

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

www.actapediatrica.com

SUMARIO

- 3 Editorial**
Seguridad alimentaria: un hito a conseguir
V. Varea Calderón
- 5 Originales**
Epidemiología y datos clínicos de la infección por el virus respiratorio sincitial en niños mayores de 2 años hospitalizados. Estudio multicéntrico nacional (FIVE)
C. Calvo, et al.; Grupo de Estudio FIVE
- 10 Tos ferina: una enfermedad prevenible en aumento. Hospitalización en menores de 5 años en un centro de segundo nivel (periodo 2008-2012)**
M.J. Rivero Martín, et al.
- 14 Nutrición infantil**
Factores de riesgo de la mastitis infecciosa en mujeres lactantes: estudio de casos y controles en población española (parte 1)
P. Mediano, et al.
- 19 Formación e información en pediatría**
Comunicación científica (XIX). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (6): Listas de comprobación de estudios experimentales
J. González de Dios, et al.

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e1 Originales**
Infección nosocomial en neonatos de muy bajo peso. Resultados de un programa de intervención
L. Domingo Comeche, et al.
- e7 Notas clínicas**
Infarto omental: caso clínico y breve reseña de la entidad
J.L. Ramos, et al.
- e12 Glomerulonefritis aguda secundaria a infección por parvovirus B19**
A. Serrano Llop, et al.
- e18 Episodio aparentemente letal neonatal precoz**
R. Plácido Paías, et al.
- e23 Crítica de libros**
J. Dalmau, J.M. Moreno-Villares
- e24 Hace 50 años «Acta Pediátrica Española» publicaba...**
I. Villa Elizaga

CONTENTS

- 3 Editorial**
Food security: an objective to be achieved
V. Varea Calderón
- 5 Originals articles**
Epidemiology and clinical evidence of infection by respiratory syncytial virus in children over 2 of age. National multicenter study (FIVE)
C. Calvo, et al.; Grupo de Estudio FIVE
- 10 Pertussis: an increasing preventable disease. Hospital admissions in children in a second level Hospital (period 2008-2012)**
M.J. Rivero Martín, et al.
- 14 Nutrition and children**
Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women (part I)
P. Mediano, et al.
- 19 Education and information in pediatrics**
Scientific communication (XIX). Basic knowledge to read (and write) a scientific paper (6): checklists of experimental studies
J. González de Dios, et al.

ONLY AVAILABLE ON LINE

- e1 Originals articles**
Nosocomial infection in very low birthweight neonates. Results of an intervention program
L. Domingo Comeche, et al.
- e7 Clinical notes**
Omental infarction: a case report
J.L. Ramos, et al.
- e12 Acute glomerulonephritis secondary to parvovirus B19 infection**
A. Serrano Llop, et al.
- e18 Early neonatal apparent life-threatening event**
R. Plácido Paías, et al.
- e23 Books review**
J. Dalmau, J.M. Moreno-Villares
- e24 Fifty years ago «Acta Pediátrica Española» published...**
I. Villa Elizaga

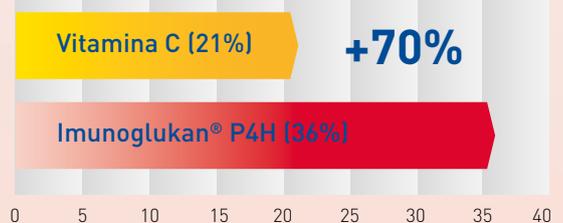
Imunoglukan®
P4H

DEFENSAS A EXAMEN

Imunoglukan® P4H ha demostrado clínicamente su eficacia para reducir las infecciones respiratorias de repetición (IRR)

Un estudio clínico a doble ciego realizado en niños con antecedentes de IRR puso de manifiesto que al utilizar **Imunoglukan® P4H** se consigue un incremento del 70% en el número de niños sin ninguna infección respiratoria frente al grupo control suplementado con Vitamina C.

% DE NIÑOS SIN NINGUNA INFECCIÓN RESPIRATORIA*



- El 88% de los niños experimentó una mejora con la utilización de **Imunoglukan® P4H**
- Los procesos gripales y las infecciones de las vías bajas se redujeron en un 50%
- Se apreció un incremento de las NK y poblaciones de linfocitos, demostrando una activación de la inmunidad humoral y celular.



SUSPENSIÓN ORAL 120 ML
CN 161317.2

*Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kylosevic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran (β-glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. Int Immunopharmacol 2013; 15(2):395-9.



www.ordesa.es

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 73, N° 1 ENERO 2015

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

Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

Director y Editor

J. Dalmau Serra
Hospital Infantil La Fe (Valencia)

Subdirector

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

Coordinadores secciones:

Dermatología pediátrica

J.M. Hernanz
Hospital Infanta Leonor (Madrid)

Nutrición infantil

J. Dalmau Serra

Formación e información en pediatría

J. González de Dios
Hospital General Universitario de Alicante

Enfermedades infecciosas pediátricas

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

Edita:  Mayo
EDICIONES MAYO, S.A.

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

Redacción y Administración

Aribau, 168-170, 08036 Barcelona.
Tel.: 932 090 255.

Coordinación editorial: Mónica Noguero

Publicidad

Barcelona: Aribau, 168-170
08036 Barcelona. Tel.: 932 090 255
Cristina Alquézar
E-mail: calquezar@edicionesmayo.es

Madrid: Condado de Treviño, 9
28033 Madrid. Tel.: 914 115 800.
Silvia Estebarán

E-mail: sestebaran@edicionesmayo.es

Diseño: Xavier Noguera

Impresión: Sorpama

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

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

Otros países 128 euros.
Precio médicos residentes
73,75 euros.

Control voluntario de la difusión por



©Ediciones Mayo, S.A.

