
4. Bhogal S, Zemek R, Ducharme FM. Planes de acción escritos para el asma en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
5. McAuley L, Pham B, Tugwell P, Moher D. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet*. 2000;356:1228-31.

6. AIZPURUA P, ESPARZA MJ. LA EXPOSICIÓN PRENATAL A PARACETAMOL PODRÍA AUMENTAR EL RIESGO DE EPISODIOS DE SIBILAN- CIAS Y ASMA EN NIÑOS. *EVID PEDIATR*. 2008;4:32

Referencia: Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: A birth cohort study. *Int J Epidemiol*.

2008;37:583-90.

Resumen estructurado

Objetivo: determinar la asociación entre exposición prenatal a paracetamol y la aparición de asma en niños de 18 meses y 7 años de edad.

Diseño: estudio de cohortes de base poblacional de aproximadamente 100.000 recién nacidos reclutados entre 1996 y 2003 en el *Danish National Birth Cohort* (DNBC)¹. Las mujeres participantes completaron un cuestionario de admisión y realizaron 4 entrevistas telefónicas (2 durante el embarazo y otras 2 cuando el niño tenía 6 y 18 meses). Cuando se realizó el presente estudio, las mujeres que se habían incluido al inicio habían completado un quinto cuestionario, cuando el niño tenía 7 años.

Emplazamiento: estudio de base poblacional realizado en Dinamarca.

Población de estudio: recién nacidos vivos, de partos con feto único, hijos de madres enroladas en el estudio DNBC y que habían proporcionado información sobre el uso de paracetamol durante el embarazo (90.549). Se seleccionaron los 66.445 que habían participado en la entrevista de los 18 meses y los 12.733 que habían contestado el quinto cuestionario (7 años de edad). De estos últimos, 9.900 también habían cumplimentado la entrevista de los 18 meses.

Intervención: la información se obtuvo a partir de los cuestionarios estructurados realizados mediante entrevista telefónica durante el embarazo. Se recogió información sobre el uso de paracetamol, aspirina e ibuprofeno; el motivo de su uso y las semanas de gestación concretas de uso. La duración de la exposición se definió como el número de semanas de exposición al fármaco en cada trimestre. También se recogió información sobre el uso de paracetamol por el niño de los cuestionarios de los 6 y 18 meses.

Medición del resultado: diagnóstico de asma, evaluado

de diferente forma según la edad: a los 18 meses se preguntó si el niño había tenido sibilancias y si alguna vez un médico le había diagnosticado asma o bronquitis; a los 7 años se utilizó el cuestionario del estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) para obtener información sobre síntomas de asma, diagnóstico médico de asma y síntomas en los últimos 12 meses. Se consideró el término de sibilantes transitorios si ocurrían solo en los primeros 18 meses de vida; sibilantes de inicio tardío si solo se habían presentado en los últimos 12 meses a la edad de 7 años; y sibilantes persistentes si ocurrían en ambos periodos. Se analizaron también las hospitalizaciones de niños por asma y bronquiolitis. Esta información se recogió cruzando el *Danish National Hospital Registry* con el número de identificación del registro civil de los niños del estudio. Se ajustó por una serie de variables consideradas factores de riesgo para asma: asma en la madre, edad gestacional, género del niño, nivel socioeconómico, duración de la lactancia materna, tabaquismo y toma de antibióticos durante el embarazo.

Resultados principales (tabla V): en niños de 18 meses, el uso de paracetamol en cualquier momento del embarazo se relacionó con un riesgo aumentado de presentar asma/bronquitis diagnosticado por un médico: riesgo relativo (RR): 1,18; intervalo de confianza del 95%

(IC 95%): 1,13-1,23 y de ser hospitalizado por asma (RR: 1,24; IC 95%: 1,11-1,38). La asociación del uso prenatal de paracetamol y sibilantes a los 18 meses (RR: 1,13; IC 95% 1,1-1,17), aumentó si el uso era pre- y posnatal (RR: 1,3; IC 95% 1,19-1,44), y esta era mayor que si se consideraba solo el uso posnatal (RR: 1,22; IC 95% 1,07-1,38). En niños de 7 años se constató asociación entre el uso de paracetamol en el primer trimestre y sibilantes persistentes (RR: 1,45; IC 95% 1,13-1,85). El uso de paracetamol durante el primer trimestre se asoció a mayor gravedad del asma a los 7 años en forma de perturbación del sueño nocturno: menos de una noche por semana (RR: 1,27; IC 95% 1,03-1,57) y una o más noches por semana (RR: 1,68; IC 95%: 1,06-2,66).

