



VOL. L ■ SUPLEMENTO 1 ■ 2010



Boletín de Pediatría



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

Boletín de Pediatria

VOL. L ■ SUPL. 1 ■ 2010

www.boletindepediatria.org



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN
Miembro de la Asociación Española de Pediatría



Incluido en el Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS)

JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

PRESIDENTE:

Félix Lorente Toledano

VICEPRESIDENTE POR ASTURIAS:

Julián Rodríguez Suárez

VICEPRESIDENTE POR CANTABRIA:

Horacio Paniagua Repetto

SECRETARIO:

Javier Pellegrini Belinchón

TESORERA:

Belén Fernández Colomer

PRESIDENTE DEL PATRONATO DE LA

FUNDACIÓN ERNESTO SÁNCHEZ VILLARES:

Alfredo Blanco Quirós

DIRECTOR DEL BOLETÍN:

Luis Miguel Rodríguez Fernández

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB:

David Pérez Solís

VOCALES:

SECCIÓN HOSPITALARIA:

Andrés Concha Torre

ATENCIÓN PRIMARIA:

Juan Carlos Silva Rico

CIRUGÍA PEDIÁTRICA:

Luis de Celis Villasana

ASTURIAS:

Venancio Martínez Suárez

ÁVILA:

Antonio Martín Sanz

BURGOS:

Javier Domínguez Vallejo

CANTABRIA:

Alberto Bercedo Sanz

LEÓN:

Ignacio Ledesma Benítez

PALENCIA:

Susana Alberola López

SALAMANCA:

Antonio Gil Sánchez

SEGOVIA:

Santiago Calleja López

VALLADOLID:

Fernando Centeno Mafaz

ZAMORA:

Víctor Marugán Isabel

RESIDENTES:

ASTURIAS:

Bárbara Montes Zapico

CANTABRIA:

Ana Orizaola Ingelmo

CASTILLA-LEÓN:

Cristina Ortega Casanueva

COMITÉ EDITORIAL DEL BOLETÍN DE LA SOCIEDAD DE PEDIATRÍA DE ASTURIAS, CANTABRIA, CASTILLA Y LEÓN

DIRECTOR FUNDADOR:

Ernesto Sánchez Villares[†]

DIRECTOR:

Luis Miguel Rodríguez Fernández

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Elena Burón (*Neonatología*)

Germán Castellano (*Medicina Pediátrica
y de la Adolescencia*)

Enrique García (*Investigación Básica*)

Santiago Lapeña (*Pediatria e Internet*)

Carlos Ochoa Sangrador (*Pediatria Basada
en la Evidencia*)

David Peláez Mata (*Cirugía Pediátrica*)

Marta Sánchez Jacob (*Pediatria Social*)

SECRETARÍA DE REDACCIÓN

Servicio de Pediatría. Hospital de León

Altos de Nava, s/n

24071 León

Tel.: 987 234 900 Ext.: 2252

e-mail: boletin@sccalp.org

EDICIÓN Y PUBLICIDAD

EDICIONES ERGON, SA.

C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

Tel. (91) 636 29 30. Fax (91) 636 29 31

e-mail: estudio@ergon.es <http://www.ergon.es>

Soporte Válido. Ref. SVR nº 23

ISSN: 0214-2597 Depósito legal: S-74-1960

©2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. Algunos derechos reservados.

VI Premio JOSÉ DÍEZ RUMAYOR del BOLETÍN DE PEDIATRÍA

Publicación Oficial de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
(SCCALP)

BASES DE LA CONVOCATORIA

1. Se establece un Premio de 2.000 €* destinado a recompensar el mejor trabajo publicado en el Boletín de Pediatría desde enero a diciembre del año 2010, ambos inclusive, dentro de las secciones de Revisiones, Originales y Casos Clínicos de la revista.
2. La selección del trabajo premiado será realizada por un jurado constituido por el Consejo de Redacción del Boletín de Pediatría y su Director o por un Comité en el que delegue, que deberá estar integrado por personas de reconocido prestigio científico.
3. El Jurado del Premio se reunirá previamente a la Reunión de Primavera de la SCCALP del año 2011 y se considerará constituido cuando estén presentes la mayoría de sus miembros. Los artículos publicados serán evaluados objetivamente siguiendo criterios de calidad, originalidad y presentación.
4. El Jurado podrá declarar desierto el Premio si considera que ninguno de los trabajos publicados reúne los requisitos necesarios para ser premiado.
5. El fallo del Jurado será inapelable, debiendo publicarse en la página web de la SCCALP y debiendo ser comunicado al autor o autores correspondientes por carta oficial desde la Secretaría de la Sociedad.
6. La entrega del Premio, por el Consejo de Redacción del Boletín de Pediatría, se hará con ocasión del acto de clausura de la Reunión de Primavera de la SCCALP del año 2011.

PATROCINADO POR



**Menos impuestos legalmente establecidos.*

Sumario

PRESENTACIÓN

- 1 Presentación del número extraordinario del 50 aniversario del *Boletín de Pediatría*
L.M. Rodríguez Fernández

ORIGINALES

- 4 Salud infantil y medio ambiente: iniciativas de la Organización Mundial de la Salud
M. Neira, F. Gore, M.-N. Bruné, C. Espina, L.M. Rodríguez, J. Pronczuk
- 11 Redefining the pathogenesis of CKD-MBD: the critical role of FGF-23
K. Wesseling-Perry, I.B. Salusky
- 17 Redefiniendo la patogénesis de ERC-TMO (Enfermedad Renal Crónica-Trastorno Mineral Óseo)
K. Wesseling-Perry, I.B. Salusky
- 23 La investigación en Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria. Los estudios multicéntricos
F. Prandi Farrás
- 30 Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la cohorte de Tucson a vista de pájaro
L. García-Marcos, F.D. Martínez
- 37 La familia: el nuevo miembro del equipo médico
J.A. González del Rey
- 39 Evolución de la actitud frente al recién nacido prematuro
T. del Moral, E. Bancalari
- 43 Obesidad, dieta y asma infantil
J.A. Castro-Rodríguez
- 48 El niño con ¿estreñimiento crónico severo o enfermedad de Hirschsprung?
L. de la Torre-Mondragón
- 53 El *Boletín de Pediatría* y la Pediatría española
S. Málaga Guerrero, L.M. Rodríguez Fernández
- 56 Las subespecialidades pediátricas. Desafío para las nuevas fronteras formativas y asistenciales
M. Crespo, D. Crespo-Marcos
- 67 El *Boletín de Pediatría* y la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla-León (SCCALP)
F. Lorente Toledano

Summary

PRESENTATION

- 1 Presentation of the special number for the 50th anniversary of the *Bulletin of Pediatrics*
L.M. Rodríguez Fernández

ORIGINAL ARTICLES

- 4 Child health and environment: initiatives of the World Health Organization
M. Neira, F. Gore, M.-N. Bruné, C. Espina, L.M. Rodríguez, J. Pronczuk
- 11 Redefining the pathogenesis of CKD-MBD: the critical role of FGF-23 (*english version*)
K. Wesseling-Perry, I.B. Salusky
- 17 Redefining the pathogenesis of CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder):
the critical role of FGF-23 (*spanish version*)
K. Wesseling-Perry, I.B. Salusky
- 23 Research in Community Pediatrics and Primary Care. The multicentric studies
F. Prandi Farrás
- 30 Whistling rales and asthma in pediatrics: a brief overview of the Tucson study
L. García-Marcos, F.D. Martínez
- 37 The family: the new member of the medical team
J.A. González del Rey
- 39 Evolution of the attitude towards the premature newborn
T. del Moral, E. Bancalari
- 43 Obesity, diet and childhood asthma
J.A. Castro-Rodríguez
- 48 The child with chronic severe constipation or Hirschsprung's disease?
L. de la Torre-Mondragón
- 53 The *Bulletin of Pediatrics* and Spanish Pediatrics
S. Málaga Guerrero, L.M. Rodríguez Fernández
- 56 Pediatric subspecialties. A challenge for the new training and care frontiers
M. Crespo, D. Crespo-Marcos
- 67 The *Bulletin of Pediatrics* and the Pediatric Society of Asturias, Cantabria and Castilla-León
(SCCALP)
F. Lorente Toledano

Presentación

Presentación del número extraordinario del 50 aniversario del *Boletín de Pediatría*

LUIS MIGUEL RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ

Director del Boletín de Pediatría

Que una revista editada por una Sociedad Regional de Pediatría cumpla 50 años no es sólo una gran noticia, sino también un pequeño milagro digno de celebración. Por eso, y para que este aniversario quede imborrablemente señalado en la historia de nuestra revista, la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León (SCCALP) ha decidido editar un número extraordinario del *Boletín de Pediatría* con características que lo hacen realmente “extraordinario”.

Con la ayuda de varios miembros de la SCCALP y gracias a la generosidad de los autores que han participado en su elaboración, este número reúne manuscritos especialmente confeccionados para el *Boletín* por firmantes de tal prestigio internacional que hasta ahora, creemos, nunca habrían sido reunidos por una revista española de pediatría en un solo número. Y, confiando en su indudable reputación científica, hemos pedido a cada uno de ellos que realizara la puesta al día del tema de su elección que considerada más adecuado a las características de nuestra revista y de sus lectores.

Así, siguiendo a esta presentación, se encuentra una revisión realizada, junto a miembros de su grupo de trabajo, por la doctora María Neira, Directora del Departamento de Salud Pública y Medio Ambiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta médica asturiana desempeña actualmente dentro de la administración sanitaria internacional uno de los cargos de mayor nivel entre los que ocupan médicos españoles. Con excelente criterio, ella y el grupo de autores que la acompañan, eligieron el tema de la Salud Infantil y el Medio Ambiente, y aunque esta revisión no repre-

senta la postura oficial de la OMS, encontraríamos pocos autores más cualificados para abordar uno de los aspectos con mayor repercusión sobre la salud de los niños en el mundo.

El doctor Isidro B. Saluski es el actual Secretario General de la Asociación Internacional de Nefrología Pediátrica (IPNA) y, a pesar de la tremenda tarea que representa dirigir la sociedad que agrupa a todos los especialistas mundiales en nefrología pediátrica, encontró tiempo, junto con la doctora Katherine Wesseling-Perry miembro de su equipo de trabajo en la Universidad de California-Los Ángeles (UCLA), para realizar una puesta al día de gran nivel sobre un tema de tremenda actualidad en este campo de la Pediatría, en el que los dos autores del manuscrito son expertos internacionales de la mayor relevancia: la enfermedad mineral ósea de la enfermedad renal crónica y, en concreto, el papel del Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23) en su patogenia.

Ya resulta muy difícil encontrar un miembro de la SCCALP, especialmente si trabaja en Pediatría Extrahospitalaria, que no haya asistido a alguno de los cursos que ha organizado el doctor Francisco Prandi en Barcelona. A todos los asistentes a los cursos y a los que ya conocen su trabajo, no es necesario explicarles la alegría que nos produce poder contar con él en las páginas del *Boletín de Pediatría*. Este gran docente y figura ilustre de la Pediatría española ha preparado un manuscrito para este número extraordinario en el que centra su atención en un tema clave para la evolución de nuestra especialidad en los próximos años, la investigación en Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Prima-

ria, recordándonos el gran beneficio personal que proporciona dedicarse a la investigación, dejando escrita en nuestra revista una cita de Stiehm que debe guiarnos en nuestra actividad: “*Procuren investigar. Sin duda alguna serán mejores pediatras*”.

El profesor de Pediatría de la Universidad de Arizona en Tucson y Director del Arizona Respiratory Center, Fernando D. Martínez es uno de los expertos mundiales en asma en la infancia como así lo acreditan sus múltiples publicaciones y el hecho de que sea co-editor de la revista *Thorax* y que haya actuado como revisor de las publicaciones médicas más importante, entre otras *Lancet* o *New England Journal of Medicine*. Además, y por suerte para nosotros, es una persona abierta a compartir sus conocimientos lo que hace que tenga excelentes relaciones con varios pediatras españoles. Uno de sus amigos, el profesor de pediatría de la Universidad de Murcia, Luis García Marcos, coordinador para España del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) (proyecto mundial de investigación sobre la prevalencia y factores de riesgo asociados a asma y enfermedades alérgicas en la infancia) es bien conocido y apreciado dentro de nuestra Sociedad con la que ha colaborado recientemente participando en una de sus reuniones científicas. Se encuentra actualmente en Tucson y firma con el Dr. Martínez un interesante artículo en el que se repasan los hallazgos más interesantes del “Tucson Children Respiratory Study”, estudio puesto en marcha hace 30 años con la idea de determinar los factores de riesgo de asma en los tres primeros años de la vida.

Pocos campos concitan tan apasionadamente el interés común de todos los pediatras como lo hace la manera de afrontar la relación con la familia de sus pequeños pacientes. El doctor Javier A. González del Rey, hijo de padres asturianos, es profesor de Pediatría y Director Asociado de las Urgencias Pediátricas del Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, además de Director de los Programas de Residencia de Pediatría. Ha dedicado gran parte de sus esfuerzos a la formación de nuevos pediatras dando una importancia capital a la inclusión dentro de los programas de aprendizaje para médicos residentes de una parte importante dedicada al desarrollo de las habilidades de comunicación. Desde esa perspectiva nos presenta en este número extraordinario del *Boletín de Pediatría* un nuevo enfoque de la relación entre el pediatra y los familiares de los niños enfermos que debe hacernos reflexionar y quizás cambiar alguna de las formas tradicionales de aproximarnos a las familias y de enseñar a nuestros residentes.

Cuando nos referimos al doctor Eduardo Bancalari, estamos refiriéndonos, hablando sin exageración, a uno de los

referentes mundiales en el campo de la Neonatología como lo acreditan sus numerosas publicaciones en revistas del mayor nivel. Este profesor de la Universidad de Miami de origen chileno tiene una excelente relación con varios miembros de la SCCALP, algunos de los cuales han tenido la gran oportunidad de trabajar a su lado, y gracias a ello y en colaboración con la doctora Teresa del Moral, profesora asociada de la Universidad de Miami, ha realizado para este número extraordinario una revisión histórica de los hitos de la Neonatología que finaliza con un apartado dedicado a los cuidados neonatales centrados en la familia. Otra vez se presenta ante nosotros esta nueva forma de practicar la Pediatría, la Neonatología en este caso, que incluye a las familias en un lugar muy destacado y que no puede ser ignorada por los que nos dedicamos a esta hermosa tarea.

Otro prestigioso profesor chileno, el doctor José A. Castro-Rodríguez, Neumólogo Pediatra y Profesor Asistente del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Chile, ha querido contribuir a la celebración del 50 aniversario de nuestra revista. El doctor Castro-Rodríguez alcanzó notoriedad mundial con la publicación, junto con el doctor Fernando Martínez, de un índice predictor del desarrollo de asma en niños pequeños. Obesidad y asma son unas de sus principales áreas de investigación en los últimos años y por eso ha querido presentarnos aquí una muy interesante revisión sobre la compleja interrelación entre estas dos entidades clínicas.

Una de las peculiaridades de la SCCALP que le da un carácter especial y que más debe enorgullecernos es que entre sus miembros hay cirujanos infantiles, además de pediatras. Por eso, no podía faltar en este número conmemorativo algún manuscrito realizado por cirujanos pediátricos. El doctor Luis de la Torre Mondragón es profesor titular de Cirugía Pediátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y uno de los cirujanos infantiles con mayor prestigio en el manejo de la enfermedad de Hirschsprung. Debemos sentirnos afortunados de que haya aceptado dedicar una parte de su tiempo a preparar, para nuestra revista, un manuscrito en el que, como gran experto en la materia, revisa la relación entre el estreñimiento crónico severo y la enfermedad de Hirschsprung.

Actualmente la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León tiene la suerte de contar con dos de sus miembros situados en la cúpula de la Pediatría Española. No es necesario que glosemos aquí las figuras de los profesores Manuel Crespo Hernández, Presi-

dente de la Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas, y Serafín Málaga Guerrero, Presidente de la Asociación Española de Pediatría. Los dos han querido participar en esta celebración en la que, por otra parte no podían faltar. Así, el doctor Crespo Hernández nos ha enviado, en estos tiempos de la “tronalidad”, una revisión sobre las subespecialidades pediátricas realizada junto al doctor Crespo-Marcos. El doctor Málaga ha querido preparar para este número extraordinario un manuscrito en el que examina la repercusión que ha tenido el *Boletín de Pediatría* sobre la Pediatría española en sus 50 años de existencia. Nadie mejor situado que estos dos

grandes pediatras de la SCCALP para analizar estos dos temas de gran interés.

Este número extraordinario sólo podía cerrarse con el artículo escrito por el doctor Félix Lorente, Presidente de la SCCALP. Esta Sociedad Regional de Pediatría ha conseguido mantener durante medio siglo el proyecto casi utópico de conservarr viva y con contenido nuestra pequeña revista. El doctor Lorente nos recuerda en estas páginas algo de la historia del *Boletín*, pero a la vez, de alguna manera, pone a nuestra Sociedad como garantía de su futuro para que, como él ha dejado escrito, pueda conmemorarse su centenario.

Original

Salud infantil y medio ambiente: Iniciativas de la Organización Mundial de la Salud

MARÍA NEIRA¹, FIONA GORE¹, MARIE-NOËL BRUNÉ¹, CAROLINA ESPINA², LUIS M. RODRÍGUEZ³,
JENNY PRONCZUK¹

¹Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. "Los autores son funcionarios de la Organización Mundial de la Salud. Las opiniones expresadas en la presente publicación son responsabilidad exclusiva de los autores, y no representan necesariamente las decisiones, el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud."

²Voluntaria, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. ³Servicio de Pediatría. Hospital de León. León. España.

INTRODUCCIÓN

Cada año mueren en el mundo aproximadamente tres millones de niños menores de cinco años, debido a afecciones relacionadas con riesgos ambientales. El medio ambiente contribuye en gran medida a la elevada tasa global anual de muertes de niños menores de cinco años, que se eleva a aproximadamente nueve millones⁽¹⁾. Tal carga de enfermedad es inaceptable –en especial cuando las afecciones de origen ambiental son prevenibles.

La salud infantil se ve alterada por factores de riesgo llamados "tradicionales" ya que persisten a través de la década, pese a los avances, como ser agua contaminada, saneamiento y eliminación de residuos inadecuados, polución del aire en el interior de la vivienda y vectores de enfermedad (en especial, mosquitos). A ello se agregan factores tales como el uso inseguro de sustancias químicas, la exposición a radiaciones, y las lesiones relacionadas con el tráfico no controlado y construcciones inseguras. La degradación del ecosistema contribuye a un gran número de afecciones infantiles, a nivel global.

Hoy en día, los niños están expuestos a una amplia y nueva gama de amenazas medio ambientales, cuyo impacto sobre la salud y su desarrollo es importante. Las enfermedades y los trastornos del desarrollo relacionados con factores medioambientales se están multiplicando y volviéndose más visibles. La contribución del cambio climático global, cuyo impacto está ganando amplio reconocimiento

en la actualidad, se agrega al impacto del crecimiento urbano e industrialización desproporcionados, la superpoblación, la pobreza y la desigualdad social. El medio ambiente de hoy cambia rápidamente. Está siendo alterado negativamente por el incremento de vertederos, el uso indebido de productos químicos y la contaminación por residuos, a lo que se agrega el consumo insostenible de los recursos naturales. Cuando los niños crecen en ambientes desfavorables es mayor el efecto de la malnutrición, la falta de estímulos positivos e inactividad física, y su salud se puede ver afectada desde la concepción hasta la adolescencia –y aún más allá– en la etapa de la vida adulta. Cabe destacar la importancia de algunos contaminantes medio ambientales especialmente persistentes, y sus efectos –relativamente poco conocidos– que podrían estar relacionados con trastornos hormonales y del desarrollo y crecimiento, así como con ciertos tipos de tumores.

Existe preocupación sobre la exposición a factores de riesgo medioambientales, ya sean "tradicionales" o nuevos en todas las poblaciones. Sin embargo, la preocupación es creciente si se considera que la exposición a factores adversos puede empezar muy temprano en la vida, incluso antes del nacimiento, especialmente si la madre (y el padre) viven y trabajan en entornos degradados o bajo condiciones poco saludables. El hecho de que los efectos adversos puedan permanecer latentes en los primeros años y evidenciarse más tarde en la vida, o en generaciones venideras es lamentablemente poco conocido pero de gran trascendencia. Es

importante se lo conozca y considere en todo plan de salud pública, a efectos de proteger las poblaciones de hoy y del futuro.

¿POR QUÉ “LOS NIÑOS”?

Los niños no son “adultos pequeños”. Sus órganos y sistemas están en pleno desarrollo y presentan por ende, una especial susceptibilidad a los factores de riesgo medioambientales, sobre todo en momentos de rápido crecimiento, como en el útero materno y durante los primeros años de vida. Al crecer, los niños “construyen” su cuerpo para el futuro. En proporción a su peso, inhalan más aire, consumen más alimentos, y beben más agua que los adultos⁽²⁾. El delicado sistema nervioso central, los mecanismos inmunológicos y las funciones reproductoras se están desarrollando y son particularmente vulnerables a los efectos adversos de factores ambientales, físicos, químicos y biológicos, durante períodos específicos, llamados “ventanas de susceptibilidad”.

Los niños se comportan de manera muy diferente a los adultos, lo que determina la particularidad de la exposición. Por ejemplo, pueden inhalar, ingerir o tocar sustancias peligrosas mientras gatean por el suelo, “prueban” lo que encuentran, se introducen objetos en la boca, juegan con tierra o en campos recién tratados con plaguicidas. .

Es de destacar que los niños tienen poco o ningún control sobre su entorno. Al estar expuestos no reconocen el riesgo ni como evitarlo, y es difícil que tomen las decisiones adecuadas para escapar al peligro y proteger su salud⁽³⁾.

El amplio abanico de amenazas medioambientales a las que están expuestos puede tener consecuencias tempranas en la infancia, a lo largo de la adolescencia o incluso más tarde en la edad adulta, provocando un importante impacto en la futura salud de las poblaciones. Si se tiene en cuenta que los niños de hoy representan el futuro de la sociedad y que la salud pública de las próximas décadas puede ser alterada por los riesgos ambientales crecientes, es evidente la necesidad de reconocer el problema y proponer soluciones. Si bien los niños (0-19) representan 36% de la población mundial actual, son el 100% del futuro⁽⁴⁾.

AMENAZAS MEDIOAMBIENTALES PARA LA SALUD INFANTIL

Polución del aire

Los niños son particularmente vulnerables al aire que respiran, debido, fundamentalmente, a la inmadurez pro-

pia de un sistema respiratorio en crecimiento. El aire contaminado incrementa el riesgo de infecciones respiratorias agudas, crisis de asma, y la agravación de enfermedades respiratorias crónicas, entre otras, así como efectos en el desarrollo infantil⁽⁵⁾.

Uno de los mayores factores de riesgo de neumonía entre niños menores de cinco años, es la exposición a aire contaminado de interiores por el uso de combustibles sólidos. La polución del aire intra-domiciliario se ha asociado a un aumento de riesgo de bajo peso al nacer y también de padecer asma⁽⁶⁾. En los países en desarrollo, es uno de los mayores contribuyentes a la carga global de enfermedad y es responsable de más de 1,5 millones de muertes al año⁽⁷⁾, principalmente de los niños. Esto es importante, ya que se estima que alrededor de tres billones de personas en el mundo cocinan o calientan sus hogares con combustibles sólidos, incluidos los procedentes de madera, residuos agrícolas y carbón⁽⁸⁾.

Uno de los contaminantes del aire de interior más importantes es el humo del tabaco, que está relacionado con un gran número de enfermedades respiratorias y otras afecciones pediátricas. El informe sobre *Tabaco y los derechos del niño* (2001) destaca el hecho de que los efectos nocivos están causados no solamente por el consumo del tabaco (que se está detectando en niños y adolescentes de manera creciente) sino también por la exposición pasiva al humo de tabaco de manera indirecta. Cerca de 700 millones, es decir, casi la mitad de los niños del mundo, respiran de manera pasiva aire contaminado por humo de tabaco, y no son capaces de protegerse a sí mismos o reclamar un aire libre de humo⁽⁵⁾.

La polución del aire exterior es un problema serio en todas las ciudades del mundo, especialmente en las “megaciudades” de los países en vías de desarrollo. Se estima que un cuarto de la población mundial está expuesta a concentraciones tóxicas de contaminantes aéreos en las ciudades. La polución del aire exterior es principalmente una consecuencia de combustiones múltiples: de carburantes sólidos para el transporte, incineración de residuos, generación de energía y procesos industriales. Estos pueden generar emisiones primarias, como son partículas de hollín o plomo, y también productos que son transformados en la atmósfera dependiendo de las condiciones climáticas, como en el caso del ozono o las partículas de azufre, entre otros.

Agua, saneamiento e higiene

La calidad del agua es de vital importancia para proteger la salud y desarrollo infantiles⁽⁹⁾. Un suministro insufi-

ciente de agua y su contaminación con agentes biológicos y químicos (por ejemplo, con plaguicidas en zonas agrícolas, o residuos peligrosos de origen industrial) acarrearán riesgos para la salud. La falta de agua imposibilita una higiene adecuada, lo que causa enfermedades parasitarias y de otros microorganismos. La diarrea infantil, que provoca más de 1.5 millones de muertes anuales en menores de cinco años, está asociada a agua y alimentos contaminados, así como a la falta de higiene y saneamiento adecuados^(7,9,10). El niño no solamente sufre episodios de enfermedad diarreica aguda, sino que puede pasar a la cronicidad, provocando malnutrición crónica, problemas en el desarrollo y una reducción de la capacidad de aprendizaje (y asistencia) escolar. La falta de instalaciones sanitarias adecuadas y de prácticas de higiene persisten sobre todo en los países en vías de desarrollo, pese a los enormes esfuerzos realizados por diferentes países y organizaciones que reconocen la importancia del problema. En Asia y África, por ejemplo, más de la mitad de la población rural está excluida de cualquier progreso medible en este aspecto^(9,11).

Otro factor de riesgo en el agua de beber es la alta cantidad de compuestos minerales capaces de generar enfermedad. Puede tratarse de plomo proveniente de cañerías antiguas o también de contaminantes de origen geológico. Por ejemplo, la fluorosis dental y/o esquelética que se observa en quienes han estado expuestos a altos niveles altos de flúor en agua desde la infancia. Si bien el flúor es efectivo en la prevención de la caries dental, niveles elevados de exposición alteran la formación del esmalte dental y eventualmente la formación ósea, causando fracturas y lesiones graves. Los niveles elevados de flúor en agua detectados en algunas regiones en Asia y su impacto sobre la salud infantil son objeto de intervenciones específicas para reducir la exposición. También se han detectado problemas relacionados con flúor en aire (por la combustión de ciertos tipos de carbón), con el consumo de ciertos téis o infusiones tradicionales y con la ingesta de pastas dentales enriquecidas en flúor, lo que ilustra la posibilidad de fuentes múltiples de exposición a un mismo contaminante. El exceso de arsénico en agua produce una afección caracterizada por lesiones de la piel (que no son aparentes en la infancia), así como alteraciones en diferentes órganos, y cáncer de piel y otros órganos. Tanto el flúor como el arsénico, contaminantes geológicos del agua, pueden además alterar el coeficiente intelectual infantil, así como el crecimiento y desarrollo en la infancia. Esto demuestra el enorme impacto que los factores ambientales –sean de origen natural o antropogénico– pueden tener en la salud infantil, en la salud pública y en el futuro de los países.

Sustancias peligrosas

El gran crecimiento económico y las necesidades de producción y actividad en sectores tales como la industria, la agricultura y el transporte, han llevado a la síntesis y generación de sustancias químicas que volcadas al medio ambiente pueden afectar la salud humana. El uso incontrolado de nuevos productos, el manejo, el transporte o almacenamiento inseguros de sustancias químicas, aumentan el potencial de contaminación y efectos tóxicos en la población. Los niños se pueden ver expuestos a un gran número de productos químicos nuevos –cuyas propiedades son poco conocidas– y también a sustancias conocidas desde largo tiempo atrás, como pueden ser el plomo, solventes o plaguicidas. Una gran variedad de productos pueden estar presentes en sus entornos más cercanos: el hogar y el jardín, la escuela, medios de transporte y también el área de trabajo, en especial si se trata de un taller o empresa en el domicilio⁽³⁾. Es frecuente en la práctica pediátrica la consulta por ingestión de productos de limpieza, disolventes, perfumes, fármacos y una gran variedad de productos en frascos atractivos que el niño encuentra en el curso de sus primeras exploraciones. Esto requiere estrictas medidas de seguridad dentro del hogar (y zonas aledañas) que toda familia debe conocer.

El diagnóstico de afección de origen ambiental puede resultar difícil en muchos casos. Un episodio reciente ocurrido en Dakar, Senegal ilustra no sólo las dificultades diagnósticas sino también los múltiples problemas médicos, económicos y sociales vinculados a una contaminación ambiental compleja. Una epidemia de coma, convulsiones y deterioro neurológico que fue letal en aproximadamente 18 infantes, resultó ser causada por una exposición masiva a plomo en niños de corta edad, que jugaban con tierra contaminada y vivían en hogares altamente contaminados dada la actividad laboral de sus familias en la recuperación del metal⁽¹²⁾.

Existen numerosos informes que se refieren a intoxicaciones masivas en escuelas donde se confunden plaguicidas con productos para la preparación de alimentos, o cuando éstos han sido contaminados por un transporte o almacenamiento inadecuados⁽¹³⁾.

Existe creciente preocupación con respecto a los contaminantes orgánicos persistentes en el medio ambiente (o POPs, de sus siglas en inglés “persistent organic pollutants”) algunos de los cuales son disruptores del sistema endocrino y potencial causa de alteraciones hormonales, de la función intelectual y del crecimiento. Nueva evidencia científica sugiere la vinculación de algunas de estas sustancias con efectos en la inmunidad, los órganos y funciones reproductivas, el desarrollo intelectual e incluso la generación de algunos tipos de cáncer.

El impacto de algunos contaminantes ambientales puede ser de gran magnitud en un niño dada la susceptibilidad de sus órganos en desarrollo –en especial la del sistema nervioso central. Contaminantes tales como el plomo, el mercurio, los bifenilos policlorados, o incluso ciertos plaguicidas, son considerados como “ladrones de inteligencia” ya que han demostrado tener efectos nocivos sobre el sistema nervioso en crecimiento. Si bien estos son los tóxicos ambientales más conocidos, muchos otros existen, con el potencial de causar alteraciones de la salud y el desarrollo infantiles.

El conocimiento técnico adecuado y la correcta gestión de los productos químicos, especialmente metales pesados, plaguicidas y contaminantes orgánicos persistentes, es un requisito ineludible para la protección de la salud infantil⁽¹³⁾.

Vectores de enfermedad

Las enfermedades transmitidas por vectores tienen un impacto importante sobre la salud infantil. La malaria, la encefalitis japonesa, la esquistosomiasis, la filariasis y el dengue contribuyen considerablemente a la carga de enfermedad en niños menores de cinco años de edad⁽²⁾ en ciertas regiones. La falta de saneamiento, la presencia de aguas estancadas cercanas a la vivienda, la contaminación del agua de bebida con heces humanas o animales, o una deficiente canalización de agua en áreas urbanas, aumentan el riesgo de transmisión de estas enfermedades a través de sus respectivos vectores, que proliferan bajo estas condiciones.

El medio ambiente es el factor clave en la diseminación de muchas enfermedades transmitidas por vectores. Tanto los cambios de temperatura, como la humedad del suelo y del aire, las precipitaciones extremas o la dirección de los vientos ejercen su influencia, por lo cual es obvio que el cambio climático conlleva nuevos desafíos en el control de dichas enfermedades⁽¹⁴⁾. En Europa occidental, el cambio climático podría hacer que aumenten enfermedades tales como la leishmaniasis o la encefalitis transmitida por artrópodos, o que se reintroduzcan otras, como la malaria. Los grandes cambios demográficos y sociales también pueden contribuir a la diseminación de muchas de estas enfermedades⁽¹⁵⁾.

Radiación ultravioleta

La exposición excesiva a la radiación ultravioleta, uno de los componentes de la radiación solar, causa quemaduras de piel, inflamación ocular, reducción de la respuesta inmunitaria, y acelera el envejecimiento de la piel así como la aparición de cataratas y cáncer de piel. Los niños requieren una especial protección, ya que se encuentran en mayor riesgo que los adultos de sufrir los daños provocados por

la radiación ultravioleta. Su piel es más fina y sensible, están mucho más expuestos al sol cuando juegan en el exterior y al no percibir la magnitud de la exposición tienden a no protegerse. Además, los niños tienen toda una vida por delante y más tiempo para desarrollar enfermedades de latencia prolongada como puede ser la catarata ocular o el cáncer de la piel.

Dada la disminución del espesor de la capa de ozono detectada en ciertas regiones, se postula que niveles más elevados de radiación ultravioleta puedan tener mayor impacto sobre la salud infantil.

Usos médicos de las radiaciones en pediatría

Los usos médicos de las radiaciones ionizantes (ej: rayos X) han contribuido en forma significativa a mejorar la eficacia en el diagnóstico y tratamiento de numerosas enfermedades pediátricas. Si bien el desarrollo tecnológico posibilita hoy el acceso a nuevas aplicaciones médicas con equipos intrínsecamente más seguros, la prescripción inadecuada de los procedimientos o el manejo inapropiado de las tecnologías disponibles pueden resultar en una exposición injustificada o innecesaria de los niños a la radiación ionizante.

En el rango de las bajas dosis, tales como las que se utilizan en radiología diagnóstica, el principal riesgo de la exposición a radiación en la infancia es el aumento de la probabilidad de ocurrencia de cáncer. Aunque el riesgo individual por procedimiento es bajo, el riesgo global resultante del número creciente de niños expuestos en el mundo –particularmente debido al uso de la tomografía computada pediátrica– tiene un impacto a nivel de salud pública. Por lo tanto, se debe priorizar en pediatría la justificación de cada procedimiento así como el uso de protocolos adecuados para niños, que permitan reducir la dosis sin afectar la calidad diagnóstica (optimización de la protección).

Cambio climático global

Actualmente existe clara evidencia sobre el calentamiento de la tierra debido fundamentalmente a las emisiones de los gases invernadero generados por la actividad humana. El crecimiento demográfico y la sobreexplotación de los recursos acuíferos, alimentarios y energéticos, contribuirán más aún al cambio climático. Todo esto tendrá serias consecuencias a gran escala para la salud humana⁽¹⁶⁾.

Los cambios globales afectan inevitablemente los requisitos básicos para una buena salud, como son la pureza del aire, la calidad de las aguas superficiales y subterráneas, y la disponibilidad de alimentos. Además, pueden determinar la proliferación de ciertos vectores de enfermedad y

aumentar los riesgos de transmisión de infecciones. Un ejemplo del impacto del cambio climático es el aumento del número de casos de diarrea infantil registrados en los hospitales, en relación a los aumentos de la temperatura ambiente. En los países en vías de desarrollo, el impacto sería mayor, ya que suele incluirse la malnutrición como factor de riesgo, contribuyendo a la carga de enfermedad en los niños⁽¹⁷⁾. Las estimaciones indican que el cambio climático fuera responsable a nivel mundial de 3% de diarrea; 3% de malaria; de casi 4% del dengue y de 0.2% de la mortalidad total atribuible en 2004, la mayoría de muertes ocurridas en niños⁽¹⁸⁾.