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

Consejo Editorial / Editorial Board

J. Argemí Renom (Barcelona)

F. Balboa de Paz (Madrid)

A. Bautista Casanovas
(Santiago de Compostela)

O. Brunser (Chile)

M. Bueno Sánchez (Zaragoza)

A. Camacho Salas (Madrid)

J. Campos Castelló (Madrid)

A. Carrascosa Lezcano
(Barcelona)

M. Casanova Bellido (Cádiz)

M. Castro Gago
(Santiago de Compostela)

M. Cruz Hernández (Barcelona)

A. Delgado Rubio (Madrid)

E. Doménech Martínez
(Sta. Cruz de Tenerife)

T. Durá Travé (Pamplona)

J.M. Fraga Bermúdez
(Santiago de Compostela)

M. García Fuentes (Santander)

Á. Gil Hernández (Granada)

J. González de Dios (Alicante)

J. González Hachero (Sevilla)

D. González Lamuño
(Santander)

M. Hernández Rodríguez
(Salamanca)

P. Jara Vega (Madrid)

R. Jiménez González
(Barcelona)

S. Málaga Guerrero (Oviedo)

V. Martínez Suárez (Gijón)

A. Martínez Valverde
(Málaga)

J.A. Molina Font (Granada)

C.M. Montero Brens
(Santo Domingo)

J. Narbona García (Pamplona)

A. Nieto García (Valencia)

J. Peña Guitián

(Santiago de Compostela)

A. Polaino-Lorente (Madrid)

I. Polanco Allué (Madrid)

M. Pombo Arias
(Santiago de Compostela)

C. Ribes-Koninckx (Valencia)

L. Ros Mar (Zaragoza)

S. Ruiz Company (Valencia)

F. Sánchez-Valverde Visus
(Pamplona)

P. Sanjurjo (Bilbao)

L. Sierrasesúмага (Pamplona)

R. Tojo Sierra
(Santiago de Compostela)

R. Uauy (Chile)

J.C. Vitoria (Bilbao)

I. Vitoria Miñana (Valencia)

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

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

 ProQuest
COMPANY

Los originales deben remitirse a: Acta Pediátrica Española.
Ediciones Mayo, S.A. Aribau, 168-170, 5.º. 08036 Barcelona. Teléfono: 93 209 02 55. Fax: 93 202 0271.
Correo electrónico: actapediatrica@edicionesmayo.es

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 73, N° 1 ENERO 2015

SUMARIO

- 3 Editorial**
Seguridad alimentaria: un hito a conseguir
V. Varea Calderón
- 5 Originales**
Epidemiología y datos clínicos de la infección por el virus respiratorio sincitial en niños mayores de 2 años hospitalizados. Estudio multicéntrico nacional (FIVE)
C. Calvo, D. Moreno-Pérez; Grupo de Estudio FIVE
- 10 Tos ferina: una enfermedad prevenible en aumento. Hospitalización en menores de 5 años en un centro de segundo nivel (periodo 2008-2012)**
M.J. Rivero Martín, E. Díaz Velázquez, C. Grasa Lozano, P. Galán del Río, M. Zafra Anta, R. Navalón Cebrián
- 14 Nutrición infantil**
Factores de riesgo de la mastitis infecciosa en mujeres lactantes: estudio de casos y controles en población española (parte 1)
P. Mediano, L. Fernández, J.M. Rodríguez, M. Marín
- 19 Formación e información en pediatría**
Comunicación científica (XIX). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (6): Listas de comprobación de estudios experimentales
J. González de Dios, M. González-Muñoz, A. Alonso-Arroyo, R. Aleixandre-Benavent

SOLO DISPONIBLE ON LINE

- e1 Originales**
Infección nosocomial en neonatos de muy bajo peso. Resultados de un programa de intervención
L. Domingo Comeche, S. de las Heras Ibarra, B. Flores Antón, D. Montes Bentura, J. Barrio Torres, M.J. Rivero Martín
- e7 Notas clínicas**
Infarto omental: caso clínico y breve reseña de la entidad
J.L. Ramos, A. Urbistondo, M. Fernández, D. García, I. Eizaguirre
- e12 Glomerulonefritis aguda secundaria a infección por parvovirus B19**
A. Serrano Llop, J. Vila Cots, D. Ortigoza, M. Simó, J.A. Camacho Díaz, J. Antón, J. Sánchez-Manubens
- e18 Episodio aparentemente letal neonatal precoz**
R. Plácido Paías, J.F. Mesa Vázquez, M.E. Piñán López, R. Real Terrón, M.P. Medina Gil, M.J. González Carracedo, M. Portillo Márquez, I. Sáez Díez, M. García Reymundo
- e23 Crítica de libros**
J. Dalmau, J.M. Moreno-Villares
- e24 Hace 50 años "Acta Pediátrica Española" publicaba...**
I. Villa Elízaga

CONTENTS

- 3 Editorial**
Food security: an objective to be achieved
V. Varea Calderón
- 5 Originals articles**
Epidemiology and clinical evidence of infection by respiratory syncytial virus in children over 2 of age. National multicenter study (FIVE)
C. Calvo, D. Moreno-Pérez; Grupo de Estudio FIVE
- 10 Pertussis: an increasing preventable disease. Hospital admissions in children in a second level Hospital (period 2008-2012)**
M.J. Rivero Martín, E. Díaz Velázquez, C. Grasa Lozano, P. Galán del Río, M. Zafra Anta, R. Navalón Cebrián
- 14 Nutrition and children**
Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women (part I)
P. Mediano, L. Fernández, J.M. Rodríguez, M. Marín
- 19 Education and information in pediatrics**
Scientific communication (XIX). Basic knowledge to read (and write) a scientific paper (6): checklists of experimental studies
J. González de Dios, M. González-Muñoz, A. Alonso-Arroyo, R. Aleixandre-Benavent

ONLY AVAILABLE ON LINE

- e1 Originals articles**
Nosocomial infection in very low birthweight neonates. Results of an intervention program
L. Domingo Comeche, S. de las Heras Ibarra, B. Flores Antón, D. Montes Bentura, J. Barrio Torres, M.J. Rivero Martín
- e7 Clinical notes**
Omental infarction: a case report
J.L. Ramos, A. Urbistondo, M. Fernández, D. García, I. Eizaguirre
- e12 Acute glomerulonephritis secondary to parvovirus B19 infection**
A. Serrano Llop, J. Vila Cots, D. Ortigoza, M. Simó, J.A. Camacho Díaz, J. Antón, J. Sánchez-Manubens
- e18 Early neonatal apparent life-threatening event**
R. Plácido Paías, J.F. Mesa Vázquez, M.E. Piñán López, R. Real Terrón, M.P. Medina Gil, M.J. González Carracedo, M. Portillo Márquez, I. Sáez Díez, M. García Reymundo
- e23 Books review**
J. Dalmau, J.M. Moreno-Villares
- e24 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...**
I. Villa Elízaga

EDITORIAL

Seguridad alimentaria: un hito a conseguir

Resulta una excelente noticia que el Parlamento Europeo apueste por la salud de sus ciudadanos e invierta parte de su tiempo y capacidad legislativa en el análisis y la publicación de una reglamentación sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y convenientemente actualizada.

Entre la ciudadanía cada vez existe una mayor conciencia respecto al tan extendido axioma de que «somos lo que comemos». Así pues, la primera premisa para saber quiénes somos es conocer lo que comemos.