Conclusión: la exposición prenatal a paracetamol puede ser una de las causas del asma.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: *Danish National Research Foundation*, como parte del DNBC, *The Pharmacy Foundation*, *The Egmont Foundation*, *The March of Dimes Birth Defects Foundation*, *The Augustinus Foundation* and *The Health Foundation*, Ministerio de Sanidad y Consumo español (Instituto Carlos III, ISCIII-CM06/00118) y *The*

Tabla V. RR para asma a los 18 meses y 7 años según la exposición prenatal al paracetamol, ajustados por asma de los padres, sexo, clase social, edad gestacional, lactancia materna, exposición al tabaco durante la gestación y uso de antibióticos durante la gestación

	Uso de paracetamol durante el embarazo			
	1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre	En cualquier momento
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Población de 18 meses				
Asma/bronquitis diagnosticadas por un médico	1,15 (1,10-1,19)	1,13 (1,09-1,18)	1,17 (1,13-1,22)	1,18 (1,13-1,23)
Sibilantes alguna vez	1,11 (1,08-1,14)	1,09 (1,05-1,12)	1,10 (1,06-1,13)	1,13 (1,10-1,17)
Hospitalización por asma	1,17 (1,05-1,30)	1,20 (1,07-1,36)	1,18 (1,05-1,31)	1,24 (1,11-1,38)
Población de 7 años				
Asma diagnosticada por un médico	1,15 (1,01-1,29)	1,06 (0,92-1,22)	1,17 (1,04-1,32)	1,15 (1,02-1,29)
Sibilantes en los últimos 12 meses	1,29 (1,11-1,51)	1,03 (0,86-1,24)	1,02 (0,87-1,20)	1,16 (0,99-1,35)
Sibilantes transitorios	1,06 (0,98-1,15)	1,05 (0,96-1,15)	1,10 (1,01-1,18)	1,07 (1,00-1,16)
Sibilantes persistentes	1,45 (1,13-1,85)	1,24 (0,94-1,65)	1,33 (1,03-1,70)	1,37 (1,07-1,75)
Sibilantes de inicio tardío	1,25 (0,97-1,61)	0,91 (0,66-1,24)	0,90 (0,69-1,17)	1,15 (0,91-1,47)

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

European Union Sixth Framework Program (FP-2003-Food-3-A).

Comentario crítico

Justificación: el paracetamol es el analgésico y antiinflamatorio de elección en el embarazo y también en el lactante pequeño desde que, en los años 80, comenzó el declive del uso de la aspirina. Entre las múltiples hipótesis que intentan explicar el aumento de la prevalencia del asma en las últimas décadas, algunos estudios han relacionado el uso de paracetamol con el asma². El estudio que aquí se comenta evalúa la posible relación entre el uso de paracetamol durante el embarazo y asma en los niños.

Validez o rigor científico: la DNHC es un proyecto muy importante en el que se han seguido casi 100.000 recién nacidos desde el embarazo. Los datos sobre el uso de paracetamol y diagnóstico de sibilancias y asma se recogen a partir de encuestas telefónicas estructuradas, lo que podría dar lugar a sesgos de información. Por otra parte, de los 90.549 niños de los que existía información sobre el uso de paracetamol en el embarazo, los autores analizan 66.445 niños a los 18 meses de vida (un 27% de pérdidas). Las características socio-demográficas, uso del paracetamol y posibles factores de confusión son similares en los participantes perdidos y en los que permanecieron en el estudio, por lo que es poco probable que sus resultados se modifiquen. Los autores presentan también los resultados del análisis realizado en 12.733 niños a los 7 años de vida. Dado que se incluyeron niños en la cohorte hasta el año 2003, en 2010 se podrá completar este análisis.

Interés o pertinencia clínica: desde 2002 el grupo investigador del *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) ha publicado varios artículos sobre la posible relación entre la toma de paracetamol durante el embarazo y episodios de sibilancias en los niños^{3,4}. Los autores encontraron que los niños cuyas madres habían tomado paracetamol "la mayoría de los días" en los meses finales del embarazo tenían una odds ratio (OR) de 2,10 (IC 95% 1,30-3,41) de presentar episodios de sibilancias entre los 30-42 meses. La OR fue de 1,22 (IC

95% 1,06-1,41) entre las que lo habían tomado "algunas veces". Los resultados de estos estudios no se han considerado de suficiente importancia como para hacer variar la actitud terapéutica.

Así, en 2005 el servicio de respuestas a preguntas clínicas del NHS⁵, concluye el comentario de varios artículos del ALSPAC afirmando que el paracetamol es seguro en asmáticos, embarazadas y niños. No hemos encontrado, sin embargo, ningún estudio sobre el tema con resultados negativos.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados del artículo que aquí se comenta coinciden con el del grupo ALSPAC al afirmar que el uso de paracetamol se asocia con episodios de sibilancias y asma en los niños, con la diferencia de que parece existir un mayor riesgo en el primer trimestre. El número necesario para dañar (NND⁽⁶⁾) sería de 27 (IC 95% 23-32), basado en el riesgo de presentar asma/bronquitis a los 18 meses que presentan los autores. Sin embargo, el diseño de ambos estudios no permite establecer causalidad en dicha asociación de forma definitiva. A la espera de nuevos estudios diseñados con esta finalidad no debemos olvidar que, probablemente, ninguna medicación es totalmente segura y que durante el embarazo se deben usar solo aquellos medicamentos estrictamente necesarios.

Bibliografía

1. Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sorensen TI, Aaby P, Andersen AN, et al. The Danish National Birth Cohort-its background, structure and aim. *Scand J Public Health*. 2001;29:300-7.
2. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J*. 2000;16:817-23.
3. Shaheen SO, Newson RB, Sherriff A, Henderson AJ, Heron JE, Burney PG, et al. ALSPAC Study Team. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*. 2002;57:958-63.
4. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. ALSPAC Study Team. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:18-25.