Los cambios climáticos pueden estar relacionados con el aumento de contaminantes aéreos generados por combustibles fósiles, la proliferación de plantas alergógenas u otro tipo de alérgenos, todo lo cual favorece la aparición de crisis de broncoespasmo, asma y alergias. También favorecen la deshidratación grave en la infancia causada por enfermedades diarreicas o golpe de calor bajo condiciones ambientales extremas. Otros riesgos constituyen un aumento en la transmisión de algunas enfermedades infecciosas, la exposición solar excesiva –que puede favorecer la aparición de cáncer de piel y cataratas, por la reducción de la capa de ozono– y los efectos indirectos de la escasez de agua y alimentos. Los niños, más vulnerables a todos estos riesgos y muchos otros presentes en sus entornos, verán afectada su salud –inclusive con riesgo letal– así como también su crecimiento y desarrollo normales⁽¹⁷⁾.

A largo plazo, tanto la salud infantil como la del resto de las poblaciones se verán alteradas por la presión gradual acumulativa de los cambios globales sobre los sistemas naturales, económicos y sociales que la mantienen. Esto se observa ya en muchos países en vías de desarrollo con elevada morbi-mortalidad infantil. Es obvia la necesidad de encarar el tema a nivel local, nacional e internacional, involucrando todos los sectores de la sociedad. La salud de los niños será la mayor beneficiaria de las medidas que combatan el cambio climático y salvaguarden la integridad de los ecosistemas naturales.

Aunque en la última década el cambio climático se ha perfilado como un importante riesgo para el bienestar humano, sus efectos en salud han recibido poca atención en el campo de la investigación. En respuesta a esto, en una reciente conferencia de la OMS (Madrid, España; Octubre 2008), se pactó una agenda de investigación centrada en la evidencia sobre el impacto del cambio climático en la salud humana y la toma de acciones necesarias. El plan se basa en una exhaustiva revisión de lo que se sabe actualmente sobre los riesgos del cambio climático en la salud, y res-

ponde a la petición hecha por los Estados Miembros sobre la necesidad de reforzar acciones políticas en base a la evidencia.

En el plan de investigación se incluyen: una mejor comprensión de cómo actúa el cambio climático, cómo interactúa con otros determinantes, cuáles son las tendencias importantes de salud en relación al desarrollo económico, la globalización, la urbanización, y las desigualdades, y los efectos a largo plazo. Otras prioridades en la investigación son la eficacia de las intervenciones, los impactos sobre la salud de las políticas aplicadas en otros los sectores (no relacionados directamente con la salud) y como reforzar sistemas que evidencien los efectos sobre la salud pública. Se necesita más conocimiento para reducir, no sólo las amenazas relacionadas con el cambio climático, sino todos los riesgos ambientales para la salud.

IMPORTANCIA DE LAS INTERVENCIONES MEDIOAMBIENTALES

Actualmente existen intervenciones efectivas para reducir los riesgos ambientales para la salud infantil. Un gran número de muertes y enfermedades pediátricas se pueden prevenir mediante acciones adecuadas sobre el entorno:

- *Asegurando la calidad del agua:* la filtración, la desinfección y el adecuado almacenamiento del agua en los hogares, mejora dramáticamente la calidad microbiológica de ésta y reduce el riesgo de enfermedades diarreicas con un costo mínimo⁽¹⁰⁾.
- *Mejorando el aire en el hogar:* eliminando el humo de tabaco, promoviendo una buena ventilación y perfeccionando estufas caseras se reduce la exposición a contaminantes del aire de interiores. Por ejemplo, la utilización de nuevos quemadores disminuyó la polución en un 50% en el este de África, y las llamadas “planchas” redujeron en un 90% los niveles de humo interior en países de Latino América⁽⁶⁾.
- *Almacenando y utilizando productos químicos de forma segura:* es importante reducir la utilización de químicos en el hogar, pero cuando estos son necesarios, las familias deben conocer cómo se usan, almacenan y eliminan (en especial los plaguicidas y limpiadores domésticos) para reducir el riesgo de exposición a tóxicos, sobre todo entre los niños más pequeños.

Existen otras iniciativas importantes que contribuyen a la salud ambiental infantil, a través de una mejora de la atención primaria y la prevención y manejo de afecciones de causa medioambiental. Estas iniciativas incluyen:

- La creación de **Unidades de Salud Medio Ambiental Pediátrica** (existentes ya en España), que contribuyen a identificar y evaluar los riesgos medioambientales, así como prevenir y diagnosticar correctamente las enfermedades de causa ambiental. Son de gran ayuda para el pediatra al proporcionar información específica sobre determinantes ambientales de enfermedad, problemas de desarrollo u otros efectos⁽¹⁹⁾.
- La utilización de la **Historia Pediátrica Ambiental** como instrumento que permite al médico o la enfermera recabar y registrar datos sobre el entorno infantil, las áreas donde el niño vive, juega o estudia, riesgo de exposición a contaminantes y muchos otros datos que pueden facilitar el diagnóstico y mejorar el tratamiento. Esta "hoja verde" que se adjunta a la historia clínica es de gran utilidad práctica y también en la investigación*.
- La **capacitación en salud y medio ambiente**, así como actualizaciones sobre el tema, que permiten a los profesionales de la salud (pediatras, médicos de familia, gineco-obstetras, enfermeras, trabajadores primarios de la salud y otros) diagnosticar, prevenir, evaluar y tratar correctamente las afecciones de la infancia y la adolescencia ligadas a factores de riesgo ambientales.
- La promoción de **investigación, trabajos y publicaciones** sobre medio ambiente y salud – a efectos de aumentar el conocimiento y también una colaboración científica más estrecha en el tema.
- Promover el uso de **indicadores medioambientales** que permitan identificar, monitorizar y evaluar en forma armonizada los posibles riesgos medioambientales y sus impactos.
- El **diálogo** de los profesionales de la salud infantil con pacientes, padres, educadores y medios de comunicación sobre temas vinculados al medio ambiente, fundamental para mejorar las condiciones ambientales en el hogar y la comunidad.
- Reforzar los servicios de salud con respecto a la **adaptación al cambio climático** – pediatras, enfermeras y todos los sectores médicos deben conocer los impactos que los cambios globales tienen y tendrán sobre la salud pública y estar en condiciones de responder adecuadamente.
- Estimular actividades de **prevención y educación** sobre entornos saludables para los niños, sus familias y las comunidades.

La carga de enfermedades causadas por el medio ambiente se reduce a través de medidas adecuadas, imple-

mentando buenas políticas de salud pública. Sin embargo, para lograr esto, es imprescindible actualizar y fortalecer el conocimiento sobre medio ambiente y salud, en especial con respecto a los riesgos de actualidad así como evaluar la carga medioambiental de las enfermedades pediátricas. Esto posibilitará a todos los sectores responsables reconocer los principales problemas e identificar sus roles específicos para proteger y mejorar la salud infantil a través de ambientes saludables y seguros.

EN RESUMEN

Más del 30% de la carga global de enfermedades infantiles se atribuye a factores medio ambientales. A nivel global, todos los niños están expuestos en mayor o menor grado a riesgos en sus entornos que pueden determinar su salud y desarrollo, su inteligencia y su futuro. Dadas la magnitud y rapidez del cambio global y de la degradación ambiental es importante que los profesionales médicos actualicen sus conocimientos a efectos de poder diagnosticar, tratar y prevenir en forma más eficaz las afecciones vinculadas al entorno infantil. El registro de datos clínicos y ambientales, el uso de indicadores y otros mecanismos permitirán evaluar la carga medioambiental de las enfermedades pediátricas en diferentes países y localidades, a efectos de definir las políticas e intervenciones apropiadas. Es crucial que los profesionales del sector de la salud, así como de otros sectores, accedan a información sólida y actualizada sobre las principales amenazas que afectan a la salud infantil para emprender acciones.

En respuesta a los numerosos desafíos identificados, el departamento de Salud Pública y Medio Ambiente (PHE) de la OMS, en colaboración con países, organizaciones y grupos de interés está promoviendo una serie de actividades sobre la salud infantil y el medio ambiente. La implementación de estas actividades, así como la colaboración internacional que se promueve en cuanto a prevención, educación y establecimiento de políticas de salud ambiental aspira a reducir la carga global ambiental de enfermedad infantil. Esto contribuye a los esfuerzos de los países para lograr los Objetivos de Desarrollo del Milenio (principalmente el ODM 4: Reducir la mortalidad infantil, y el ODM 7: Garantizar la sostenibilidad del medio ambiente)⁽²⁰⁾. Sobre todo, se aspira a que los esfuerzos e iniciativas propuestos aumenten las posibilidades de que cada niño en el mundo crezca y se desarrolle en un entorno saludable y seguro – que proteja su futuro.

Esta publicación no representa las decisiones o políticas de la Organización Mundial de la Salud

* <http://www.who.int/ceh/capacity/paedenhstory/en/>

REFERENCIAS

1. UNICEF. *The State of the World's Children 2010*. New York: United Nations Children's Fund; 2009.
2. Landrigan PJ, Gang A. Children are not little adults. En: Pronczuk J, ed. *Children's Health and the Environment – A Global Perspective*. Geneva: World Health Organization; 2005.
3. Pronczuk J. Where the child learns. En: Pronczuk J, ed. *Children's Health and the Environment – A Global Perspective*. Geneva: World Health Organization; 2005.
4. UN. *World Population Prospects: The 2008 Revision*. New York: United Nations Population Division, Department of Economic and Social Affairs; 2009.
5. Etzel RA. Indoor and outdoor air pollution: tobacco smoke, moulds and diseases in infants and children. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210(5): 611-6.
6. WHO. *Use of the Air Quality Guidelines in Protecting Public Health: A Global Update*. Fact Sheet No. 313. WHO; 2006. Retrieved <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>, 24 March 2008.
7. WHO. *World Health Statistics 2009*. Geneva: World Health Organization; 2009.
8. WHO. *Fuel for Life – Household Energy and Health*. Geneva: World Health Organization; 2006.
9. Hueb J. Sanitation and hygiene. En: Pronczuk J, ed. *Children's Health and the Environment – A Global Perspective*. Geneva: World Health Organization; 2005.
10. WHO. *Combating waterborne disease at the household level*. Geneva: World Health Organization; 2007.
11. WHO/UNICEF. *Progress on drinking-water and sanitation – special focus on sanitation*. New York and Geneva: UNICEF and WHO; 2008.
12. Haefliger P, Mathieu-Nolf M, Locicero S, Ndiaye C, Coly M, Diouf A, Faye AL, Sow A, Tempowski J, Pronczuk J, Filipe Junior AP, Bertollini R, Neira M. Mass lead intoxication from informal used lead-Acid battery recycling in Dakar, Senegal. *Environ Health Perspect*. 2009; 117(10): 1535-40.
13. Makalinao I, Woolf AD. Poisonings and envenomings. En: Pronczuk J, ed. *Children's Health and the Environment – A Global Perspective*. Geneva: World Health Organization; 2005.
14. WHO. *Children's Health and the Environment – A Global Perspective: A Resource Manual for the Health Sector*. Pronczuk J, ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
15. López-Vélez R, Molina Moreno R. Climate change in Spain and risk of infectious and parasitic diseases transmitted by arthropods and rodents. *Rev Esp Salud Pública*. 2005; 79: 177-90.
16. McMichael AJ, Bunyavanich S, Epstein PR. Global environmental change and child health. En: Pronczuk J, ed. *Children's Health and the Environment – A Global Perspective*. Geneva: World Health Organization; 2005.
17. WHO. *Protecting Health from Climate Change – World Health Day 2008*. Geneva: World Health Organization; 2008.
18. WHO. *Global Health Risks*. Geneva: World Health Organization; 2009.
19. Ortega García JA, Ferrís J, López Andreu JA. Paediatric environmental health speciality units in Europe: integrating a missing element into medical care. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210(5): 527-9.
20. WHO. *From Theory to Action: Implementing the WSSD Global Initiative on Children's Environmental Health Indicators*. WHO; 2004. Retrieved http://www.who.int/ceh/publications/924159188_9/en/index.html, 10 March 2008.

Original

Redefining the pathogenesis of CKD-MBD: the critical role of FGF-23

KATHERINE WESSELING-PERRY¹, ISIDRO B. SALUSKY^{1,2}

¹Division of Pediatric Nephrology, David Geffen School of Medicine at UCLA. ²Secretary-General International Pediatric Nephrology Association (IPNA)

FGF-23 IN THE DEVELOPMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Through signals between the kidney, parathyroid gland, and bone, alterations in kidney function lead to changes in serum biochemical values that accompany progressive skeletal disease. Abnormalities in mineral and bone metabolism occur early in the course of chronic kidney disease (CKD) and progress as renal function declines⁽¹⁾. Traditionally, these abnormalities have been ascribed to an early decline in 1,25(OH)₂vitamin D (calcitriol) levels, leading to increases in serum PTH and subsequent alterations in calcium and phosphorus metabolism⁽¹⁻³⁾. However, recent studies have revealed that circulating values of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), a key regulator of phosphorus and vitamin D metabolism, rise as renal function declines and may play a key initiating role in the development of abnormal mineral metabolism in patients with CKD⁽⁴⁾.

The importance of FGF-23 in the regulation of mineral metabolism was first identified in human genetic and acquired rachitic diseases such as autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR), tumor induced osteomalacia (TIO) and X-linked hypophosphatemic rickets (XLH)⁽⁵⁻⁸⁾. In these conditions, increased levels of the protein are accompanied by impaired tubular phosphate reabsorption, hypophosphatemia, low (or inappropriately normal) levels of 1,25 (OH)₂vitamin D, and impaired skeletal mineralization (rickets or osteomalacia)⁽⁹⁻¹³⁾. Subsequently, animal studies confirmed that excess FGF-23, as occurs when FGF-23 is infused into rats with normal renal function, results in renal phosphate wasting through inhibition of renal phos-

phate cotransporters, NaPi2a and NaPi2c and direct suppression of 1 α -hydroxylase activity⁽¹¹⁾. Moreover, a complete lack of either functional FGF-23 or its co-receptor, Klotho, results in phosphate retention, hyperphosphatemia, and increased circulating calcitriol levels⁽¹²⁻¹⁸⁾. More recent studies have also implicated a role for FGF-23 in the regulation of PTH secretion—FGF-23 suppressing PTH secretion both *in vitro* and *in vivo*^(19,20). In turn, FGF-23 expression is itself regulated by vitamin D, phosphate, and, potentially, PTH. In both animals and humans, the administration of 1,25(OH)₂vitamin D increases circulating FGF-23 levels⁽²¹⁾, apparently due to a direct action of vitamin D on FGF-23 via a vitamin D response element located upstream of the FGF-23 promoter⁽²²⁾. Sustained increases in dietary phosphorus are also associated with increasing FGF-23 levels and declining 1,25(OH)₂vitamin D levels^(23,24), while dietary phosphorus restriction reverses these trends^(23,24). Parathyroid hormone (PTH) levels may also stimulate FGF-23 expression⁽²⁵⁾; findings in primary hyperparathyroidism⁽²⁵⁾, McCune-Albright syndrome⁽²⁶⁾, and Jansen's disease⁽²⁷⁾, suggest that osteocytic stimulation by PTH directly increases skeletal FGF-23 release. The mechanism by which phosphate and PTH mediate changes in FGF-23 expression remain unknown and may be either direct effects on FGF-23 gene expression itself or mediated through other potential regulators of FGF-23.

Circulating levels of FGF-23 are elevated as early as stage 2 CKD, before any changes in calcium, phosphorus, calcitriol, or PTH are apparent⁽⁴⁾. Values rise progressively throughout the course of CKD and are markedly elevated in patients treated with maintenance dialysis^(28,29). This rise

in FGF-23 likely occurs due to a combination of increased phosphate load from declining GFR and decreased renal FGF-23 excretion. As a consequence of rising FGF-23 values, the fractional renal excretion of phosphate increases⁽⁴⁾, thus maintaining circulating phosphate concentrations in the normal range despite declining renal mass. Unfortunately, rising FGF-23 values also suppress renal 1α -hydroxylase activity⁽¹¹⁾; indeed, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels decline as CKD progresses and its values are inversely related to levels of circulating FGF-23⁽⁴⁾. These reduced circulating $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels contribute to secondary hyperparathyroidism and parathyroid gland hyperplasia in a number of ways: through decreased intestinal calcium absorption, decreased binding to the VDR, reduced CaSR expression, and decreased VDR expression^(30,31). In advanced CKD, declining calcitriol levels allow PTH levels to rise, thereby causing a release of calcium and phosphorus from bone. When compensatory mechanisms fail, severely impaired GFR results in phosphate retention which itself directly suppresses 1α -hydroxylase activity⁽³²⁾. At this stage, hypocalcemia (from decreased intestinal calcium absorption mediated by declining calcitriol levels), hyperphosphatemia, and low circulating $1,25$ dihydroxyvitamin D_3 values all combine to stimulate PTH secretion, thus contributing to the development of secondary hyperparathyroidism⁽¹⁾.

FGF-23 IN THE PATHOGENESIS OF RENAL OSTEODYSTROPHY

Since calcium and phosphorus, in the form of hydroxyapatite, are the building blocks of bone, it is not surprising that disordered mineral metabolism is tightly linked to bone disease in the context of CKD. Aside from basic calcium and phosphorus homeostasis, other hormones play critical roles in the structure and function of bone; alterations in these hormones, as occur in CKD, thus contribute to abnormal bone turnover, mineralization, volume, linear growth and strength which, together, define Renal Osteodystrophy. Recent evidence suggests that FGF-23, aside from its effects on mineral metabolism, may be one such hormone that plays a critical role in the development of Renal Osteodystrophy.

Although the effects of FGF-23 on mineral metabolism obscure the potential direct effects of the protein on bone biology, a growing compendium of data from animals, as well as genetic and acquired human diseases of FGF-23 deficiency and excess, have yielded many insights into the role that FGF-23, and factors that regulate FGF-23, play in bone biology. While FGF-23 is expressed in a variety of tissues,

the majority of circulating FGF-23 is derived from osteocytes (in high levels) and osteoblasts (in lower levels)⁽³³⁾ in mineralized bone. Studies of FGF-23 in human genetic and acquired diseases, as well as in animal models, have demonstrated that both under- and over-expression^(5,12,13) of the protein results in impairments in bone biology. Although the defective skeletal mineralization observed in patients with FGF-23 excess is likely a consequence of low phosphorus and vitamin D values, studies of FGF-23 deficiency in animal models and in cell culture suggest that FGF-23, and the proteins that regulate FGF-23, also have a direct effect on bone⁽³⁴⁾. In these models, FGF-23 appears to directly regulate osteoblast differentiation⁽³⁴⁾, while a complete lack of the FGF-23 protein impairs skeletal mineralization, despite adequate (even excessive) circulating levels of phosphorus and vitamin D^(12,13). In addition, recent studies suggest that alterations in skeletal FGF-23 expression also coincide with impairments in skeletal metabolism in the CKD population. Indeed, FGF-23 is upregulated early in the course of CKD and is associated with skeletal mineralization indices in these individuals⁽²⁹⁾.

Particularly during embryonic skeletal development, FGF-23 appears to directly inhibit osteoblast maturation and matrix mineralization⁽³⁴⁾. Consistent with an effect of FGF-23 on osteoblast proliferation, FGF-23 expression is much lower in embryonic skeleton than it is in adult animals⁽³⁵⁾ and, indeed, dysruption of the Wnt signaling pathway—a pathway responsible for osteoblast proliferation and bone matrix mineralization—has been noted in mice with excess skeletal FGF-23 expression⁽³⁶⁾. In mature animals, a complete lack of FGF-23 also results in focal alterations in skeletal mineralization, despite adequate (even excessive) serum phosphate, calcium, and vitamin D levels^(12,13), suggesting a direct role of the protein on maintaining skeletal mineralization at later stages of development.

The effect of FGF-23 on skeletal mineralization may also be mediated by alterations in other skeletal proteins known to regulate FGF-23. The genetic condition of X-linked hypophosphatemia (XLH) (a condition with a phenotype very similar to that of ADHR) and its mouse homologue, the *Hyp* mouse, are associated with increased FGF-23 levels as a result of defects in phosphate regulating endopeptidase homologue (PHEX). Although the exact actions of PHEX *in vivo* are not completely defined, inactivation of PHEX leads to increased FGF-23 expression by an indirect mechanism. Whether from a direct effect of increased skeletal FGF-23 expression or due to some other factor modulated by loss of PHEX activity, bone from *Hyp* mice displays an intrinsic mineralization defect that is not corrected by normalization

of circulating calcium and phosphate concentrations; indeed, selective ablation of PHEX in osteoblasts and osteocytes is sufficient to generate a phenotype of osteomalacia in mice⁽³⁷⁾, while transplantation of *Hyp* mouse bone into wild type mice does not reverse the phenotype of the explanted bone⁽³⁸⁾.

Skeletal mineralization in various forms of hypophosphatemic rickets may also be regulated through interactions with members of the short integrin binding-ligand, N-linked Glycoprotein (SIBLING) family, particularly dentin matrix protein 1 (DMP1). DMP1, or rather the 2 active (N- and C-terminal) fragments of DMP1 generated by its proteolytic cleavage⁽³⁹⁾, promotes mineral formation⁽⁴⁰⁾. In both humans and in animals, DMP1 dysfunction results in increased skeletal and circulating FGF-23 values as well as a diffuse skeletal mineralization defect^(33,41) and disrupted osteocyte structure⁽³³⁾. Furthermore, the DMP1/FGF-23 double knockout is phenotypically similar to the FGF-23 knockout⁽⁴²⁾, suggesting that DMP1 regulates FGF-23 and is located upstream of the FGF-23 molecule.

As in patients with primary excesses in FGF-23⁽⁵⁾, defective skeletal mineralization is also common in patients with all stages of chronic kidney disease, in whom increased circulating levels of FGF-23 occur in the presence of normal or elevated serum phosphorus values^(12,13). However, the association between FGF-23 and bone in this population differs greatly from that in the general population. A cross-sectional analysis of 49 pediatric dialysis patients with secondary hyperparathyroidism suggested that high circulating levels of FGF-23 in pediatric dialysis patients are associated with improved indices of skeletal mineralization⁽²⁹⁾. Although these results appear to contrast with findings in patients with normal kidney function, they are similar to the mineralization defects found in rodents with a complete lack of FGF-23, despite adequate circulating mineral content^(12,13). Confirming this association, a study of FGF-23 and DMP1 expression in bone tissue of 32 pediatric and young adult patients with CKD demonstrated that both FGF-23 and DMP1 expression were upregulated in trabecular bone in early (stage 2) CKD. In patients with all stages of CKD, the amount of bone FGF-23 correlated directly with bone DMP1 expression and the expression of each was inversely related to osteoid accumulation. Although the simultaneous increase in both DMP1 and FGF-23 expression appears contrary to previous data suggesting that DMP1 acts to suppress FGF-23 expression, other data has suggested that overexpression of DMP1 does not suppress FGF-23 expression⁽⁴³⁾. Moreover, DMP1 promoter activity increases in response to increasing phosphate concentrations⁽⁴⁴⁾. Thus, it is possible

that the simultaneous increase in bone DMP1 and FGF-23 expression reflects the increasing phosphate burden associated with progressive renal failure. Alternatively, increased DMP1 expression may reflect an alteration in protein function in the context of CKD.

FGF-23 IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Visceral, tumoral or periarticular, and vascular calcifications may develop in patients with CKD. Indeed, the mortality rate in adults and children with CKD is markedly higher than that of the general population, and cardiovascular disease is the leading cause of death in both children and adults treated with maintenance dialysis^(45,46). In contrast to the calcifications of atherosclerotic plaques that develop with age in the vascular intima of individuals with normal kidney function, vascular calcification in the uremic milieu develops primarily in the tunica media. Hyperphosphatemia is associated with soft-tissue and vascular calcifications⁽⁴⁷⁾, and, at the molecular level, phosphate plays a major role in the genesis of these lesions⁽⁴⁸⁾. Recently, FGF-23 has also been associated with increased mortality. In a prospective, nested, case-control study of 400 adult patients new to dialysis, the greatest increases in baseline serum phosphate levels were modestly associated with an increased mortality rate during the first year of dialysis. However, concomitant levels of FGF-23 were independently associated with future risk of death in a dose-dependent fashion. Furthermore, increased FGF-23 was associated with increased risk of mortality in every quartile of serum phosphorus value except the highest and this included phosphate levels in the "normal" range for dialysis patients⁽⁴⁹⁾. This association between FGF-23 and mortality was independent of serum phosphate levels, prior phosphate binder use, and follow up treatment with active vitamin D, all of which have themselves been associated with improved survival in other studies⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. This association between FGF-23 and mortality in the dialysis population is likely mediated through cardiovascular disease; indeed, increased FGF-23 levels have been associated with left ventricular hypertrophy in patients with all stages of CKD⁽⁵⁴⁾ and with vascular calcification in the dialysis population⁽⁵⁵⁾. Thus, although further studies are needed, these findings suggest that FGF-23 may have physiologic importance, independent of its traditional role in mineral metabolism, in affecting survival. Alternatively, FGF-23 may be a superior biomarker of net phosphorus exposure than even serum phosphate itself.

SUMMARY

FGF-23 plays a central role in mineral, bone, and vascular metabolism. This role was initially delineated by the study of genetic and acquired conditions of hypophosphatemic rickets but the greatest clinical impact of the discovery of FGF-23 may be in the management of CKD patients. FGF-23 and its regulators are made in osteocytes in bone, and in patients with CKD, FGF-23 levels rise as renal function declines, likely due to decreasing capacity of the damaged kidney to excrete dietary phosphorus loads. Rising FGF-23 levels contribute to the development of secondary hyperparathyroidism and may also be linked to alterations in skeletal mineralization and to cardiovascular disease in the CKD population. Thus, through expression of various proteins crucial to mineral metabolism, osteocytes appear to be endocrine cells with a key role in the regulation of skeletal mineralization and vascular calcification.

REFERENCE LIST

- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71 :31-38.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: S1-201.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: S1-121.
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2205-2215.
- ADHR consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* 2000; 26: 345-348.
- Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6500-6505.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyauchi A, Econs MJ, Lavigne J, Juppner H. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1656-1663.
- Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Yamashita T, Fukumoto S. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4957-4960.
- White KE, Jonsson KB, Carn G, Hampson G, Spector TD, Mannstadt M, Lorenz-Depiereux B, Miyauchi A, Yang IM, Ljunggren O, Meitinger T, Strom TM, Juppner H, Econs MJ. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 497-500.
- De Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, Cook B, Barberio D, Estes S, Manavalan P, Petroziello J, Madden SL, Cho JY, Kumar R, Levine MA, Schiavi SC. Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 1102-1110.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 429-435.
- Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 2004; 113: 561-568.
- Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, Juppner H, Lanske B. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol.* 2004; 23: 421-432.
- Kato K, Jeanneau C, Tarp MA, et-Pages A, Lorenz-Depiereux B, Bennett EP, Mandel U, Strom TM, Clausen H. Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial tumoral calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem.* 2006; 281: 18370-18377.
- Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, Takeuchi Y, Nakayama K, Ito N, Yoshii N, Yamazaki Y, Yamashita T, Silver J, Igarashi T, Fujita T. A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5523-5527.
- Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 385-390.
- Larsson T, Yu X, Davis SI, Draman MS, Mooney SD, Cullen MJ, White KE. A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2424-2427.
- Bai X, Dinghong Q, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. Klotho ablation converts the biochemical and skeletal alterations in FGF23 (R176Q) transgenic mice to a Klotho-deficient phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296: E79-E88.
- Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson KB, Westin G, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol.* 2007; 195: 125-131.
- Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro O, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathy-

- roid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117: 4003-4008.
21. Yu X, Sabbagh Y, Davis SI, Demay MB, White KE. Genetic dissection of phosphate- and vitamin D-mediated regulation of circulating Fgf23 concentrations. *Bone.* 2005; 36: 971-977.
 22. Barthel TK, Mathern DR, Whitfield GK, Haussler CA, Hopper HA, Hsieh JC, Slater SA, Hsieh G, Kaczmarek M, Jurutka PW, Kolek OI, Ghishan FK, Haussler MR. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 381-388.
 23. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3144-3149.
 24. Burnett SA, Gunawardene SC, Bringham FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1187-1196.
 25. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, Nishizawa Y. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2683-2688.
 26. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, Waguespack S, Gupta A, Hannon T, Econs MJ, Bianco P, Gheron RP. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest.* 2003; 112: 683-692.
 27. Brown WW, Juppner H, Langman CB, Price H, Farrow EG, White KE, McCormick KL. Hypophosphatemia with elevations in serum fibroblast growth factor 23 in a child with Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 17-20.
 28. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003; 64: 2272-2279.
 29. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Wang H, Elashoff RM, Sahney S, Gales B, Juppner H, Salusky IB. Relationship between plasma FGF-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 511-517.
 30. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1985; 82: 4270-4273.
 31. Silver J, Naveh-Manly T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest.* 1986; 78: 1296-1301.
 32. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC, Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest.* 1984; 73: 1580-1589.
 33. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, Yu X, Rauch F, Davis SI, Zhang S, Rios H, Drezner MK, Quarles LD, Bonewald LF, White KE. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet.* 2006; 38: 1310-1315.
 34. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, Minamizaki T, Kozai K, Tanne K, Aubin JE, Maeda N. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 939-948.
 35. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, Kozai K, Tanne K, Aubin JE, Maeda N. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone.* 2007; 40: 1565-73.
 36. Liu S, Tang W, Fang J, Ren J, Li H, Xiao Z, Quarles LD. Novel regulators of Fgf23 expression and mineralization in Hyp bone. *Mol Endocrinol.* 2009; 23: 1505-1518.
 37. Yuan B, Takaiwa M, Clemens TL, Feng JQ, Kumar R, Rowe PS, Xie Y, Drezner MK. Aberrant Phex function in osteoblasts and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest.* 2008; 118: 722-734.
 38. Liu S, Tang W, Zhou J, Vierthaler L, Quarles LD. Distinct roles for intrinsic osteocyte abnormalities and systemic factors in regulation of FGF23 and bone mineralization in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293: E1636-E1644.
 39. Maciejewska I, Cowan C, Svoboda K, Butler WT, D'Souza R, Qin C. The NH₂-terminal and COOH-terminal fragments of dentin matrix protein 1 (DMP1) localize differently in the compartments of dentin and growth plate of bone. *J Histochem Cytochem.* 2009; 57: 155-166.
 40. Tartar PH, Doulaverakis M, George A, Fisher LW, Butler WT, Qin C, Salih E, Tan M, Fujimoto Y, Spevak L, Boskey AL. In vitro effects of dentin matrix protein-1 on hydroxyapatite formation provide insights into in vivo functions. *J Biol Chem.* 2004; 279: 18115-18120.
 41. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, et-Pages A, Amyere M, Wagenvallner J, Muller-Barth U, Badenhop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet.* 2006; 38: 1248-1250.
 42. Liu S, Zhou J, Tang W, Menard R, Feng JQ, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Dmp1-null mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 295: E254-E261.
 43. Lu Y, Ye L, Yu S, Zhang S, Xie Y, McKee MD, Li YC, Kong J, Eick JD, Dallas SL, Feng JQ. Rescue of odontogenesis in Dmp1-deficient mice by targeted re-expression of DMP1 reveals roles for DMP1 in early odontogenesis and dentin apposition in vivo. *Dev Biol.* 2007; 303: 191-201.
 44. Lu Y, Liu S, Xie Y, Yu S, Quarles L, Bonewald LF, Feng JQ. Use of the transgenic approach to determine the role of DMP1 in phosphate regulation. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007; 7: 309.
 45. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1478-1483.
 46. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 648-653.

47. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R, III. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med.* 1979; 66: 790-796.
48. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: S34-S37.
49. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 584-592.
50. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Jr., Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1115-1125.
51. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 446-456.
52. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006; 70: 1858-1865.
53. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 388-396.
54. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Colletrone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianese E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009; 119: 2545-2552.
55. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 948-955.

Original

Redefiniendo la patogénesis de ERC-TMO (Enfermedad Renal Crónica-Trastorno Mineral Óseo): el papel crítico de FGF-23*

KATHERINE WESSELING-PERRY¹, ISIDRO B. SALUSKY^{1,2}

¹Division of Pediatric Nephrology, David Geffen School of Medicine at UCLA. ²Secretary-General International Pediatric Nephrology Association (IPNA)

FGF-23 EN EL DESARROLLO DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

A través de señales entre el riñón, la glándula paratiroides y el hueso, las alteraciones en la función renal llevan a cambios en la bioquímica sérica que acompañan a la enfermedad ósea progresiva. Las anomalías en el metabolismo mineral y óseo aparecen pronto en la enfermedad renal crónica (ERC) y progresan cuando la función renal declina⁽¹⁾. Tradicionalmente, estas anomalías han sido achacadas a un descenso prematuro de los niveles 1,25 (OH) vitamina D (calcitriol) que conducían a incrementos de la PTH sérica y a las subsecuentes alteraciones del metabolismo del fósforo y el calcio⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, recientes estudios han revelado que los valores circulantes del Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23), un regulador clave del metabolismo del fósforo y la vitamina D, se elevan al decrecer la función renal y pueden jugar un papel iniciador clave en el desarrollo de anomalías en el metabolismo mineral en pacientes con ERC⁽⁴⁾.

La importancia de FGF-23 en la regulación del metabolismo mineral se identificó por primera vez en enfermedades raquíticas humanas genéticas o adquiridas como el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD), la osteomalacia inducida por tumores (OIT) y el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH)⁽⁵⁻⁸⁾. En estas enfermedades, elevados niveles de la proteína (FGF-23) se acompañan de la disminución de la reabsorción tubular de fosfato, hipofosfatemia, bajos (o inapropiadamente normales) niveles de 1,25 (OH) vitamina D y afectación de la mine-

ralización ósea (osteomalacia o raquitismo)⁽⁹⁻¹³⁾. Posteriormente, estudios en animales demuestran que el exceso de FGF-23, como ocurre al inyectar FGF-23 a ratas con función renal normal, resulta en pérdida renal de fosfatos a través de la inhibición de los cotransportadores renales NaPi2a y NaPi2c y la supresión directa de la actividad de la 1 α hidroxilasa⁽¹¹⁾. Además la total falta de FGF-23 funcional o de su correceptor, Klotho, resultan en retención de fosfatos, hipofosfatemia y niveles circulatorios de calcitriol aumentados⁽¹²⁻¹⁸⁾. Estudios más recientes han implicado también a FGF-23 en la regulación de la secreción de PTH-FGF-23 inhibe la secreción de PTH tanto *in vitro* como *in vivo*^(19,20). A su vez, la expresión de FGF-23 está regulada por la vitamina D, el fósforo y potencialmente la PTH. Tanto en humanos como en animales, la administración de 1,25 (OH) vitamina D aumenta los niveles circulantes de FGF-23⁽²¹⁾, aparentemente debido a la acción directa de la vitamina D sobre el FGF-23 a través de un elemento de respuesta situado por encima del promotor de FGF-23⁽²²⁾. Elevaciones mantenidas del fósforo en la dieta también están relacionados con el aumento de los niveles de FGF-23 y disminución de los niveles de 1,25 (OH) vitamina D^(23,24), mientras que la restricción del fósforo en la dieta invierte estas tendencias^(23,24). Los niveles de hormona paratiroidea (PTH) también pueden estimular la expresión de FGF-23⁽²⁵⁾; hallazgos en el hiperparatiroidismo primario⁽²⁵⁾, el síndrome de McCune-Albright⁽²⁶⁾ y la enfermedad de Jansen⁽²⁷⁾, sugieren que la estimulación de los osteocitos por la PTH estimula directamente la liberación de FGF-23 por parte del hueso. El mecanismo por el cual el fósforo y la PTH median cambios en la expresión

*Traducción: Miguel Rodríguez Rubio

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

de FGF-23 es desconocido y puede ser o por cambios directos en la expresión génica de FGF-23 o por otros reguladores potenciales de FGF-23.