En este sentido, tanto los ciudadanos como las instituciones europeas ponen el acento en reclamar un mayor conocimiento de los alimentos que se nos ofrecen diariamente y una mejor información sobre ellos. Para conseguir ese objetivo, la Unión Europea (UE) publicó una reglamentación de obligado cumplimiento para todos sus países miembros (Reglamento n.º 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de octubre de 2011) a partir de diciembre de 2014.

En los objetivos generales de este Reglamento se expone que la información alimentaria facilitada perseguirá un nivel de protección elevado de la salud y los intereses de los consumidores, proporcionando una base para que el consumidor final tome decisiones con conocimiento de causa y utilice los alimentos de forma segura, teniendo en cuenta las consideraciones sanitarias, económicas, medioambientales, sociales y éticas.

Tres son las líneas de trabajo que se expresan en el Reglamento de la UE.

La primera de ellas obliga a aclarar con precisión la presencia de 14 alérgenos de elevada prevalencia europea. El hecho de sufrir un episodio de reacción alérgica fundamentalmente es un quebranto, a veces grave, de la salud del individuo, sobre el que siempre pende, cual espada de Damocles, la posibilidad de sufrir una transgresión involuntaria por falta de una información segura o por la descripción críptica en el etiquetado de alguno de los alérgenos, en ocasiones incluidos en palabras alejadas del conocimiento de la población general.

No sólo es un gasto del capital individual de salud, sino que además se calcula que cada episodio de alergia alimentaria –según los datos ya ofrecidos en el Simposio Internacional de Alergia Alimentaria, celebrado en Barcelona en noviembre de 2011– cuesta al Sistema Nacional de Salud para los adultos 1.460 €, frente a los 787 € de los no alérgicos. Y para la población infantil aún es mayor, pues el coste medio de los episodios de alergia alimentaria es de 1.590 €, frente a los 624 € que originan los niños no alérgicos. A este coste hay que añadir que un 14% de las consultas médicas en menores de 14 años y un 6% en el resto se producen por este motivo. Asimismo, como ha ocurrido en los últimos años, la prevalencia de la alergia sigue aumentando considerablemente según todos los indicadores. Está claro que todos los esfuerzos dirigidos a evitar la compra del producto que contenga determinado alérgeno y, por tanto, su ingesta, son beneficiosos desde todos los puntos de vista.

Una segunda vía de actuación del Reglamento se encarga de los aspectos nutricionales, individualizando una serie de componentes y de principios inmediatos en unidades estándares de producto

terminado, que son de gran ayuda y dan una orientación sobre las características nutricionales del producto ofertado. La población general cada vez se muestra más informada y conoce mejor las bondades o desviaciones nutricionales de los alimentos, por lo que una información clara y comprensible será de gran ayuda para el consumidor y, a la vez, proporcionará confianza en el fabricante que actúe con transparencia.

La tercera vía propugnada es sobre la transparencia y claridad de comprensión de la información. Es oportuno recoger aquí los indudables esfuerzos que hace la Administración para obtener un etiquetado que, al menos, recoja unos mínimos legales. Pero si se quiere introducir en la etiqueta toda la información requerida por la UE y, sobre todo, si se tiene voluntad de servicio y de transparencia real, sin utilizar expresiones equívocas o interpretables, y se pretende proporcionar una información conveniente más allá de lo mínimo exigible por legislación, la propia directriz europea aconseja expresar la información escrita mediante otros métodos visuales o pictogramas que aseguren su comprensión a la práctica totalidad de los usuarios.

Desde hace varios años se están intentando desarrollar varias plataformas para traducir de forma completa e intuitiva toda esta información.

La tecnología ha supuesto una gran ayuda en este sentido. De hecho, el Codex Alimentarius, que es la agencia de la OMS y la FAO para desarrollar estándares alimentarios y guías de buenas prácticas a escala mundial, destacó en su centenario, celebrado el pasado 2013, la plataforma española Foodlinker como la mejor iniciativa del año, al dar solución a estas inquietudes en el mismo punto de compra, y la eligió para acompañar su vídeo institucional de celebración del primer centenario del Codex, en tanto en cuanto representaba el modelo a seguir en el futuro.

Está claro que, en esta concepción del servicio a la comunidad y a los usuarios y consumidores, son muchas las partes implicadas, y no siempre todas las voluntades están tan decididas a colaborar, aunque es fácil darse cuenta de que la buena solución está en nuestras manos. A los fabricantes les interesa la transparencia porque, además, fideliza a sus clientes frente a marcas más tibias a la hora de facilitar la información, o incluso reticentes a ello, y que se conforman con cumplir los mínimos. Las cadenas de distribución, como mercados, supermercados y grandes superficies, y las empresas de certificación se verán reforzadas en su credibilidad al disponer de líneas completas de alimentos perfectamente testados con

rigor, hasta los límites que hoy en día permite la tecnología. En estos casos, seguro que las asociaciones de afectados, y por extensión sus familiares y amigos, beneficiarán a los que hacen el esfuerzo solidario de ir más allá de lo estrictamente legal. Las asociaciones de pacientes, las sociedades científicas y la Administración deben llevar a cabo una reivindicación permanente, asumiendo el papel de aliados activos de la seguridad y el bienestar de los pacientes y sus familias.

Actualmente se habla mucho de la «marca España». Los excelentes productos con los que contamos están ahí; los fabricantes están empezando a colaborar en el proceso, aunque todavía hay muchos que no perciben las indudables ventajas de ese esfuerzo inicial; la Administración está dispuesta a ello, con voluntad de aplicar las legislaciones al respecto; la tecnología está preparada y disponible y, sobre todo, los pacientes están esperando hechos reales, y no sólo muestras teóricas de nuestro interés colectivo. Exportar el mensaje de que España apuesta por la seguridad alimentaria con hechos es importante para todos los estamentos que intervienen en la cadena de la alimentación.

Entonces, ¿a qué esperamos? 

Dr. Vicente Varea Calderón

Expresidente de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Exjefe de la Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital «Sant Joan de Déu». Barcelona

Bibliografía

- Codex Alimentarius de la OMS. Disponible en: <http://www.youtube.com/watch?v=eQY7CU6QCik&feature=youtu.be>
- European Food Safety Authority. Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Guidance for submission for food additive evaluations. EFSA J. 2012; 10(7): 2.760 [60 pp.] [doi: 10.2903/j.efsa.2012.2760]. Disponible en: www.efsa.europa.eu/efsajournal
- Reglamento (UE) n.º 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor, por el que se modifican los Reglamentos (CE) n.º 1924/2006 y (CE) n.º 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE y 2008/5/CE de la Comisión y el Reglamento (CE) n.º 608/2004 de la Comisión.