⁽⁶⁾ Calculado a partir de los resultados del estudio original.

5. Is there any evidence to suggest a link between paracetamol and asthma or wheezing in children or paracetamol taken in pregnancy and wheezing? NLH Q&A Service. 2005.

7. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ MP, DE LA ROSA MORALES V. AUMENTO DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN ADOLESCENTES POR LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA. EVID PEDIATR. 2008;4:39

Referencia: Krishnamoorthy N, Simpson CD, Townend J, Helms PJ, McLay JS. Adolescent females and hormonal contraception: a retrospective study in Primary Care. *J Adolesc Health*. 2008;42:97-101.

Resumen estructurado

Objetivo: analizar la variación en la prescripción de anticoncepción hormonal (AH) a las adolescentes en Atención Primaria tras la puesta en marcha en el Reino Unido en 1999 de la estrategia nacional para la prevención de embarazos en adolescentes (*UK National Teenage Pregnancy Strategy*) incluida en el Documento de Exclusión Social.

Diseño: estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Emplazamiento: estudio realizado en 320 centros de Atención Primaria de Escocia (Reino Unido) incluidos en el *Scottish Programme for Improving Clinical Effectiveness in Primary Care* (SPICE).

Población de estudio: registros de las adolescentes de 10 a 19 años, pertenecientes a 320 consultas, que representan el 31% de las consultas de Atención Primaria de Escocia. Incluyen aproximadamente a 100.000 chicas a quienes se les prescribió AH, siendo una muestra representativa en cuanto a edad, y procedencia del medio urbano o rural.

Intervención: análisis de los registros informatizados, de la prescripción de AH en adolescentes durante los años comprendidos entre el 2000 y el 2006. Se identificaron las prescripciones en cada año de anticonceptivos

orales combinados (ACO), solamente con progesterona (AOP), o con progestágenos de depósito (APD). Se calculó la tasa de prevalencia anual de la prescripción por cada 1.000 chicas asignadas a cada médico, registrando la primera prescripción anual realizada. El análisis se realizó en el grupo de 10-19 años, en las menores de 16 años y en el intervalo de 16 a 19 años.

Medición del resultado: se midió la tasa de prevalencia anual para los tres tipos de prescripción. El aumento en la tendencia de la prescripción se midió con la prueba de la χ^2 . El porcentaje de incremento se obtuvo de la comparación de los datos del primer periodo (2000-2001) con los obtenidos en el último (2005-2006).

Resultados principales: la prescripción total de ACO aumentó del 10,8% al 54% con un incremento del 82% en menores de 16 años y 53% en el grupo de 16-19 años ($p < 0,001$).

Hubo menor prescripción de los APD, que aumentó del 0,7% al 77%, siendo del 40% en < 16 años y del 76% en mayores ($p < 0,001$). Los AOP fueron menos utilizados, pero se observó un aumento importante de la prescripción: de un 264% en el grupo de menores de 16 años y del 157% para el grupo de 16-19 años. En 2006, al 2,8% de las menores de 16 años y 36% del grupo de 16-19 años se les prescribieron ACO, al 0,1% y 3% APD, y al 0,1% y 1,5% AOP respectivamente.

Conclusión: durante el periodo de estudio se produjo un incremento significativo en el número de adolescentes de 12 o más años de edad a quienes se les ha prescrito AH por su médico de Atención Primaria.

Conflicto de intereses: no consta.

Fuente de financiación: no consta.

Comentario crítico

Justificación: el inicio precoz de relaciones sexuales

coitales conlleva un aumento del riesgo de infecciones de transmisión sexual y de embarazo no deseado. Un porcentaje de adolescentes no utiliza protección. En España entre las jóvenes de 15 y 19 años la tasa de embarazo en el 2005 fue de 22,6/1.000, 10 puntos superior a la de 1995 y la de fecundidad de 11,36%¹. Entre el 30 y 40% de los embarazos en este grupo de edad terminan en aborto, tasa que se ha incrementado en los últimos años. La participación de los profesionales de Atención Primaria en la anticoncepción es uno de los aspectos importantes dentro de las estrategias de prevención de embarazo no deseado.

Validez o rigor científico: el diseño del estudio es adecuado, con las limitaciones de un estudio observacional retrospectivo. La población estudiada es una muestra representativa de la población adolescente en cuanto a la edad, procedencia de medio urbano y rural. Sin embargo, no se ofrecen datos descriptivos sobre la muestra seleccionada ni se especifica su nivel socioeconómico. La duración de varios años permite conocer la evolución de la tendencia en la prescripción, si bien no permite estimar la adherencia al tratamiento (únicamente el inicio del mismo). El estudio analiza el aumento de la prescripción de AH, pero no la utilización de otras medidas como el uso de preservativos.