Los niveles circulantes de FGF-23 se elevan tan pronto como en el estadio 2 de la ERC, antes de que sea apreciable cualquier cambio en el calcio, el fósforo, el calcitriol o la PTH⁽⁴⁾. Los valores se elevan progresivamente durante el curso de la ERC y están marcadamente elevados en pacientes en diálisis^(28,29). Esta elevación en los niveles de FGF-23 posiblemente ocurra debido a la combinación de una aumentada carga de fosfatos por una tasa de filtrado glomerular disminuida y una disminución en la excreción renal de FGF-23. Como una consecuencia de la elevación de los niveles de FGF-23, la "excreción fraccional renal" de fosfato aumenta⁽⁴⁾, manteniendo así los niveles circulantes de fosfato en el rango normal pese a la decreciente masa renal. Desgraciadamente, los valores crecientes de FGF-23 también suprimen la actividad de la 1α hidroxilasa⁽¹¹⁾; de hecho, los niveles de $1,25$ (OH) vitamina D decrecen con el progreso de la ERC y sus valores están inversamente relacionados con los de FGF-23 circulante⁽⁴⁾. Estos valores reducidos de calcitriol circulante contribuyen a la aparición de hiperparatiroidismo secundario e hiperplasia de la glándula paratiroides de distintas maneras: a través de una absorción intestinal de calcio disminuida, de la disminución de la unión al receptor de la vitamina D (VDR), de la reducción de la expresión del CaSR y de la disminución de la expresión del VDR^(30,31). En la ERC avanzada, los niveles decrecientes de calcitriol permiten que los niveles de PTH se eleven causando, por lo tanto, la liberación de fósforo y calcio de los huesos. Cuando los mecanismos compensadores fallan, una tasa de filtración glomerular severamente reducida deriva en la retención de fosfatos que a su vez inhiben de manera directa la actividad de la 1α hidroxilasa⁽³²⁾. Llegados a este punto, la hipocalcemia (resultante de la disminución de la absorción intestinal de calcio mediada por la disminución de los niveles de calcitriol), la hiperfosfatemia y los bajos niveles circulantes de $1,25$ dihidroxivitamina D se combinan para estimular la secreción de PTH contribuyendo así al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario⁽¹⁾.

FGF-23 EN LA PATOGÉNESIS DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

Como el calcio y el fósforo, en forma de hidroxipatita, son los ladrillos que edifican el hueso, no es sorprendente que un metabolismo óseo anormal este fuertemente unido a la enfermedad ósea en el contexto de la ERC. A parte de

la homeostasis básica del calcio y el fósforo, otras hormonas interpretan papeles críticos en la estructura y la función del hueso; alteraciones en estas hormonas, como ocurre en la ERC, contribuyen así a un recambio óseo, una mineralización, un volumen, un crecimiento lineal y una fuerza anormales, los que, puestos en común, definen la osteodistrofia renal. Pruebas recientes sugieren que FGF-23, a parte de su función en el metabolismo mineral, puede ser una de las hormonas que interpretan un papel clave en el desarrollo de la osteodistrofia renal.

Aunque los efectos de FGF-23 sobre el metabolismo mineral oscurecen los potenciales efectos directos de la proteína en la biología del hueso, una creciente recopilación de datos procedentes de los animales, así como enfermedades humanas congénitas y adquiridas por exceso o defecto de FGF-23, han revelado muchas pistas sobre el papel que tienen en la biología ósea el FGF-23 y los factores que regulan al FGF-23. Mientras que FGF-23 se expresa en varios tejidos, la mayoría de los niveles circulantes de FGF-23 provienen de los osteocitos (en altos niveles) y los osteoblastos (en bajos niveles) en hueso mineralizado⁽³³⁾. Estudios de FGF-23 en enfermedades humanas tanto genéticas como adquiridas así como en modelos animales han demostrado que tanto la falta como el exceso de expresión de esta proteína afectan a la biología ósea^(5,12,13).

Aunque la deficiente mineralización ósea observada en pacientes con exceso de FGF-23 es probablemente debida a unos niveles de fósforo y vitamina D bajos, estudios del déficit de FGF-23 en modelos animales y cultivos celulares sugieren que FGF-23 y las proteínas que lo regulan tienen una acción directa sobre el hueso⁽³⁴⁾. En estos modelos, FGF-23, aparentemente regula directamente la diferenciación de los osteoblastos⁽³⁴⁾, mientras que la ausencia total de la proteína FGF-23 empeora la mineralización ósea a pesar de unos niveles circulantes de fósforo y vitamina D adecuados (incluso excesivos)^(12,13). Además, recientes estudios sugieren que alteraciones en la expresión de FGF-23 esquelético coinciden con fallos en el metabolismo óseo en población con enfermedad renal crónica. De hecho, FGF-23 es sobreexpresado en una etapa temprana de la ERC y está relacionado con los índices de mineralización ósea en estos individuos⁽²⁹⁾.

Particularmente durante el desarrollo esquelético embrionario, FGF-23 parece inhibir directamente la maduración de los osteoblastos y la mineralización de la matriz ósea⁽³⁴⁾. De acuerdo con un efecto de FGF-23 en la maduración osteoblástica, la expresión de FGF-23 es mucho menor en el esqueleto embrionario de lo que lo es en el esqueleto adulto⁽³⁵⁾ y, de hecho, la interrupción de la vía de señalización Wnt –una vía

de señalización responsable de la proliferación de los osteoblastos y la mineralización de la matriz ósea— ha sido observada en ratones con exceso de la expresión de FGF-23 esquelética⁽³⁶⁾. En animales maduros, la total ausencia de FGF-23 también resulta en alteraciones focales en la mineralización ósea a pesar de adecuados (o incluso excesivos) niveles séricos de fosfato, calcio y vitamina D^(12,13); lo que sugiere un papel directo de la proteína en el mantenimiento de la mineralización ósea en etapas más tardías del desarrollo.

El efecto de FGF-23 sobre la mineralización ósea también puede estar mediado por alteraciones en otras proteínas óseas que se sabe que regulan a FGF-23. La enfermedad genética de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) (una enfermedad con un fenotipo muy similar al RHAD) y su homólogo en ratones, el ratón *Hyp*, están asociadas con niveles elevados de FGF-23 debidas a defectos en el homólogo de la endopeptidasa reguladora de fosfatos (PHEX). Aunque las funciones exactas de PHEX *in vivo* no están totalmente definidas, la inactivación de PHEX lleva a un aumento en la expresión de FGF-23 a través de un mecanismo indirecto. A través de un efecto directo sobre una expresión esquelética de FGF-23 aumentada o debido a algún otro factor modulado por la pérdida de actividad de PHEX, el hueso del ratón *Hyp*, expone un defecto de mineralización intrínseco que no se corrige a través de la normalización de las concentraciones circulantes de calcio y fosfato, de hecho, la ablación selectiva de PHEX en osteocitos y osteoblastos es suficiente para generar un fenotipo de osteomalacia en ratones⁽³⁷⁾, mientras que el trasplante de hueso del ratón *Hyp* a un ratón de especie salvaje no invierte el fenotipo del hueso transplantado⁽³⁸⁾.

La mineralización ósea en varias formas de raquitismo hipofosfatémico puede estar regulada también a través de interacciones con miembros de la familia de la Short Integrin Binding-Ligand, N-linked Glycoprotein (SIBLING), particularmente la proteína de la matriz de la dentina (DMP-1). DMP-1, o mejor dicho los dos fragmentos activos (N- y C- terminales) de DMP-1 generados por su fragmentación proteolítica⁽³⁹⁾, promueven la mineralización ósea⁽⁴⁰⁾. Tanto en humanos como en animales, la disfunción de DMP-1 resulta en la elevación de los niveles esqueléticos y circulantes de FGF-23 así como en un defecto difuso en la mineralización ósea^(33,41) y defectos en la estructura del osteocito⁽³³⁾. Además, el DMP1/FGF-23 knockout es similar fenotípicamente al FGF-23 knockout, sugiriendo que DMP1 regula a FGF-23⁽⁴²⁾ y está localizado corriente arriba de la molécula FGF-23.

Al igual que en pacientes con excesos primarios de FGF-23⁽⁵⁾, el déficit de mineralización es común también en

pacientes en todos los estadios de la ERC, en los cuales niveles circulantes elevados de FGF-23 aparecen en presencia de niveles normales o aumentados de fósforo sérico^(12,13). Sin embargo, la asociación entre el hueso y FGF-23 en esta población difiere ampliamente de la misma en la población general. Un análisis transversal de 49 pacientes pediátricos en diálisis con hiperparatiroidismo secundario sugirió que valores circulantes altos de FGF-23 en pacientes pediátricos en diálisis están asociados con mejores índices de mineralización ósea⁽²⁹⁾. Aunque estos resultados aparentemente contrastan con los hallazgos en pacientes con una función renal conservada, son similares a los obtenidos con roedores con una ausencia total de FGF-23, a pesar de un contenido mineral circulante adecuado^(12,13). Confirmando esta asociación, un estudio de la expresión de FGF-23 y DMP1 en el hueso de 32 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con ERC, demostró que tanto la expresión de FGF-23 como la de DMP1 estaban sobrerreguladas en la ERC precoz (estadio 2). En pacientes en todos los estadios de ERC, la cantidad de FGF-23 óseo se correlacionaba directamente con la expresión ósea de DMP1 y la expresión de cada uno estaba inversamente relacionada con la acumulación de osteoide. Aunque el aumento simultáneo de la expresión tanto de FGF-23 como de DMP1 es aparentemente contrario a los datos previos que sugieren que DMP1 actúa suprimiendo la expresión de FGF-23, otros datos han sugerido que el exceso de expresión de DMP1 no inhibe la expresión de FGF-23⁽⁴³⁾. Además, la actividad del promotor de DMP1 aumenta en respuesta al aumento de las concentraciones de fosfato⁽⁴⁴⁾. Por lo tanto, es posible que el aumento simultáneo de la expresión ósea de DMP1 y FGF-23 refleje la creciente carga de fosfato asociada con fallo renal progresivo. Alternativamente, una expresión aumentada de DMP1 puede reflejar una alteración de la función proteica en el contexto de la ERC.

FGF-23 EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Calcificaciones viscerales, tumorales o peri articulares y vasculares pueden aparecer en pacientes con ERC. De hecho, la tasa de mortalidad en adultos y niños con ERC es marcadamente mayor que en la población general, y la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en niños y adultos tratados con diálisis^(45,46). En contraste con las calcificaciones de la placa aterosclerótica que aparecen con la edad en la íntima vascular de individuos con una función renal normal, la calcificación vascular en un medio uré-

mico se desarrolla principalmente en la túnica media. La hiperfosfatemia esta asociada con calcificaciones de los tejidos blandos y los vasos⁽⁴⁷⁾ y, a nivel molecular, el fosfato tiene un papel clave en el desarrollo de estas lesiones⁽⁴⁸⁾. Recientemente, el FGF-23 ha sido relacionado con aumento de la mortalidad. En un estudio prospectivo de casos y controles anidado de 400 pacientes que comenzaron diálisis, los mayores incrementos de los niveles séricos basales de fosfato estaban modestamente asociados con un aumento en la mortalidad durante el primer año de diálisis. Sin embargo, niveles concomitantes de FGF-23 estaban independientemente asociados con un aumento del riesgo futuro de muerte de manera dosis dependiente. Además, el aumento de FGF-23 fue asociado con riesgo de muerte aumentado en cada cuartil de los valores del fósforo sérico excepto el más alto y esto incluía los valores de fosfato en el rango "normal" para pacientes en diálisis⁽⁴⁹⁾. Esta asociación entre FGF-23 y la mortalidad era independiente de los valores de fosfato sérico, uso de quelante de fosfato previo, y tratamiento de seguimiento con vitamina D activa, todos los cuales han sido asociados con mejoría de la supervivencia en otros estudios⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Esta asociación entre FGF-23 y mortalidad está posiblemente causada por la enfermedad cardiovascular; de hecho, valores altos de FGF-23 han sido asociados con hipertrofia de ventrículo izquierdo en pacientes en cualquier estadio de ERC⁽⁵⁴⁾ y con calcificación vascular en la población en diálisis⁽⁵⁵⁾. Por lo tanto, aunque hacen falta estudios más completos, estos hallazgos sugieren que FGF-23 puede tener una importancia fisiológica, independientemente de su papel tradicional en el metabolismo mineral, afectando la supervivencia. Alternativamente, FGF-23 puede ser un biomarcador mejor que propio fosfato sérico de la "net phosphorus exposure".

SUMARIO

FGF-23 tiene un papel central en el metabolismo mineral, óseo y vascular. Este papel fue inicialmente descrito por el estudio de enfermedades genéticas y adquiridas con raquitismo hipofosfatémico, pero el mayor impacto clínico del descubrimiento de FGF-23 puede estar en el manejo de los pacientes con ERC. FGF-23 y sus reguladores son producidos en los osteocitos en el hueso, y en pacientes con ERC, los niveles de FGF-23 aumentan al declinar la función renal, posiblemente debido a la decreciente capacidad del riñón enfermo de excretar la carga de fósforo de la dieta. El incremento de los niveles de FGF-23 contribuye a la aparición de hiperparatiroidismo secundario y puede estar también

conectado con alteraciones en la mineralización ósea y con la enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC. Por lo tanto, a través de la expresión de varias proteínas cruciales para el metabolismo mineral, los osteocitos parecen ser células endocrinas con un papel clave en la mineralización esquelética y en la calcificación vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71 :31-38.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: S1-201.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: S1-121.
4. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2205-2215.
5. ADHR consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* 2000; 26: 345-348.
6. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6500-6505.
7. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyachi A, Econs MJ, Lavigne J, Juppner H. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1656-1663.
8. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Yamashita T, Fukumoto S. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4957-4960.
9. White KE, Jonsson KB, Carn G, Hampson G, Spector TD, Mannstadt M, Lorenz-Depiereux B, Miyachi A, Yang IM, Ljunggren O, Meitinger T, Strom TM, Juppner H, Econs MJ. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 497-500.
10. De Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, Cook B, Barberio D, Estes S, Manavalan P, Petroziello J, Madden SL, Cho JY, Kumar R, Levine MA, Schiavi SC. Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 1102-1110.

11. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 429-435.
12. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 2004; 113: 561-568.
13. Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, Juppner H, Lanske B. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol.* 2004; 23: 421-432.
14. Kato K, Jeanneau C, Tarp MA, et-Pages A, Lorenz-Depiereux B, Bennett EP, Mandel U, Strom TM, Clausen H. Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial tumoral calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem.* 2006; 281: 18370-18377.
15. Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, Takeuchi Y, Nakayama K, Ito N, Yoshii N, Yamazaki Y, Yamashita T, Silver J, Igarashi T, Fujita T. A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5523-5527.
16. Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 385-390.
17. Larsson T, Yu X, Davis SI, Draman MS, Mooney SD, Cullen MJ, White KE. A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2424-2427.
18. Bai X, Dinghong Q, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. Klotho ablation converts the biochemical and skeletal alterations in FGF23 (R176Q) transgenic mice to a Klotho-deficient phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296: E79-E88.
19. Krajcnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson KB, Westin G, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol.* 2007; 195: 125-131.
20. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro O, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117: 4003-4008.
21. Yu X, Sabbagh Y, Davis SI, Demay MB, White KE. Genetic dissection of phosphate- and vitamin D-mediated regulation of circulating Fgf23 concentrations. *Bone.* 2005; 36: 971-977.
22. Barthel TK, Mathern DR, Whitfield GK, Haussler CA, Hopper HA, Hsieh JC, Slater SA, Hsieh G, Kaczmarek M, Jurutka PW, Kolek OI, Ghishan FK, Haussler MR. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 381-388.
23. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3144-3149.
24. Burnett SA, Gunawardene SC, Bringham FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1187-1196.
25. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, Nishizawa Y. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2683-2688.
26. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, Waguespack S, Gupta A, Hannon T, Econs MJ, Bianco P, Gheron RP. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest.* 2003; 112: 683-692.
27. Brown WW, Juppner H, Langman CB, Price H, Farrow EG, White KE, McCormick KL. Hypophosphatemia with elevations in serum fibroblast growth factor 23 in a child with Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 17-20.
28. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2003; 64: 2272-2279.
29. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Wang H, Elashoff RM, Sahney S, Gales B, Juppner H, Salusky IB. Relationship between plasma FGF-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 511-517.
30. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4270-4273.
31. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest.* 1986; 78: 1296-1301.
32. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC, Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest.* 1984; 73: 1580-1589.
33. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, Yu X, Rauch F, Davis SI, Zhang S, Rios H, Drezner MK, Quarles LD, Bonewald LF, White KE. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet.* 2006; 38: 1310-1315.
34. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, Minamizaki T, Kozai K, Tanne K, Aubin JE, Maeda N. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 939-948.
35. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, Kozai K, Tanne K, Aubin JE, Maeda N. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone.* 2007; 40: 1565-73.
36. Liu S, Tang W, Fang J, Ren J, Li H, Xiao Z, Quarles LD. Novel regulators of Fgf23 expression and mineralization in Hyp bone. *Mol Endocrinol.* 2009; 23: 1505-1518.

37. Yuan B, Takaiwa M, Clemens TL, Feng JQ, Kumar R, Rowe PS, Xie Y, Drezner MK. Aberrant Phex function in osteoblasts and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest.* 2008; 118: 722-734.
38. Liu S, Tang W, Zhou J, Vierthaler L, Quarles LD. Distinct roles for intrinsic osteocyte abnormalities and systemic factors in regulation of FGF23 and bone mineralization in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293: E1636-E1644.
39. Maciejewska I, Cowan C, Svoboda K, Butler WT, D'Souza R, Qin C. The NH₂-terminal and COOH-terminal fragments of dentin matrix protein 1 (DMP1) localize differently in the compartments of dentin and growth plate of bone. *J Histochem Cytochem.* 2009; 57: 155-166.
40. Tartaix PH, Doulaverakis M, George A, Fisher LW, Butler WT, Qin C, Salih E, Tan M, Fujimoto Y, Spevak L, Boskey AL. In vitro effects of dentin matrix protein-1 on hydroxyapatite formation provide insights into in vivo functions. *J Biol Chem.* 2004; 279: 18115-18120.
41. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, et-Pages A, Amyere M, Wagens-taller J, Muller-Barth U, Badenhoop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet.* 2006; 38: 1248-1250.
42. Liu S, Zhou J, Tang W, Menard R, Feng JQ, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Dmp1-null mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 295: E254-E261.
43. Lu Y, Ye L, Yu S, Zhang S, Xie Y, McKee MD, Li YC, Kong J, Eick JD, Dallas SL, Feng JQ. Rescue of odontogenesis in Dmp1-deficient mice by targeted re-expression of DMP1 reveals roles for DMP1 in early odontogenesis and dentin apposition in vivo. *Dev Biol.* 2007; 303: 191-201.
44. Lu Y, Liu S, Xie Y, Yu S, Quarles L, Bonewald LF, Feng JQ. Use of the transgenic approach to determine the role of DMP1 in phosphate regulation. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007; 7: 309.
45. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1478-1483.
46. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 648-653.
47. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R, III. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med.* 1979; 66: 790-796.
48. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: S34-S37.
49. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 584-592.
50. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Jr., Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1115-1125.
51. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 446-456.
52. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006; 70: 1858-1865.
53. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 388-396.
54. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Colletrone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianesi E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009; 119: 2545-2552.
55. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 948-955.

Original

La investigación en Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria. Los estudios multicéntricos

FRANCISCO PRANDI FARRÁS

Presidente del Comité Científico de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP) –
Barcelona, España

INTRODUCCIÓN

Cuando en 1969 creé la denominación de pediatría extrahospitalaria para la pediatría ejercida fuera de los servicios o departamentos de pediatría de los hospitales admití la excepción de la consulta externa de los hospitales, que aunque localizada en el ámbito hospitalario podía ser un ejemplo de investigación “extrahospitalaria” si se dedicaba al estudio de la pediatría general.

En los EE.UU. la Pediatría extrahospitalaria se denominó “*Ambulatory Pediatrics*”, en Italia se le dio el nombre de “*Pediatria di Base*”, los países germánicos preconizaron el nombre de “*Praxis-Pädiatrie*”, en Francia pasó por diversas denominaciones como “*Pédiatrie libérale*” o “*Pédiatrie de ville*”, etc. Paulatinamente la denominación que se impuso en el mundo fue la de “Pediatría ambulatoria”, que en los últimos años en España ha sido desplazada por la denominación burocrática de “Pediatría de Atención Primaria” (AP), procedente de la estructuración organizativa de la sanidad pública a partir de la Conferencia de Alma-Ata (1978). Sin embargo, los países francófonos conservaron la denominación de “*Pédiatrie ambulatoire*” que utiliza también la *Sociedad Europea de Pediatría ambulatoria* que nació en Barcelona en 1988. Como curiosidad hace dos años que la “*Ambulatory Pediatric Association*” de EE.UU. que fue la primera en utilizar el adjetivo de “Ambulatory” ha cambiado este adjetivo por el de “Academic”, por lo que ahora se denomina “*Academic Pediatric Association*”. El motivo es que progresivamente en los últimos años se le han adherido grupos hospitalarios y de especialidades pediátricas y el campo científico que abar-

ca es muy diferente del de su fundación que era solamente ambulatorio.

En la década de los 70 se forma en Suiza un pequeño grupo de pediatras extrahospitalarios, el “*Groupe Romand d’Etudes en Pédiatrie Ambulatoire*” (GREPA), que se dedica a la investigación pediátrica de ámbito extrahospitalario. La actividad del GREPA en 1979 y 1980 se recoge en el libro “*25 leçons de pédiatrie ambulatoire*” de Girardet⁽¹⁾. El Profesor Girardet, Profesor asociado de Pediatría en la Universidad de Lausanne y Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital de Neuchatel demuestra su interés por la Pediatría ambulatoria al fundar el GREPA y dedicar su actividad a la investigación en Pediatría en Atención Primaria. Fue Presidente del GREPA desde su fundación hasta su prematura desaparición en 2004. En 1980 publica un estudio de los siete pediatras del GREPA sobre “El contenido de las consultas en pediatría ambulatoria”. El cuestionario que utilizan, con pequeñas modificaciones, es el mismo que ponemos a disposición de los pediatras españoles, en número de 349, en el “Estudio del contenido de la consulta en Pediatría extrahospitalaria” que la Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P. publica en 1991. En el último libro del Profesor Girardet, publicado en 1994, “*La Recherche Clinique en Ambulatoire. Expériences pédiatriques*”⁽²⁾ se considera el estudio español citado como una novedad destacable por ser una investigación que aglutina a centenares de pediatras, lo clasifica como un “estudio multicéntrico” y le destina un capítulo aparte, que redacté yo mismo^(3,4), para precisar las especiales condiciones de funcionamiento, logística y organización. La investigación pediátrica puede ser, pues, el resultado del trabajo de un pediatra solitario, de un grupo reducido de

pediatras (estudio unicéntrico) o incluso de unos centenares de pediatras (estudio multicéntrico).

NECESIDAD DE LA INVESTIGACIÓN EN PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA

Basar una apreciación científica en las impresiones personales, en la propia experiencia, es correr el riesgo de ser sólo aproximativo o francamente inexacto. No hay que fiarse de las impresiones propias.

Las conclusiones extraídas de una investigación basada en una experiencia provocada tienen un alcance mucho más profundo y son más difícilmente rebatibles que las que resultan de una experiencia elemental vivida. En primer lugar una experiencia provocada requiere una amplia meditación sobre sus objetivos y éstos se han de definir con gran precisión. En segundo término exige una planificación de las ideas y de las actuaciones, y finalmente presupone la exigencia de una dirección. La experiencia provocada es la base de la investigación en medicina.

Esta investigación no es en sí misma la finalidad. No es un fin. Es un medio. Pretende dar a conocer con mayor profundidad los problemas cotidianos de la Pediatría extrahospitalaria. Debe completar los conocimientos de base adquiridos por el pediatra durante sus estudios de licenciatura y durante su residencia. Debe referirse a problemas prácticos de su vida profesional en el día a día. Debe profundizar en la comprensión de los métodos de exploración que utiliza y en las pruebas de detección, experimentando los instrumentos que utiliza y su objetividad. No puede olvidar la problemática psicosocial y familiar. Debe sentar las bases de la medicina preventiva y de la salud pública, por su extensión a la epidemiología y a la economía de la sanidad. El pediatra extrahospitalario debe poseer una percepción objetiva de su actividad médica, administrativa y económica. Finalmente la investigación en Atención primaria debe permitir una mejor comprensión de las necesidades de la formación del pediatra en Atención Primaria en los diferentes períodos de su vida académica, como pregraduado, como residente y como profesional en ejercicio, en cuyo caso la formación continuada podrá basarse también en los hallazgos de la investigación.

La investigación médica se había dividido en dos ramas esenciales: la investigación fundamental o de disciplinas de base y la investigación clínica hospitalaria. En los últimos decenios varios grupos de pediatría extrahospitalaria en todo el mundo se han involucrado también en la investigación.

EL PEDIATRA INVESTIGADOR SOLITARIO⁽⁵⁾

Algunos de los mejores pediatras de AP son investigadores solitarios.

Todos conocemos algunos. Son pediatras prácticos, ocupadísimo a tiempo completo pero que de algún modo consiguen publicar casos clínicos, revisar artículos, escribir capítulos de tratados, colaborar en ensayos clínicos en sus consultas, redactar editoriales, etc. Ordinariamente son los profesionales más respetados en la comunidad. Su contribución a la ciencia es inmensa. Necesitamos más pediatras como ellos.

Un ingrediente común de estos médicos es un fondo cultural de base para la investigación. Esta base la adquirieron en el período de pregraduados, en la formación de residentes o en sus primeros años de práctica pediátrica en servicios universitarios. En algún momento de su práctica médica aprendieron a observar, registrar y escribir.

La formación en la investigación para el aprendizaje de médico a cualquier nivel es como el aprendizaje de la música para un niño de cinco años. La disciplina de este aprendizaje musical es buena para él, la música entrará a formar parte de su vida y algunos, pocos, llegarán a ser músicos. Como ocurre con las lecciones de música pocos profesionales escogerán el camino de la investigación, pero todos los que hagan investigación sacarán provecho de ella y sólo alguno se arrepentirá de las horas pasadas en ejercicios de piano o en investigación. Incluso muchos pediatras que habiendo realizado investigación sentirán nostalgia de ella.

De todos modos el pediatra investigador solitario encontrará serias dificultades para investigar. Difícilmente encontrará el soporte de un bioinformático y de un bioestadístico, y su material de estudio generalmente será insuficiente. En cambio será factible que estudie un caso clínico, publique una revisión o redacte un capítulo de un libro con la adecuada supervisión de un profesor o tutor.

ESTUDIOS UNICÉNTRICOS O DE GRUPO

Es, en cambio, posible que el pediatra de AP consiga realizar su vocación investigadora si se reúne en pequeños grupos multidisciplinarios que engloben a expertos en otras áreas del conocimiento (bioinformáticos, bioestadísticos, epidemiólogos). Generalmente son suficientes pequeños grupos (estudios unicéntricos), de 5 a 20 miembros, que tienen la ventaja, en general, de su proximidad topográfica con la fácil correlación para el intercambio de ideas y opiniones. El grupo del Profesor Girardet fue un ejemplo de disciplina y trabajo en común durante varios decenios.

ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS

Cuando la investigación se genera en grupos numerosos de pediatras (por ej. centenares en el caso de la SEPE-AP) desarrolla “estudios multicéntricos”, que presentan ventajas e inconvenientes, y que describiré posteriormente.

Diferencias en la investigación hospitalaria y extrahospitalaria

La investigación clínica hospitalaria difiere de la investigación extrahospitalaria por lo menos en cuatro cuestiones:

- La morbilidad de las enfermedades.
- El medio en que se manifiestan.
- La dispersión de los investigadores extrahospitalarios en relación a los investigadores hospitalarios.
- La intención hospitalaria preponderante de aumentar los conocimientos en lugar de incrementar las habilidades de los médicos.

Es incuestionable que mientras en el ámbito hospitalario las investigaciones son dirigidas a la solución de interrogantes etiológicas, fisiológicas, metabólicas o al ensayo de nuevos medicamentos, en el ámbito extrahospitalario, los estudios se consagran predominantemente a mejorar los conocimientos prácticos sobre la morbilidad frecuente en este escenario y principalmente las habilidades y tecnologías necesarias para su diagnóstico y tratamiento.

De todos modos todas las actividades de investigación en medicina tienen el mismo centro de referencia que es el paciente. Se basan en la observación directa de los síntomas y signos presentados por los pacientes y en el estudio de sus reacciones a las situaciones patológicas o bien a medidas preventivas o terapéuticas. Tienen los mismos objetivos y los mismos apremios éticos, o sea el mejor conocimiento de las enfermedades y de los enfermos, la optimización de la calidad de los cuidados y la evolución de la repercusión económica de las actuaciones y de los medios comprometidos en su realización.

Estas circunstancias éticas han obligado a los responsables de la investigación médica, tanto en EE.UU. como en Europa, a establecer reglas reguladoras de los procedimientos de investigación y a editar manuales, generalmente denominados de “Buenas Prácticas Clínicas”⁽⁶⁾. En España el manual correspondiente fue editado por VALLVÉ bajo el patrocinio de Farmaindustria⁽⁷⁾.

Etapas de la investigación en ámbito extrahospitalario

Los fundamentos de una investigación en este medio se pueden resumir en cuatro etapas:

- Observar al paciente.
- Registrar los signos seleccionados.
- Cuantificar los datos obtenidos.
- Transmitir la información.

Observación del paciente

La observación depende de la “facultad de atención” a los síntomas y signos de enfermedad del paciente. Nuestros maestros intentaron inculcarnos esta cualidad, pero con la rutina y el tiempo transcurrido esta facultad se diluye y la observación se hace más superficial y menos detallista. Además simultáneamente la imaginación elabora teorías interpretativas en detrimento de los datos de una buena observación. “Ésta debe ser el punto de partida del razonamiento y hay que asegurarse de que no se produce error alguno en la observación”⁽⁸⁾. El médico no debe dejarse deslumbrar por la explosión tecnológica de las últimas décadas y no debe observar el resultado proporcionado por una máquina o un laboratorio antes de observar al paciente. Hay que enseñar a observar con dedicación y esmero renovados.

Registrar los signos seleccionados

Igual que en otras profesiones los médicos han de crear un registro de hechos interesantes observados en la práctica. No sólo para memorizarlos sino para poder utilizarlos ulteriormente. Esto significó en sus inicios la elaboración de un fichero manual, que generalmente englobó además los artículos interesantes de la literatura científica. Evidentemente fue un trabajo difícil, pesado e incompleto.

Hoy en día los medios informáticos permiten una óptima labor de memorización con una notoria precisión y con una mayor amplitud. Además pueden transformar las fichas registradas en cálculos o análisis estadísticos, que generan datos en cifras y que el médico debe interpretar con la ayuda del bioestadístico. Éste será también insustituible en la elección de variables, la elaboración de cuestionarios, el registro de datos y la evaluación de resultados.

Cuantificar los datos obtenidos

Es absolutamente obligado atribuir un valor numérico a los datos obtenidos por la observación, en suma mediar o cuantificar los hechos observados. Y dar un valor numérico a los casos significa pasar de lo cualitativo a lo cuantitativo, y así hacer posible la aproximación científica a la reflexión de los problemas planteados. El resultado es la posibilidad de clasificar y comparar los datos y hacer que la comparación entre ellos sea más inteligible.

Transmitir la información

Este último punto puede extenderse a los pacientes, mediante el diálogo, si es pertinente que les hagamos llegar la información; a los colegas, por formación continuada mediante publicaciones, comunicaciones y conferencias; a los estudiantes, mediante las lecciones de cátedra o los relatos de actualización en sesiones clínicas, mesas redondas, etc.; e incluso a las autoridades sanitarias si se vislumbra que las conclusiones pueden ser útiles para la sanidad pública.

La gestión operacional de la investigación en cinco fases

La gestión operacional se desarrolla a través de tres etapas: la formulación de las hipótesis, la precisión del cuestionario y la recopilación de los resultados. Este conjunto puede dividirse en cinco fases: una fase preliminar, tres fases principales o de realización propiamente dicha y una fase terminal (Fig. 1).

La **fase preliminar** comprende la elección del tema y la revisión de la literatura.

La **fase principal I** es la planificación del estudio. Va desde la formulación de la hipótesis o de las hipótesis de trabajo hasta la redacción final del cuestionario. Comprende los siguientes estadios: la elección de variables (o parámetros), la puesta al día del protocolo de investigación, los aspectos estadísticos, los problemas de ética y la redacción del folleto explicativo. Esta ordenación de etapas es arbitraria y se puede modificar por superposición o por alteración del orden de prelación. Es de duración variable sin límite.

La **fase principal II** es la del registro de datos en las consultas. Se compone de dos períodos: en primer lugar el test de factibilidad o ensayo previo de registro, y después la recopilación definitiva de los datos en papel o por informática. A partir de este punto ya no se debería cambiar nada en el protocolo de ensayo. Esta fase debe realizarse en un tiempo controlado y limitado.

La **fase principal III**, de explotación o tratamiento de los resultados, comprende la organización, la presentación y la evaluación de los resultados generados por informática y posteriormente la comprobación o la impugnación de la hipótesis de trabajo. Tiene una duración variable y menos limitada que la anterior.

La **fase terminal** corresponde a la presentación de los resultados y de las conclusiones. Es posible que se alargue en el tiempo de forma desproporcionada, como vemos a menudo.

La elección del tema

El pediatra investigador debe escoger un tema que corresponda a una interpelación que se plantea en el ejerci-

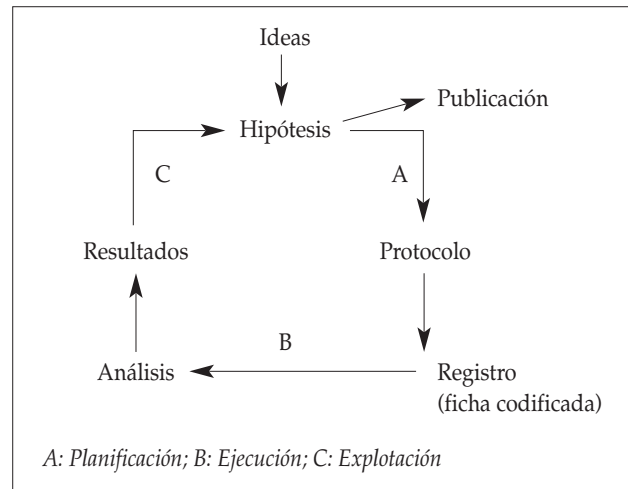


Figura 1. Fases operacionales de un estudio en la consulta de un médico. (Inspirada en la cita 2)

cio de su profesión y que presenta un problema más o menos mal resuelto.