Epidemiología y datos clínicos de la infección por el virus respiratorio sincitial en niños mayores de 2 años hospitalizados. Estudio multicéntrico nacional (FIVE)

C. Calvo¹, D. Moreno-Pérez²; Grupo de Estudio FIVE*

¹Hospital Universitario «Severo Ochoa». Leganés (Madrid). ²Hospital Regional Universitario de Málaga

***Grupo de Estudio FIVE:** S. Alfayate Miguélez (Hospital Virgen Arrixaca, Murcia), C. Álvarez Álvarez (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), F. Álvez González (Hospital de Santiago de Compostela), J. Aristegui Fernández (Hospital Universitario de Basurto, Bilbao), F. Baquero Artigao (Hospital Infantil La Paz, Madrid), E. Bernaola Iturbe (Hospital Virgen del Camino, Pamplona), S. Bueno Pardo (Hospital Central de Asturias, Oviedo), M.J. Cabero Pérez (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), G. Cabrera Roca (Hospital Materno de las Palmas), I.M. Ceballos Rodríguez (Hospital Materno-Infantil de Badajoz), S. Cerdán Oncala (Hospital de Albacete), L.M. Círia Calavia (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), J.A. Couceiro Gianzo (Hospital de Pontevedra), J.M. de Cea (Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid), F. de Juan Martín (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), M. Delgado Cardoso (Hospital de Badajoz), G.M. Escudero Bueno (Hospital de Salamanca), M. Fernández de Sevilla (Hospital San Joan de Déu, Barcelona), L. Fernández Silveira (Hospital 12 de Octubre, Madrid), M. García Barreiro (Hospital de Pontevedra), M.J. García de Miguel (Hospital Infantil La Paz, Madrid), M.L. García-García (Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid), F. Giménez Sánchez (Hospital Torrecárdenas, Almería), A. Gimeno Díaz de Auri (Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid), B. González García (Hospital Río Hortega, Valladolid), M. González González (Hospital Clínico Universitario de Salamanca), M.I. González Sánchez (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), M.I. González Tomé (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), S. Guillén Martín (Hospital de Getafe, Madrid), X. Hernández Fernández (Hospital Universitario de Basurto, Bilbao), J.F. Hurtado Díaz (Hospital de Pontevedra), M. Lillo Lillo (Hospital de Albacete), M. López Sousa (Hospital de Santiago de Compostela), S. Martínez Megías (Hospital Materno-Infantil de Las Palmas), A.I. Menasalvas Ruiz (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia), C. Otero Reigada (Hospital La Fe, Valencia), M.J. Peláez Cantero (Hospital Regional Universitario de Málaga), B. Pérez Gorriño (Hospital Niño Jesús, Madrid), M.E. Pérez Gutiérrez (Hospital Río Hortega, Valladolid), R. Piñeiro Pérez (Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid), R. Rodríguez Fernández (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid), P. Ruiz del Arbol Sánchez (Hospital Central de Asturias), M. Ruiz Jiménez (Hospital de Getafe, Madrid), J.M. Rumbao Aguirre (Hospital Reina Sofía, Córdoba), M. Sánchez Forte (Hospital Torrecárdenas, Almería), M.A. Tejero Hernández (Hospital Reina Sofía, Córdoba), M. Tobeña Rué (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), M. Triviño Rodríguez (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona), A. Urda Cardona (Hospital Regional Universitario de Málaga) y N. Viguria Sánchez (Hospital Virgen del Camino, Pamplona).

Resumen

Introducción y objetivos: La infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) está bien caracterizada en lactantes. Sin embargo, pocos estudios analizan la patología por VRS en niños mayores de 2 años. El objetivo de nuestro trabajo es conocer las características de los niños mayores de 2 años hospitalizados a causa de una infección por el VRS, dentro del contexto del estudio multicéntrico FIVE.

Pacientes y métodos: Se presenta un subestudio del estudio FIVE (prospectivo, observacional, realizado en 26 hospitales pertenecientes a todas las comunidades autónomas de nuestro país, entre diciembre de 2011 y marzo de 2012), en el que se valoran únicamente los niños mayores de 2 años hospitalizados, tanto con patología de base como sin ella. El estudio FIVE recoge como casos clínicos los niños con una patología subyacente y como controles los niños sanos que fueron hospitalizados a causa de una infección por el VRS (proporción de 1:2).

Resultados: Fueron incluidos un total de 225 casos y 460 controles. De ellos, 70 niños eran mayores de 2 años (10,2%),

Abstract

Title: Epidemiology and clinical evidence of infection by respiratory syncytial virus in children over 2 of age. National multicenter study (FIVE)

Introduction and objectives: Respiratory syncytial virus (RSV) infections are well characterized in infants. However, few studies are focused in RSV disease in children over 2 of age. Our goal is to analyze the characteristics of children older than 2 hospitalized due to RSV infection in the context of the FIVE study.

Patients and methods: This is a substudy of the FIVE study (prospective, observational, and multicenter) performed in 26 hospitals in all Spanish regions, between December 2011 and March 2012. In the FIVE study, children under 5 years of age hospitalized due to RSV infection were analyzed, comparing patients with underlying conditions (clinical cases) with a group of previously healthy children (ratio 1/2). In this occasion, 2-5 year-old children were more widely analyzed.

Results: A total of 225 cases and 460 controls were included in the FIVE study. Among those, 70 children were >2 years old

Fecha de recepción: 16/02/14. Fecha de aceptación: 20/03/14.

Correspondencia: C. Calvo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Severo Ochoa. Avda. Orellana, s/n. 28911 Leganés (Madrid). Correo electrónico: ccalvorey@ono.com

El estudio FIVE ha sido patrocinado por Abbvie, con una beca de investigación donada a la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para su realización. Este trabajo ha sido presentado en el 62 Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría como comunicación oral.

que son los valorados en este estudio. La media de edad fue de 35 meses (con una desviación estándar de 9), el 58% eran varones y el 23% tenían antecedentes de prematuridad. El motivo de ingreso fue la dificultad respiratoria en el 78% de los casos. El 80% de los pacientes precisó oxigenoterapia. Ocho niños (11,6%) precisaron el ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos y 1 falleció. El diagnóstico al alta más frecuente fue el episodio de sibilancias recurrentes (62%), seguido de la neumonía (30%). Los mayores de 2 años tenían una patología subyacente (n= 54; 77%) de forma más habitual que los menores (*odds ratio*= 8,74; intervalo de confianza del 95%: 4,8-15,7; p <0,0001). Las patologías de base más frecuentes fueron las enfermedades respiratorias (66%), las cardiovasculares (20%) y las neurológicas (11%). Entre las patologías respiratorias, el asma presentó una mayor frecuencia (59%).