Interés o pertinencia clínica: ante la alta tasa de embarazos en adolescentes en el Reino Unido se desarrolló la estrategia nacional para la prevención de embarazos que incluyó varias acciones, una de ellas dirigida a proporcionar anticoncepción desde la Atención Primaria. Tras su implementación, en Escocia, al igual que en Inglaterra y Gales², se produjo una disminución de la tasa de embarazos en las menores de 19 años. Sin embargo, en Escocia no se redujeron en las menores de 16, por lo que serán necesarias nuevas estrategias dirigidas a este grupo de edad. En el estudio descrito, la tasa de prescripción en menores de 16 años aumentó desde 1,61% en el año 2000-2001 a 2,9% en el 2005-2006 y en las de 16 a 19 de 26,4% a 40,5% respectivamente. En otros estudios, como el re-

alizado en Escocia entre 1999 y 2000³, en la población de chicas de 10-16 años, la tasa de prescripción de ACO fue de 4,32%, aunque los puntos de corte de edades son diferentes a los de nuestra población. En la prevención de embarazos las sociedades recomiendan que los profesionales deben informar y asesorar a los adolescentes acerca de los métodos y recursos disponibles de forma fiable y respetando la confidencialidad⁴. En otros aspectos, como la utilización de preservativos también se ha demostrado un aumento de la utilización en grupos de intervención frente a controles⁵.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la estrategia para la prevención del embarazo no deseado en la adolescencia, junto con las enfermedades de transmisión sexual debe incluir un plan global con mejora de la educación sexual⁶ y la utilización de los diferente tipos de anticonceptivos. Este estudio apoya el papel de los profesionales de Atención Primaria como una parte importante dentro de la misma, aunque existen numerosas barreras para su prescripción. La implementación desde los servicios de salud puede contribuir a que lleguen a un mayor número de jóvenes.

Bibliografía

1. Observatorio de salud reproductiva. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. CSIC [consultado el 2/05/2008]. Disponible en <http://www.saludreproductiva.com/>
2. Wilkinson P, French R, Kane R, Lachowycz K, Stephenson J, Grundy C, et al. Teenage conceptions, abortions, and births in England, 1994-2003, and the national teenage pregnancy strategy. *Lancet*. 2006;368:1879-86.
3. Krishnamoorthy N, Ekins-Daukes S, Simpson CR, Milne RM, Helms PJ, McLay JS. Adolescent use of the combined oral contraceptive pill: a retrospective observational study. *Arch Dis Child*. 2005;90:903-5.
4. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, Blythe MJ, Díaz A. Contraception and adolescents. *Pediatrics*. 2007;120:1135-48.
5. National Institute for health and clinical excellence (NICE). Prevention of sexually transmitted infections and under 18 conceptions. 2007 [consultado el 20/05/2008]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PHI003quickrefguide.pdf>
6. Rosengard C, Phipps MG, Adler NE. Adolescent Pregnancy Intentions and Pregnancy Outcomes: A Longitudinal

Examination. *J Adolesc Health*. 2004;35:453-61.

8. BUÑUEL ÁLVAREZ JC, CUESTAS E. LA MENSTRUACIÓN IRREGULAR PODRÍA SER UN SIGNO DE ALERTA DE UN TRASTORNO DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA NO DIAGNOSTICADO. *EVID PEDIATR*. 2008;4:51

Referencia: Austin SB, Ziyadeh NJ, Vohra S, Forman S, Gordon CM, Prokop LA, et al. Irregular menses linked to vomiting in a nonclinical sample: findings from the national eating disorders screening program in High Schools. *J Adolesc Health*. 2008;42:450-7.

Resumen estructurado

Objetivo: examinar la relación existente entre la presencia de vómitos autoinducidos (VA) y menstruación irregular (MI), independientemente de los efectos sobre la función menstrual de otros síntomas de trastornos de la conducta alimentaria (TCA) y del déficit o exceso del peso corporal.

Diseño: estudio transversal. Encuesta poblacional autocomplimentada.

Emplazamiento: comunitario (alumnas de Bachillerato de Estados Unidos).

Población de estudio: de un total de 270 escuelas secundarias estadounidenses, públicas y privadas, laicas y religiosas de 34 estados, 152 administraron la encuesta a sus estudiantes, de las cuales 98 devolvieron los datos completos. De estas se seleccionaron primero 33 escuelas al azar y luego se tomaron aleatoriamente, de forma proporcional, los cuestionarios provenientes de cada institución educativa. Participaron finalmente 2.791 alumnas, con una edad media de 15,8 años (desviación estándar [DE]: 1 año).

Intervención: cuestionario autoadministrado, anónimo, previamente validado, aplicado en las aulas. Se utilizó el instrumento de cribado para trastornos de conducta alimen-

taria (TCA) del *National Eating Disorders Screening Program* (NEDSP) que incluye el *Eating Attitude Test* (EAT-26) y otras preguntas sobre autoinducción de vómitos o realización de ejercicio con el fin de controlar o disminuir el peso corporal, frecuencia de las menstruaciones, peso, talla, etnia y año de bachillerato que se encontraba cursando.

Medición del resultado: el EAT-26 tiene un rango de puntuación de 0 a 78, donde un resultado ≥ 20 se considera evidencia de posible TCA. Las variables VA y ejercicio se midieron, para los 3 meses previos al estudio, del siguiente modo: "nunca", "menos de una vez por mes", "una a tres veces por mes", "una vez por semana", "dos a seis veces por semana", "una vez al día" y "más de una vez al día". La frecuencia de la menstruación se valoró de esta manera: "todavía no comenzaron mis reglas", "mensualmente", "cada dos meses", "menos de cada dos meses" y "solo unas pocas veces durante el año pasado". Se llevó a cabo un análisis de regresión multivariante para estimar el riesgo de MI y su asociación con los VA, ajustando por otros signos y síntomas compatibles con TCA, peso, edad, raza y tipo de escuela.