Su elección será justificada si la realización de la investigación aporta una ayuda en el desarrollo de la evaluación diagnóstica o terapéutica o mejora la organización general y el rendimiento de la consulta.

La elección del tema debe cumplir principalmente tres condiciones:

- Precisar lo que se propone hacer o sea cuál es el contenido del estudio.
- Describir los medios que piensa utilizar.
- Definir la estructura general del estudio.

También se exige que sea un problema simple y limitado, de interés diagnóstico o terapéutico, relativamente fácil, muy preciso, dentro del área de conocimientos de los investigadores y en el que tengan experiencia personal. En principio debe limitarse a temáticas cuya presentación, evolución y gravedad se manifiestan en el ámbito extrahospitalario y es fundamental que su resolución tenga interés para los pediatras investigadores.

Si consideramos un grupo de investigaciones sucesivas éstas pueden dedicarse a la misma temática o aplicarse a temas diferentes. Si se dedican a la misma temática ello les proporciona una especial categoría científica en este tema pero la diversificación de temas es más útil para ir resolviendo los múltiples problemas que se suscitan en la práctica en diferentes campos.

Documentación y bibliografía del tema. Metaanálisis⁽⁹⁾

Todos los problemas que se pueden plantear tienen una historia bibliográfica de publicaciones heterogéneas (en can-

tividad y en calidad), con conclusiones variables e incluso a menudo contradictorias.

Puede tratarse de artículos originales, de revisiones, de conferencias de consensos, de congresos (ponencias, comunicaciones), etc. y, en general, constituyen un acervo inagotable de información acerca de cualquier tema. La búsqueda de publicaciones médicas en bases de datos bibliográficas es fundamental. Cada semana se publican 40.000 nuevos artículos en el mundo y tener acceso a este enorme volumen de conocimiento es humanamente imposible. Actualmente la mayor base de datos bibliográfica en medicina es MEDLINE, disponible en su versión Pubmed, y el pediatra investigador debería conocer y aprender a utilizar con el máximo rendimiento la búsqueda de bibliografía médica en MEDLINE. El pediatra, en general, no domina esta habilidad y es útil solicitar la ayuda de un experto documentalista para resolver esta operación compleja.

Una vez en posesión de una bibliografía bien escogida se planteará el análisis de su exactitud y verosimilitud y de nuevo el pediatra deberá solicitar la colaboración de un bioestadístico. Éste sabrá analizar la metodología empleada y la información sobre ésta (por ejemplo, criterio seguido para la randomización, casos excluidos y porqué, etc.) así como el valor relativo de cada estudio (según el número de casos estudiado, su seguridad diagnóstica, etc.) según una metodología estadística. El procedimiento metaanalítico ha adquirido hoy un importante papel al integrar el análisis cualitativo y el análisis cuantitativo a través de una serie de operaciones estadísticas. Una vez reunidos los estudios publicados sobre el tema elegido se tendrá en cuenta el sesgo de publicación (los estudios “positivos” se publican con mayor facilidad que los estudios “negativos”), las características cuantitativas de cada estudio (número de casos, amplitud del efecto medido, significación) y a través de una elaboración estadística y de su representación sintética se puede atribuir un valor a cada estudio. El bioestadístico es también capaz de evidenciar los “errores sistemáticos” de los trabajos presentados en la bibliografía. El metaanálisis debe ser perfecto, y esta exigencia no es fácil de cumplir.

La hipótesis de trabajo y la selección de variables requiere sin duda alguna el consejo de un especialista en el tema escogido y la ayuda de un bioinformático. La calidad del análisis de los resultados depende de la excelente selección de las variables.

Los estudios multicéntricos de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (véase Apéndice 1)

Durante los últimos veinte años (1990-2010), la Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la Asociación Española de

Pediatría (ahora Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria –SEPEAP) ha dedicado grandes esfuerzos a la investigación en el ámbito extrahospitalario. La investigación de esta sociedad se ha basado siempre en la realización de “estudios multicéntricos”, o sea en la actividad investigadora voluntaria de grupos numerosos de sus miembros repartidos en el amplio territorio del Estado. Siempre se ha seguido un protocolo que unificaba y coordinaba los diferentes grupos.

El objetivo principal de los estudios multicéntricos es aumentar el tamaño del material de estudio. A veces se propone comparar los resultados de un mismo estudio en zonas geográficas diferentes o en niveles socioeconómicos distintos.

El tema de investigación en los estudios multicéntricos debe despertar gran interés en todos los participantes. Para ello debe ofrecer repercusiones importantes sobre la práctica cotidiana y sobre la enseñanza o la formación continuada de la pediatría general. Al solicitar la colaboración de unos centenares de pediatras distribuidos en territorios alejados entre sí es evidente que la gestión operacional de la investigación debe dedicarse a una temática muy interesante para los pediatras y debe mantener una organización logística perfecta que facilite la realización del estudio. Ello exige una financiación suficiente para subvenir a estas exigencias y un esfuerzo considerable de captación y estímulo de la voluntad de dedicación por parte de los investigadores.

El entusiasmo de los coordinadores debe contagiarse a todos los participantes, que se lanzan a esta aventura científica por vocación de perfeccionamiento profesional, personal y comunitario.

Además la realización del estudio no debe establecer dificultades materiales, funcionales o temporales al curso habitual de la consulta. Debe poder intercalarse en la práctica habitual sin modificarla o entorpecerla en demasía. Su “nivel de intromisión” debe ser muy bajo. En el “Pediatric Practice Research Group” de Chicago el “nivel de intromisión” de los estudios sobre crecimiento y la detección de tasas de colesterol sanguíneo se consideró elevado y en cambio el estudio de la ingestión de cuerpos extraños se evaluó como muy bajo⁽¹⁰⁾.

El comité de investigación

El estudio debe ser dirigido por un Comité de Investigación formado por pediatras y expertos. Es habitual que este comité establezca relación con el Comité de Ética de un hospital de referencia o de una institución de investigación en Atención Primaria, que supervisará las condiciones éticas del estudio extrahospitalario en cuestión. (En algunos

estudios de la SEPEAP se ha solicitado el dictamen del Comité de Ética de la Agencia de Gestión en Investigación Clínica en Atención Primaria (Agicap) de la IDIAP Jordi Gol, Barcelona).

El Comité de Investigación actuará como coordinador del estudio. Como indica Charney⁽¹¹⁾: "Alguien debe conducir el vehículo. Incluso puede haber copilotos. Después de haber recorrido el primer kilómetro, alguien preguntará si ya hemos llegado. Sin embargo el proyecto puede ser llevado a buen término con paciencia y perseverancia; retrospectivamente los inconvenientes parecerán pequeños. Más tarde, cuando se observarán las diapositivas del viaje, se sentirá la emoción del trabajo bien hecho".

Los expertos multidisciplinares del Comité de Investigación reciben los honorarios correspondientes a su dedicación y los pediatras investigadores reciben un diploma atestiguando su participación, que también se menciona en la monografía correspondiente al estudio realizado. En algún caso se ha premiado la participación de los pediatras obsequiándoles con un libro de Pediatría recién editado.

Será inevitable que en el curso del estudio aparezcan divergencias de opinión, por ejemplo, a propósito de la planificación, del reclutamiento de los investigadores o de la tecnología utilizada. Si se trata de diferencias menores que no afectan esencialmente a la interpretación del estudio vale más resistir a la tentación de hacer cambios, aunque modificaciones mínimas pueden mejorar el estudio sin alterar su planificación fundamental.

UTILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN PARA LOS PEDIATRAS INVESTIGADORES

En el plano personal los pediatras investigadores se benefician extraordinariamente de su actividad investigadora. Siguiendo a Stiehm⁽⁵⁾ podríamos indicar que además de lo que están investigando aprenden:

1. El valor de las observaciones cuidadosas y controladas.
2. La importancia de la adquisición de conocimientos especiales sobre un tema.
3. La adquisición de nuevas habilidades.
4. La utilización de las habilidades de los colaboradores.
5. El valor de la constancia.
6. Aprender a conocerse a sí mismo.
7. La importancia de las nuevas tecnologías.
8. El valor de redactar bien un artículo científico.

Y si la investigación es tan útil ¿por qué no forma parte habitualmente de los estudios de pregraduado y de residente?

Se parece mucho a la música en el ámbito de la escuela primaria o secundaria. Es cara, no es esencial y ni los estudiantes ni los residentes la solicitan. Creo que toda escuela de medicina y toda organización de formación de residentes debería exigir a cada alumno que presentara un artículo original o una revisión sobre un tema pediátrico importante. Quizás su elaboración requeriría colaborar con los miembros de un laboratorio que hicieran investigación o con investigadores especialistas de una especialidad pediátrica y se les debería proporcionar el lugar y el tiempo para ello. Estos trabajos deberían presentarse a discusión en sesiones clínicas o seminarios y la mayoría deberían publicarse.

Como dice Stiehm⁽⁵⁾ me permito aconsejar a los estudiantes del período de pregrado y a los residentes:

"Procuren investigar. Es siempre formativo, generalmente divertido y a veces sensacional. Ustedes seguramente no descubrirán el tratamiento definitivo del SIDA, pero sin duda alguna serán mejores pediatras".

AGRADECIMIENTOS

Los estudios multicéntricos citados se han realizado durante los mandatos presidenciales del Dr. José del Pozo Machuca, del Dr. Fernando Malmierca y del Dr. José Luis Bonal que han prestado su incondicional apoyo y colaboración al Comité Científico de la SEPEAP y gracias a su patrocinio y magisterio se han podido llevar a término estos estudios.

También quiero expresar mi sincero agradecimiento al coordinador de los estudios Dr. L. González Trapote y al bioinformático y bioestadístico Dr. J. L. Segú, que con sus diferentes equipos, han sido pilares básicos de todos los estudios.

En el Apéndice 1 se citan las industrias farmacéuticas que han patrocinado algunos estudios de la primera época con su dotación económica y su apoyo científico desinteresado. En los últimos años ha sido la propia SEPEAP la que ha financiado los estudios por decisión de las diferentes Juntas Directivas, a las que también expreso mi gratitud por su incondicional apoyo y estímulo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Girardet P. 25 Leçons de Pédiatrie Ambulatoire. Genève: Editions Médecine & Hygiène; 1984.
2. Girardet P, Frutiger P. La Recherche Clinique en Ambulatoire. Expériences pédiatriques. Genève: Editions Médecine et Hygiène; 1994.

APÉNDICE 1. ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA EXTRAHOSPITALARIA Y ATENCIÓN PRIMARIA (1990-2010).

- | | |
|---|--|
| <p>1) Estudio del contenido de la consulta en pediatría extrahospitalaria
1991
Patrocinado por MERCK (IGODA, S.A.)
349 pediatras investigadores participantes
Publicación monográfica del patrocinador
Mediante cuestionario</p> <p>2) Estudio español OMA, 22.000 casos
1991
Patrocinado por la Asociación Española de Pediatría, la Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P. y la Fundación Ciencia y Medicina.
Desarrollado por DEXTER FARMACÉUTICA (LABORATORIOS DR. ESTEVE).
Mediante cuestionario.
Publicado en Anales Españoles de Pediatría 1994; 41(3): 171-175.</p> <p>3) Estudio epidemiológico sobre la detección de la problemática psicosocial en el consultorio pediátrico
1994
Patrocinado por ABBOTT LABORATORIES, S.A.
545 pediatras investigadores participantes.
Se utilizó el "CHILD BEHAVIOR CHECKLIST" (CBC) de Achenbach.
Publicación monográfica del patrocinador.</p> <p>4) Observancia y cumplimentación antibiótica en Pediatría (OCA)
1994
Patrocinado por Laboratorios FUNK, S.A.
Por entrevista telefónica de la familia del paciente previo consentimiento informado recogido por el pediatra.
Publicación monográfica del patrocinador.</p> | <p>5) Estudio Epidemiológico de la Enuresis en Pediatría Extrahospitalaria
1996
Patrocinado por FERRING Productos farmacéuticos.
907 Pediatras investigadores participantes.
Mediante cuestionario.
Publicación monográfica del patrocinador.</p> <p>6) El niño y el perro en el hogar (Prevención de las mordeduras de perro)
2003
Mediante cuestionario.
Patrocinado por la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria y Pharma Consult Services a petición de la Sociedad Europea de Pediatría Ambulatoria. No se publicaron los resultados de la encuesta.</p> <p>7) Estudio epidemiológico de los trastornos del comportamiento en la infancia y adolescencia (2 a 13 años). Inventario Eyberg
2007
Patrocinado por la "Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria" y el "Institut DEP".
181 pediatras investigadores participantes.
Se utilizó el "EYBERG CHILD BEHAVIOR INVENTORY" (ECBI) de Eyberg y Ross.
Publicación en Pediatría Integral, N° extraordinario 1.</p> <p>8) La profesión pediátrica. Estudio sociológico desde la óptica de los pediatras españoles en el ámbito extrahospitalario y de Atención Primaria
2008
Patrocinado por la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria y el Instituto DEP.
Mediante encuesta telefónica a los pediatras investigadores
528 entrevistas
Publicación monográfica del Instituto DEP.</p> |
|---|--|
-

- | | |
|--|---|
| <p>3. Prandi F, Les etudes multicentriques. En: Girardet P, Frutiger P. La Recherche Clinique en Ambulatoire. Expériences pédiatriques. Genève: Editions Médecine et Hygiène; 1994. p. 111-115.</p> <p>4. Prandi F, Le contenu de la consultation en pédiatrie. En: Girardet P, Frutiger P. La Recherche Clinique en Ambulatoire. Expériences pédiatriques. Genève: Editions Médecine et Hygiène; 1994, p. 182-185.</p> <p>5. Stiehm ER. The Editorial Board Speaks. Some of my best clinical pediatricians are researchers. AJDC. 1988; 142: 1283.</p> <p>6. Allen ME. Bonnes pratiques cliniques en Europe. Manuel de l'investigateur. Romford Essex: Rostrum publications Ed. fr. 1992: 90.</p> | <p>7. Vallvé C. Buena práctica clínica. Madrid: Farmaindustria. Serie científica; 1990.</p> <p>8. Bernard CI. Introducció a l'estudi de la Medicina Experimental. Barcelona: Editorial Arnau de Vilanova; 1878.</p> <p>9. Tamburlini G, Marchetti F. Evaluation et sythèse de la documentation clinique et épidémiologique. En: Girardet P, Frutiger P. Editeurs. La Recherche clinique en Ambulatoire. Expériences pédiatriques. Genève: Editions Médecine et Hygiène; 1994. p. 42-46.</p> <p>10. Christoffel KK, Binns HJ, Stockman III JA et al. Pactice Based Research: Opportunities and Obstacles. Pediatrics. 1988; 82: 399-406.</p> <p>11. Charney E. Collaborative Research: Once more into the breach. Pediatrics. 1988; 82: 510-511.</p> |
|--|---|

Original

Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la cohorte de Tucson a vista de pájaro

LUIS GARCÍA-MARCOS^{1,2}, FERNANDO D. MARTÍNEZ^{1,3}

¹Arizona Respiratory Center and the BIO5 Institute, University of Arizona, Tucson, AZ, USA. ²Unidad de Investigación. Hospital Infantil Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España. ³Department of Pediatrics, University of Arizona, Tucson AZ, USA.

INTRODUCCIÓN

El estudio de la cohorte de Tucson, conocido como el "Tucson Children Respiratory Study" se puso en marcha en 1980 con la idea de determinar los factores de riesgo de asma en los tres primeros años de la vida. Posteriormente se ha ido alargando en el tiempo, en la medida que la financiación ha sido posible, y en la actualidad se está estudiando de nuevo a los entonces niños, hoy ya adultos de alrededor de 25 años.

La idea era reclutar un gran número de recién nacidos de manera que la cohorte tuviera la suficiente potencia estadística para poder establecer determinados factores de riesgo que hasta entonces habían podido quedar en la sombra debido precisamente a un número de la muestra más reducido.

De acuerdo con una revisión sobre la historia y logros de esta cohorte publicada hace unos años⁽¹⁾, la fortaleza del estudio radica en: 1) Un volumen considerable de datos previos a la primera infección respiratoria baja en los lactantes, incluyendo diversos parámetros inmunológicos y alérgicos; y, también, función pulmonar en una parte importante de los niños; 2) Reclutamiento de un gran número de niños y de sus familias (1.246); 3) Una población reclutada entre la población general, lo que evita una gran número de sesgos encontrados en las poblaciones de base exclusivamente hospitalaria; 4) Recogida exhaustiva de un gran número de factores de riesgo; 5) Determinación microbiológica y virológica (con los métodos disponibles entonces) de las infecciones respiratorias bajas en los primeros años de la vida; y 6) Una tasa de seguimiento y permanencia del estudio realmente excelente.

Los niños se reclutaron durante un período de cuatro años y medio, entre 1980 y 1984, y se han recogido datos tanto de los niños como de sus familiares en diferentes momentos. En el caso de los niños, se recogieron datos de algún tipo a los pocos días del nacimiento, a los 2, 4, 6, 9, 12 y 15 meses y, posteriormente, a los 2, 3, 6, 8, 11, 13, 16, 18, 22 y 25 años. La mayoría de los datos se recogieron por medio de cuestionarios realizados a los padres (hasta los 16 años de los niños) o a los mismo niños (a partir de los 16 años). En determinados cortes de algunas edades se hizo un estudio más en profundidad, incluyendo pruebas objetivas, como pruebas cutáneas de alergia a los alérgenos más prevalentes de la zona, pruebas de función pulmonar y de provocación bronquial con metacolina, o medición de la variabilidad del flujo espiratorio máximo. También se realizaron análisis de sangre en esos cortes más en profundidad, que se produjeron alrededor del nacimiento y luego a los 6, 11, 16 y 22 años.

Alrededor de 900 individuos siguen aún en el estudio, lo que supone una tasa de retención verdaderamente alta. Siguiendo de nuevo el artículo resumen publicado en 2003⁽¹⁾, esta tasa de retención se debe a una serie de factores, entre los que se encuentran los siguientes:

1. Uso de un seguro médico común para todos los participantes y de una alta cobertura, lo que ha facilitado el seguimiento, e hizo que los cargos a las familias por visitas de atención al niño sano, o por infecciones respiratorias inferiores fueran mínimos.
2. Compromiso de un gran número de pediatras que se interesaron por el estudio y que se mantuvieron activos, especialmente durante el período de reclutamiento y se

seguimiento de las infecciones respiratorias. De hecho fueron los pediatras los que hicieron la primera aproximación a las madres, mientras éstas se encontraban aún en el hospital tras dar a luz.

3. Espacio disponible en las instalaciones del seguro médico para las enfermeras del estudio. La mayoría de los exámenes del seguimiento de los primeros cinco años se realizó en las consultas de los pediatras.
4. Enfermeras con dedicación al estudio durante mucho tiempo; algunas más de 20 años. Esto ha permitido que se creara un vínculo de amistad entre ellas y las familias
5. Extracciones de sangre extras realizadas sólo en contadas ocasiones. Se aprovechó al máximo otras extracciones rutinarias para hacer análisis relacionados con el estudio, como la prueba de fenilcetonuria para la determinación de IgE en sangre de cordón; o la determinación de cotinina o algunas pruebas inmunológicas a la vez que se realizaba un hematocrito de rutina para el seguimiento del niño sano.
6. Existencia de pruebas de función pulmonar aplicables a los lactantes pequeños
7. Funcionamiento de un laboratorio de virología previamente al estudio, que fue capaz de aislar virus en más del 60% de las muestras.

A lo largo de esta revisión se hará un resumen somero de los hallazgos más interesantes que este estudio ha permitido. No se hará una descripción exhaustiva de los mismos, pero se ofrece la bibliografía adecuada para profundizar en los temas que se puedan considerar de más interés.

INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS DE LA VIDA

Las infecciones respiratorias agudas del tracto inferior son muy frecuentes en la lactancia. Al animar a los padres que acudieran al pediatra ante cualquier signo de infección respiratoria, se pudo disponer tanto de la prevalencia de estas infecciones (32%, 17,3% y 12% durante los tres primeros años de la vida, respectivamente) como de la etiología de las mismas en muchos casos. La mayoría de ellos debidas al virus sincitial respiratorio, aunque hubo también un considerable número de casos con múltiples agentes etiológicos (24%)^(2,3).

La lactancia materna durante al menos 4 meses es un factor de protección para este tipo de infecciones, siendo esta protección especialmente importante en aquellos con otros factores de riesgo^(4,5).

La edad de la madre en el momento del parto también se asocia al posterior sufrimiento de infecciones respiratorias bajas con sibilancias durante el primer año de la vida: a menor edad de la madre, mayor probabilidad de padecer sibilancias; algo que se dio con mayor claridad entre los varones⁽⁶⁾.

Las infecciones de este tipo en los lactantes se dan con más frecuencia en las casas que utilizan aparatos de humidificación para refrescar los hogares⁽⁷⁾. Así mismo, la asistencia a guardería es un factor de riesgo, como también lo es –y de manera muy clara– el hábito de fumar de la madre o de los cuidadores de los niños⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Un hallazgo que no se esperaba fue la ausencia de diferencia en los niveles de IgE entre los niños que tuvieron infecciones respiratorias inferiores sin sibilancias y aquellos que no las tuvieron⁽¹¹⁾ en la sangre de cordón. Sin embargo, producen menos IgE a los 9 meses y a los 6 años. El hecho de que estos niños también tienen niveles elevados de interferón gamma a los 9 meses⁽¹²⁾ hace pensar que la ausencia de sibilancias pueda ser debida a una maduración más rápida del sistema inmunológico hacia el extremo Th1 en estos niños.

ESTUDIOS SOBRE FISIOLÓGIA PULMONAR

El hecho de que la cohorte de Tucson sea prospectiva, desde el nacimiento y a lo largo de una considerable cantidad de años, facilita el seguimiento de la evolución de un parámetro tan cardinal en el asma como es la función pulmonar, sin sufrir el sesgo de los estudios retrospectivos.

El primer momento en que se pudo medir la función pulmonar en los niños de la cohorte de Tucson fue cuando tenían entre 0,5 y 25 meses de vida^(13,14). En estas mediciones se pudo poner de manifiesto que la niñas tenían una función pulmonar estandarizada (VmaxFRC) más alta que los varones. Este hecho explica que los varones tengan infecciones más graves e incluso más prevalentes que las niñas en los primeros años de la vida. La medición de la función pulmonar en la época de la lactancia pudo realizarse sólo en un subgrupo de niños, debido a que la técnica no estaba totalmente desarrollada en el momento del comienzo del estudio. Con todo, se pudo medir la función pulmonar a 124 lactantes antes de que sufrieran ninguna infección respiratoria baja. Los niños que tuvieron sibilancias posteriormente tenían una función pulmonar peor antes de la primera infección respiratoria inferior. Se pudo concluir que la función pulmonar alterada, que se exhibe en algunos niños mayores que sufren sibilancias podría no ser una consecuencia

de los episodios repetidos de esta condición, sino que podría darse una situación inversa y que podrían ser las sibilancias recurrentes la consecuencia de la función pulmonar alterada previamente^(15,16).

En la edad escolar (a los 6 años) se midió la reactividad de la vía aérea al aire frío⁽¹⁷⁾, y se vio que el incremento de ésta se asocia a asma posterior, entre los 6 y 11 años, aunque esta asociación parece depender de la atopía y de la existencia previa de sibilancias leves a la edad de la realización de la prueba, ya que al ajustar para estos factores, la asociación desaparece. No parece, por tanto, que la hiperreactividad sea “per se” un factor de riesgo de asma sino un marcador de inflamación alérgica que ya está en marcha. A los 11 años se realizó a los niños del estudio una espirometría y una prueba de provocación con metacolina; y también se siguió durante dos semanas la evolución de su flujo espiratorio máximo, en casa. Ninguno de los dos parámetros se asocia a las sibilancias de los tres primeros años de la vida, aunque sí están alterados en aquellos niños que tenían síntomas de asma a los 6 y a los 11 años⁽¹⁸⁾.

La evolución de la función pulmonar desde los primeros meses de la vida hasta los 6 años, permitió caracterizar mejor los fenotipos clínicos de sibilancias que se comentan en el siguiente apartado. Pero no sólo eso, el estudio de la función pulmonar a lo largo de los primeros 22 años ha permitido establecer algunos de los factores que determinan la existencia de asma a esa edad. Por ejemplo, la hiperreactividad bronquial y una función pulmonar disminuida a los 6 años; así como los fenotipos tardío y persistente de sibilancias (ver siguiente apartado) se asocian a asma diagnosticada por vez primera a los 22 años⁽¹⁹⁾.

FENOTIPOS CLÍNICOS DE SIBILANCIAS

Uno de los mayores impactos del estudio de la cohorte de Tucson ha sido, sin duda, la definición de distintos fenotipos de sibilantes durante los primeros años de la vida. El documento de consenso para el tratamiento del asma en pediatría puesto en marcha por todas las sociedades científicas españolas que tienen alguna relación con esta enfermedad en la infancia, basó en buena medida sus recomendaciones de tratamiento en estos fenotipos, y los resumió al principio del documento, como sigue⁽²⁰⁾, en base a las publicaciones de la mencionada cohorte^(10,18,21):

Sibilancias precoces transitorias

- El primer episodio se inicia generalmente antes de primer año y tiende a desaparecer a los 3 años. Supone entre

el 40 y 60% de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante.

- No son atópicas (IgE total normal y/o pruebas cutáneas y/o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos).
- Función pulmonar disminuida al nacimiento que mejora con el tiempo, aunque sus valores medios persisten bajos a los 16 años.
- Estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del PEF a los 11 años negativos.
- Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

Sibilancias persistentes no atópicas

- Comienzan antes de los 3 años de vida –generalmente antes del primero y en relación con una bronquiolitis por virus sincitial respiratorio– y siguen persistiendo a los 6 años. Suponen alrededor de un 20% de las sibilancias recurrentes del lactante.
- Afectan por igual a ambos sexos.
- IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares atópicos.
- La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años. Existe una buena respuesta al broncodilatador. Presentan hiperreactividad bronquial que va disminuyendo con la edad. Suelen desaparecer a los 13 años.

Sibilancias atópicas

- Suponen alrededor del 20% y el primer episodio suele aparecer después del año.
- Predominio en varones.
- IgE total elevada y/o pruebas cutáneas positivas, generalmente con rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años, y posterior estabilización por debajo de la normalidad.
- Existe hiperreactividad bronquial.
- Suelen persistir a los 13 años.

ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA

Una aportación muy interesante desde el punto de vista clínico del día a día del pediatra es la elaboración de un índice predictivo de asma⁽²²⁾. Aunque realizado de forma retrospectiva, es una buena aproximación al desarrollo futuro de asma en lactantes con sibilancias durante los primeros meses

o años de la vida. Este índice predictivo fue usado también en el consenso para el tratamiento del asma en pediatría⁽²⁰⁾, anteriormente citado, y se resume de la siguiente manera:

Los niños que presentan sibilancias recurrentes frecuentes por debajo de 3 años y cumplen al menos un criterio mayor o dos de los tres menores indicados abajo, tendrá una probabilidad alta de padecer en el futuro un asma persistente atópica basándose en los siguientes criterios:

- Criterios mayores:
 - Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.
 - Diagnóstico médico de eccema atópico.
- Criterios menores:
 - Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años).
 - Sibilancias no relacionadas con resfriados.
 - Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$.

Los niños que cumplen esos criterios, al llegar a los 6-13 años, tienen un riesgo de 4,3 a 9,8 veces superior de tener asma activo que los que presentan un índice negativo. A la edad de 6 años estos criterios tiene un valor predictivo positivo del 47% (probabilidad de los niños con IPA positivo de tener asma en la edad escolar) y un valor predictivo negativo del 91% (probabilidad de que los niños con IPA negativo no tengan asma en la edad escolar).

ESTUDIOS AMBIENTALES

Una de las aportaciones más importantes del estudio de Tucson ha sido su consistente insistencia en que los acontecimientos ocurridos en las primeras etapas de la vida pueden tener una influencia permanente en el asma posterior, que se mantenga durante muchos años. Por ejemplo, aunque la cantidad de IgE en sangre de cordón no parece tener relación con la aparición de asma posterior, los niveles altos de esta inmunoglobulina al final del primer año de la vida sí se asocia a sibilancias persistentes y asma posterior⁽¹⁰⁾.

En concordancia con la teoría higiénica del origen del asma, el Estudio de Tucson ha puesto de manifiesto algunos hechos que apoyan esta teoría. Por ejemplo, la asistencia a guardería durante los primeros años de la vida y tener hermanos mayores, aunque asociado a sibilancias en los primeros años, parece ser un factor de protección de asma entre los 6 y los 13 años⁽²³⁾.

La existencia de mascotas en la casa del niño tiene una influencia diferente, dependiendo del tipo de mascota. Por ejemplo, la existencia de al menos un perro es un factor asociado a una menor prevalencia de asma, aunque esta protección está relegada exclusivamente a aquellos niños cuyos

padres no tienen asma. La presencia de gatos no se relacionó con la existencia de sibilancias frecuentes. Por otro lado, ni la convivencia con perros ni con gatos tiene relación con la positividad de las pruebas cutáneas de alergia⁽²⁴⁾.

La lactancia materna parece ser un arma de doble filo en cuanto a la prevención del asma se refiere. Los resultados del estudio de Tucson pusieron de manifiesto que la lactancia materna se asocia a un menor nivel de IgE entre los niños cuyas madres tienen un nivel bajo de IgE; sin embargo, entre los niños de madres con niveles altos de esta inmunoglobulina, la lactancia materna se asoció a un mayor nivel de IgE⁽²⁵⁾. Congruentemente con este hallazgo, los niños de madres asmáticas tienen más riesgo de padecer asma si lactaron al pecho⁽²⁶⁾.

La diferente prevalencia de sibilancias y asma entre niños y niñas evoluciona con el tiempo y cambia: mientras que los varones tienden a tener asma más frecuentemente que las niñas en los primeros años, la diferencia entre sexos desaparece en la adolescencia. En este mismo contexto fue muy interesante descubrir que las niñas con sobrepeso (pero no los niños) a los 11 años tienen más riesgo de padecer sibilancias a esta edad y a los 16 años, pero no anteriormente⁽²⁷⁾.

ESTUDIOS INMUNO-ALERGOLÓGICOS

En el momento de poner en marcha el estudio de la Cohorte de Tucson, la IgE era un factor de enorme importancia en la génesis de la enfermedad asmática. Era, por tanto, una diana importante a tener en cuenta, y se pudo demostrar que los mecanismos reguladores de esta inmunoglobulina están ya presentes en el momento del nacimiento, por mucho que sus niveles son muy bajos en la sangre de cordón⁽²⁸⁾. Esta inmunoglobulina es un factor predictivo de la aparición de dermatitis atópica durante el primer año de vida: asimismo, la IgE tiene una relación inversa con las infecciones respiratorias inferiores en el primer año y directa en el tercer año de la vida⁽²⁹⁾.

La IgE en sangre de cordón no tiene relación con la aparición de asma, aunque sí es cierto que los niveles de esta inmunoglobulina aumentan en la primera infección respiratoria baja en aquellos niños que sufrirán sibilancias persistentes, a diferencia de aquellos en los que las sibilancias son transitorias⁽³⁰⁾, lo que sugiere que los niños en los que las sibilancias son resistentes están "programados" antes de la primera infección respiratoria baja. Un argumento adicional que apoya esta hipótesis es que la eosinopenia que habitualmente se socia durante las infecciones virales, no se

da entre los niños que acabarán teniendo sibilancias persistentes⁽³⁰⁾.

En el contexto de la hipótesis higiénica, que propugna una desviación del sistema inmunológico hacia el extremo Th2, la Cohorte de Tucson también ha ofrecido algunos hallazgos que apoyan la mencionada hipótesis. Por ejemplo, se puso de manifiesto que existe una relación directa entre los niveles de IgE y de interleuquina 4, una citoquina característica de los linfocitos Th2⁽³¹⁾; así como una relación inversa entre el interferón gamma (citoquina producida por linfocitos Th1) y la sensibilización posterior de acuerdo con el prick test⁽³²⁾.

Desde un punto de vista más clínico, el estudio de Tucson ha puesto de manifiesto la importancia de la sensibilización a la *Alternaria alternata* en un entorno tan hostil con los ácaros del polvo que éstos no cuentan desde el punto de vista alergológico. De hecho, la *Alternaria* parece jugar el mismo papel que los ácaros en relación al asma en el desierto de Arizona-Sonora⁽³³⁾. Por otro lado, aunque la sensibilización al polen de hierba timotea es bastante frecuente entre los participantes en el estudio, esta sensibilización no se relaciona con asma⁽³³⁾. De hecho, la sensibilización a *Alternaria* parece determinar un fenotipo específico de asma, diagnosticado precozmente y que se adentra, al menos, hasta la pubertad⁽³⁴⁾.

ESTUDIOS GENÉTICOS

Aunque la cohorte de Tucson no se diseñó para hacer estudios genéticos (la epidemiología genética estaba dando sus primeros pasos en 1980), el hecho de disponer de muestras de sangre de una considerable cantidad de familias permitió hacer algunos estudios y llegar a algunas conclusiones.

Las primera fueron derivadas de la aplicación de la epidemiología convencional a los antecedentes familiares, y así pudo verse que la historia de problemas respiratorios en los padres se relaciona con infecciones respiratorias inferiores en los hijos: cuando la historia en los padres se describe como asma o bronquiolitis, las enfermedad en los hijos (durante los tres primeros años de la vida) fue sibilante; mientras que cuando la enfermedad en los padres se describe como croup o bronquitis, las infecciones en los hijos no son sibilantes⁽³⁵⁾.

El primer estudio con epidemiología genética propiamente dicho se realizó usando como fenotipo los niveles de IgE total en suero, e indicó que para esta inmunoglobulina existía un modelo de herencia Mendeliana codominante de un gen autónomo⁽³⁶⁾. Este éxito inicial de ligar una heren-

cia clara a un fenotipo concreto no fue posible con otros fenotipos, tales como el diagnóstico de asma, el FEV1 y el nivel de eosinófilos circulantes, y aunque sí existían correlaciones con los padres y con los hermanos, se pudo rechazar la hipótesis de un locus simple bialélico⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Además de estos estudios de segregación, se han realizado en la Cohorte algunos estudios de ligamiento, por los que –entre otras cosas– se pudo ligar una mejor o peor respuesta a los broncodilatadores a un polimorfismo previamente descrito⁽⁴⁰⁾. Este polimorfismo se encuentra en el aminoácido 16 de la región codificante 5q31-32⁽⁴¹⁾.

Otros hallazgos genéticos incluyen la asociación del número de eosinófilos circulantes al marcador D5S658⁽⁴²⁾; así como la asociación de asma atópico con marcadores en la región 5q31-33; aunque al quitar la atopia, la asociación con asma desaparece⁽⁴³⁾.