Conclusiones: Los niños mayores de 2 años que ingresan a causa de una infección por el VRS tienen un riesgo de presentar una patología de base 8,7 veces superior a los menores de esta edad. La patología de base más habitual es el asma. El diagnóstico más común es el de episodio de sibilancias recurrentes, y un porcentaje muy elevado precisa oxigenoterapia.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Virus respiratorio sincitial, niños hospitalizados, sibilancias recurrentes

(10.2%). The mean age was 35 months (SD= 9), 58% were male and 23% had a history of prematurity. Breathlessness was the cause of hospitalization in 78% of cases. Hypoxemia (SatO₂ <92%) was present in 80%. Eight children (11.6%) were admitted to PICU and one of them died. The most common discharge diagnosis was recurrent wheezing episode (62%), followed by pneumonia in 30%. 77% of children (54) had an underlying disease (OR= 8.74; 95% CI: 4.8 to 15.7; p <0.0001). The most common underlying diseases observed were respiratory (66%), cardiovascular (20%) and neurologic (11%). The most frequent respiratory disease observed was asthma (59%).

Conclusions: Children >2 years hospitalized due to RSV infection are at risk from having underlying disease 8.7 times more than the <2 years. The most common underlying pathology is asthma. The most common diagnosis is an episode of recurrent wheezing and most patients need oxygen therapy.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Respiratory syncytial virus, hospitalized children, recurrent wheezing

Introducción

El virus respiratorio sincitial (VRS) es una de las causas más frecuentes de infección de las vías respiratorias bajas en lactantes y niños¹. La mayoría de los niños adquiere la infección por el VRS al menos una vez antes de cumplir los 2 años de edad² y el 0,5-2% requiere ingreso hospitalario³. La morbimortalidad asociada a la infección por el VRS es mayor en niños prematuros, especialmente en los que presentan una displasia broncopulmonar, así como en los niños con una enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa^{4,5}. Sin embargo, existen otras enfermedades subyacentes o preexistentes que pueden predisponer al ingreso hospitalario de los pacientes a causa de una infección por el VRS, e incluso a presentar un curso evolutivo más grave durante la hospitalización que en los niños previamente sanos⁶⁻⁹. Para conocer la importancia de la patología de base en la epidemiología de la infección por el VRS se diseñó el estudio FIVE (Factores de riesgo para el Ingreso por infección por el VRS en España).

Además de reunir estos datos, se propuso ampliar la edad de reclutamiento hasta los 5 años, con el fin de conocer mejor los aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección por el VRS en el tramo de edad de 2-5 años, del que existen escasos datos en la literatura médica. Por ello, este grupo etario es el objetivo de este trabajo.

Pacientes y métodos

Se presenta un subestudio del estudio FIVE (prospectivo, observacional, multicéntrico de ámbito nacional, realizado en 26 hospitales pertenecientes a todas las comunidades autónomas, entre el 1 de diciembre de 2011 y el 31 de marzo de 2012), en el que se analizan los datos de los niños mayores de 2 años hospitalizados a causa de una infección por el VRS, tanto con patología de base como sin ella.

Brevemente, en el estudio FIVE, que ha sido objeto de otra publicación¹⁰, se consideraron como casos clínicos los niños con una patología subyacente (enfermedades respiratorias, cardíacas, neurológicas, metabólicas, cromosomopatías e inmunodeficiencias) con ingreso hospitalario a causa de una infección por el VRS. Estos pacientes se compararon con un grupo control en una proporción de 1:2. Es decir, por cada caso, se incluyó en el estudio a los 2 niños siguientes sin patología de base hospitalizados a causa de una infección por el VRS que seguían a cada caso, en el mismo centro.

Durante la hospitalización, un facultativo cumplimentó un cuestionario con las siguientes variables clínicas: edad, sexo, diagnóstico, antecedentes de prematuridad y enfermedades subyacentes, necesidad y duración de la oxigenoterapia evaluada mediante saturación transcutánea, fiebre (temperatura

axilar >38 °C), presencia de infiltrados o atelectasias en la radiografía de tórax, administración de antibióticos, fluidos, alimentación enteral, tiempo de hospitalización, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica, secuelas y fallecimiento.

DetECCIÓN VIRAL

Se tomaron aspirados nasofaríngeos de los pacientes en el momento del ingreso (primeras 24 h). Las muestras fueron procesadas de forma inmediata mediante un test rápido inmunocromatográfico para el VRS (RSV Card Letitest®), con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística descriptiva se realizó mediante frecuencias absolutas y porcentajes de los datos cualitativos. Para los datos cuantitativos se emplearon la media y la desviación estándar (DE), o la mediana y los cuartiles superior e inferior. La comparación entre variables cualitativas se realizó mediante el test de χ^2 y el test exacto de Fisher, en caso de, al menos, una frecuencia esperada <5. La comparación de las variables cuantitativas se realizó mediante el análisis de varianza (ANOVA) o la prueba de la U de Mann-Whitney en su caso, y la de Kruskal-Wallis con más de dos variables independientes.

Se compararon los datos obtenidos en niños mayores y menores de 24 meses, tanto en los casos como en los controles. Para valorar la homogeneidad entre los grupos se empleó la prueba de Breslow-Day para las variables dicotómicas, y para las variables cualitativas con más de dos categorías se ajustó mediante un modelo de regresión logística. Para las variables numéricas se ajustó mediante un modelo de regresión lineal y se contrastó el término de la interacción.

Resultados

En los 26 centros participantes, durante el periodo de estudio fueron hospitalizados 1.763 niños menores de 5 años con una infección por el VRS confirmada, de los que 264 (15,9%) presentaron una patología de base. El estudio FIVE analizó un total de 685 niños, agrupados en 225 casos (niños con enfermedad de base) y 460 controles sanos.