Resultados principales: las jóvenes que se autoindujeron el vómito de una a tres veces al mes tuvieron mayor probabilidad de presentar MI (riesgo relativo [RR]: 1,6; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,2-2,2), mientras que en las que presentaron vómitos una vez por semana o más, la probabilidad de presentar MI se incrementó (RR: 3,2; IC 95%: 2,3-4,4).

Conclusión: la autoinducción de vómitos para controlar el peso corporal constituye un fuerte predictor de irregularidad menstrual aún en jóvenes con peso normal.

Conflicto de intereses: no declarado.

Fuente de financiación: Fundación McKnight y beca T71 MC 00009-16 del Departamento de Salud Materno Infantil. Ministerio de Salud y Asistencia Social de EE. UU.

Comentario crítico

Justificación: la prevalencia de los TCA se encuentra

en franco aumento entre los niños y adolescentes, constituyendo actualmente la tercera causa de enfermedad crónica durante la adolescencia después de la obesidad y el asma bronquial¹. Actualmente, solo se considera la posibilidad de TCA en aquellas adolescentes con MI que acuden a la consulta con peso corporal excesivo o deficiente. Este estudio es el primero en llamar la atención de los profesionales de la salud sobre la posible relación existente entre VA para controlar el peso corporal y menstruaciones irregulares en jóvenes con peso normal.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio transversal analítico. Este tipo de estudios está sometido a una serie de limitaciones, ya descritas en la literatura². Además, en este estudio concreto se dan unos hechos que aconsejan interpretar con reserva sus resultados. De los 270 centros educativos en los que administró el cuestionario, solo 98 los devolvieron cumplimentados al equipo investigador; no refiriendo los autores si las características de los centros que participaron eran diferentes de los que no lo hicieron en variables tales como titularidad del centro (público o privado) o nivel socioeconómico de las familias. Es difícil saber de qué manera este hecho, potencial fuente de sesgo de selección, ha podido influir en los resultados finales. El IMC se calculó con el peso y talla referidos por las participantes (no se las pesó), lo que puede haber producido una infraestimación del mismo en adolescentes con sobrepeso-obesidad o bien una sobreestimación en adolescentes con TCA o con una preocupación excesiva por su peso. Al ser una encuesta anónima y autocumplimentada, es posible que las adolescentes que devolvieron el cuestionario estén más motivadas, quizá por una preocupación excesiva por su peso (es decir, presentarían más probabilidad, hipotéticamente, de tener un TCA), que las que no lo cumplimentaron. De hecho, de las 2.791 participantes, 1.991 (el 71,3%) presentaban un peso en la categoría leve-moderado. Ello ha podido contribuir a incrementar la magnitud de las asociaciones estudiadas (RR más elevados).

Interés o pertinencia clínica: la asociación entre VA y MI se ha descrito en pacientes con TCA³. La constatación de VA en adolescentes no diagnosticadas de TCA con peso normal, y que presentan MI no había sido descrita

hasta el presente. La presencia de MI podría orientar, en algunos casos, a sospechar la presencia de un TCA en aquellas adolescentes con peso normal que antes quedaban sin diagnóstico, postergándose la oportunidad de realizar medidas de protección de la salud y un tratamiento multidisciplinario precoz.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en algunos casos, la presencia de MI puede constituir un posible signo de alarma de la presencia de VA, sugestivos de un TCA subyacente. En aquellas adolescentes que consulten por este motivo puede ser pertinente investigar, mediante anamnesis y valoración del entorno familiar; la presencia de otros signos y síntomas compatibles con un posible TCA. Las limitaciones del presente estudio, ya reseñadas, recomiendan sin embargo ser prudentes y no iniciar una cascada de procedimientos diagnósticos analíticos, posiblemente innecesarios en la mayoría de los casos. Los resultados de este estudio deberían ser replicados por otros de diseño longitudinal (cohortes, casos-control) antes de considerar la MI como un signo de alerta de un TCA no diagnosticado.

Bibliografía

1. González A, Kohn MR, Clarke SD. Eating disorders in adolescents. *Aust Fam Physician*. 2007;36:614-9.
2. Hernández B, Velasco-Mandragón H. Encuestas Transversales. *Salud Pública Mex*. 2000;42:447-55.
3. Walsh JM, Wheat ME, Freund K. Detection, evaluation, and treatment of eating disorders the role of the primary care physician. *J Gen Intern Med*. 2000;15:577-90.

9. GONZÁLEZ DE DIOS J, PERDIKIS OLIVIERI. LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D DURANTE LA INFANCIA PUEDE DISMINUIR EL RIESGO DE DIABETES TIPO I. *EVID PEDIATR*. 2008;4:50

Referencia: Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93:512-7.

Resumen estructurado

Objetivo: evaluar si la suplementación de vitamina D (vD) en la infancia reduce el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo I (DM1) en etapas posteriores de la vida.