Por último, también se pudo asociar la región del gen del CD14 a los niveles circulantes de CD14 y de niveles the IgE total en suero⁽⁴⁴⁾, y se varos polimorfismos nuevos relacionados con la interleuquina 13⁽⁴⁵⁾.

UNA MIRADA AL FUTURO

Los recién nacidos que entraron en la Cohorte de Tucson son ya adultos acercándose a los 30 años. De hecho el estudio de esta cohorte es el único que dispone de datos desde el nacimiento hasta la edad adulta. La buena participación de las familias a lo largo de estos 25 años permitirá, sin duda, seguir ahondando en la epidemiología y fisiopatología del asma. En concreto, algunas investigaciones que muy probablemente se podrán llevar a cabo con los datos del estudio son:

1. Repercusión de factores ambientales, pre y postnatales en la evolución del asma a lo largo de la vida.
2. Determinantes del declive de la función pulmonar a lo largo de los años
3. Papel de los genes en la persistencia del asma a lo largo de la vida
4. Factores que pueden ser importantes para la aparición de nuevos casos de asma en etapas posteriores a la pubertad y adolescencia
5. Relación de la enfermedad asmática con otras enfermedades inflamatorias crónicas o con enfermedades cardiovasculares, de habitual aparición a partir de la tercera o cuarta década de la vida

Sin duda, el estudio de la Cohorte de Tucson ha marcado –y seguirá marcando– un hito dentro del estudio del asma, no ya en los niños, sino también en los adultos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 661-675.
2. Ray CG, Holberg CJ, Minnich LL, Shehab ZM, Wright AL, Taussig LM. Acute lower respiratory illnesses during the first three years of life: potential roles for various etiologic agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 10-14.
3. Ray CG, Minnich LL, Holberg CJ, Shehab ZM, Wright AL, Barton LL et al. Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses: possible influence of other agents. The Group Health Medical Associates. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12: 15-19.
4. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. Group Health Medical Associates. *BMJ.* 1989; 299: 946-949.
5. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Ray CG, Taussig LM, Lebowitz MD. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1991; 133: 1135-1151.
6. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1992; 136: 1258-1268.
7. Aldous MB, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Evaporative cooling and other home factors and lower respiratory tract illness during the first year of life. Group Health Medical Associates. *Am J Epidemiol.* 1996; 143: 423-430.
8. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. Group Health Medical Associates. *Pediatrics.* 1993; 91: 885-892.
9. Wright AL, Holberg C, Martinez FD, Taussig LM. Relationship of parental smoking to wheezing and nonwheezing lower respiratory tract illnesses in infancy. Group Health Medical Associates. *J Pediatr.* 1991; 118: 207-214.
10. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995; 332: 133-138.
11. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. Group Health Medical Associates. *Thorax.* 1995; 50: 1067-1072.
12. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 652-660.
13. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg C, Taussig LM. Initial airway function is a risk factor for recurrent wheezing respiratory illnesses during the first three years of life. Group Health Medical Associates. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 312-316.
14. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Wright A, Taussig LM. Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 513-519.
15. Taussig LM, Landau LI, Godfrey S, Arad I. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol.* 1982; 53: 1220-1227.
16. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1112-1117.
17. Lombardi E, Morgan WJ, Wright AL, Stein RT, Holberg CJ, Martinez FD. Cold air challenge at age 6 and subsequent incidence of asthma. A longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1863-1869.
18. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax.* 1997; 52: 946-952.
19. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet.* 2008; 372: 1058-1064.
20. Castillo Laita JA, De Benito FJ, Escribano MA, Fernandez BM, Garcia dIR, Garde GJ et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. Update 2007. First Spanish Consensus for the Management of Asthma in Paediatrics. *Allergol Immunopatol (Madr).* 2008; 36: 31-52.
21. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999; 354: 541-545.
22. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1403-1406.
23. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med.* 2000; 343: 538-543.
24. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 509-515.
25. Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 589-594.
26. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax.* 2001; 56: 192-197.
27. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1344-1349.
28. Halonen M, Stern D, Lyle S, Wright A, Taussig L, Martinez FD. Relationship of total serum IgE levels in cord and 9-month sera of infants. *Clin Exp Allergy.* 1991; 21: 235-241.

29. Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright A, Ray CG, Martinez FD. The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illnesses and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 866-870.
30. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 915-920.
31. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Halonen M. Association of interleukin-2 and interferon-gamma production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96: 652-660.
32. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 564-570.
33. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1356-1361.
34. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 564-570.
35. Camilli AE, Holberg CJ, Wright AL, Taussig LM. Parental childhood respiratory illness and respiratory illness in their infants. *Group Health Medical Associates. Pediatr Pulmonol.* 1993; 16: 275-280.
36. Martinez FD, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM. Evidence for Mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic white families. *Am J Hum Genet.* 1994; 55: 555-565.
37. Holberg CJ, Elston RC, Halonen M, Wright AL, Taussig LM, Morgan WJ et al. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in Hispanic and non-Hispanic white families. A recessive component? *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 144-150.
38. Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Differences in familial segregation of FEV1 between asthmatic and nonasthmatic families. Role of a maternal component. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 162-169.
39. Holberg CJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Familial aggregation and segregation analysis of eosinophil levels. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1604-1610.
40. Liggett SB. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: S156-S162.
41. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest.* 1997; 100: 3184-3188.
42. Martinez FD, Solomon S, Holberg CJ, Graves PE, Baldini M, Erickson RP. Linkage of circulating eosinophils to markers on chromosome 5q. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 1739-1744.
43. Holberg CJ, Halonen M, Solomon S, Graves PE, Baldini M, Erickson RP et al. Factor analysis of asthma and atopy traits shows 2 major components, one of which is linked to markers on chromosome 5q. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 772-780.
44. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999; 20: 976-983.
45. Graves PE, Kabesch M, Halonen M, Holberg CJ, Baldini M, Fritzsche C et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 506-513.

Original

La familia: el nuevo miembro del equipo médico

JAVIER A. GONZÁLEZ DEL REY

Profesor de Pediatría. Director Asociado, Urgencias Pediátricas. Director, Programas de Residencia de Pediatría. Cincinnati Children's Hospital Medical Center

Las "tradiciones en medicina" ya sean positivas o negativas, siempre han estado muy presentes en los procesos de cambio o mejora del cuidado del paciente. A diferencia de otras profesiones, todo nuestro esfuerzo está dirigido al usuario –pacientes y sus familias–, sin embargo, ellos tienen poca influencia en el proceso, en las decisiones de manejo y en el diseño del sistema. Para entender el concepto, tendríamos que colocarnos, con toda nuestra experiencia médica, en el lugar del paciente: "Si uno de mis hijos es ingresado en mi hospital con un problema serio, dejaría que el sistema funcionara de la manera como está diseñado o trataría de manipularlo para obtener los resultados que deseo para mi hijo". En pocas palabras, ¿Estaría conforme con el médico de guardia, con el especialista, con los residentes, con el quirófano, con las enfermeras, con las salas, sin esperar ningún trato especial?. Si la respuesta honesta es "sí", entonces somos afortunados ya que tenemos un sistema perfecto que trabaja con la mayor eficiencia y seguridad. Si su respuesta es "no", entonces, como en la mayoría de las instituciones y sistemas de salud a nivel global, debemos aceptar el reto y cambiar el proceso. Aquí es donde radica el problema, en el cambio, donde se hace difícil actuar debido a "nuestras tradiciones". Somos quizás los únicos profesionales, que a pesar de sólo tener entrenamiento en medicina, tomamos decisiones y diseñamos procesos en economía, servicio al cliente, administración, enseñanza, y en cualquier otra área de interés, ya que, "siempre lo hemos hecho de esta manera". Es como si nos encontrásemos en un avión, en el que el piloto, es médico, es especialista, le encantan los aviones, pero ¡nunca ha tenido formación/ licencia de piloto!

Existen muchas teorías de cambio, desde la famosa "línea de producción Toyota" hasta las teorías complejas económicas de Edwards Deming. Al final, todas tienen dos elementos comunes: 1) el cambio se produce en la línea de producción y

no desde las oficinas de administración, y 2) todo cambio genera reacción. ¿Entonces, de donde viene esto de la "familia como miembro del equipo"? La respuesta es sencilla, pero difícil de aceptar: la familia y el paciente son nuestra línea de producción. Ellos son los que reciben y tienen que moverse dentro de nuestra estructura compleja para recibir las atenciones. ¿Entonces por qué los hemos dejado fuera del diseño? Un ejemplo sencillo podría aclarar el concepto de "familia-paciente como línea de producción" y la "tradicción médica como cambio desde la oficina de administración". Supongamos que un niño es ingresado en el hospital por un proceso convulsivo, se hacen las pruebas necesarias y se decide ordenar antiepilépticos. Por lo general, el médico ordena, la enfermera administra y el niño la recibe. Es como los hemos hecho durante muchos años. A la hora de dar de alta al pequeño, se les dan las recetas a los padres y, en 3-5 minutos, se trata de explicar lo que hay que hacer y para casa. No suena extraño ya que "es nuestra tradición", nuestro proceso. Sin embargo, los padres, quizás tengan una versión un poco distinta: "llevamos dos días en el hospital, he dado medicamentos al niño, y al final en 3-5 minutos tenemos que aprender todo antes de marchar. ¿Por qué la enfermera no nos dejó calcular los medicamentos, dárselo al niño, para ver si lo hacíamos bien y si teníamos preguntas? Dentro del hospital todo se hace de una manera, sin embargo tan pronto como firmamos el alta, tenemos que adaptarnos a otra realidad". Como podemos ver, son puntos de vista distintos con un mismo fin, el que el niño reciba la medicina, ¿por qué entonces no consideramos la segunda opción? Es interesante mencionar, que en las instituciones en donde los padres administran las medicaciones bajo la tutela de las enfermeras, se ha demostrado más seguridad y un proceso de descarga más fluido ya que cualquier problema ha sido discutido antes de que se presentara al momento de dar de alta.

Las familias deben ser vistas como elemento primordial en el diseño del sistema de salud, desde la educación de los MIR hasta como conducimos los pases de visita. Deben ser invitados a la mesa de diseño como elementos activos del proceso. Ahora bien, también deben ser educadas para que entiendan nuestras limitaciones y prioridades. Una vez incorporados en el proceso, los beneficios son ilimitados. Existe ya un número extenso de publicaciones médicas en las que se ha demostrado mejoría en la enseñanza, en la seguridad del paciente, en el manejo de pacientes y en la efectividad hospitalaria, simplemente con la incorporación de padres o pacientes como consultores. En nuestra institución por ejemplo, existe un departamento de “familiares” encargados de participar en la enseñanza del MIR, en el proceso de consultas, en el diseño arquitectónico del hospital, y sobre todo en la dirección y supervisión del liderazgo administrativo. Para ser más concretos, dejadme citar algunos ejemplos de procesos diseñados con ayuda y colaboración de padres en nuestro hospital:

1. Nuestros pases de visita clínica diarios se hacen en la habitación del paciente con los MIR, los adjuntos, las enfermeras, los padres y el paciente. Una discusión abierta del plan de manejo con el objetivo de que el final de la visita, todas las preguntas hayan sido aclaradas al salir de la habitación. Este proceso, con modificaciones específicas para cada equipo, se hace en todos nuestros pacientes generales, de subespecialidades, médicos, quirúrgicos o de cuidado intensivo o neonatal. Los beneficios reportados han sido varios, pero los más importantes incluyen aumento en eficiencia, seguridad, satisfacción y mejor enseñanza tanto de los pacientes y familiares como el resto del equipo médico.
2. En la orientación inicial del MIR, existen discusiones dirigidas por familias y pacientes acerca de la experiencia que ellos –los MIR– van a recibir, de cómo ellos son parte esencial del cuidado de sus hijos y de lo que ellos esperan de una relación profesional de mutuo respeto.
3. En nuestra urgencia, la regla es que los familiares estén presentes en todos los procedimientos y en todo momento del manejo del paciente. La excepción, es que algunos familiares decidan no estar presente como preferencia personal. Los beneficios de este diseño, también han sido publicados, y entre ellos se pueden destacar la reducción de la ansiedad familiar, la mayor participación de los padres en las decisiones y la reducción de la estancia hospitalaria, las re-hospitalizaciones y el uso del servicio de urgencias.

Existen y hemos tenido que eliminar muchos mitos asociados con este proceso: “se necesitan mas recursos”, “se incrementa las necesidades del equipo”, “el incremento de la ansiedad en los procedimientos invasivos como la RCP”, “una experiencia traumática, tanto para la familia como para el

equipo”. También existe preocupación de que la presencia de las familias en los procedimientos pueda facilitar que escuchen comentarios que les ofendan e incluso que incrementen el número de acciones legales. Todos estos extremos han sido rebatidos por trabajos de investigación que demuestran las preferencias de la familia por estar presentes en los procedimientos, incluida la RCP, la disminución de la ansiedad y mejora del duelo en los casos de fallecimiento y la disminución de las demandas judiciales.

Al final, como todo en la vida, podríamos tomar dos direcciones, el buscar todas las excusas del mundo, y mantenernos en nuestro sistema habitual que es lo más fácil, o simplemente detenernos un minuto a “escuchar” a nuestros pacientes. Quizás todo lo que piden o sugieren no lo podemos hacer, ahora bien, yo les prometo, que el día que tomen una sola sugerencia y la ponga en práctica, los resultados va a ser tan positivos que, como un virus, nos seguirán estimulando a escuchar, a aceptar, a cambiar, y finalmente a mejorar el proceso de una manera tal que beneficiará a nuestros familiares y pacientes, y porque no, a nosotros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Institute for Family.Centered Care. Disponible en: www.family-centeredcare.org
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Pediatric Emergency Medicine. Patient and family-centered care and the role of the emergency physician providing care to a child in the emergency department. *Pediatrics*. 2006; 118 (5): 2242-2244.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Pediatric Emergency Medicine. Patient safety in the pediatric emergency care setting. *Pediatrics*. 2007; 120 (6): 1367- 1375.
4. Farah MM, Thomas CA, Shaw KN. Children’s Hospital of Philadelphia. Evidence-based guidelines for family presence in the resuscitation room: a step by step approach. *Pediatr Emerg Care*. 2007; 23 (8): 587-591.
5. Beckman AW, Sloan BK, Moore GP et al. Should parents be present during emergency department procedures on children and who should make that decision? A survey of emergency physician and nurse attitudes. *Acad Emerg Med*. 2002; 9(2): 154-158.
6. Sacchetti AD, Guzzetta CE, Harris RH. Family presence during resuscitation attempts and invasive procedures: is there a science behind the emotion? *Clin Pediatr Emerg Med*. 2003; 4(4): 292-296.
7. Foster HP, Schwartz J, DeRenzo E. reducing legal risk by practicing patient-centered medicine. *Arch Intern Med*. 2002; 162 (11): 1217-1219.
8. O’Malley PJ, Brown K, Krug SE and Committee on Pediatric Emergency Medicine. Patient –and family– centered care of children in the emergency department. *Pediatrics*. 2008; 122(2): e511-e521.
9. Muething SE, Kotagal UR, Schoettker PJ, Gonzalez del Rey JA, DeWitt TG. Family-centered bedside rounds: a new approach to patient care and teaching Experience. *Pediatrics*. 2007; 119(4): 829-32.

Original

Evolución de la actitud frente al recién nacido prematuro

TERESA DEL MORAL, EDUARDO BANCALARI

Department of Pediatrics. University of Miami Miller School of Medicine.

“El tiempo destruye rápidamente los trabajos científicos. Lo que no vale desaparece, lo que podemos decir, lo que podemos escribir. Por el contrario, lo que es bueno permanece y la verdad triunfa” (Pierre Budin)

Toda actividad humana deriva del trabajo que han aportado generaciones anteriores.

Igualmente la neonatología, aun siendo una de las especialidades más nuevas dentro de la medicina, no está exenta de un pasado.

Con frecuencia muchas de las cosas que consideramos nuevas tienen un pasado remoto. Aunque la perinatología se considera un área recientemente desarrollada dentro de la medicina, la visión de integrar el cuidado del niño y la madre existió ya en el pasado. Se podría decir que el primer perinatólogo que se reconoce en la historia fue el griego Soranus. Soranus nació en Efeso y practicó medicina en Roma entre el siglo primero y segundo DC, durante el reinado de Adriano y Trajano. Como médico se dedicó entre otras cosas al cuidado de la madre y el niño. En su tratado *“Ginecología”* hay un capítulo dedicado al cuidado de la madre y el niño durante el parto, en el que enfatiza la importancia de reconfortar a la madre física y psicológicamente. También menciona que algunos niños que nacen a los 7 meses de embarazo sobreviven. Esta es la única referencia que hace a la prematuridad. Sus recomendaciones de cómo limpiar y reanimar al recién nacido fueron revolucionarias en su tiempo y son la práctica de rutina en la actualidad. El capítulo continúa con una larga discusión sobre los problemas del recién nacido incluyendo alimentación, lactancia materna crecimiento y desarrollo.

Durante los siglos siguientes y hasta el siglo XIX son escasos los legados y observaciones dedicadas a la salud de

los niños. Se documentan algunos tratados relacionados con el nacimiento como *“De Morbis Puerorum”*, o, *“A Treatise of The Diseases of Children”* (Robert Pemell, 1653, London) o *“Traité de l’Ictère ou Jaunisse des Enfants de Naissance”* (Thimotée Baumes, 1785, Paris).

En el siglo XIX, en un tiempo en que la medicina era fundamentalmente descriptiva, es cuando aparecen las primeras referencias a patologías neonatales como la hidrocefalia o el síndrome de Prune Belly y otras malformaciones. También en estos años aparecen en la literatura algunas avances tecnológicos como la primera descripción de la intubación de tráquea de niños y por primera vez la alimentación por caída libre y sonda. Sin embargo durante esta época y a pesar de que los recién nacidos empezaban a despertar el interés de los científicos, la opinión pública no era muy favorable a los desarrollos en este área de la medicina y especialmente en lo referente a los bebés prematuros a quienes William Blackstone considera en su libro *“Commentaries on the Laws of England”* monstruos mitad humanos y mitad bestias, sin derechos a heredar de sus padres.

Es durante el siglo XX en el que la neonatología ha sido uno de los campos de la medicina que más rápidamente ha progresado. Son muchos los avances tanto diagnósticos y terapéuticos como en el desarrollo de tecnología que han ayudado a un aumento importante de la sobrevivencia y a la disminución de la edad gestacional que se considera límite de la viabilidad.

Aunque sería justo mencionar todos y cada uno de los eslabones en la cadena de descubrimientos responsables de los logros de la neonatología nos vamos a referir fundamentalmente a aquellos hechos que de alguna forma han cambiado nuestra mentalidad es decir la actitud y la forma de pensar en referencia a los recién nacidos prematuros.

DESARROLLO DE LA INCUBADORA

El mérito en la iniciación de la incubadora moderna se debe a Francia, en la persona de Pierre-Constant Budin, un alumno del Profesor Tarnier en París a finales del siglo XIX. Los dos habían especulado sobre la asociación de la temperatura y la sobrevida de los recién nacidos menores de 2000 gr. Los bebés se morían con más frecuencia si la temperatura rectal era de menos de 32°C, y morían mucho menos si la temperatura era de más de 36°C. El Dr. Tarnier, después de visitar un amigo que tenía unos aparatos para incubar y criar pollos, sugirió que algo similar podía favorecer a los recién nacidos especialmente a los nacidos prematuros. Años después Budin diseñó una incubadora que calentaba el aire. Jean Louis Denuce hace la primera descripción de una incubadora en el Journal de Medicine de Bourdeaux y en 1880 se patenta la primera incubadora cerrada en París. "*Berceau incubateur pour les enfants nés avant terme*" (*Journal de Médecine de Bourdeaux, December, 1857*).

Durante aquellos años apareció en el laboratorio de Budin Martin Couney, que había estudiado medicina en Alemania y no pudiendo practicar en Francia se convirtió en su asistente. En aquellos tiempos en el mundo de la ciencia nada tenía importancia si no estaba avalado por Alemania. El Profesor Budin vio en la Exposición de Berlín de 1886 una oportunidad para dar publicidad a la sobrevivencia de los prematuros en incubadoras y envió a Couney a demostrar sus logros. Couney estableció un pabellón con seis incubadoras y Virchow el jefe del Hospital de la Caridad de Berlín le prestó 6 prematuros. El título que eligió para la exposición fue "Kinderbrutanstalt" que significa "incubadora de niños". La exhibición de los prematuros tuvo más éxito que otras exhibiciones de la exposición. También fue un éxito desde el punto de vista científico porque los prematuros sobrevivieron durante todo el tiempo de la exposición. Después de esta exposición fue invitado a la "Victorian Exposition" en Earl's Court, London, in 1897. Y también allí tuvo éxito pero esta vez no le prestaron prematuros británicos y hubo que transportar prematuros franceses a través del canal de Calais. Esto lo consiguió poniendo a los prematuros en cestas y utilizando un sistema de calentamiento de almohadas puestas sobre botellas de agua caliente. Después de esto una exposición siguió a la otra, la Exposición de Omaha Trans-Mississippi, la Exposición de París de 1900, La feria de Buffalo de 1901 y muchas más. En 1922, Courney conoció a Julius H. Hess, y de esta forma se abrió una estación de prematuros en el Michael Reese Hospital in Chicago. Se estima que para cuando murió en 1952 se habían criado alrededor de 8000 prematuros en incubadoras durante el

curso de sus exposiciones, de los cuales habían sobrevivido alrededor de 6500.

La opinión médica respecto a estas exhibiciones no era siempre favorable. La revista "*The Lancet*" en su columna editorial del 29 de Mayo 29 1897, discutía el cuidado de los recién nacidos en estas incubadoras y su posible relación con los índices de mortalidad. A pesar de su reputación como exhibidor Couney había demostrado mejor que nadie y en gran escala que proveer un control adecuado de la temperatura ambiental a estos recién nacidos prematuros cambiaba su pronóstico y aumentaba su sobrevida. El artículo "*The Problem of the Premature Infant*" de Dr. Ballantyne publicado en "*The British Medical Journal*" en Mayo de 1902, comenta: "es evidente que existe la necesidad de conservar las vidas de los recién nacidos incluso si han nacido prematuros, el problema de la prematuridad es una urgencia"

De esta manera la forma de pensar sobre los recién prematuros había cambiado y la posibilidad de que estos niños sobrevivieran se empezó a vivir como realidad.

NACIMIENTO DE LA ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

La neonatología moderna nace con Jullius Hess en Chicago quien tuvo el mérito de inaugurar la primera unidad dedicada al cuidado del recién nacido prematuro en el Hospital Michael Reese en Chicago. En 1922 publica su primer libro titulado "*Premature and congenital diseased infants*" que sienta las bases de los cuidados neonatales. En 1933 se funda la Academia Americana de Pediatría que define el niño prematuro como el nacido con menos de 2.500 gramos.

En 1952 la Doctora Virginia Apgar anesthesióloga describe el puntaje de Apgar para la evaluación del recién nacido en la sala de partos. El puntaje fue presentado en un congreso científico en 1952 y publicado en 1953. "*A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant*" (Virginia Apgar) Inicialmente lo diseñó para que se hiciera al minuto de vida y evaluar la necesidad de reanimación más tarde se empezó a hacer a los 5 y 10 minutos para evaluar la respuesta del recién nacido a la reanimación. A pesar de la resistencia inicial el puntaje fue aceptado y actualmente se usa en todo el mundo.

Este aporte fue clave para el nacimiento de la especialidad de neonatología que queda reconocida en 1960. En ese mismo año de 1960 Alexander Shaeffer usa por primera vez el término neonatología en su libro de texto "*Enfermedades del Recién Nacido*".

La creación de la especialidad de neonatología significó el reconocimiento de que los recién nacidos podían ser tratados y que requieren una atención especial que los diferencia de los niños de otras edades.

IDENTIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD DE OXÍGENO

Desafortunadamente en la historia de la neonatología han aparecido también algunas terapias con resultados iniciales muy esperanzadores y que posteriormente no han confirmado las expectativas o mostrado efectos adversos a medio o largo plazo que superaban los beneficios iniciales.

La primera llamada de atención sobre la fibroplasia retrolental surgió de la descripción de 5 casos y la especulación de cual podría ser el origen de la ceguera en esos niños. El Dr. Terry describió "en vista del hallazgo de que los 5 casos han ocurrido en niños prematuros podemos pensar que esta complicación se debe de esperar en cierto número de prematuros y hay algún factor presente en los prematuros muy pequeños que produce esta condición.". Posteriormente en los años 40 quedó asentado que la enfermedad no era congénita, sino que tenía que ser post natal. Los Dres Owens, que eran oftalmólogos, describieron que la enfermedad se desarrollaba a los 2 ó 3 meses de vida. Poco a poco se fue haciendo evidente que se trataba de una epidemia y el 14 de Julio de 1951, "The Medical Journal of Australia" publicó un artículo de Kate Campbell de Melbourne, en el que decía "he oído de algunos colegas la sugerencia de que el oxígeno podría ser la causa de la displasia retrolental. Esta idea ha surgido de la comparación entre el tratamiento de los prematuros en América donde a fibroplasia retrolental es un problema frecuente y el uso de oxígeno es muy liberal y el tratamiento de los prematuros en Inglaterra donde el oxígeno se usa esporádicamente y la incidencia de fibroplasia retrolental es poco frecuente". Después de esto se abrió un debate que dio lugar al primer ensayo controlado aleatorio. Los autores concluyeron su reporte diciendo que "los datos del presente estudio y otros casos anecdóticos sugieren que oxígeno a altas concentraciones es un factor en la patogénesis de la fibroplasia retrolental".

En palabras del Dr. Silverman, "no se debe de culpar a la profesión médica por no haber previsto los efectos patológicos que tiene el exponer a oxígeno los vasos inmaduros de la retina. Creo que más se deben de criticar por no esperar lo inesperado, sabiendo cuan limitado es el conocimiento mas allá del objetivo de interés inmediato, en este caso el patrón de distress respiratorio. Los riesgos de tener una visión limitada de las cosas no son solo de de esta área de la medicina, pero lo que hemos aprendido tiene una rele-

vancia particular porque los riesgos son más grandes en el caso del feto y recién nacido. Hablando de forma figurada estos pacientes desconocidos que sufren fibroplasia retrolental nos han dado un aviso del peligro de los riesgos de la medicina. El recién nacido inmaduro es una clase única de ser humano con una vulnerabilidad especial a cambios pequeños en su ambiente químico y físico.

Desde entonces se mira el pronóstico de los prematuros pequeños que se tratan en las unidades de cuidados intensivos con mucha más aprensión. De esta forma se hizo relevante el pronóstico a largo plazo de los niños prematuros que sobrevivían. Ya no solo era importante que los prematuros sobrevivieran, sino que además adquirió importancia el saber que una caída en mortalidad se pudiera conseguir sin pagar un precio alto en términos de complicaciones.

INTRODUCCIÓN DEL SURFACTANTE EXÓGENO

Durante el principio del siglo XX la causa de mortalidad más importante estaba asociada al la enfermedad de membrana hialina por déficit de surfactante. El tratamiento consistía en apoyo respiratorio con CPAP o ventilación mecánica. Las técnicas de ventilación mecánica avanzaron rápidamente desarrollándose equipos cada vez más sofisticados para el apoyo respiratorio de estos recién nacidos.

Fueron los estudios de Avery and Mead los que establecieron claramente la falta de surfactante en los pulmones de de los niños que morían de enfermedad de membrana hialina. De hecho en años anteriores Peter Gruenwald, con una gran visión, había sugerido que una tensión superficial alta podía ser la causa de las atelectasias. Estos estudios junto con las contribuciones de Clements en el entendimiento de la fisiología y bioquímica del surfactante sentaron la base para mejorar el tratamiento del distress respiratorio y la posibilidad de prevenirlo. Fujiwara instiló por primera vez un surfactante líquido en la tráquea de recién nacidos con enfermedad de la membrana hialina. Esta terapia de remplazo fue un avance significativo en el tratamiento de los recién nacidos con síndrome de distress respiratorio evitando en gran medida la ventilación mecánica y sus complicaciones.

La introducción del surfactante exógeno como tratamiento de la enfermedad de membrana hialina ha dado lugar a un incremento notable de la sobrevivida de los recién nacidos prematuros. A raíz de este aumento de la sobrevivida se plantea un nuevo reto en relación a la calidad de vida de los sobrevivientes, lo cual ha despertado el interés en el desarrollo neurológico y la nutrición y crecimiento de los recién nacidos prematuros.

La neonatología moderna caracterizada por una alta tasa de sobrevivencia ha cambiado sus objetivos. Actualmente los desafíos en los avances de la neonatología están enfocados a optimizar el potencial neurológico y de desarrollo de los recién nacidos prematuros para mejorar su calidad de vida.

CONCEPTO DE CUIDADOS NEONATALES CENTRADOS EN LA FAMILIA

El cambio más reciente en la aproximación al cuidado del recién nacido es la introducción del concepto de que el recién nacido está integrado en una familia y el reconocimiento de que la familia desempeña un papel esencial en el cuidado de estos niños. El primer artículo y probablemente todavía el único que se ha publicado en la revista "Pediatrics" cuyo autor es la madre de un bebé prematuro (Helen Harrison), se publicó en 1993. Este artículo "*Los principios del cuidado centrado en la familia*" es el resultado de un trabajo de colaboración entre padres, médicos, enfermeras, trabajadoras sociales, abogados y éticistas. A partir de este concepto en las unidades de cuidados intensivos neonatales se ha cambiado de actitud y se integra a la familia y especialmente a la madre en el cuidado del bebé. No solo se han abierto las unidades a que los padres puedan estar con el bebé a cualquier hora, sino que las nuevas unidades de cuidados intensivos neonatales se construyen para que las familias también tengan su espacio mientras que el recién nacido prematuro necesite estar en el hospital. Con esta visión del cuidado neonatal la filosofía de los cuidados para el desarrollo, evitando los estímulos negativos y potenciando los estímulos positivos durante la estancia en la unidad está ampliamente extendida. Métodos como el de "madre canguro" se implementan cada vez más en un intento de restablecer y facilitar la relación madre-hijo que está tan alterada en la situación de los recién nacidos prematuros. Han nacido organizaciones como el "Instituto para los cuidados centrados en la familia" o el program "Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program" (NIDCAP) que lideran la promoción de estos principios. Se ha pasado de las políticas de aislamiento del recién nacido a la integración del niño en su ambiente, que procuramos sea lo más favorable posible.

En definitiva a través de estos hechos podemos apreciar cómo ha cambiado la actitud frente a los recién nacidos. Vemos como la forma de pensar sobre estos niños ha evolucionado desde los tiempos en los que no se les concedía el derecho a la vida hasta la neonatología moderna en el que el recién nacido se concibe integrado en su familia y se busca maximizar su potencial de desarrollo.

Después de referirnos al pasado, podemos mirar a un futuro de la perinatología que está lleno de posibilidades. En el terreno de la investigación existe un gran énfasis en campo de la neurología y nutrición neonatal. El desarrollo tecnológico es cada día más sofisticado especialmente en el campo de las terapias respiratorias. Actualmente los tratamientos aplicados están basados en la evidencia y se reconoce la importancia de los objetivos a largo plazo. Hay grandes avances de la cirugía intrauterina que provee terapias anticipatorias que minimizan las secuelas en los recién nacidos con malformaciones congénitas. El futuro de la neonatología es prometedor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearson HA, Anunziato D, Baker JP, Gartner LM, Howell DA, Strain JE, Bolda Marshall S; Historical Archives Advisory Committee. Committee report: American Pediatrics: milestones at the millennium. *Pediatrics*. 2001; 107(6): 1482-91.
2. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current Researches in Anesthesia and Analgesia* 1953; 260.
3. Avery M. Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: The story of discovery. *Am J Respiratory and Critical Care*. 2000; 161: 1074-5.
4. Balckstone W. *Commentaries on the Laws of England*. Oxford, England: Clarendon Press; 1765-1769.
5. Ballantyne JW. The problem of the premature infant. *The British Medical Journal* 1902; 1 :1196-1200.
6. Baumes T. *Traité de l'ictère ou jaunisse des enfans de naissance*. Paris; 1785.
7. Budin P. *The Nursling*. Traducción autorizada de Maloney W. London: The Caxton Publishing Company; 1907.
8. Budin P. *Les consultations de nourrissons*. *Annales de Médecine et Chirurgie Infantiles* 1905; 618-45.
9. Denucé J. *Berceau incubateur pour les enfans nés avant terme*. *Journal de Médecine de Bordeaux*. 1857; December: 723-724.
10. Fujiwara TJ, Adams F. Surfactant for hyaline membrane disease. *Pediatrics*. 1980; 66(5): 795-798.
11. Harrison H. The principles for family-centered neonatal care. *Pediatrics* 1993; 92: 643-650.
12. Hess J. *Premature and congenitally diseased infants*. Philadelphia and New York: Lea & Febiger; 1922.
13. Martinez JL. Historia de la Neonatología y los desafíos del siglo XXI. *Rev Med Clin Condes*. 2008; 19(3): 152-157.
14. Pemell R. *De Morbis Puerorum o A Treatise of the diseases of children*. London; 1653.
15. The Victorian era exhibition at Earl's Court. *Lancet*. 1897; 2: 161-2.
16. The use of incubators for infants. *The Lancet*. 1897; 1490-1491.
17. Raju TNK. Historical review and recent advances in neonatal and perinatal medicine. En: Smith GF, Vidyasagar D, eds. *Chicago: Mead Johnson Nutritional Division*; 1980.

Original

Obesidad, dieta y asma infantil

JOSÉ A. CASTRO-RODRÍGUEZ

Neumólogo Pediatra, Profesor Asistente, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Durante las últimas décadas, las prevalencias de obesidad⁽¹⁾ y asma⁽²⁾ a nivel mundial han aumentado. Al comparar la fase III (2002-03) y la fase I (1994-95) del estudio internacional ISAAC, se aprecia que la prevalencia de asma se incrementó en alrededor de 1 error estándar en el 59% (para niños 6-7 años) y en el 77% (para los de 13-14 años) de los centros en todo el mundo⁽²⁾. LA OMS señala que la obesidad y el asma están entre las enfermedades crónicas prioritarias a nivel de salud pública en el mundo⁽³⁾. Este incremento paralelo de estas dos enfermedades ha dado origen a que se postule que ambas entidades podrían estar de algún modo relacionadas.

Camargo et al.⁽⁴⁾ realizaron uno de los primeros estudios longitudinales en adultos y demostraron que aquellas mujeres que ganaban peso después de los 18 años tenían un mayor riesgo de desarrollar asma (incidencia) en los próximos cuatro años, independiente de la ingesta calórica o la actividad física. Castro-Rodríguez et al.⁽⁵⁾ en el primer estudio longitudinal en población pediátrica (cohorte de Tucson) demostraron que las niñas, pero no los niños, que se volvían obesas entre los 6 y los 11 años de edad tenían 7 veces más riesgo de desarrollar asma (incidencia) que aquellas que se mantuvieron eutróficas, independiente de la actividad física y la alergia; además éstas niñas obesas presentaron una mayor respuesta broncodilatadora (FEV1) y mayor variabilidad del PEF que las eutróficas; lo cual hace postular que podría haber una anormalidad en la regulación del tono bronquial en las mujeres (*"el cuarto fenotipo de asma infantil"*).