Características epidemiológicas y clínicas de los niños mayores de 2 años con infección por el virus respiratorio sincitial

De los 685 niños incluidos en el estudio FIVE, 70 eran mayores de 2 años (10,2%). La media de edad era de 35 meses (DE= 9), 40 de ellos (58%) eran varones y 16 (23%) tenían antecedentes de prematuridad (un 6% eran grandes prematuros). Se encontraba escolarizado el 63% (n= 44), y el 44% (n= 31) tenía hermanos en edad escolar. Convivía con un fumador el 38,6% (n= 27). El motivo del ingreso fue la dificultad respiratoria en el 78% de los casos (n= 55) y la hipoxemia <92% con aire ambiental en el 63% (n= 44). Tres pacientes ingresaron directamente

TABLA 1

Diagnósticos finales de los niños mayores de 2 años hospitalizados con una infección por el virus respiratorio sincitial

Diagnóstico	Número de casos
Episodio de sibilancias recurrentes	44 (62,8%)
Neumonía	21 (30%)
Infección de las vías respiratorias altas	3 (4,29%)
Laringitis con o sin broncoespasmo	2 (3%)

en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Otros motivos de ingreso fueron el rechazo o la dificultad para la alimentación. Se realizó una radiografía de tórax al 83% de los casos (n= 58), que resultó patológica en el 82% (36 con infiltrados unilaterales o bilaterales, 12 casos con atrapamiento aéreo, 3 con atelectasias y 1 caso de derrame pleural). Presentaron fiebre al ingreso el 77% de los casos (n= 54), con una temperatura máxima con una media de 39 °C (DE= 0,6). Recibieron tratamiento antibiótico durante el ingreso el 55% de los casos (n= 38), y precisaron oxígeno en algún momento del ingreso el 80% (n= 56), con una duración media de la oxigenoterapia de 3,5 días (DE= 4,9). Cuatro niños recibieron oxigenoterapia de alto flujo y 8 (11,6%) precisaron ingreso en la UCIP, en 3 casos con ventilación asistida, con una duración media de 6,8 días (DE= 8). Un niño con un tumor sólido y tratamiento inmunosupresor falleció. Los diagnósticos al alta se describen en la tabla 1; el más frecuente fue el episodio de sibilancias recurrente (62%), seguido de la neumonía (30%). La duración media de la hospitalización fue de 5 días (DE= 4,5). De los 70 niños, un total de 54 (77%) presentaban una patología de base, mientras que el 27,9% eran niños previamente sanos (la *odds ratio* para tener enfermedad de base respecto a los menores de 2 años fue de 8,74; intervalo de confianza del 95%: 4,8-15,7; p <0,0001). Las patologías de base se describen en la tabla 2, y las más frecuentes fueron las enfermedades respiratorias (66%), las cardiovasculares (20%) y las neurológicas (11%).

Comparación entre los niños menores y mayores de 2 años

Si comparamos los niños mayores de 2 años con los menores de esta edad, observamos escasas diferencias. La patología de base por la que ingresan es similar, si bien dentro de la patología respiratoria los menores de 2 años presentan una mayor proporción de displasia broncopulmonar (el 17 frente al 5,6%; p= 0,043), y los mayores de 2 años una mayor frecuencia de asma (el 39 frente al 59%; p <0,001). En cuanto al diagnóstico al alta, se detectaron diferencias obvias, como el diagnóstico de bronquiolitis, presente sólo en los menores, así como un mayor porcentaje de sibilancias recurrentes en los mayores de 2 años (p= 0,03), al igual que el porcentaje de neumonías, que es más elevado en los niños mayores, rozando la significación estadística (p= 0,09), o el de laringotraqueobronquitis, claramente superior en el grupo de niños mayores de 2 años (p= 0,005). Los datos clínicos durante el ingreso son similares entre los niños

TABLA 2

Enfermedades de base de los niños mayores de 2 años hospitalizados con una infección por el virus respiratorio sincitial

Patología	Número de casos
Enfermedades respiratorias	36 (66%)
Displasia broncopulmonar	3
Asma:	32
Episódica intermitente	14
Episódica frecuente	9
Persistente moderada	7
Enfermedades cardíacas	11 (20,3%)
Cardiopatías congénitas	10
Enfermedades neurológicas	6 (11%)
Parálisis cerebral	4
Epilepsia	1
Cromosopatías (síndrome de Down)	4 (5,7%)
Inmunocomprometidos	6 (11,1%)
Inmunodeficiencia combinada	1
Tumor sólido	3
Trasplantado	1

con patología de base y los niños sanos, y tampoco existen grandes diferencias entre los menores y mayores de 2 años, salvo en los pequeños con patología de base, en quienes el ingreso es más prolongado (8,9 frente a 5,2 días; $p < 0,001$), así como en el porcentaje de niños que precisan oxigenoterapia, que es superior en los niños mayores con una patología de base ($p = 0,05$). Todos los datos analizados se detallan en la tabla 3.

Discusión

Presentamos el primer estudio multicéntrico prospectivo realizado hasta la fecha en nuestro país en el que se plantea como uno de sus objetivos conocer la patología grave, subsidiaria de hospitalización, que ocasiona la infección por el VRS en niños mayores de 2 años. En nuestra serie, que incluye casi un total de 700 niños estudiados, los mayores de 2 años suponen un porcentaje relativamente pequeño, en torno al 10%, la mayoría de ellos niños con una patología de base (77%), sobre todo asma. Completan el cuadro un porcentaje similar (entre el 10 y el 20%) de niños con cardiopatías, enfermedades neurológicas e inmunodeprimidos. Los niños sin patología de base suponen

TABLA 3

Datos clínicos de los niños mayores y menores de 2 años hospitalizados con una infección por el virus respiratorio sincitial. Comparación entre niños sanos y niños con patología de base en ambos grupos

	Niños <2 años			Niños >2 años		Diferencias entre >2 años y <2 años
	Casos	%		Casos	%	
Fiebre >38 °C	Casos	59%	NS	77%	NS	NS
	Sanos	54%		75%		
Temperatura máxima (DE)	Casos	38,8 (0,6)	NS	39 (0,5)	$p = 0,08$	$p = 0,06$
	Sanos	38,5 (0,6)		39,3 (0,6)		
Días de ingreso (DE)	Casos	8,9 (10)	$p < 0,0001$	5,2 (2,7)	NS	NS
	Sanos	5,3 (3,3)		4,2 (2,7)		
Oxigenoterapia	Casos	80%	NS	87%	$p = 0,01$	$p = 0,05$
	Sanos	73%		56%		
Duración de la oxigenoterapia (DE)	Casos	5,2 (4,4)	$p < 0,001$	3,7 (3,1)	NS	NS
	Sanos	3,3 (2,3)		2,2 (1,5)		
Tratamiento antibiótico	Casos	47,4%	$p < 0,001$	55,6%	NS	NS
	Sanos	29,4%		53,3%		
Ingreso en la UCIP	Casos	20%	$p = 0,015$	15%	NS	NS
	Sanos	12%		–		
Días en la UCIP (DE)	Casos	9,4 (8,8)	$p = 0,03$	6,9 (8,8)	NS	NS
	Sanos	4,4 (3,3)		–		
Sibilancias recurrentes	Casos	32%	$p = 0,001$	55,6%	NS	$p = 0,03$
	Sanos	6%		37,5%		
Neumonía	Casos	15%	$p = 0,02$	27,5%	NS	$p = 0,09$
	Sanos	8,6%		38%		
Laringotraqueobronquitis	Casos	6,4%	$p = 0,003$	3,7%	NS	$p = 0,005$
	Sanos	1,6%		12,5%		

DE: desviación estándar; NS: no significativo; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

menos de una tercera parte de los ingresos, y su hospitalización se debe a cuadros de laringotraqueobronquitis y neumonías de forma predominante.