Diseño: revisión sistemática/metaanálisis (MA).

Fuentes de datos: hasta junio de 2007 se revisó MEDLINE (desde 1966), EMBASE (desde 1980), CINAHL (desde 1982) y *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (volumen 2, 2007). Búsqueda adicional de estudios de interés a través de las referencias de los estudios seleccionados. No limitación idiomática.

Selección de estudios: ensayos clínicos (EC) controlados y estudios observacionales. Los criterios de inclusión para estudios observacionales fueron: que comparasen el riesgo de DM1 en personas con y sin suplemento de vD; que controlaran los factores de confusión en el diseño del estudio o en el análisis de los datos; y que ofrecieran datos suficientes para calcular el riesgo relativo (RR) o la *odds ratio* (OR).

Extracción de datos: 2 revisores, de forma independiente, extrajeron los datos de acuerdo a una lista-guía predefinida. La calidad metodológica de los estudios se clasificó en 3 grados: A (bajo riesgo de sesgo), B (riesgo moderado) y C (riesgo alto).

Resultados principales: se identificaron 5 estudios observacionales (4 de casos y controles y un estudio de cohortes) y ningún EC. Todos presentaron una calidad metodológica grado B.

Todos los estudios se realizaron en países europeos; en el estudio EURODIAB¹ se consideraron los datos individuales de los 7 países participantes.

En los estudios de casos y controles se incluyeron un total de 6.455 participantes (1.429 casos y 5.026 controles). En el MA (modelo de efectos fijos) los pacientes con suplementación vD manifestaron una reducción significativa de presentar DM1 respecto a los que no recibieron

vD (OR global: 0,71; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,60-0,84), con resultados razonablemente homogéneos entre estudios. El resultado del MA de los estudios de casos y controles es concordante con los resultados del estudio de cohortes²: RR: 0,12 (IC 95%: 0,03-0,51) en el supuesto de suplementación regular de vD frente a no suplementación y RR: 0,16 (IC 95%: 0,04-0,74) en el supuesto de suplementación irregular de vD.

Otros análisis efectuados: tipo de suplemento con vD (no datos en los estudios primarios para establecer comparaciones), dosis de suplementación (solo en el estudio de cohortes se constata cierto efecto dosis-respuesta, con menor riesgo de DM1 en los que ingieren mayor cantidad de vD; no datos en el resto), duración de la suplementación (no existieron diferencias) y tiempo de suplementación (se sugiere mayor protección entre los que reciben suplemento entre 7-12 meses respecto a los que lo reciben entre 0-6 meses).

Conclusión: estudios observacionales sugieren un efecto protector de la suplementación de vD durante la primera infancia en el desarrollo posterior de DM1; la verdadera causalidad debe establecerse con EC adecuados.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no consta.

Comentario crítico

Justificación: en el desarrollo de la DM1 interactúan factores genéticos y ambientales. Hay datos sobre el papel que la vD tiene sobre el sistema inmune y sobre el efecto protector sobre la disfunción de las células beta del páncreas inducida por citoquinas³. Se ha especulado sobre la posible relación entre la disminución de la ingesta de vD en las últimas décadas y el incremento de ciertas enfermedades autoinmunes, entre ellas la DM1. Hay datos procedentes de experimentación animal y de estudios epidemiológicos que apoyan este paradójico efecto protector de la vD sobre el desarrollo de DM1. Está justificado disponer de una revisión sistemática exploratoria sobre esta posible asociación.

Validez o rigor científico: la metodología de la revisión sistemática/MA es correcta, si bien la validez de la misma depende, fundamentalmente, de la validez de los estudios incluidos. En este caso todos los estudios son observacionales con un moderado riesgo de sesgo: sesgo de recuerdo, falta de métodos objetivos para conocer el nivel de vD de casos y controles, así como la ingesta (por dieta o exposición solar); ausencia de control de todos los potenciales factores de confusión. A pesar de estas limitaciones, los resultados cumplen los criterios de causalidad de Hill y el resultado del MA es relativamente consistente con la mayoría de los estudios individuales (aunque en algunos no se constata una reducción en el riesgo de DMI, en ninguno se aprecia un incremento en el riesgo de DMI).

Interés o pertinencia clínica: el posible efecto protector de la vD en el futuro desarrollo de DMI es biológicamente plausible, y una reducción del 29% en el riesgo de presentar DMI en las personas que fueron suplementadas con vD frente a los no suplementados tiene el suficiente impacto sanitario como para plantearse confirmar mediante estudios experimentales (EC de calidad) los resultados observados en los estudios observacionales de esta revisión sistemática.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la recomendación de suplementar con vD en el primer año de vida tiene el objetivo inicial de prevenir el raquitismo. Las recomendaciones actuales no abogan por la suplementación universal, sino solo a determinados grupos de riesgo (niños prematuros, niños con piel oscura, niños con una inadecuada exposición a la luz solar e hijos de madres vegetarianas estrictas que estén siendo amamantados), tal como se constata en *PrevInfad*⁴. Esto ha motivado que haya disminuido la ingesta de vD en el primer año de vida: ¿tiene algo que ver esta disminución en la ingesta de vD con el constatado incremento de casos de DMI?⁵

El potencial efecto protector de la vD sobre la DMI (y sobre otras enfermedades: esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, etc.) implica que podría tener un mayor impacto en la salud global. Hasta que no dispongamos de evidencias más importantes (en forma de EC) y

que respondan a las preguntas aún no contestadas (dosis de vD recomendables, momento de introducción y duración del tratamiento), no podremos establecer la recomendación de volver a una suplementación universal con vD en el primer año de vida. Ahora bien, quizá con estos datos tampoco podemos sustentar que sea incorrecto realizarlo, dado el bajo esfuerzo terapéutico que conlleva su aplicación, bajo coste y potencial favorable relación entre riesgos y beneficios.