En los últimos años, varios estudios epidemiológicos, tanto en adultos como en niños, han confirmado la existencia de esta conexión entre la obesidad y la incidencia/preva-

lencia del asma, principalmente en el género femenino y generalmente independiente de la dieta o actividad física o condición alérgica. Esta influencia de la obesidad se da principalmente con el asma pero no con otras enfermedades alérgicas⁽⁶⁾. También existen reportes y ensayos clínicos que demuestran que la pérdida de peso (ya sea por dieta ó por cirugía de by-pass gástrico) mejoran los síntomas del asma en adultos^(7,8).

Este escenario donde la obesidad precede y predice el desarrollo del asma (efecto de temporalidad) y no al revés, donde hay un efecto de dosis-respuesta (a mayor severidad de obesidad mayor riesgo de asma) y donde además hay una correlación entre obesidad y fenotipos intermedios de asma (cuarto fenotipo: obesas con menarquia temprana), hace postular que la relación obesidad-asma podría ser de tipo causal.

Sin embargo, la explicación para ésta relación es compleja y aún no muy precisa. Y al menos 5 posibles mecanismos biológicos se han postulado:

EFFECTOS DIRECTOS SOBRE LA MECÁNICA RESPIRATORIA FUNCIONAL

La obesidad produce una disminución del volumen corriente y de la capacidad residual funcional, estos cambios tienen como consecuencia una reducción en el estiramiento del músculo liso (*"hipótesis del latching"*) y de esta forma la habilidad para responder al stress fisiológico, como al ejercicio, es obstaculizada por volúmenes corrientes pequeños, lo que altera la contracción del músculo liso y empeora la función pulmonar. En los obesos los ciclos excitación/con-

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
 Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

tracción del músculo liso son más cortos, esto asociado a una menor capacidad funcional resulta en una conversión de los ciclos rápidos de actina-miosina hacia ciclos más lentos⁽⁹⁾. Sin embargo, la exacta relación de dosis-efecto entre la cantidad y/o distribución de la grasa corporal y los cambios en la mecánica respiratoria aún son desconocidos.

Otro efecto que la obesidad produciría en la mecánica respiratoria es un aumento de la prevalencia de reflujo gastroesofágico, principalmente en población adulta. La obesidad está asociada a una relajación del esfínter gastroesofágico, lo que causaría un reflujo del ácido del esófago a la tráquea/vía aérea. El contacto directo del ácido gástrico con la vía aérea origina broncoconstricción debido a la microaspiración o al reflejo vagal⁽¹⁰⁾.

CAMBIOS EN LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA E INFLAMATORIA

La obesidad es un estado "pro inflamatorio"⁽¹¹⁾. Existe una asociación entre obesidad y marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas (IL) como la IL-6, IL-1 β y la proteína C-reactiva. Además, se ha demostrado que la IL-6 y el TNF se expresan en los adipositos y se correlacionan directamente con la grasa corporal total. Por otra parte, el TNF también está aumentado en el asma y esta relacionado con la producción de las IL-4 e IL-5 (del tipo Th2) por el epitelio bronquial y de las IL-6 e IL-1 β , por lo que se postula que la vía inflamatoria del TNF sería la vía común tanto para la obesidad como para el asma.

La leptina, una proteína del gene *Lep*, es una hormona producida por los adipositos y que actúa sobre el hipotálamo como un indicador de saciedad e incrementando el metabolismo basal. La concentración circulante de leptina se ha correlacionado positivamente con la grasa corporal⁽¹²⁾. La leptina también cumple una importante función en la estimulación de la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como IL-6 y el TNF- α por el adiposito; y promueve también la respuesta inmune del tipo Th1 con una mayor secreción de proteínas tipo IFN- γ ⁽¹³⁾. También se han descrito que existe una correlación entre niveles elevados de leptina y de IFN- γ ; y que la leptina incrementa la expresión y secreción de IFN- γ por las células periféricas mononucleares. Por otra parte, se ha demostrado que la malnutrición asociada a hipoleptinemia existe una menor respuesta del tipo Th1⁽¹⁴⁾.

En estudios experimentales con ratones con déficit de leptina se observó hipoplasia pulmonar, lo que sugiere una existiría una relación entre la baja concentración de leptina y un menor desarrollo pulmonar⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en

humanos los altos niveles de leptina circulante se asociaron con un déficit de la función pulmonar⁽¹⁶⁾. Mai y cols.⁽¹⁷⁾ reportaron que los niños asmáticos con sobrepeso tuvieron casi dos veces más concentración de leptina sérica que los eutróficos, aunque esta diferencia no fue significativa –probablemente debido al tamaño de la muestra– estos resultados nos sugieren del potencial rol de la leptina. Estos hallazgos tienen que ser confirmados por otros estudios.

Finalmente, hay otras hormonas relacionadas con la obesidad que necesitan estudiarse en el asma (ej. insulina y su factor de liberación, la adiponectina, resistina y los neuropéptidos).

ACTIVACIÓN DE GENES COMUNES

Dado el pleomorfismo de los genes, es biológicamente posible plantear que ciertos genes que están relacionados con una determinada enfermedad pudiesen también estarlo con otra. Así, se han identificado regiones específicas del genoma humano que están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad, como por ejemplo los cromosomas 5q, 6, 11q13 y 12q⁽¹⁸⁾.

El cromosoma 5q, contiene los genes *ADRB2* y *NR3C1*. El gen *ADRB2*, que codifica para el receptor β -2 adrenérgico, tiene influencia en la actividad del sistema nervioso simpático y es importante para el control del tono de la vía área pero también para el metabolismo basal. El gen *NR3C1*, que codifica para el receptor de glucocorticoides, está involucrado en la modulación inflamatoria tanto en el asma como en la obesidad. El cromosoma 6, contiene los genes del HLA y del TNF, que como señalamos anteriormente, ejercen influencias en la respuesta inmune e inflamatoria en el asma y en la obesidad. El cromosoma 11q13, contiene los genes para las proteínas *UCP2-UCP3* y para el receptor de IgE de baja afinidad. Las proteínas *UCP2-UCP3* influyen en el metabolismo basal, pero no en el asma. En cambio, el receptor de IgE de baja afinidad es parte de la respuesta inflamatoria de las células T-helper que se incrementan en el asma, pero no en la obesidad. Y por último, el cromosoma 12q, contiene genes para citoquinas inflamatorias relacionadas tanto con el asma (Ej. IFN-gama, *LTA4H*, *NOS1*) como con la obesidad (Ej. *STAT6*, *IGF1*, *CD361*).

INFLUENCIA HORMONAL Y DE GÉNERO

Es algo remarcable que desde los primeros estudios longitudinales se ha evidenciado que el efecto de la obesidad

sobre el asma se da más en mujeres que en hombres^(4,5). Sabemos que la enzima aromatasasa, responsable de convertir andrógenos a estrógenos, se encuentra presente en el tejido adiposo. En general en la obesidad se incrementa la producción de estrógenos, los cual se asocian con una menarquia precoz en mujeres y con una pubertad retardada en hombres^(19,20).

Castro-Rodríguez et al⁽⁶⁾, reportaron que la mayor prevalencia de asma fue mas marcada entre las niñas obesas que tuvieron menarquia antes de los 11 años de edad que entre las que la tuvieron después de esa edad (Fig. 1). Lo que hablaría que la obesidad altera la producción (o sensibilización periférica) de las hormonas relacionadas con la pubertad en las niñas, ó que una producción incrementada de las hormonas femeninas (o su sensibilidad) alteraría el desarrollo pulmonar y la regulación del tono de la vía aérea en las niñas púberes (mayor respuesta broncodilatadora). Posteriormente, Varraso et al.⁽²¹⁾ en población adulta y Herrera-Trujillo et al.⁽²²⁾ en población pediátrica también reportaron que la asociación entre obesidad y asma era más evidente entre las mujeres con menarquia precoz. También se ha reportado que el uso de estrógenos exógenos es un factor de riesgo para una mayor incidencia de asma en mujeres⁽²³⁾. El mecanismo por el cual los estrógenos conducen a un incremento de la respuesta en la vía aérea en el asma aún se desconoce, pero no es infrecuente en la práctica clínica ver casos de mujeres con asma severa refractaria asociada con una obesidad mórbida; y curiosamente el género femenino está también comúnmente asociado a mayor severidad de obstrucción fija de los flujos aéreos o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, se desconoce, si la resistencia a corticoides inhalados en los casos de asma severa está relacionada con los efectos metabólicos del asma, al incremento de la inflamación o a efectos estrogénicos. Guerra et al.⁽²⁴⁾ reportaron que tanto el sobrepeso/obesidad a los 11 años de edad como la menarquia temprana fueron factores de riesgo para la persistencia de asma después de la pubertad.

INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA, DIETA Y "PROGRAMACIÓN FETAL"

Se postula que algunos factores que actúan en las mujeres embarazadas probablemente también tienen un considerable efecto en el desarrollo del feto a través del peso de nacimiento y la programación genética, estos eventos "in útero" tendrían repercusión en el desarrollo ulterior del asma y la obesidad. La fortaleza de esta hipótesis esta basada en

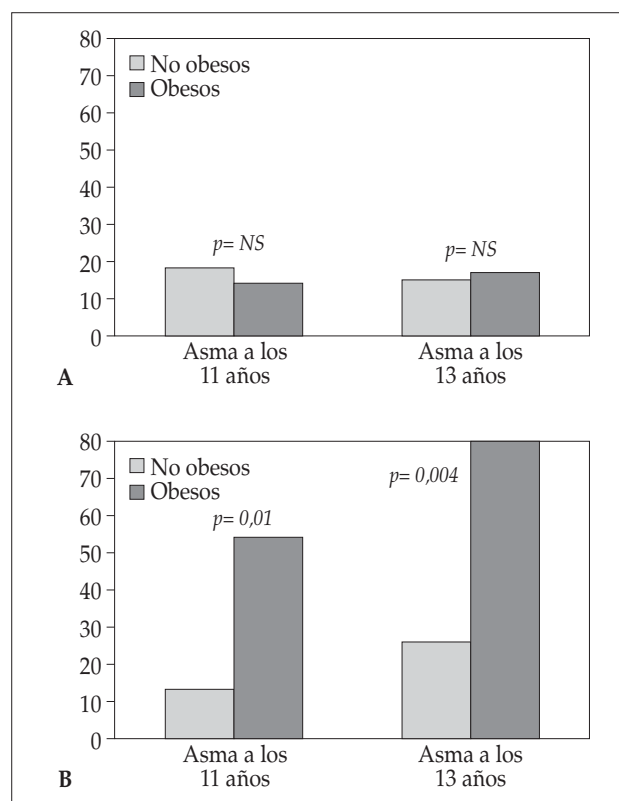


Figura 1. Relación entre obesidad y asma en niñas con menarquia después de los 11 años (A) y con menarquia precoz ó antes de los 11 años (B). (Castro-Rodríguez JA et al. AJRCCM 2001)

el reconocimiento que la mayoría de casos de asma ocurren precozmente en los niños, antes de los 6 años, y que muchos de los episodios de asma que sucede después en la vida son sólo una reactivación.

Mientras que estudios prospectivos^(4,5) no han podido demostrar que la actividad física influya en la relación entre obesidad y asma (probablemente por que no es fácil medir la actividad física en estudios epidemiológicos, especialmente en niños); la actividad física de la madre gestante puede tener importancia en el desarrollo del sistema nervioso simpático "in útero". Se sabe que la activación de la grasa parda, que es generalmente regulada por el sistema nervioso simpático, es importante para incrementar la termogénesis y el metabolismo basal a través del desacoplamiento de proteínas. Se conocen 3 tipos de receptores beta-adrenérgicos que se expresan en el tejido adiposo.

Se ha reportado que una variedad de factores dietéticos tienen relación con la prevalencia del asma en adultos y niños. Así por ejemplo, los antioxidantes (vitamina C y E), caroteno, riboflavina y piridoxina pueden tener un efecto importante aumentando la función inmunológica, reduciendo los

síntomas del asma/eczema y mejorando la función pulmonar. Romieu et al. demostraron que mujeres adultas que consumían frutas y verduras (tomate, zanahorias y vegetales de hoja) tuvieron una menor prevalencia de asma⁽²⁵⁾. También, el mayor consumo de ácido grasos-trans en población pediátrica se ha relacionado con una reducción en la prevalencia del asma (26). Garcia-Marcos et al.⁽²⁷⁾ reportaron en España que el alto consumo de *dieta mediterránea*, dieta que es rica en antioxidantes y ácidos grasos cis-monoin saturados (debido al alto consumo de verduras, frutas, legumbres y granos; y moderado consumo de carnes y productos lácteos) es un factor protector para asma severa en niñas escolares (6-7 años de edad), mientras que obesidad resultó ser un factor de riesgo. Chatzi et al.⁽²⁸⁾ también demostraron el efecto protector de la *dieta mediterránea* sobre el asma y la rinoconjuntivitis alérgica en escolares (7 a 18 años de edad) en Grecia. Y Castro-Rodriguez et al.⁽²⁹⁾ estudiando preescolares españoles (de 4,1 ± 0,8 años de edad) reportaron que la *dieta mediterránea* es un factor protector para sibilancias, independiente de la obesidad y actividad física.

Algunos tipos de nutrientes/dieta en gestantes se han relacionado a asma/sibilancias en los hijos. Así la ingesta rica en aceite de pescado (alto contenido de n-3 PUFA) durante la gestación redujo el riesgo de enfermedades alérgicas⁽³⁰⁻³¹⁾ y sibilancias persistentes en niños con lactancia artificial⁽³²⁾. La concentración baja de selenio en sangre materna/fetal y en cordón umbilical⁽³³⁾ se asoció a un mayor riesgo de sibilancias persistentes en los hijos hasta la edad preescolar⁽³⁴⁾. Y la baja ingesta de vitaminas E, D, y zinc durante la gestación se asoció a un incremento del riesgo de sibilancias a los 2⁽³⁵⁻³⁹⁾ y 5 años⁽³⁵⁻³⁷⁾. Recientemente, Chatzi et al. en un estudio realizado en Menorca, reportó que los niños de madres que durante su gestación tuvieron un alto consumo de *dieta mediterránea*, tenían menor riesgo de sufrir sibilancias persistentes y atopia durante los primeros 6 años de vida⁽⁴⁰⁾. Todo lo anterior sugiere que la “programación fetal” podría tener alguna repercusión en el desarrollo ulterior de la obesidad y asma. Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos.

CONCLUSIONES

La compleja interrelación entre obesidad y asma, es un ejemplo de como interactúan los genes y el ambiente en la origen de estas prevalentes enfermedades y es muy probable que más de un mecanismo biológico estén involucrados. La obesidad a través de mecanismos inflamatorios/cambios en el estilo de vida puede desencadenar los síntomas

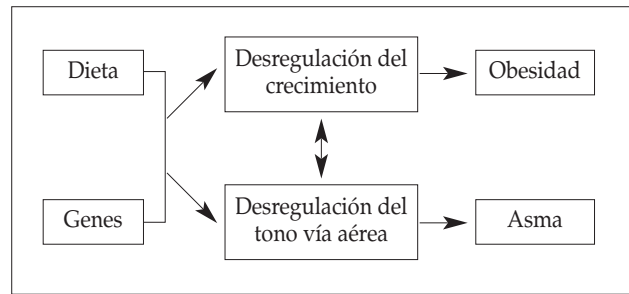


Figura 2. Mecanismos propuestos de la interrelación entre la genética y el medio ambiente para la explicar la correspondencia existente entre la obesidad y el asma.

asmáticos en sujetos “susceptibles”. La interacción dieta-genes puede causar alteraciones en los patrones de crecimiento corporal (originar obesidad) y/o desregulación en tono de la vía aérea en las mujeres (originar asma) y múltiples interrelaciones se pueden producir entre la obesidad y el asma (Fig. 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva (Switzerland): WHO; 2000.
2. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 733-743.
3. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. Geneva, Switzerland: WHO; 2005.
4. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999; 159: 2582-8.
5. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 1344-9.
6. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5:185-193.
7. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*. 2000; 320:827-32.
8. Dhabuwala A, Cannan RJ, Stubbs RS. Improvement in co-morbidities following weight loss from gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2000; 10: 428-35.
9. Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, Nathan M, Jafari S, Raboudi SH, et al. Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically

- determined contractile states. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1752-9.
10. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30(3 Suppl): S9-30.
 11. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001; 107: E13.
 12. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395:763-70.
 13. Matarese G, La Cava A, Sanna V, Lord GM, Lechler RI, Fontana S, et al. Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? *Trends Immunol.* 2002; 23:182-7.
 14. Palacio A, Lopez M, Perez-Bravo F, Monkeberg F, Schlesinger L. Leptin levels are associated with immune response in malnourished infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3040-6.
 15. Torday JS, Sun H, Wang L, Torres E, Sunday ME, Rubin LP. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 282:L405-10.
 16. Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax.* 2003; 58: 695-8.
 17. Mai XM, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15: 523-30.
 18. Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax.* 2001; 56(Suppl 2): ii64-73.
 19. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103: 814-7.
 20. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr.* 1998; 133: 745-9.
 21. Varraso R, Siroux V, Maccario J, Pin I, Kauffmann F. Asthma severity is associated with body mass index and early menarche in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 334-9.
 22. Herrera-Trujillo M, Barraza-Villarreal A, Lazcano-Ponce E, Hernández B, Sanín LH, Romieu I. Current wheezing, puberty, and obesity among Mexican adolescent females and young women. *J Asthma.* 2005; 42: 705-9.
 23. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1183-8.
 24. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 78-85.
 25. Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax.* 2006; 61: 209-15.
 26. Weiland SK, von Mutius E, Husing A, Asher MI. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. ISAAC Steering Committee. *Lancet.* 1999; 353: 2040-1.
 27. Garcia-Marcos L, Miner I, Batlles J, Lopez-Silvarrey V, Garcia G, Guillen F, et al. The relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish school-children 6-7 years old. *Thorax.* 2007; 62: 503-8.
 28. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis T, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax.* 2007; 62: 677-83.
 29. Castro-Rodriguez JA, García-Marcos L, Alfonseda JD, Valverde-Molina J, Sanchez-Soliz M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr.* 2008; 152: 823-8.
 30. Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax.* 2007; 62: 773-9.
 31. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O, et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 530-7.
 32. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Antó JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 518-25.
 33. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Emmett PM, Sherriff A, Cooke M; ALSPAC Study Team. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J.* 2004; 24: 292-7.
 34. Devereux G, McNeill G, Newman G, Turner S, Craig L, Martindale S, et al. Early childhood wheezing symptoms in relation to plasma selenium in pregnant mothers and neonates. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 1000-8.
 35. Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 121-8.
 36. Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 499-507.
 37. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 853-9.
 38. Litonjua AA, Rifas-Shiman SL, Ly NP, Tantisira KG, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, et al. Maternal antioxidant intake in pregnancy and wheezing illnesses in children at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 903-11.
 39. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85: 788-95.
 40. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, García-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, et al. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax* 2008; 63: 507-13.

Original

El niño con ¿estreñimiento crónico severo o enfermedad de Hirschsprung?

LUIS DE LA TORRE-MONDRAGÓN

Profesor Titular de Cirugía Pediátrica. Hospital para el Niño Poblano. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

La comunidad médica mundial esta acostumbrada a pensar en el estreñimiento como una enfermedad y actuar en consecuencia. Sin embargo debemos entender que el estreñimiento no es una enfermedad. El estreñimiento es un síntoma que se define como “la dificultad para vaciar de manera completa y placentera el contenido del recto” y para fines etiológicos es un síndrome.

El estreñimiento se puede presentar a cualquier edad y es un problema de consulta muy frecuente. Podemos decir que existen dos tipos de estreñimiento:

1. El que se presenta de manera esporádica, aguda con respuesta exitosa y expedita al tratamiento médico el cual llamaremos “estreñimiento funcional”
2. El que se presenta en forma crónica con un cuadro obstructivo severo en donde el tratamiento médico habitual no resuelve el problema el cual le llamamos “estreñimiento crónico severo” y debe diferenciarse principalmente entre otras causas de una aganglionsis congénita del recto o enfermedad de Hirschsprung.

INTRODUCCIÓN

El estreñimiento es un síntoma que manifiesta una enfermedad subyacente o evidente. La detección de dicha enfermedad de forma oportuna es prioritario para dar un tratamiento adecuado; de lo contrario, el estreñimiento se hace crónico y se manifiestan otros signos y síntomas que traen un estado complicado.

ORIGEN DEL ESTREÑIMIENTO

La causa más frecuente del estreñimiento se le llama “funcional” debido a que tiene su origen en una disfunción de los mecanismos normales de la evacuación, que inicia con el vaciamiento incompleto del recto dejando un residuo de materia fecal que se va acumulando, y forma un bolo fecal de mayor tamaño, duro y difícil de evacuar perpetuándose este proceso. El acumulo progresivo de materia fecal genera un crecimiento gradual del recto pudiendo llegar a adquirir dimensiones extremadamente grandes o **megarrecto** (Fig. 1). Cuando el recto crece de manera des-

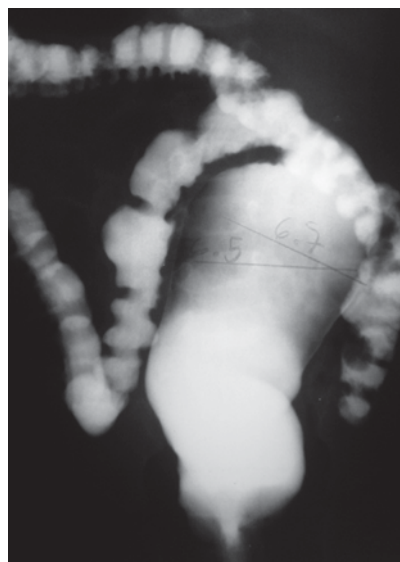


Figura 1.



Figura 2. Otras causas de estreñimiento: A) Hirschsprung; B) Meningocele; C) Malformación anorrectal: fístula recto-perineal.

proporcionada las fibras musculares van siendo sustituidas por tejido fibroso el cual no tiene capacidad de contracción por lo que el recto se vuelve un saco inerte o con una muy baja contractilidad.

Otras causas a considerar son el hipotiroidismo, diabetes, hiperparatiroidismo, fisuras anales, enfermedad de Hirschsprung, malformaciones anorrectales, meningocele, espina bífida, médula anclada, tumores en el hueco pélvico, entre muchas más (Fig. 2).

EPIDEMIOLOGÍA

El estreñimiento es una de las causas más frecuente de consulta en pediatría, gastroenterología y cirugía pediátrica. Es un problema muy frecuente que puede estar presente desde el recién nacido.

DIAGNÓSTICO

La detección del síntoma "estreñimiento" es fácil y se establece con la historia clínica. Sin embargo debemos recordar que este síntoma es causado por una enfermedad subyacente o evidente.

Para intentar establecer la causa del estreñimiento el interrogatorio es muy importante y debe incluir: la edad de inicio, la respuesta a tratamientos previos, si existe manchado o sangrado, si el síntoma es constante o intermitente y si hay antecedentes quirúrgicos. En la exploración física debemos buscar en el abdomen la presencia de masa palpables que correspondan a fecalomas. En el periné la inspección debe dirigirse a la búsqueda de alteraciones en la anatomía, presencia de fístulas o fisuras así como la sensibilidad ano-cutánea.



Figura 3. Radiografía simple de abdomen sin preparación intestinal. Muestra el acúmulo de residuo fecal en el recto y colon.

La exploración del recto es prioritaria para evaluar el tono del canal anorrectal y las características físicas de su contenido, de igual forma, se debe evaluar de manera integral el hueco pélvico en búsqueda de alteraciones anatómicas o tumores.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como síntoma no tiene diagnóstico diferencial, sin embargo se deben considerar todas las enfermedades que causen estreñimiento.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

1. Electrolitos séricos (calcio, sodio, potasio, magnesio), glucosa, pruebas de función tiroidea.

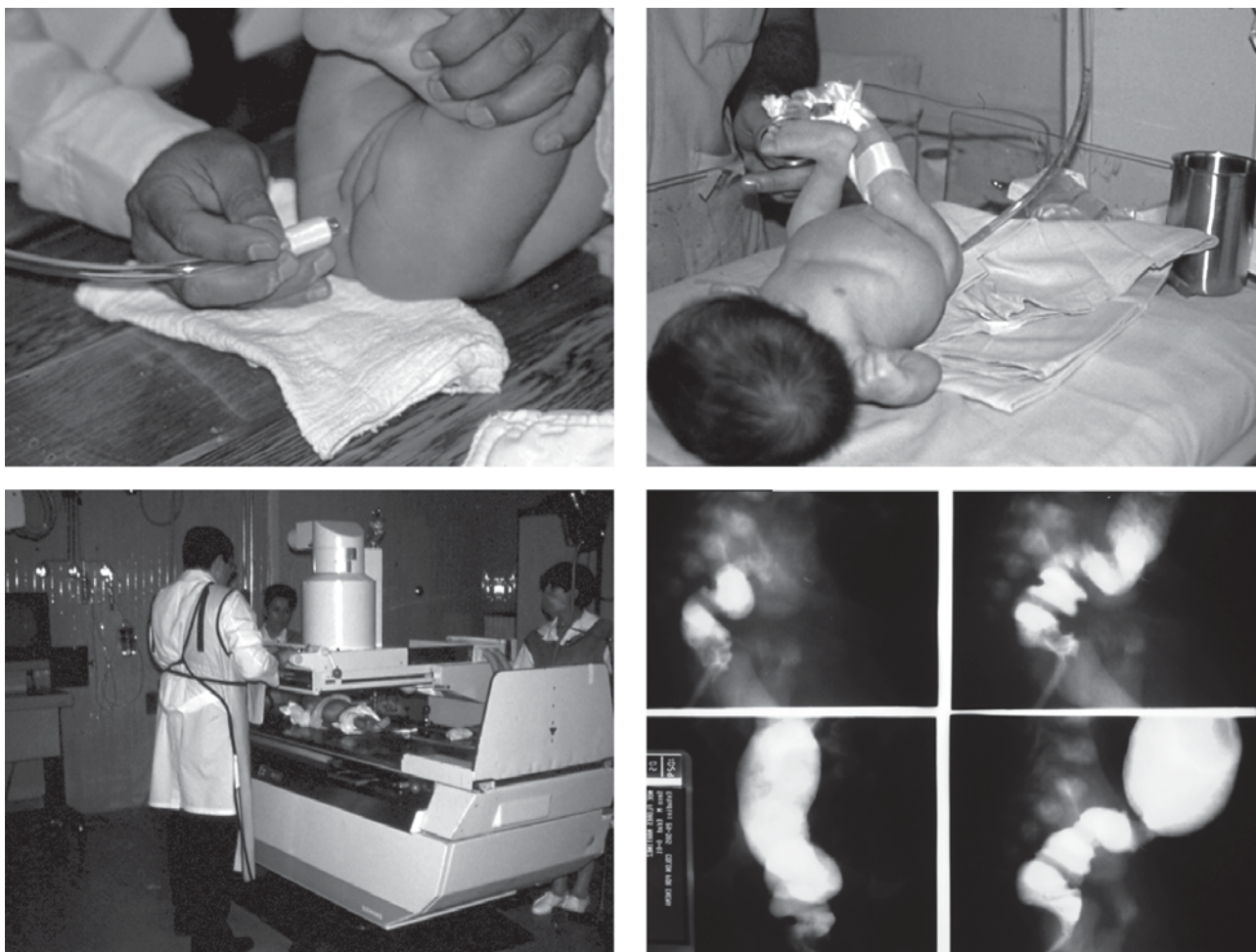


Figura 4.

2. *Radiografía simple de abdomen sin preparación intestinal.* Muestra el acumulo de residuo fecal en el recto y colon. (Fig. 3)
3. *Radiografía simple de abdomen AP y lateral con preparación intestinal para evaluar la región sacro-lumbar.* Permite visualizar la integridad de las estructuras óseas y descartar alguna disrafia o malformaciones sacro-coxígeas.
4. *Rectograma o colon por enema sin preparación intestinal y con medio de contraste no baritado.* Este estudio es obligatorio. Permite visualizar el grado de crecimiento o distensión del recto y colon, distinguir entre "megarrecto", "megacolon" y "dolicocolon", evaluar la anatomía en búsqueda de estenosis, malrotación y zonas de transición. La técnica para este estudio debe cumplir con los siguientes requisitos: utilizar sonda **sin globo** y sin orificios laterales, colocar cinta adhesiva alrededor de la sonda a 1 cm del orificio en cantidad suficiente para evitar fuga del

- medio de contraste, introducir la sonda máximo 1 cm, utilizar contraste hidrosoluble (**no bario**), instilar el medio con jeringa de irrigación **lentamente** sin presión o gravedad (no es para reducir una invaginación), utilizar fluoroscopia e incluir siempre proyecciones **laterales** (Fig. 4).
5. *Biopsia de recto.* Una muestra adecuada del recto y su estudio histológico correcto continua siendo el estándar de oro para confirmar o descartar la enfermedad de Hirschsprung.

TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO SEVERO FUNCIONAL

Los pacientes con ECS en los que se descartó con certeza alguna causa orgánica deben ser sometidos a un "programa de rehabilitación de la función colorrectal".

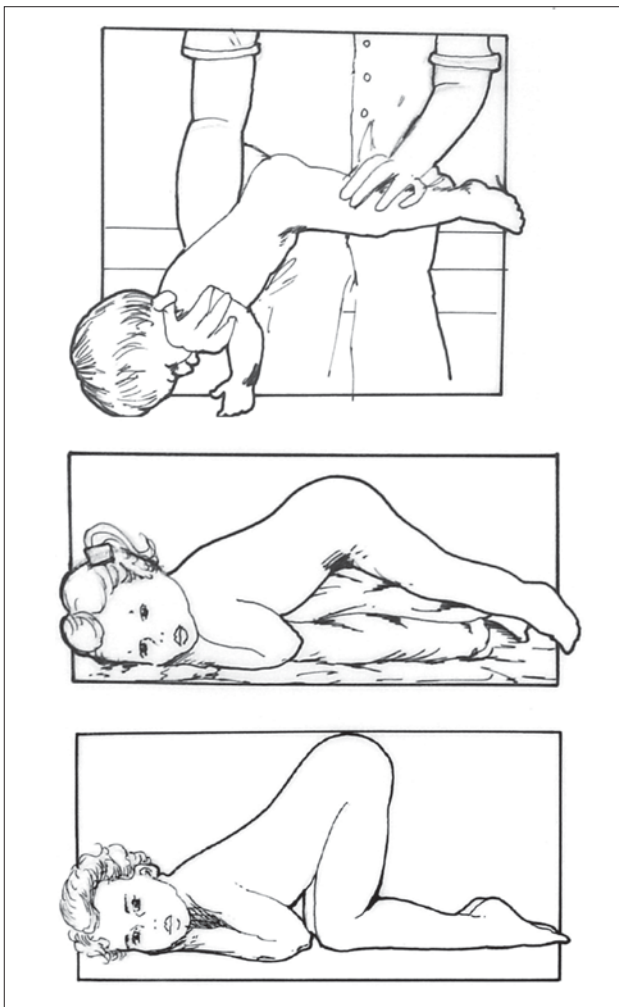


Figura 5. El niño con estreñimiento crónico severo: posiciones para la aplicación de enemas.

Este programa se inicia con una amplia y explícita información a los padres y pacientes sobre el origen de este trastorno funcional

1. Antes de iniciar una alimentación que facilite las evacuaciones o el uso de laxantes debemos asegurar que la porción distal no tenga obstrucción por impacto fecal. En caso de confirmar impacto fecal se debe iniciar la limpieza mecánica con enemas hasta su limpieza total.
2. Evitar la acumulación de materia fecal con uso de alimentos y medicamentos laxantes con el objetivo de lograr al menos una evacuación al día que elimine la totalidad del contenido del recto. Recordar que los laxantes se deben administrar solo una vez al día, siempre a la misma hora (de preferencia por la noche) y que la dosis ideal depende de la respuesta de cada paciente. Para evitar un nuevo impacto fecal, si el paciente no presenta eva-

cuación en 48 horas se deberá aplicar un evacuante (microenema, enema u otro).

3. Es necesario llevar un registro diario de las evacuaciones, dosis de laxante, accidentes (manchado), uso de enemas, etc. Este "diario" es la única forma de poder ajustar los laxantes y orientar mejor a nuestros pacientes.
4. El fracaso en la rehabilitación es consecuencia de dos aspectos: un mal diagnóstico y una falta de educación al paciente y su familia. Una adecuada información, orientación y uso de medidas psicopedagógicas impactan en el éxito del tratamiento.

TRATAMIENTO DEL ESTREÑIMIENTO ORGÁNICO

Dependerá de su causa y requiere de la intervención de un cirujano pediatra u otro especialista de acuerdo a su origen.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del estreñimiento crónico son: dolor abdominal, dolor anal, distensión abdominal, manchado, pseudoincontinencia fecal, disminución del apetito, detención del crecimiento, apatía, debilidad física, disminución del autoestima, angustia familiar y del médico tratante. El estreñimiento crónico severo es un "Problema socialmente debilitante".

CUÁNDO INTERCONSULTAR AL CIRUJANO PEDIATRA

El paciente debe ser enviado a un cirujano pediatra cuando hay antecedentes de cirugía colorrectal, presencia de megarrecto, dolico colon, sospecha de enfermedad de Hirschsprung o cuando hay evidencia de una alteración anatómica como fisuras, fístulas, meningoceles, tumoraciones pélvicas, malformaciones anorrectales y malformaciones de la columna.

QUÉ HACE EL CIRUJANO PEDIATRA ANTE EL "ESTREÑIMIENTO CRÓNICO SEVERO"

1. Desimpacta de manera eficaz al paciente.
2. Educa sobre la forma correcta de realizar enemas (Fig. 5).
3. Evalúa la indicación de realizar enemas anterogrados (Fig. 6).