En nuestro país son pocos los datos referidos a la infección por el VRS en niños mayores de 2 años. Vicente et al.¹¹, en un estudio llevado a cabo durante 4 años, indican que de un total de 390 hospitalizaciones por VRS, sólo 20 se producen en niños mayores de 2 años. García-García et al. describen que el VRS se asocia al 23% de las crisis asmáticas en niños mayores de 2 años¹², así como al 27% de las neumonías asociadas a una etiología viral en niños mayores de 18 meses¹³. Todos estos datos son superponibles a los encontrados en nuestra serie, con la excepción del bajo porcentaje de niños mayores de 2 años hallado por el grupo de San Sebastián¹¹, muy posiblemente porque se estudiaron los pacientes con VRS positivo, pero la detección no fue sistemática en todos los niños menores de 5 años con infección respiratoria, sino a criterio médico, lo cual seguramente llevó a infraestimar la proporción de niños estudiados, ya que lo habitual es asociar la infección por el VRS a lactantes.

En Brasil, Bezerra et al.¹⁴, en un estudio realizado en niños menores de 5 años, encuentran que el VRS desempeña un importante papel al respecto; de hecho, es el primer virus involucrado en las hospitalizaciones por una infección respiratoria, tanto con cuadros moderados como graves. Sin embargo, estos autores no detallan la proporción de niños mayores de 2 años. En un estudio desarrollado en Vietnam¹⁵, en niños hospitalizados durante un periodo de 4 años por una infección respiratoria, se describe que en los niños de 1-5 años el 25% de los casos se deben al VRS, mientras que en los niños mayores de 5 años el porcentaje disminuye a un 8%. En otro estudio realizado en Argentina¹⁶, en 235 niños hospitalizados hasta esta edad, sólo 5 niños mayores de 2 años presentaron una detección positiva para el VRS. En todos estos estudios la información relativa a los niños mayores de 2 años se presenta de forma marginal, sin efectuar una valoración concreta de este grupo etario, por lo que es difícil extraer conclusiones de ellos.

En resumen, podemos decir que los niños mayores de 2 años que ingresan a causa de una infección por el VRS tienen un riesgo de presentar una patología de base 8,7 veces superior a los menores de 2 años. La patología de base más frecuente es el asma, seguida de las enfermedades cardíacas o la patología neurológica, sin olvidar a los pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico más habitual por el que ingresan son los episodios de sibilancias recurrentes, generalmente asociados a la necesidad de oxigenoterapia. Un porcentaje significativo de niños precisa el ingreso en la UCIP. No existen grandes diferencias clínicas entre los mayores y los menores de 2 años, salvo en el diagnóstico de ingreso, dado que los niños pequeños ingresan fundamentalmente con el primer episodio de bronquiolitis. ■

Bibliografía

1. Nair H, Nokes DJ, Gesser BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1.545-1.555.
2. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child*. 1986; 140: 543-546.
3. Buckley B, Roylance D, Mitchell M, Patel S, Cannon H, Dunn J. Description of the outcomes of prior authorization of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in a managed care organization. *J Man Care Pharm*. 2010; 16: 15-22.
4. Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody reduces hospitalization for respiratory syncytial virus infection in highrisk infants. *Pediatrics*. 1998; 102: 531-537.
5. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003; 143: 532-540.
6. Paes B, Manzoni P. Special populations: do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis? *Early Hum Dev*. 2011; 87 Supl 1: 55-58.
7. Wilkesman A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, et al. DSM RSV Ped Study Group. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26: 485-491.
8. Thorburn K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 99-103.
9. Arnold SR, Wang EE, Law BJ, Boucher FD, Stephens D, Robinson JL, et al. Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators. Collaborative Network on Infections in Canada. Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 866-869.
10. Moreno-Pérez D, Calvo C, FIVE Study Group. Epidemiological and clinical data of hospitalizations associated to RSV infection in children under 5 years of age in Spain: FIVE multicenter study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014; 8(2): 209-216.
11. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez Yarza EG, Pérez Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the pediatric population in Spain. *Epidemiol Infect*. 2003; 131: 867-872.
12. García-García ML, Calvo C, Falcón A, Pozo F, Pérez-Breña P, De Cea JM, et al. Role of emerging respiratory virus in severe acute episodes of wheezing in children. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 585-591.
13. García García ML, Calvo C, Ambrona P, Pérez-Breña P, Pozo F, Casas I. Spectrum of respiratory viruses in children with community acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 808-813.
14. Bezerra PG, Britto MC, Correia JB, Duarte Mdo C, Fonceca AM, Rose K, et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One*. 2011; 6: e18928.
15. Do AH, Van Doorn HR, Nghiem MN, Bryant JE, Hoang TH, Do QH, et al. Viral etiologies of acute respiratory infections among hospitalized Vietnamese children in Ho Chi Minh City, 2004-2008. *PLoS One*. 2011; 6: e18176.
16. Vidaurreta SM, Marcone DN, Ellis A, Ekstrom J, Cukier D, Videla C, et al. Acute viral respiratory infection in children under 5 years: epidemiological study in two centers in Buenos Aires, Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109: 296-304.

Tos ferina: una enfermedad prevenible en aumento. Hospitalización en menores de 5 años en un centro de segundo nivel (periodo 2008-2012)

M.J. Rivero Martín, E. Díaz Velázquez, C. Grasa Lozano, P. Galán del Río, M. Zafra Anta, R. Navalón Cebrián

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid)

Resumen

Introducción y objetivo: La tos ferina, lejos de estar en proceso de erradicación, presenta una incidencia cada vez más elevada en nuestro medio. Si bien la mortalidad es menor del 1%, la morbilidad es elevada y supone un coste considerable para la sociedad. El objetivo de este trabajo es analizar la incidencia de las hospitalizaciones relacionadas con la tos ferina en niños en un área periférica de Madrid.

Métodos: Estudio retrospectivo mediante revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes ingresados en el servicio de pediatría con diagnóstico de síndrome pertusoide, desde enero de 2008 hasta diciembre de 2012. Se calcula la tasa de incidencia de hospitalización por síndrome pertusoide y el tiempo medio de la estancia.