Bibliografía

1. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetología*. 1999;42:51-4.
2. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-3.
3. Mathieu C, Gysemans C, Giugetti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetología*. 2005;48:1247-57.
4. Pallás Alonso, CR. Vitaminas y oligoelementos. En: Recomendaciones PrevInfad/PAPPS [consultado el 12/07/2008]. Disponible en http://www.aepap.org/previnfad/pdfs/previnfad_vitaminas_rec.pdf
5. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*. 2000;355: 873-6.

10. ESPARZA MJ, AIZPURUA P. LAS ALERTAS SANITARIAS PUEDEN TENER EFECTOS INESPERADOS: ANTIDEPRESIVOS Y SUICIDIO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. *EVID PEDIATR*. 2008;4:52

Referencia: Katz LY, Kozyrskyj AL, Prior HJ, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. *CMAJ*. 2008;178:1005-11.

Resumen estructurado

Objetivo: evaluar los efectos de la alerta sobre los posibles efectos perjudiciales de medicamentos antidepresivos en niños y adolescentes realizada por el Sistema de Salud de Canadá en 2004.

Diseño: serie temporal de estudios transversales Los datos se obtuvieron a partir de 4 bases de datos de prescripción y asistencia sanitaria.

Emplazamiento: estudio de base poblacional realizado en la provincia de Manitoba (Canadá).

Población de estudio: niños (5-11 años), adolescentes (12-17 años) y adultos jóvenes (19-24 años) residentes en la provincia de Manitoba (Canadá) y registrados en el *Manitoba Health* desde el uno de abril de 1995 al 31 de marzo de 2006 (N = 2.920.890). Los adultos jóvenes formaron el grupo de comparación, dado que la alerta no se dirigía a esta población.

Evaluación del factor de riesgo: alerta sanitaria emitida por el Sistema de Salud de Canadá en el año 2004 sobre la relación entre el uso de los nuevos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y norepinefrina) y el aumento de comportamiento suicida en niños y adolescentes.

Medición del resultado: se determinó la prevalencia de la prescripción de antidepresivos (tricíclicos, fluoxetina, otros ISRS y otros antidepresivos), el número de suicidios, el número de visitas médicas por depresión o ansiedad y el número de ingresos hospitalarios por depresión, antes y después de la alerta. Se crearon modelos de las variables de resultado mediante análisis de regresión y se presentaron los resultados como riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para el cambio en la pendiente de la tendencia lineal a lo largo del tiempo.

Resultados principales:

- Antes de la alerta, la prescripción de antidepresivos aumentaba de forma progresiva. Después de la alerta su prescripción disminuyó en niños y adolescentes (RR: 0,86; IC 95%: 0,81-0,91). También lo hizo en los adultos jóvenes (RR: 0,90; IC 95%: 0,86-0,93). El uso de fluoxetina, único medicamento con relación beneficio/riesgo favorable según la alerta, aumentó en niños, adoles-

centes y adultos jóvenes.

- Las visitas ambulatorias por depresión disminuyeron en niños y adolescentes (RR: 0,90; IC 95%: 0,85-0,96), así como en los jóvenes (RR: 0,91; IC 95%: 0,87-0,96) después de la alerta.
- Las visitas ambulatorias por ansiedad (población a la que no afectaba la alerta) no disminuyeron en niños y adolescentes, aunque sí lo hizo el uso de ISRS diferentes de la fluoxetina.
- Después de la alerta aumentó el número de suicidios consumados en niños y adolescentes (RR: 1,25; IC 95%: 1,08-1,44). La tasa anual fue de 0,04 por mil antes de la alerta y de 0,15 después de ella. No hubo un cambio equivalente en los adultos jóvenes ni en los intentos de suicidio. Hubo una gran diferencia entre la población rural del norte y el resto de la provincia. La mayor parte de los suicidios (75-85%) se produjeron entre la población indígena.

Conclusión: las alertas sanitarias emitidas por los departamentos de salud o agencias sanitarias pueden producir efectos no previstos o indeseables sobre la atención sanitaria o sobre los resultados clínicos.

Conflicto de intereses: Jitender Sareen es portavoz de Wyeth, Astra Zeneca y Bioval. Ningún conflicto de interés declarado por el resto de los autores.

Fuente de financiación: beca del *Health Sciences Centre Foundation* y premios otorgados por *Tier II Canada Research Chair* y *Canadian Institutes for Health Research New Investigator*.