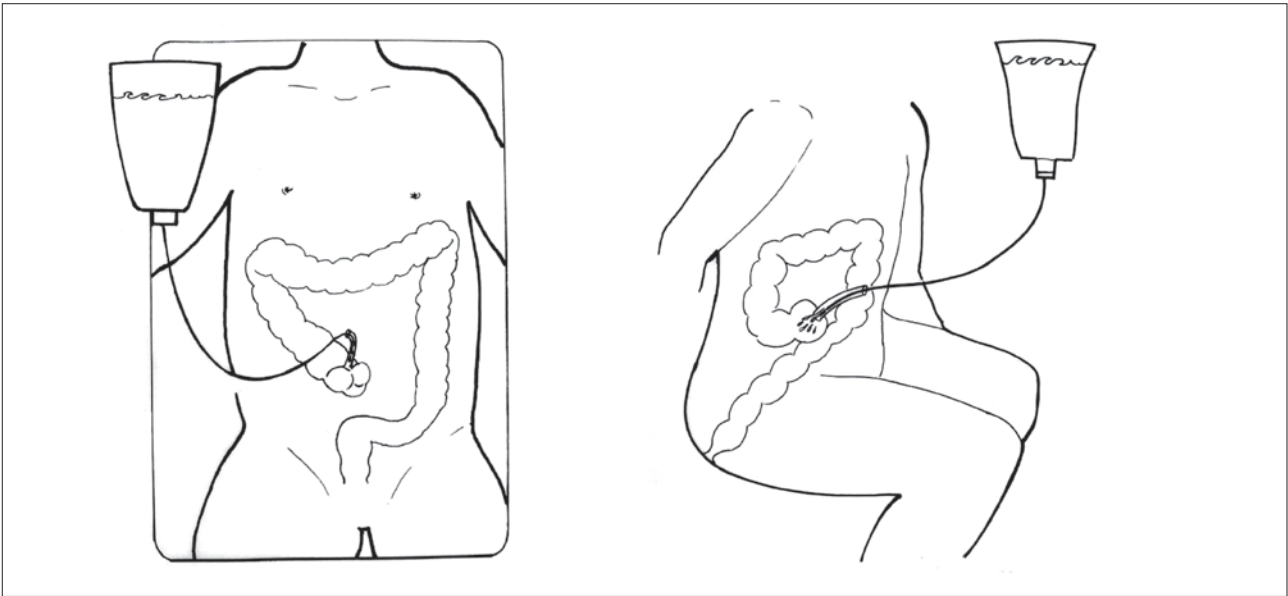


Figura 6. El niño con estreñimiento crónico severo: enemas anterógrados.

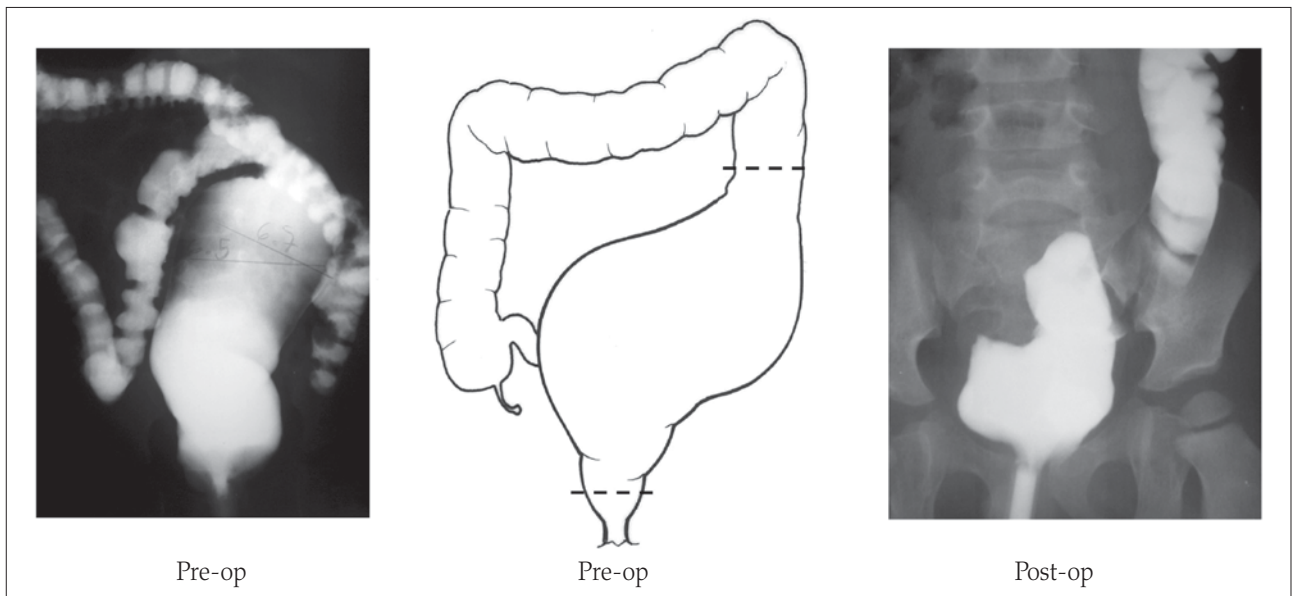


Figura 7. El niño con estreñimiento crónico severo: tratamiento quirúrgico de megarrecto en pacientes con ECS.

4. Evalúa la indicación de la necesidad de reseccionar un segmento intestinal en casos de megarrecto o dolocolon (Fig. 7).
5. Es el único que trata la enfermedad de Hirschsprung.
6. Evalúa la necesidad de estudios más precisos para el diagnóstico etiológico del ECS.

Original

El *Boletín de Pediatría* y la Pediatría española

SERAFÍN MÁLAGA GUERRERO*, LUIS MIGUEL RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ**

Presidente de la Asociación Española de Pediatría.* *Director del Boletín de Pediatría.*

Como se recoge en sus estatutos recientemente actualizados, la Asociación Española de Pediatría (AEP) está constituida por las Sociedades Regionales de Pediatría, siendo una de sus finalidades básicas: “fomentar el desarrollo de la Pediatría tanto en sus aspectos asistenciales —preventivos, curativos y rehabilitadores como en los docentes y de investigación”⁽¹⁾.

Algunas de las actuaciones que realiza la AEP para cumplir con sus finalidades docentes y de investigación son especialmente evidentes. Se trata de las actividades en las que nuestra Asociación desempeña su papel como la entidad que agrupa a todos los pediatras españoles y que tienen repercusión en todo el ámbito nacional y también fuera de nuestro país. Desde este punto de vista destacan la organización anual de los Congresos Españoles de Pediatría y la edición de las revistas *Anales de Pediatría*, *Anales de Pediatría Continuada* y, muy recientemente, *Evidencias en Pediatría*. Sin embargo, no debe olvidarse que interviene además en la publicación de monografías, protocolos y documentos de consenso, en la convocatoria de becas y premios científicos, y en el mantenimiento de una muy activa página web.

Desde una perspectiva territorial la AEP se manifiesta a través de las Sociedades Regionales que la constituyen y, aunque con una resonancia aparentemente menor de sus actividades, estas Sociedades contribuyen de forma sustancial a la docencia de los pediatras españoles y al fomento de su actividad investigadora.

La Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León (SCCALP), una de las Sociedades Regionales integradas en la AEP (Fig. 1), comienza sus reuniones científicas en el año 1956 con el nombre de “Sociedad Castella-

no-Leonesa de Pediatría” y se constituye oficialmente con su actual distribución geográfica en abril del año 1960⁽²⁾. Fue entonces cuando, para definir la identidad de la Sociedad, se decidió disponer de un órgano de expresión e iniciar la edición de una publicación propia: el *Boletín de la Sociedad*^(3,4).

Han pasado 50 años y esta revista, tan querida por los que llegamos a la Asociación Española de Pediatría desde la SCCALP, continúa todavía ofreciendo una inestimable vía de difusión a la investigación realizada para mejorar la salud de los niños y continúa siendo, con seguridad, una de las publicaciones pediátricas españolas que cumple con mayor fidelidad el objetivo docente recogido en los estatutos de la AEP.

Durante todo este tiempo el *Boletín de Pediatría* ha superado tenazmente las muy numerosas dificultades a las que ha tenido que enfrentarse para conseguir su publicación constante y alcanzar la edición de 212 números ordinarios y varios números extraordinarios que lo convierten, probablemente, en la revista pediátrica regional más longeva dentro de nuestro país. Esta tenacidad para afrontar lo que no parece posible y que tanto nos alegra cinco décadas después del inicio de este fantástico proyecto tiene, muy probablemente, su razón de ser en el empuje y aliento recibido desde el primer número del que fue su fundador e impulsor: nuestro recordado Profesor. Ernesto Sánchez Villares. Este pediatra insigne y maestro de pediatras, que también durante varios años fue director de la revista editada por la AEP (entonces denominada *Anales Españoles de Pediatría*), explica por sí mismo no sólo el excelente estado de salud del *Boletín de Pediatría* y gran parte del brillante presente de la SCCALP sino que, en buena medida, fue responsable del



Figura 1. Sociedades Regionales que constituyen la Asociación Española de Pediatría.

extraordinario desarrollo de la Pediatría española, especialmente durante el periodo de su presidencia de la Asociación Española de Pediatría, además de uno de los introductores en nuestro país de la idea de las especialidades pediátricas.

Las Comunidades Autónomas de Asturias, Cantabria y Castilla y León son el lugar de origen de muchos grandes pediatras y 50 años es mucho tiempo. Por eso, no debe sorprendernos que entre los directores que ha tenido esta revista se encuentren algunos de los profesores universitarios y pediatras más prestigiosos que han trabajado en el último medio siglo y trabajan actualmente en nuestro país. Así, después de los 17 años de dirección del Profesor Sánchez Villares, el *Boletín de Pediatría* pasó a ser dirigido por otra ilustre figura de la Pediatría española: el Profesor Manuel Crespo Hernández, catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo y actual Presidente de la Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas. De entre los pediatras de la actualidad, pocos pueden vanagloriarse de tener un impacto sobre la Pediatría española similar al que tiene el Profesor Crespo, tanto a través de su labor como formador de médicos y especialistas, como por el trabajo realizado en la Comisión Nacional de Pediatría o por su producción científica y editorial.

El Profesor Alfredo Blanco Quirós, catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valla-

dolid y actual Presidente de la Fundación Ernesto Sánchez Villares, dirigió el *Boletín de Pediatría* durante 11 años y tuvo que afrontar, probablemente, la etapa más difícil en la dirección de la revista. Gracias a su esfuerzo y al de la directora que continuó su labor durante esos años difíciles, la doctora M^a José Lozano de la Torre, profesora titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria, esta revista editada por una Sociedad Regional de Pediatría ha llegado hasta nuestros días con el aprecio de muchos pediatras y residentes de Pediatría. Tanto el Profesor Blanco Quirós como la Profesora Lozano gozan del reconocimiento general en el ámbito de nuestra especialidad por su actividad docente e investigadora, pero seguramente el trabajo esmerado y discreto que realizaron en la dirección del *Boletín de Pediatría*, permitiendo su supervivencia, sea, dentro del conjunto de su notable tarea, uno de los que más beneficios ha proporcionado y seguirá proporcionando a los pediatras españoles.

El doctor José Luis Herranz Fernández, también profesor titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y reconocido neuropediatra, fue el Director previo al actual hasta el año 2004. Durante su periodo al frente de la revista se produjo, quizás, el paso más crucial para el *Boletín* y para la propia SCCALP desde que 50 años atrás se tomó la decisión de sacar adelante este proyecto editorial. A finales del año 2000 se comenzó a publi-

car el *Boletín de Pediatría* en la página web de la SCCALP (www.sccalp.org), de forma que la revista puede ser visitada a texto completo y con acceso libre. La trascendencia de esta medida probablemente no pudo ser prevista en el momento en que fue tomada, pero va siendo apreciada con el paso del tiempo. La salida de nuestra pequeña revista regional al inmenso campo de Internet supuso un gran salto a la modernidad y un tremendo empujón para la repercusión de los artículos publicados. Actualmente puede accederse al *Boletín de Pediatría* a través de los buscadores más habituales y nuestra revista está recogida en las bases de datos electrónicas más importantes de revistas de acceso libre nacionales e internacionales (e-revistas, Freemedicaljournal o DOAJ). Si queremos hacernos una idea sobre lo que estamos hablando basta recordar que se editan poco más de 1.000 ejemplares de la versión impresa en papel de cada uno de los cuatro números anuales del *Boletín* y que, por otro lado, su edición en formato electrónico (<http://www.sccalp.org/bulletins>) tiene casi 1.000 visitas diarias convirtiendo así la página web de la SCCALP en una de las páginas pediátricas más visitadas de nuestro país y aumentando el peso de esta Sociedad Regional en el seno de la Pediatría española y entre el conjunto de los pediatras hispanohablantes.

Cuando nos referimos al enorme impacto de la edición electrónica de la revista no podemos dejar de mencionar a los sucesivos directores de la página web de la SCCALP: los pediatras Carlos Díaz Vázquez, Pablo Mola y David Pérez Solís. Sin ellos hubiera sido imposible dar este gran paso adelante y con seguridad han sido ellos los que más tiempo han dedicado a este objetivo. Esto ha sido especialmente así en los últimos años en los que, gracias al trabajo del doctor Pérez Solís, se han digitalizado todos los números de la revista desde 1989 hasta el último número publicado recientemente. Actualmente pueden consultarse 82 números ordinarios y 4 números extraordinarios con este formato, tratándose de una de las colecciones de revistas españolas de pediatría en formato electrónico que llega más atrás en el tiempo.

Para que fuera comprendido el esfuerzo de todas las personas que han contribuido a conseguir transformar el *Boletín de Pediatría* de una publicación realizada exclusivamen-

te para los miembros de una Sociedad Regional de Pediatría en una revista electrónica de acceso abierto que ahora es consultada por muchas personas de fuera, no sólo del territorio de la SCCALP sino de más allá de las fronteras de nuestro país; la propia revista publicó hace unos pocos años un editorial que fijaba su posición sobre el acceso abierto a la información científica y sobre las aportaciones que el *Boletín* trataba de hacer en ese campo, dejando patente su apuesta firme por esta nueva manera de hacer públicos los resultados de la investigación científica⁽⁵⁾.

Si como se recoge en sus estatutos la Asociación Española de Pediatría está formada por el conjunto de las Sociedades Regionales de Pediatría de nuestro país que se agrupan para tratar de alcanzar así con más éxito los objetivos propuestos, nadie podría negar que la parte de los fines estatutarios de la AEP que corresponde a la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León en el área de la docencia y la difusión de la investigación ha sido y está siendo cumplida de manera intachable gracias al *Boletín de Pediatría*. En sus páginas y en el recuerdo de los que tanto tiempo y cariño le han dedicado está una buena parte de la historia de la Pediatría española del último medio siglo, pero además, para evitar convertirse solamente en el archivo de los tiempos pasados, nuestra querida revista ha dado un paso hacia la modernidad aumentando su presencia entre los pediatras de nuestro país y comenzando a asomar tímidamente su cabeza fuera de nuestras fronteras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estatutos de la Asociación Española de Pediatría. Visitados en la página: http://www.aeped.es/sites/default/files/estatutos_AEP_2010.pdf. Julio de 2010.
2. Solís G, Alberola S, Marugán JM. Historia General de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León (1960-1997). *Bol Pediatr*. 1998; 38: 4-19.
3. *Boletín de la Sociedad Castellano-Leonesa de Pediatría*, 1960: 1, números I-II.
4. Marugán JM, Alberola S. Historia del *Boletín de Pediatría*. *Bol Pediatr*. 1998; 8: 52-58.
5. Pérez Solís D, Rodríguez LM. El acceso abierto a la información científica. *Bol Pediatr*. 2005; 45: 61-64.

Original

Las subespecialidades pediátricas. Desafío para las nuevas fronteras formativas y asistenciales

MANUEL CRESPO*, DAVID CRESPO-MARCOS**

*Universidad de Oviedo. Presidente de la Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas.

**Servicio de Pediatría. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid

Homenaje al Prof. Ernesto Sánchez Villares, fundador del Boletín de Pediatría en el año 1960, renovador de la Pediatría española, excepcional maestro y genial impulsor del especialismo en Pediatría

I. INTRODUCCIÓN

Guillermo Arce publicó el primer tomo de su *Patología del recién nacido* en el año 1947. En el prólogo abría el campo de la primera subespecialidad pediátrica en estos términos: "...No obstante que todo lo que antecede no quiere decir que seamos de la opinión de que la "Patología del recién nacido" deba ser disgregada o separada de la Pediatría general. Nada de esto. Tenemos cada día más arraigado el concepto de que nuestra especialidad, por creer que corresponde exclusivamente al pediatra el estudio de las enfermedades infantiles en todas sus manifestaciones y periodos del crecimiento. Precisamente las sucesivas particularidades que ofrece el niño en su desarrollo, perfectamente diferenciadas de las del adulto constituyen la razón última de nuestro convencimiento" (Fig. 1).

Sánchez Villares fue autor de la ponencia *Introducción a la problemática del especialismo en Pediatría* en la X Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría (AEP) (Granada, 1973) (Fig. 2). Posteriormente publicó varios Editoriales en el *Boletín de Pediatría*, completados con un excelente trabajo que tituló *Importancia de las especialidades pediátricas en la evolución de la pediatría española de los últimos 50 años* y con diferentes comentarios en *Medicina Infantil y su problemática* (Discurso Inaugural de la Solemne Sesión Inaugural del curso de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid) y en la que, probablemente, podemos conside-

rar postrera aportación en esta línea *Reflexiones en la frontera medio siglo de Pediatra*.

En las líneas que siguen recogemos una selección de sus opiniones. "Las comunicaciones sobre los diversos temas científicos y la exposición, revelaron a nuestro juicio, la marcha ascendente, el pulso vigoroso, y un abundante potencial de posibilidades y realidades en los jóvenes pediatras que cultivan las *distintas especialidades de nuestro saber y que-hacer*, sin género de dudas el sustrato más valioso de la Pediatría de los años venideros". "La postura que defendió la AEP fue reconocida por Real Decreto de 1978. En él se incluyen la "Pediatría y sus especialidades" y la Cirugía pediátrica. Sobre el papel –el Boletín Oficial– se había conseguido la aceptación de que *la Pediatría había pasado, de ser una especialidad "longitudinal" a convertirse en un especial modo y manera de aplicar la Medicina integral a un periodo de la vida que se extiende de la concepción al fin de la adolescencia. Las especialidades transversales, es decir, las especialidades pediátricas, quedaban conceptual y "oficialmente" reconocidas*".

A Sánchez Villares le debemos, pues, la que pudiéramos denominar *instauración de la doctrina del especialismo* con estos dos postulados. Primero: "La Medicina Infantil no ha cambiado en sus condicionamientos intrínsecos, porque la esencia de la naturaleza del sujeto al que dedica su atención, sigue inmutable. Sería un grave error que los especialistas pudieran llegar a desgajarse de lo que desde el punto de vista conceptual es más importante: La visión unitaria y global del ser y existencia del periodo de la niñez". Segundo: "Resueltos los grandes problemas de la morbimortalidad infantil y con notable mejoría en las posibilidades de prevención y tratamiento, las especialidades pediátricas tienen abierto el camino. Su existencia constituye uno de los hechos

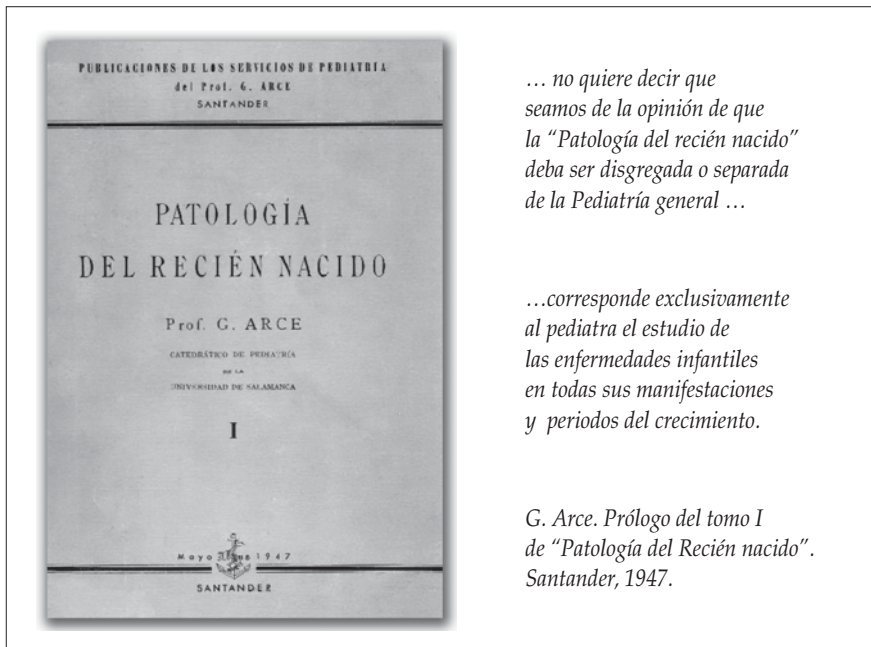


Figura 1. Tomo I de Patología del Recién Nacido". En su prólogo, Arce defiende el concepto unitario de la Pediatría.

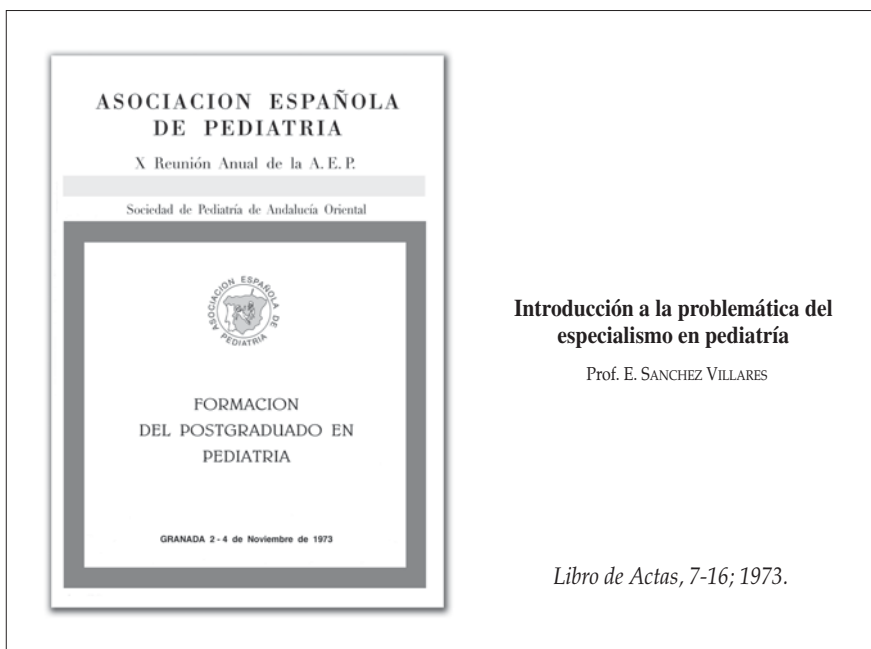


Figura 2. Introducción a la problemática del especialismo en Pediatría. X Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría (Granada, 1973).

que mejor caracterizan a la medicina de la infancia de nuestro tiempo".

Las áreas específicas o subespecialidades pediátricas constituyen, sin duda, uno de los hechos más destacados de la Pediatría de más de medio siglo en nuestro país. La fundamentación de la Medicina Infantil como cuerpo de doctrina, actividad profesional y dominio técnico, tiene lugar en un tiempo concreto y en unas circunstancias determina-

das, en las que resultaban innecesarias las especialidades pediátricas (Sánchez Villares, 1973). En los finales del siglo XX y comienzos del XXI, la Pediatría ha recorrido ya etapas muy significativas y provechosas en su trayectoria histórica, desde la fase clínica o nosológica, pasando por la etiológica primero y la terapéutica después, a la vigorosa pediatría científica del presente, una vez que ha asistido a un espectacular descenso de la clásica morbi-mortalidad infan-

til y han emergido otros atractivos campos en el quehacer pediátrico.

Con la ampliación en las posibilidades de prevención, diagnóstico y tratamiento, las especialidades pediátricas tienen abierto el camino. Y no solo se identifican como uno de los hechos más representativos de la medicina de la infancia de nuestro tiempo, sino que además, *el fenómeno de la subespecialización en Pediatría* emerge como el mayor desafío en la Medicina de los países desarrollados, marcando nuevas fronteras formativas y asistenciales.

II. NACIMIENTO Y DESARROLLO DE LAS SUBESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

En el nacimiento y desarrollo de las subespecialidades pediátricas han concurrido factores diversos que sistematizó Sánchez Villares de la siguiente manera: 1). Las singulares *aportaciones de la ciencia médica* representadas por diversas publicaciones que significaron el punto de partida de su cuerpo doctrinal. 2). La *promoción desde las agrupaciones científico-profesionales*, singularmente desde la AEP y sus Secciones y Sociedades. Y 3). La incorporación en *el quehacer asistencial* en los modernos hospitales españoles a partir de 1965. A ellos, sin duda, podríamos añadir: 1). Los cambios en la legislación, especialmente el Real Decreto 127/1984 que regula la formación médica especializada y la obtención del título de Médico Especialista en España y la Ley 44/ 2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (LOPS). Y 2) la evolución en la *actitud* del Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud (CNECS) promovido desde la Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas (CNPyAE).

Son evidentes las razones que imponen la necesidad de su reconocimiento (Sánchez Villares): 1) Quien hace medicina infantil no puede *abarcar el cúmulo de conocimientos* que se hace preciso dominar. 2) Tampoco puede llegar a la *aplicación de métodos y técnicas* que requieren un entrenamiento muy concreto. 3) Las exigencias de los tiempos y el progreso científico obligan a la *fragmentación de los saberes*. Sin que ello implique que se hayan perdido dos principios fundamentales de la Pediatría: la esencia de la naturaleza del sujeto al que dedica su atención sigue inmutable, y la visión unitaria y global del ser y existencia del periodo de la niñez.

A comienzos del siglo XXI nos encontramos que tanto científica, como profesional y asistencialmente, las subespecialidades pediátricas son una *realidad de hecho*. Solo falta que llegue el *reconocimiento de derecho* para lo que la LOPS ha abierto camino al aceptar la existencia de áreas de capa-

TABLA I. PRINCIPALES HITOS HISTÓRICOS EN LAS SUBESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS.

-
- 1979: Primer programa formativo de la Especialidad. Petición de reconocimiento de las 13 "especialidades pediátricas" aceptadas por la AEP.
 - 1984: Real Decreto 127/1984 de 11 de enero, que regula la formación médica especializada y la obtención del título de Médico Especialista en España. Denominación: "Pediatría y sus Áreas Específicas".
 - 1989: el CNEM aprobó un interesante borrador de R.D. reconociendo la existencia de 12 subespecialidades pediátricas
 - 1994: La Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas, presenta programa correspondiente a 8 áreas específicas.
 - 1995: Pleno del CNEM define el área de capacitación específica.
 - 1997: Aprobada el área de acreditación específica de Neonatología por el Consejo Nacional de Especialidades Médicas en el Pleno del día 27 de junio de 1997.
 - 1997: A partir de 1997 el Pleno del Consejo Nacional de Especialidades Médicas –que posteriormente pasó a denominarse Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud– ha ido aprobando las Áreas de Neonatología, Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas y Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.
 - 2000: Proyecto de Real Decreto de las Áreas de Capacitación Específica.
 - 2002: Pleno del CNEM, julio de 2002, se aprueba con el acuerdo de separar el texto propiamente dicho del Real Decreto de la relación de Áreas aprobada.
 - 2003: Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (LOPS).
 - 2008: R.D. 183/2008 anunciando la regulación, en un futuro próximo, de las áreas capacitación específica.
-

citación específica, definidas por el CNECS como "el conjunto de conocimientos, habilidades y actitudes añadidos en profundidad y/o extensión, a los recibidos en el periodo de formación como especialista y desarrollados sobre una parte del contenido de una o más especialidades, en que ya exista interés asistencial y científico suficiente y una dedicación significativa de un grupo de especialistas".

III. LA LOPS DEBERÁ SER EL "FIN DEL PROCESO"

En el Acta de la reunión de la primera Comisión Nacional de Pediatría celebrada en marzo de 1979 consta la petición de reconocimiento de 13 "especialidades pediátricas" que se correspondían con otras tantas secciones aceptadas por la AEP. Desde entonces ha habido un largo recorrido cuyos hitos más importantes aparecen en la tabla I.

Itinerario con muchos debates, algunos acuerdos y siempre... los tiempos de la Administración. Aprobados los criterios de área de capacitación específica, transcurrieron dos años hasta la *aprobación del área de acreditación específica de Neonatología por el CNECS* en el Pleno del día 27 de junio de 1997. A partir de ese año el Pleno del CNECS ha ido aprobando, junto al Área de Neonatología, las de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas y Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia.

Pudo ser definitivo un interesante proyecto de Real Decreto oficializando las Áreas de capacitación específica. Sin embargo, llegó una inesperada pausa: en el Pleno del CNECS, julio de 2002, se aprueba el acuerdo de separar el texto propiamente dicho del Real Decreto de la relación de Áreas aprobadas. Había surgido una clara discrepancia en una de las áreas que no afectaba a Pediatría y en la había existido acuerdo previo. Y tras ella, otra nueva pausa administrativa: El Proyecto de Real Decreto de las Áreas de Capacitación Específica, informado favorablemente, quedó paralizado ante la "inminente" publicación de la LOPS (BOE núm. 280, de 22 de noviembre).

Estábamos asistiendo a una historia interminable... desde TÁNTALO –que sufría una sed y un hambre insaciables porque cada vez que intentaba comer o beber, el agua y las frutas se apartaban de su boca– ...a SÍSIFO –condenado a empujar una roca por la ladera de una colina y cuando alcanzaba la cima, la roca caía rodando y SÍSIFO tenía que volver a empujarla otra vez–.

Era evidente el largo camino que hay del hecho al derecho. A finales del siglo XX, tanto científica, como profesional y asistencialmente, las subespecialidades pediátricas eran una *realidad de hecho*. Faltaba el *reconocimiento de derecho*. El CNECS había abierto camino a partir de 1995 con la definición de "Área de Capacitación Específica". A comienzos del siglo XXI, estamos casi igual

IV. NECESIDAD DE SU RECONOCIMIENTO OFICIAL

En el campo de la Pediatría hay muchas razones que apoyan el *reconocimiento oficial* de lo que, en el quehacer diario, es un *hecho generalizado y compartido*.

1. Avances científicos

La singular obra de Von Reuss (1914), Ylppö (1919) y Hess (1922) en Europa y la de Arce en nuestro país fueron decisivas para la Neonatología. Como aconteció con Ford y su "*Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence*" en 1937 para la Neuropediatría, con Wil-

kins en 1950 al publicar "*The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*". La aportación de Wiskott fue básica para el inicio de la Neumología infantil... A mediados del siglo pasado figuras como la de Guido Fanconi contribuyeron a elevar la consideración de nuestra ciencia continuada con especial vigor por Andrea Prader, entre otros. A lo largo de todo el siglo XX e inicio del XXI se han sucedido espectaculares avances en la Ciencia en general y en la Medicina en particular que se han proyectado con repercusión muy positiva en la morbilidad y mortalidad, calidad de vida y proyección en la vida adulta.

2. Cambios de la Pediatría en España

Los cambios de la Pediatría en nuestro país en los últimos 50 años han sido muy importantes. Con la creación del Seguro Obligatorio de Enfermedad en el año 1947, la Pediatría extrahospitalaria inició un nuevo camino en la sanidad pública. La hospitalaria asiste a un *hecho de significado histórico*: el nacimiento de los hospitales infantiles y de las especialidades pediátricas. Este acontecimiento, que tuvo lugar en 1965, significó que España, tras un siglo de retraso, se acercara a las estructuras europeas (Sánchez Villares y Sánchez Granjel). La modernización de la estructura asistencial en España, se acompañó de la actualización del sistema de formación de pediatras. En 1955 se promulga la Ley de Especialidades Médicas. Legislaciones posteriores de los años 1957, 1968 y 1972 no mejoraron su eficacia. En 1978 aparece el Real Decreto por el que se regula la obtención del Título de Especialista, denominando, al de la medicina infantil, "Pediatría y sus Especialidades".

3. Realidad asistencial en España

El *desarrollo de las subespecialidades* encontró el marco adecuado con su implantación en los hospitales infantiles, fenómeno del que fue pionero el Hospital Infantil La Paz de Madrid a partir de 1965 y, posteriormente, el Hospital Infantil Valle de Hebrón de Barcelona. Pronto se sumarían, de forma progresiva, la mayor parte de los hospitales y Departamentos y Servicios de Pediatría dependientes de la red sanitaria pública nacional y, con mayor lentitud, los de la Universidad, salvo ejemplares excepciones. Los que en un principio procedieron de las "especialidades transversales", se integraron totalmente en el quehacer pediátrico y contribuyeron de forma singular al progreso de la Medicina Infantil. La Pediatría se asienta sobre sólidos pilares que la han hecho imprescindible en la sanidad de todo el mundo, como parte básica de la medicina moderna.

4. Realidad social en España

Sánchez Villares se preguntaba: ¿Cuál sería la situación (de la Pediatría española) de no haberse puesto en marcha las mismas (las subespecialidades) por los años 60? ¿Podría un generalista atender con igual eficacia que un neonatólogo a un pretérmino de 1.000 gramos anóxico? ¿Podría un generalista tratar con el rigor de un hematólogo a un paciente con LLA? ¿Tendrían audiencia los generalistas en los foros internacionales de las especialidades pediátricas? Y cabe añadir ¿Podemos aceptar que la asistencia al niño en estado crítico, o al nefrópata, o al cardiópata... o al que padece una mucoviscidosis o sufre de asma bronquial o tiene problemas con su crecimiento..... sea prestada por quien antes no ha recibido la necesaria preparación teórica y el imprescindible adiestramiento práctico?

Desde el *punto de vista social* las familias reclaman la asistencia del niño y adolescente por pediatras. Igualmente exigen que el menor sea asistido en consultas, servicios de urgencias y hospitales separados de los adultos. En la práctica pronto advierten que *son muy diferentes los síntomas* de las enfermedades en cada periodo de la infancia desde el recién nacido al adolescente. Y lo mismo la exploración física, el diagnóstico, la práctica o interpretación de las pruebas complementarias de diagnóstico y el tratamiento (Cruz)

5. Sociedades científicas de Subespecialidades en España

La creación de las Secciones y Sociedades de la AEP constituye el reconocimiento "de hecho" de las áreas específicas en la Pediatría española. La mayor parte de las cuales están incorporadas en los grandes hospitales de referencia.

Apoyados en esta realidad social y médica del "*hecho asistencial*" reconocible en los hospitales de relevancia clínica en todo el mundo y no solo en España, destaca la labor de los profesionales cuyos *saberes y quehaceres* se han polarizado a estas subespecialidades, con ya tradición histórica a través de sus sociedades reconocidas científica y legalmente y con brillante actividad. En varios grupos internacionales de élite encontramos a colegas españoles con estas inquietudes y sus opiniones son escuchadas con interés en destacados foros más allá de nuestras fronteras

La AEP protagonizó la etapa de fuerte promoción que arranca fundamentalmente en 1964 creando la mayor parte de las actuales secciones, ahora reconocidas bajo el epígrafe de "Sociedades y Secciones Especializadas de la AEP". En este apartado cabe citar: 1) Cardiología Pediátrica, 2) Cuidados Intensivos Pediátricos, 3) Endocrinología Pediátrica, 4) Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, 5) Hematología y Oncología Pediátrica, 6) Infectología Pediátrica, 7)

Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica 8. Nefrología Pediátrica, 9) Neonatología, 10) Neumología Pediátrica, 11) Neurología Pediátrica, 12) Reumatología Infantil y 13) Urgencias de Pediatría. A las que hay que añadir otras de similar importancia y muy significativas: 1) Cirugía Pediátrica, 2) Medicina del Adolescente, 3) Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, 4) Pediatría Social, 5) Psiquiatría Infantil, 6) Radiología Pediátrica. Y un tercer grupo de singular trascendencia: 1) Educación Pediátrica 2) Errores Innatos Metabolismo y 3) Genética Clínica y Dismorfología

6. Masa crítica

Es un caso, a nuestro juicio, excepcional, la existencia desde hace cerca de 50 años de sociedades o secciones de profesionales que a nivel nacional, se dedican a la asistencia, docencia e investigación en áreas concretas de la medicina del niño y del adolescente, soportando una injustificada obstinación negativa de los responsables de la asistencia y formación médica especializada.