Comentario crítico

Justificación: los primeros informes sobre relación de ideación y conducta suicida en niños y adolescentes con el tratamiento antidepresivo, los proporcionó el fabricante de la paroxetina a la FDA como fruto de ensayos clínicos no publicados. Esto motivó que la FDA solicitara a

los fabricantes de otros 8 ISRS que investigasen este efecto adverso. En junio de 2003, el Comité de Seguridad del Medicamento en Gran Bretaña publicó un aviso alertando de este riesgo asociado al uso de antidepresivos en niños y adolescentes. La FDA lo hizo en 2003 solo para paroxetina y en 2004 para el resto de ISRS. En 2004 también lo hicieron el Sistema de Salud de Canadá y otras agencias europeas. La propia FDA realizó un metaanálisis publicado en 2006¹, concluyendo que los fármacos antidepresivos en los pacientes pediátricos se asocian a un modesto aumento del riesgo de ideación y conducta suicida (*suicidality*) (RR: 1,95; IC 95%: 1,28-2,98). Otros metaanálisis sobre el tema han sido publicados en JAMA (uno de ellos valorado posteriormente por DARE, y traducido en el número anterior de *EeP*² y otro por la *Cochrane Library*³ en 2007. Este tema ha motivado 4 notas informativas de la Agencia Española del Medicamento, la última en 2006⁴.

Validez o rigor científico: los estudios transversales en serie no permiten establecer relaciones causales, ya que no se pueden controlar los posibles factores de confusión. Sin embargo, este estudio ha utilizado una base de datos poblacional muy grande y muy completa, lo que disminuye el riesgo de sesgo de selección que con frecuencia afecta a los estudios observacionales. La población de estudio incluye zonas rurales aisladas del Canadá con población indígena que en ocasiones vive en reservas. El riesgo en cuanto a suicidio de estos jóvenes es 5-6 veces mayor que el de los jóvenes canadienses no indígenas⁵. Esto podría afectar a la validez externa de los resultados del estudio. El suicidio completo, por otro lado, es un diagnóstico cuya validez es imposible averiguar, ya que puede haber suicidios que se hayan catalogado como accidentes y viceversa.

Interés o pertinencia clínica: la metodología y los resultados son superponibles a los de un estudio realizado en EE. UU. y Holanda publicado en 2007⁶ en el cual encontraron un descenso en las prescripciones de ISRS en menores de 19 años del 22%, un aumento del 49% de los suicidios en Holanda entre 2003 y 2005, y del 14% en EE. UU. entre 2003 y 2004.

Un estudio sobre tendencias de suicidio en Inglaterra y Gales no ha encontrado sin embargo esta relación. Una reducción del 40% de la prescripción de ISRS en menores de 19 años desde 2003 a 2005 no se relacionó con un aumento de suicidios ni ingresos por intentos de suicidio⁷.

Aplicabilidad en la práctica clínica: disponemos de informaciones aparentemente contradictorias. Por un lado, los antidepresivos en niños y adolescentes parecen aumentar la ideación y conductas suicidas y, por otro, la disminución de su uso coincide con un aumento de la prevalencia de suicidios en este grupo etario. En este trabajo se encuentra, además, una disminución de las consultas médicas por depresión, lo que sugiere una menor demanda por parte de los pacientes, probablemente influidos por la alarma social que puede haber ocasionado el aviso. De este modo, puede que no se estén tratando depresiones mayores de forma adecuada, lo cual podría aumentar el riesgo de suicidios. Es por ello importante que tanto pediatras como profesionales en salud mental infantojuvenil realicen el mayor esfuerzo posible para efectuar un correcto diagnóstico de depresión mayor, enfermedad en la que el beneficio del tratamiento farmacológico muy probablemente supera sus posibles perjuicios.

La recomendación actual en España, según el último comunicado de la Agencia Española del Medicamento, para el uso de antidepresivos en niños y adolescentes es la siguiente: la fluoxetina es el único fármaco antidepresivo indicado en niños mayores de 8 años y adolescentes, junto con psicoterapia, en caso de que no respondan a la psicoterapia sola después de 4-6 sesiones. Los profesionales sanitarios y los familiares deben vigilar cuidadosamente el comportamiento suicida, particularmente durante el inicio del tratamiento.

Bibliografía

1. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:332-9.
2. Barroso Espadero D. Respuesta clínica y frecuencia de comunicación de casos de ideación suicida o intentos de suicidio

- en el tratamiento con antidepresivos en la edad pediátrica. *Evid Pediatr.* 2008;4:43. Traducción autorizada de: Bridge J A, Iyengar S, Salary C B, Barbe R P, Birmaher B, Pincus H A, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2007;297: 1683-96. University of York. Centre of Reviews and Dissemination (CRD). Database of Abstracts of Review of Effects (DARE) [consultado el 17/04/2008]. Disponible en <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=12007008108>
3. Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para los trastornos depresivos en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
 4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid. Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento. Junio 2006 [consultado el 30/08/ 2008]. Disponible en http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/NI_2006-4.pdf
 5. Health Canada. Canada. Acting on what we know: preventing youth suicide in first nations [consultado el 20/07/ 2008]. Disponible en http://www.hc-sc.gc.ca/fniah-spnia/pubs/promotion/_suicide/prev_youth-jeunes/section2_1-eng.php
 6. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Herkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry.* 2007;164: 1356-63.