Sin embargo, la "masa crítica" ya hace 15 años era de apreciable magnitud. Los datos siguientes están tomados de la Memoria de la AEP del año 1995 (el número de miembros actuales es mayor y así se recoge en la "Banco de datos" que elaboran conjuntamente la Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas y la AEP bajo la responsabilidad directa de los Drs. Hernández Marco y Nieto).

"Sociedades y Secciones Especializadas de la AEP (1995). Entre paréntesis aparece en primer lugar el año de aprobación, y en segundo, el número de miembros que las integran, respetando la terminología de esa fecha: Adolescencia (1987; 95); Cardiología (1967; 64); Cirugía Pediátrica (1962; 316); Cuidados Intensivos (1976; 195); Educación Pediátrica (1980; 80); Endocrinología (1977; 146); Pediatría Extrahospitalaria (1983; 1.900); Gastroenterología y Nutrición (1975; 182); Genética Médica y Dismorfología (1978; 35); Hematología (1977; 46); Inmunoalergia (1972; 147); Nefrología (1973; 123); Neonatología (Neonatología y Med. Perinatal) (1967; 464); Neumología (1977; 133); Neurología (Neuropediatría) (1967; 87); Oncología (1978; 63); Pediatría Social (1972; 211); Psiquiatría (1978; 100) y Radiología (1977; 115). A esa relación hay que añadir las de Urgencias Pediátricas y Reumatología Infantil de creación posterior.

7. Peso histórico

Desde 1979 se viene solicitando, debatiendo y defendiendo el reconocimiento oficial de las *especialidades, subespecialidades o áreas de capacitación específica* de la Pediatría. En el Acta de la Sesión del mes de marzo de 1979 de la primera Comisión Nacional de Pediatría y Especialidades cons-

ta la petición de que fueran reconocidas todas aquellas que lo eran por la AEP. Y consta tal necesidad de todos programas formativos que han seguido desde entonces (ediciones de 1986, 1996 y 2006). En la parte introductora aparece un apartado que dice: “La complejidad pediátrica actual en ciertos niveles, obliga a que *pediatras, específicamente acreditados, lleven a cabo actuaciones especializadas* formativo-asistenciales a determinadas edades y en áreas concretas de diversos aparatos o sistemas del organismo del niño y del adolescente, al empleo de procedimientos asistenciales específicos y a actuaciones singulares en el campo de la Pediatría comunitaria y social”. Han sido numerosas las ocasiones que la CNPyAE ha planteado esta cuestión en el CNECS algunas de ellas con resultado favorable como veremos más adelante. A mayor abundamiento están los contenidos del Real Decreto 127/1984 y la Ley de Ordenación de las Profesiones Sanitarias 44/2003.

8. Denominaciones de la especialidad médica

La modernización de la estructura asistencial en España, va siendo acompañada de la actualización del sistema de formación de pediatras. Las denominaciones dominantes fueron *Pediatría* y *Pediatría y Puericultura*, término este último que quería destacar el destacado carácter preventivo. En 1978 aparece el Real Decreto por el que se regula la obtención del Título de Especialista, denominando, al de la medicina infantil, de *Pediatría y sus Especialidades*. Sobre el papel –el Boletín Oficial– se había conseguido la aceptación de que la *Pediatría había pasado, de ser una especialidad “longitudinal” a convertirse en un especial modo y manera de aplicar la Medicina integral a un periodo de la vida que se extiende de la concepción al fin de la adolescencia. Las especialidades transversales”, es decir, las especialidades pediátricas, quedaban conceptual y “oficialmente” reconocidas* (Sánchez Villares). En 1984 se modifica la denominación para ajustarla la terminología del Decreto que regula la formación a través del sistema MIR y pasa a ser *Pediatría y sus Áreas Específicas*.

Podríamos entender que, en el momento actual, *la especialidad médica “Pediatría y sus Áreas Específicas” está discriminada mientras no se alcance el reconocimiento oficial de los contenidos de la segunda parte de su denominación, su apellido*.

9. Derechos del niño. Carta europea de los derechos del niño hospitalizado

El niño tiene reconocido en la *Declaración Universal de los Derechos del Niño* de la Asamblea General de la ONU (20 de noviembre de 1959) el “derecho a una alimentación, vivienda y atención médica adecuadas”, y en la *Carta Europea de los Derechos del Niño Hospitalizado* (Asamblea del Parlamento

Europeo, 1986) el “derecho a recibir, durante su permanencia en el hospital, los cuidados prodigados por un *personal cualificado, que conozca perfectamente las necesidades de cada grupo de edad tanto en el plano físico como en el afectivo*”, “ser hospitalizado junto a otros niños, evitando en lo posible su hospitalización entre adultos”, “proseguir su formación escolar durante su permanencia en el hospital”, sin olvidar que, entre los derechos del niño, figura también el “derecho a recibir educación y a disfrutar de su juegos”.

10. Informes favorables en el Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud

El Pleno del Consejo aprobó, y así aparece en el Borrador de Real Decreto, la existencia de 12 “subespecialidades” en 1989. Y hay acuerdos, que constan en las Actas de sus Plenos, con acuerdos favorables en los años 1997 y 1999, sin respuesta de los Ministerios competentes. (Tabla II). La de 1989 ha sido la más “generosa” de todas las respuestas a las peticiones de la Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas.

11. Peso profesional y académico

En el ámbito pediátrico –tanto asistencial como docente o investigador– tienen gran protagonismo los profesionales que se dedican preferente o exclusivamente a determinadas subespecialidades. Son numerosos los que desempeñan jefaturas de Servicio, de Sección o Unidades en Hospitales de todo el país. También son abundantes los que participan en la docencia en nuestras Facultades de Medicina como profesores asociados y profesores titulares, Y hay un número muy significativo de catedráticos de Pediatría. Sirvan a modo de ejemplo los siguientes datos: uno en Cardiología Pediátrica, cuatro en Endocrinología Pediátrica, dos en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, dos en Hematología y Oncología Pediátrica, dos en Inmunología Clínica y Alergología Pediátrica, cuatro en Nefrología Pediátrica, ocho en Neonatología, uno en Neurología Pediátrica, dos en Cirugía Pediátrica, uno en Errores Innatos Metabolismo y dos en Genética Clínica y Dismorfología, sin incluir en esta relación los que están habilitados para catedráticos por la ANECA.

V. ÁREAS DE CAPACITACIÓN ESPECÍFICA, DEFINICIÓN Y CRITERIOS

En el año 1994, con motivo de la actualización de los programas formativos por el sistema MIR, la CNPyAE presentó un programa formativo en el que, en su segunda parte,

TABLA II. SUBESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS APROBADAS POR EL CONSEJO NACIONAL DE ESPECIALIDADES MÉDICAS EN EL AÑO 1989.

Subespecialidades	Formación total	Especialidades Médicas
Enfermedades infecciosas	2 años	M. Interna, Pediatría, Microbiología
Subespecialidades Pediátricas		
Aparato Digestivo	2 años	Aparato Digestivo y Pediatría
Cardiología Pediátrica	2 años	Cardiología y Pediatría
Endocrinología Pediátrica	2 años	Endocrinología y Pediatría
Nefrología Pediátrica	2 años	Nefrología y Pediatría
Neonatología	2 años	Pediatría
Neumología Pediátrica	2 años	Neumología y Pediatría
Neuropediatría	2 años	Neurología y Pediatría
Medicina Intensiva	2 años	Medicina Intensiva y Pediatría
Paidopsiquiatría	2 años	Psiquiatría y Pediatría
Alergología Pediátrica	2 años	Alergología y Pediatría
Oncología Pediátrica	2 años	Oncología Médica y Pediatría

se incluía bajo el epígrafe 10.- *Programas para la formación de pediatras con acreditación en áreas específicas*, el texto destinado a la "formación de Pediatras acreditados en Áreas Específicas de Pediatría" que comprendería los dos últimos años de residencia, esto es 4º y 5º años, y se desarrollaría exclusivamente en las Unidades docentes acreditadas y reconocidas por el CNEM con arreglo a las bases teórico-prácticas que se indican para cada una de las Áreas Específicas. La superación de las pruebas finales al término del 5º año, conferiría el derecho a que figurara en su Título de Especialista en Pediatría, la denominación de: "Acreditado en el Área Específica de ...". Seguían los temarios teórico-prácticos referidos a: Neonatología, Cuidados Intensivos Pediátricos, Gastroenterología y Nutrición Pediátricas, Neumología Pediátrica, Nefrología Pediátrica, Alergia Pediátrica, Neurología Infantil (Neuropediatría), y Endocrinología Pediátrica y Crecimiento. Razones de diversa índole aconsejaron demorar para una segunda fase el contenido de otros varios.

El Comité de Programas aprobó los primeros nueve apartados del programa presentado y aplazó lo referente a las Áreas de Capacitación Específica, hasta que una Comisión "ad hoc" elaborara el documento antes citado. Un año más tarde (1995) se aprueban la definición y los criterios de área de capacitación específica. La propuesta de la comisión "ad hoc" fue aceptada por unanimidad. Este texto es previo a la publicación de la LOPS (2003) y está en fase revisión en las fechas de redacción de este artículo (Tabla III).

El reconocimiento lo haría el Consejo Nacional de Especialidades Médicas y con su informe favorable se elevaría al Ministerio de Sanidad y finalmente al Ministerio de Educación para su creación, reconocimiento publicación en BOE.

TABLA III. ÁREA DE CAPACITACIÓN ESPECÍFICA.

1. Conjunto de "conocimientos, habilidades y actitudes":
2. Añadidos en "profundidad o extensión" a los propios de la formación MIR.
3. Desarrollados sobre "una parte del contenido" de "una/varias" especialidades.
4. Interés asistencial, científico y social relevante.
5. Número significativo de médicos especialistas con especial dedicación profesional.
6. Incremento significativo de "conocimientos, habilidades y actitudes" sobre las especialidades existentes.
7. No mera utilización de un instrumento o una técnica.
8. "Masa crítica" de especialistas con dedicación profesional.
9. Interés social y sanitario en la "específica actividad" profesional y asistencial.

VI. LAS SUBESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS EN LA ESPAÑA DE 2010 SEGÚN LA LOPS

Basándonos en la legislación recogida en la LOPS, hemos de entender que las denominadas inicialmente *especialidades pediátricas*, cambiada a *áreas de capacitación* y coloquialmente *subespecialidades*, han de ser consideradas como un *diploma de acreditación*, al que puede aspirar el ya especialista, bien sea a través de formación reglada o mediante ejercicio acreditado y evaluado (Fig. 3).

El gran retraso en su implantación –la LOPS se publicó hace más de seis años– se planteó como alternativa una solución transitoria. Ante la fuerza ejercida por los progresos

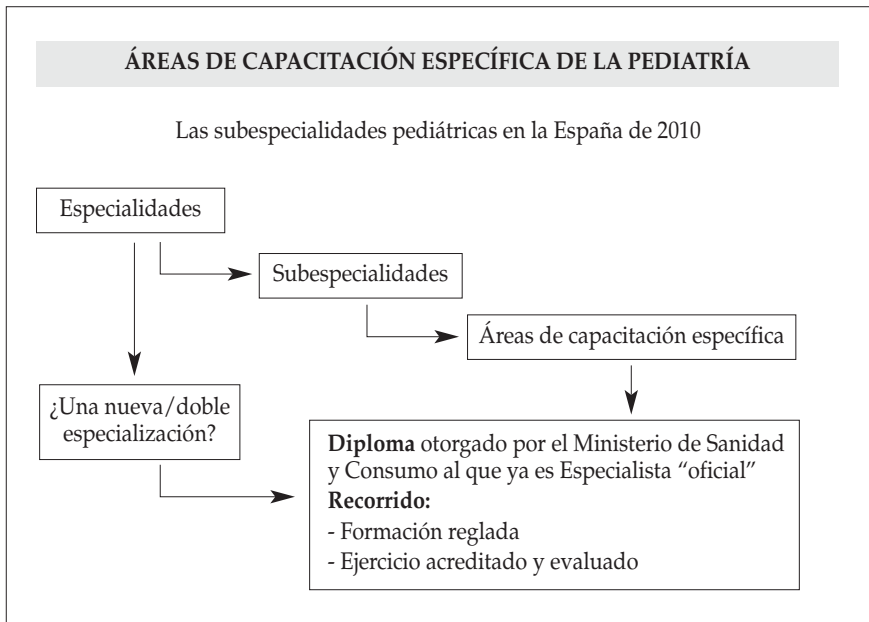


Figura 3. Las subespecialidades pediátricas en la España de 2010 según la LOPS.

científicos, la presión social, el modelo asistencial y los requerimientos de la formación de postgrado y continuada se aceptó que el reconocimiento de los *profesionales ejercientes*, fuera hecho por las Sociedades científicas integradas en la AEP, a través de comités de expertos con criterios rigurosos.

VII. PERSPECTIVAS DE ACREDITACIÓN OFICIAL DE LAS ÁREAS DE CAPACITACIÓN ESPECÍFICA DE PEDIATRÍA DESDE LA "NUEVA BIBLIA"

En la LOPS se recogen, entre otros aspectos referidos a las áreas de capacitación los que reproducimos a continuación.

Reglamentariamente se determinarán las *funciones de las Comisiones Nacionales de Especialidad*, que en todo caso desarrollarán, dentro de los criterios comunes que, en su caso, determine el Consejo Nacional de Especialidades en Ciencias de la Salud, las siguientes: a) La elaboración del programa formativo de la especialidad. b) El establecimiento de los criterios de evaluación de los especialistas en formación. c) El establecimiento de los criterios para la evaluación en el supuesto de nueva especialización previsto en el artículo 23. d) La propuesta de creación de áreas de capacitación específica.

Cuando exista un Área de Capacitación Específica, la Comisión o Comisiones Nacionales de la Especialidad o Especialidades, en cuyo seno el área se constituya, designarán un Comité del Área compuesto por seis especialistas.

El Comité desarrollará las funciones que reglamentariamente se determinen y, en todo caso, las de propuesta de los contenidos del programa de formación y las de evaluación de los especialistas que aspiren a obtener el correspondiente Diploma del Área de Capacitación Específica.

Asimismo recoge que *"reglamentariamente se establecerán los supuestos y requisitos para que los Especialistas en Ciencias de la Salud puedan acceder al Diploma de Área de Capacitación Específica, siempre que dicha Área se hubiera constituido en la especialidad correspondiente, y acrediten, al menos, cinco años de ejercicio profesional en la especialidad. Y que el acceso al indicado Diploma podrá producirse mediante una formación programada, o a través del ejercicio profesional específicamente orientado al Área correspondiente, acompañado de actividades docentes o discentes de formación continuada en dicha Área, y, en todo caso, tras la evaluación de la competencia profesional del interesado de acuerdo con los requerimientos previstos en el artículo 29"*.

VIII. RECIENTES APORTACIONES NORMATIVAS QUE SE REFIEREN A ÁREAS ESPECÍFICAS

La primera es la Orden SCO/3148/2006, de 20 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Pediatría y sus Áreas Específicas, de la que extraemos el siguiente párrafo: *La complejidad pediátrica actual en ciertos niveles, obliga a que pediatras, específicamente acreditados, lleven a cabo actuaciones especializadas formativo-asistenciales a determinadas edades y en áreas*

TABLA IV. HOJA DE RUTA ANTE LA REGULACIÓN DE LAS ÁREAS DE CAPACITACIÓN ESPECÍFICA QUE ANUNCIA LA ADMINISTRACIÓN SANITARIA

-
- Presión mediática.
 - Presión social.
 - Consenso con las Especialidades médicas “homólogas”.
 - Creación de un banco de datos actualizado.
 - Contactos con líderes de la política sanitaria.
 - Trabajar como “un todo” a través de la AEP
 - Racionalidad y sentido común en las peticiones.
 - No esperar a que otros hagan lo que es obligación propia. ¿Qué he hecho yo y qué puedo y debo hacer por mi ACE?
-

concretas de diversos aparatos o sistemas del organismo del niño y del adolescente, al empleo de procedimientos asistenciales específicos y a actuaciones singulares en el campo de la Pediatría comunitaria y social”.

Más recientes son las referencias al desarrollo de la LOPS que aparecen en el Real Decreto 183/2008 y la posterior Orden SCO/581/2008, con anuncios importantes: “en un futuro próximo se completará –la Ley 44/2003– con otras normas de desarrollo de la misma sobre cuestiones igualmente importante en la configuración del sistema, como son, entre otras: modificación de las pruebas de acceso, incorporación progresiva de criterios de troncalidad y *regulación de las áreas de capacitación específica*”. Y viendo lo que se ha pretendido hacer con la “incorporación progresiva de criterios de troncalidad” en fechas recientes, parece que una de las medidas más eficaces, al margen de tener razón, existir y encajar en todos los criterios legales es ejercer *presión mediática, social y política para una solución razonable, coherente y guiada por asesoramiento exclusivamente profesionales* (Tabla IV).

En esta etapa, parece lógico implicar a toda la colectividad pediátrica para que, ejerciendo una razonable y mantenida presión social, científico-técnica y de las diversas Sociedades integradas en la AEP, lidere la última fase de este decisivo e irreversible paso.

IX. REFLEXIONES FINALES

La *formación ayer* y la *formación hoy* requiere, para alcanzar los objetivos previstos en el programa formativo, dos postulados innegociables: contenidos y tiempo. Los *contenidos* están claramente establecidos en el programa publicado en el BOE (BOE núm. 246, 14 octubre 2006) evidentemente incompatibles con la drástica reducción que se nos ha que-

rado imponer con la impropia interpretación del concepto de troncalidad a que alude la LOPS. En relación al *tiempo* -duración- está sin atender el *aumento a cinco años para el periodo formativo*, tal como ocurre en la mayor parte de los países de la Unión Europea y fue defendido –sin éxito– en varias ocasiones a partir del 15 de noviembre de 2002 con el objetivo de formar un *pediatra competente* (clínico, científico, asistencial, iniciado en investigación y en gestión clínica...) con periodos de rotaciones “adecuados” tanto para las consideradas fundamentales como para las optativas. El MIR ha de poder participar en el diseño de curriculum formativo y dejarlo en disposición de seguir de forma provechosa su formación continuada y, en su caso, de proyectarse hacia un área específica. Esa es la razón de insistir en la *necesidad de ampliar a cinco años la duración del programa formativo*.

La formación subespecializada pediátrica se ha venido adquiriendo a través de diferentes mecanismos que han variado desde la autoformación o la derivación desde una especialidad horizontal a la dedicación preferente o exclusiva durante el último año de formación MIR. Sin la menor acreditación docente de la unidad para tal menester y sin el seguimiento de un programa previamente establecido. En algunas ocasiones se ha completado con la estancia durante un periodo transitorio, como asistente voluntario, en un hospital cuyo prestigio y experiencia han servido como aval. En el momento actual, parece que dejar a la improvisación y buena voluntad la formación en áreas específicas, tanto más cuanto se aspira a tener reconocimiento *oficial* de esa capacitación, no se corresponde con la necesidad de sentar las bases de una racional ordenación de la Pediatría, especialmente a nivel terciario.

Con el establecimiento y posterior desarrollo de las Áreas de Capacitación Específica *los niños y la sociedad tendrán la garantía* de que, quién les presta una determinada asistencia que requiere conocimientos adicionales a los de la Pediatría y el oportuno adiestramiento técnico, los ha adquirido mediante un sistema y en un lugar acreditado para impartir tal tipo de enseñanza. Y ello ha de suponer, además, un mejor nivel asistencial, investigador y docente del Servicio hospitalario. Con su aprobación se garantiza a la sociedad la *adecuada preparación de sus profesionales*. Con el correcto desarrollo de las subespecialidades pediátricas se sentarán las bases para una *racional ordenación futura de la Pediatría a nivel terciario* dentro del marco legal. *Las autoridades sanitarias tienen la obligación moral* de propiciarlo mediante las disposiciones legales que sean del caso. En la Comisión Nacional de Pediatría y sus Áreas Específicas se ha seguido una línea coherente a lo largo de varios años, la que aparece en la tabla V.

TABLA V. COMISIÓN NACIONAL DE PEDIATRÍA Y SUS ÁREAS ESPECÍFICAS: OBJETIVOS FUNDAMENTALES

1. Ampliación del periodo formativo a cinco años.
2. Centros de Salud como unidades docentes asociadas.
3. Pediatría y sus Áreas Específicas, una especialidad troncal.
4. Aprobación de las Áreas de Capacitación Específica en el campo pediátrico en la misma forma y medida que se requieren para el individuo adulto.
5. Adecuación de las condiciones laborales y económicas de los MIR de Pediatría y sus Áreas Específicas.
6. Asistencia a niños y adolescentes confiada exclusivamente a profesionales con el título de Especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas.

En modo alguno se ha plantear el debate de si *el reconocimiento oficial de las Áreas Específicas es una solución o un problema*. Es evidente que la aplicación, el desarrollo y la potenciación de las Áreas de Capacitación Específica (Subespecialidades pediátricas) han de contar con un imprescindible *criterio de racionalidad y oportunidad asistencial*, teniendo en cuenta siempre su regulación en función de las necesidades sanitarias del país. El establecimiento y desarrollo de una *subespecialidad pediátrica debe conllevar a un mejor nivel asistencial, investigador y docente en los servicios hospitalarios*.

La formación y la actividad profesional del pediatra cumple un amplio y complejo espectro asistencial en cierto modo similar a lo que ocurre en las asociaciones científicas pediátricas de la Unión Europea: a) *El pediatra como promotor de salud y educador sanitario*, que tiende a prestar cada día, mejores cuidados para niños cada vez más sanos, a la vez que se integra en el amplio campo de la Pediatría social, de la Pediatría preventiva, de los Derechos del Niño y de las Instituciones de Protección al Niño. b) *El pediatra como clínico, el pediatra clásico*, tradicional, con excelente formación para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y abierto siempre a la consideración de la nueva morbilidad. Es el pediatra *generalista* con predominio de la vertiente clínica. En no pocas ocasiones, su formación le permite trabajar como un auténtico *experto* en un área específica. Y c) *El pediatra acreditado en un área específica*, un auténtico *pediatra especialista* que posee los adecuados conocimientos teóricos y las suficientes habilidades para su quehacer como *subespecialista*.

Por otro lado, la conservación del *tronco pediátrico* no exige grandes esfuerzos ni modificaciones traumáticas, sino aprovechar la ocasión para un perfeccionamiento de lo ya existente. En el *tronco pediátrico* tendrían su situación más correcta *las áreas de acreditación específica*, convirtiéndolas de

derecho en lo que ya son de hecho: especialidades pediátricas, en lo que se sigue asimismo una orientación internacional (Cruz).

A los pediatras corresponde defender el *derecho que tiene el niño a una asistencia sanitaria integral, adecuada y de tanta calidad* como la que la Medicina ofrece al adulto. Pero no solo a ellos, también a la sociedad en general y de manera muy significativa a los responsables de la política sanitaria y educativa. Como afirma Cruz (2010) "esta lucha será más eficiente si se hace desde un pedestal único, sin distinción entre Pediatría primaria y hospitalaria y sin barreras en las especialidades pediátricas, recordando entre otros méritos que además de dar ejemplo de la atención integral al paciente, cada vez que cuidamos a un niño sano o enfermo estamos programando la salud del adulto".

La CNPyAE se ha dirigido recientemente al CNECS en los siguientes términos: Que asuma como propio el objetivo de creación de las ACEs de Pediatría, dentro de los términos y requisitos aprobados por el CNEM, y lo acepte como la *oportunidad histórica de completar el contenido de esta especialidad* (antes Pediatría y sus Especialidades, y ahora Pediatría y sus Áreas Específicas), incompresiblemente vacío, que limita que el niño y el adolescente puedan optar a la asistencia de calidad médica y complejidad técnica ofrecidas al adulto, y frena de manera notoria la investigación.

El problema del reconocimiento de las "subespecialidades pediátricas 2010" ha de reactivarse con los mismos argumentos, las mismas razones y con la mayor presión mediática y social. Y con los irrenunciables e inaplazables objetivos de 1) Inmediato: *Constitución de las Área de Capacitación Específica de Pediatría* y 2) Posteriores: *Reconocimiento de los "pediatras expertos actuales" a través del mecanismo que señala la LOPS y acreditación de Unidades formativas*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antón Gamero M, Ibarra de la Rosa I. Organización de las rotaciones del residente de Pediatría por las áreas específicas An Pediatr (Barc). 2009; 70(5): 453-459.
2. Crespo M. Las áreas específicas de la Pediatría (subespecialidades pediátricas) en España. Estado actual. Libro Actas. IX Memorial Guillermo Arce-Ernesto Sánchez Villares. Valladolid; 1996. p. 1-8.
3. Crespo Hernandez M. Pediatría 1997, en la frontera de dos siglos. Cambios necesarios en el quehacer y el enseñar. Oviedo: Real Academia de Medicina de los Distritos Universitarios de Asturias y León; 1997.
4. Crespo M. Áreas Específicas de la Pediatría: necesidad de su reconocimiento (¿Solución o problema?). An Esp Pediatr. 1998; 48: 116-121.

5. Crespo M. Una nueva Pediatría. *Pediatr Integral*. 1998; 3(2): 193-207.
6. Crespo Hernández M, Salcedo Abizanda S. Docencia y acreditación en Neonatología. *Rev Latinoam Neonatol*. 1999; (S1): 173-181.
7. Crespo M. Formación de especialistas en Pediatría y en las subespecialidades pediátricas. *Rev Pediatr Atención Primaria*. 1999; 1(2): 37-52.
8. Crespo M. Subespecialidades pediátricas. *Tribuna*. El País, 28 de marzo, 2000.
9. Crespo M. Las subespecialidades pediátricas en la atención hospitalaria. En: García- Caballero C. *Tratado de Pediatría Social*, 2ª edic. Madrid: Díaz de Santos; 2000. p. 827- 833.
10. Crespo M. Las Áreas de Capacitación Específica en la Ley de Ordenación de las Profesionales Sanitarias (LOPS). *Boletín Informativo de la AEP*. 2004, 28: 6-7.
11. Crespo M, Crespo D. Las subespecialidades pediátricas (áreas de capacitación específica) en España. Pasado, presente y perspectivas. *An Pediatr*. 2005; 62: 140-153.
12. Crespo M, Crespo D. La Pediatría y sus subespecialidades. *Pediatrka*. 2006; 26(6): 185-95.
13. Crespo M, Crespo D. Formación MIR de Pediatría en siglo XXI. Presente y futuro. Libro de Ponencias. AEP 2008 - 57 Congreso de la AEP. Santiago de Compostela, 2008. Disponible en: <http://www.congresoap.org/2008/agenda/>.
14. Crespo M. Formación del especialista de pediatría: viejos problemas, nuevos tiempos. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(5): 409-412.
15. Cruz M. En defensa de la Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 72(3): 163-164.
16. Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. BOE núm. 280, de 22 de noviembre de 2003.
17. Orden SCO/3148/2006 de 20 de octubre por el que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Pediatría y sus Áreas Específicas. BOE núm. 246, de 14 de octubre 2006.
18. Real Decreto 183/2008 de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. BOE, núm. 45, de 21 de febrero de 2008.
19. Sánchez Villares E. Introducción a la problemática del especialismo en Pediatría. Formación del postgrado en España. Libro de Actas. X Reunión Anual de la AEP. Granada; 1973. p. 7-16.
20. Sánchez Villares E. Editoriales. *Bol Pediatr*. 60, 61, 62 y 63; 1973.
21. Sánchez Villares E. Pediatría. En: Laín Entralgo P. *Historia Universal de la Medicina*. Barcelona: Salvat; 1975. p. 278-288
22. Sánchez Villares E. Medicina Infantil y sus problemática. *Discurso Inaugural del Solemne Sesión Inaugural del curso de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid*; 1978.
23. Sánchez Villares E. Reflexiones en torno a medio siglo de Pediatría. *Secretariado de Publicaciones. Universidad de Valladolid*; 1985.
24. Sánchez Villares E. Importancia de las especialidades pediátricas en la evolución de la Pediatría española en los últimos 50 años. *Acta Pediatr Esp*. 1992; 50: 724-732.

Original

El *Boletín de Pediatría* y la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla-León (SCCALP)

FÉLIX LORENTE TOLEDANO

Presidente de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León

En este número nos congratulamos de conmemorar el 50 aniversario del nacimiento del *Boletín de Pediatría* de nuestra Sociedad, y en él se recoge la portada del primer volumen, números 1 y 2 editados en Junio de 1960.

En su presentación el Dr. J. Díez Ruimayor, en ese momento Presidente de la Sociedad, reflejaba que *“La Sociedad Castellano Leonesa de Pediatría, que viene funcionando desde hace cuatro años con reuniones de amistad y compañerismo, ha conseguido este año, gracias al entusiasmo de unos y al apoyo y colaboración de otros, hacer realidad el anhelo que sus socios sentíamos desde su fundación, organizar sesiones científicas como la celebrada el día ocho de mayo en Salamanca con tan verdadero éxito y la salida a la luz de este Boletín, donde quedará plasmada la inquietud científica de los Pediatras Castellanos. Esto no quiere decir, prosigue, que sea un coto cerrado para todos cuantos de buena fe quieran contribuir al prestigio de nuestra Sociedad, pues a todos los compañeros especialistas les consideramos como nuestros y estas páginas estarán abiertas para que los que, sintiendo nuestras inquietudes, deseen colaborar con nosotros en beneficio de los niños españoles”*.

Ese ideario recogido por el Dr. Ruimayor en el primer número del *Boletín* ha persistido a lo largo de los cincuenta años del *Boletín* y este número extraordinario es un fiel reflejo del mismo. Ello ha sido posible gracias a sus sucesivos Directores: los Profesores Ernesto Sánchez-Villares, Director Fundador, Manuel Crespo Hernández, Alfredo Blanco Quirós, M^a José Lozano, José Luis Herranz y a nuestro actual Director Luis Miguel Rodríguez Fernández, que con gran esfuerzo y enorme dedicación hicieron posible, a pesar de las múltiples dificultades de algunos momentos, que número a número llegara hasta hoy a nuestras manos. Desgraciadamente publicaciones similares de otras Sociedades de



Portada del primer volumen del *Boletín de Pediatría*

Pediatría de nuestro país, por unos u otros motivos, no lograron sobrevivir.

El *Boletín* ha sido en sus 50 años de existencia el “libro de actas” de la Sociedad de Pediatría de Asturias Cantabria y Castilla-León. Su núcleo de origen surge en Valladolid y paulatinamente se va extendiendo hacia otras provincias de Castilla y León, para más tarde incorporarse los Pediatras de las hoy denominadas Comunidades de Cantabria y Asturias, configurando el mapa de la SCCALP actual. En el *Boletín* se recoge fielmente toda la historia de la Sociedad: sus

juntas directivas, efemérides, su evolución, reuniones científicas y cursos de formación, el desarrollo de la Pediatría en todo su territorio a nivel docente y a nivel asistencial, el nacimiento de nuevas Facultades de Medicina dentro su ámbito, el enorme progreso de sus grupos de investigación, las relaciones con otras Sociedades españolas e internacionales, los nombramientos de Socios de Honor, los premios otorgados y también esos momentos tristes y de recuerdo para quienes nos precedieron y que con tanto esfuerzo e ilusión consiguieron lo que en este momento es la SCCALP.

La SCCALP a lo largo de su dilatada historia (aconsejaría a los pediatras más jóvenes la lectura del número 163 de nuestro *Boletín*, en el que Susana Alberola, Manuel Marugan y Gonzalo Solís, recogen de manera fehaciente la historia de la misma) ha sido fuente de conocimientos fundamental para la formación de los pediatras no solo de las tres comunidades que la integran, sino de los pediatras españoles y de otros países de habla hispana. El éxito posiblemente reside en no haber permitido rupturas generacionales y en ir adaptando los fines y las actividades de la Sociedad a lo que en cada momento los nuevos tiempos demandaban. A lo largo de los años la Sociedad ha dado continuidad a sus reuniones clásicas, “de Primavera” y “Memorial”, jornadas de intercambio de conocimiento y opiniones, y verdadero motivo para el encuentro y la amistad de los Socios. Tras la creación de su Fundación, se incorporaron los cursos de excelencia, cada vez con mayor nivel científico y de participación. En los últimos años se pusieron en marcha con gran éxito cursos de Formación y Reuniones de Residentes. La actividad científica y las reuniones en el marco de la Sociedad son cada vez más numerosas y de mayor nivel científico. Los grupos de trabajo están viendo en estos momentos el fruto de su inmensa labor a nivel de investigación, con la publicación de los primeros trabajos conjuntos, como los que están a punto de aparecer. La labor de coordinación entre los Pediatras de atención primaria y especializada de nuestra Sociedad es vista como una necesidad cada vez más valorada por todos. Próximamente se celebrará una jornada de conmemoración de los 25 años de coordinación de la Pediatría en Salamanca.

El *Boletín*, cuyas bodas de oro ahora conmemoramos superando con creces los doscientos números de andadu-

ra, ha sido sin duda durante muchos años, y continúa siéndolo, herramienta de consulta y estudio obligado por la calidad de los trabajos en él publicados. Con su lectura se puede valorar el importante impacto que la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León ha tenido en la Pediatría de su ámbito y de España. Su éxito se debe, sin duda, a la impronta marcada por su primer Director el Profesor Ernesto Sánchez-Villares, hombre de unas cualidades excepcionales y con un carisma especial. Desde el primer momento hizo que el *Boletín* recogiera en sus páginas los trabajos más representativos de cada época. A él y a sus sucesivos Directores, a los que logró transmitirles la misma ilusión, tenemos que agradecerles haber seguido a lo largo de estos 50 años en esa misma línea. Sus páginas recogen lo mejor de la investigación en Pediatría realizado por los Socios de la SCCALP y por otros muchos Pediatras que, aun no perteneciendo a la misma, ha querido publicar en el mismo sus experiencias. A todos ellos debemos también nuestro agradecimiento.

Al igual que nuestra Sociedad, el *Boletín* ha ido cambiando y adaptándose a los tiempos. Desde las primeras ediciones, cuya portada vemos reflejada, publicadas con los medios disponibles en aquellos momentos, hasta la actual revista dista un abismo. En este sentido de modernización de la publicación, el esfuerzo que esta realizando nuestro Director de la Pagina Web, David, David Pérez Solís, por “informatizar” el *Boletín de Pediatría* desde su primer número, contribuirá a que todos los miembros tengan a su alcance un documento histórico de enorme valor, en cuanto a la pediatría no solo de nuestra Sociedad sino también al desarrollo de la Pediatría española, hoy reservado a los pocos compañeros privilegiados que disponen de la colección completa.

Como Presidente me congratula ver que la Sociedad, y su órgano de expresión tienen su continuidad asegurada al observar como cada vez es mayor el número de pediatras jóvenes que se incorporan a sus reuniones, participando con gran ilusión con sus aportaciones e investigaciones y sobre todo ver que persiste ese espíritu de convivencia y camaradería con la que supieron dotar a la Sociedad sus Fundadores. Estoy seguro que con este mismo espíritu alguno de nuestros jóvenes Pediatras llegaran a conmemorar el primer centenario de nuestro *Boletín*.