Resultados: La incidencia de hospitalización fue de 34 casos/100.000 menores de 5 años/año. En 2011 se concentraron más del 25% de los casos, con una incidencia de 68/100.000 menores de 5 años. El 100% de los casos se produjo en menores de 1 año. Más de la mitad de los pacientes tenía historia familiar de la enfermedad. La media (\pm desviación estándar) de la estancia fue de 6,1 (\pm 3,5 días). El 6,2% de los pacientes requirió el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. No detectamos casos de mortalidad.

Conclusiones: La incidencia de hospitalización por tos ferina en menores de 5 años presenta una tendencia ascendente.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Tos ferina, niños, vacunación, hospitalización

Abstract

Title: Pertussis: an increasing preventable disease. Hospital admissions in children in a second level Hospital (period 2008-2012)

Background and aim: Pertussis or whooping cough is far from eradication, and the incidence is increasing in our environment. Although mortality rate is less than 1%, the morbidity is high, and involves a high cost to society. The aim of this study is to estimate the rate of hospital admissions in children due to whooping-cough in a peripheral area in Madrid.

Methods: We carried out a retrospective epidemiological survey. Data were obtained by review of clinical electronic history. All hospital discharges in children under 5 (ICD-9-CM 033) between January 2008 and December 2012 were analyzed. We estimated the annual incidence of hospitalization for pertussis and average length of stay.

Results: The annual incidence during the period of the study was 34 per 100,000 children under 5. Up to 25% of the cases occurred at 2011. 100% of children were less than 1 year of age; average age: 3.1 months (SD= 1.6). More than half (56%) concerned symptoms in the near-family. Average length of stay was 6.1 days (SD= 3.5). 6.2% of patients needed critical care assistance. There were no mortality cases.

Conclusion: Rate of hospital admissions in children under 5 years due to whooping-cough is increasing.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Pertussis, children, vaccination, hospital admissions

Introducción

La tos ferina, lejos de estar en proceso de erradicación, presenta una incidencia cada vez más elevada en nuestro medio. La mortalidad es menor del 1%, pero la morbilidad es elevada, lo que supone un coste social considerable.

La inmunidad inducida tanto por la infección natural como por la vacunación es limitada, y el número de dosis recibidas tiene relación directa con la protección alcanzada¹. Este hecho reviste una especial relevancia sobre la gravedad y la mayor afectación de lactantes, sobre todo en menores de 6 meses, y sobre la transmisión a partir de cuidadores, en los que la inmu-

Fecha de recepción: 31/01/14. Fecha de aceptación: 22/05/14.

Este trabajo ha sido presentado parcialmente en el 62 Congreso de la Asociación Española de Pediatría, celebrado en Sevilla (6-8 junio de 2013), y en el 31 Congreso de la Sociedad Europea de Infectología Pediátrica, celebrado en Milán (28 mayo-1 de junio 2013).

Correspondencia: M.J. Rivero Martín. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Camino del Molino, 2. 28942 Fuenlabrada (Madrid). Correo electrónico: mriverom@salud.madrid.org; mjriverom@gmail.com

TABLA 1

Incidencia de hospitalización por tos ferina (periodo 2008-2012)

	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Casos/100.000 menores de 5 años	26	43	43	68	26	40
Total de casos (%)	12,55	20,8	20,8	33,3	12,55	100

idad ha desaparecido, observándose un resurgimiento de la infección en países con alta cobertura vacunal^{2,3}. Actualmente, en el calendario español se incluyen cinco dosis⁴; sin embargo, se están desarrollando nuevas estrategias de vacunación para proteger a los niños más pequeños. En Estados Unidos y Argentina se recomienda la vacunación de las mujeres embarazadas, y en el Reino Unido se implementó esta medida en octubre de 2012, habiéndose comunicado una reducción en la incidencia de tos ferina⁵.

El Grupo Español de Trabajo de Tos Ferina incluye en sus recomendaciones vacunar a adolescentes, personal sanitario, cuidadores de guardería, convivientes con lactantes y mujeres embarazadas⁶.

El objetivo principal de este trabajo es analizar la incidencia de hospitalizaciones relacionadas con la tos ferina en niños menores de 5 años en nuestro medio. Como objetivo secundario, se planteó analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome pertusoide ingresados en nuestro centro, así como su estado vacunal.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo mediante la revisión de la historia clínica electrónica de pacientes menores de 5 años ingresados con diagnóstico de síndrome pertusoide, desde enero de 2008 hasta diciembre de 2012. La información se obtuvo mediante el Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria y cirugía ambulatoria.

La población de referencia menor de 5 años de nuestro centro es de 11.747 niños (censo de población de 2011, Instituto Nacional de Estadística).

Como definición de caso clínico se utilizó la indicada por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁷, es decir, tos de 2 semanas de duración con alguno de los siguientes síntomas: tos paroxística, gallo inspiratorio o vómito tras la tos, y ausencia de otra causa aparente. Los criterios microbiológicos de confirmación utilizados, según los CDC, fueron la positividad del cultivo de secreciones nasofaríngeas o la detección de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Se calculó la tasa de incidencia de hospitalización por síndrome pertusoide (casos por 100.000 menores de 5 años) y el tiempo medio de estancia. Las variables estudiadas fueron las siguientes: edad, sexo, fecha de ingreso, estado vacunal (número de dosis, acorde con la edad), síntomas en convivientes,

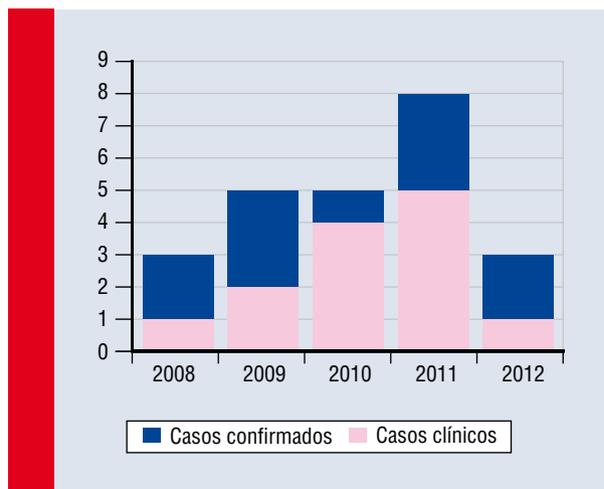


Figura 1. Distribución de casos confirmados por año

síntomas clínicos, datos analíticos y complicaciones. Para el estudio de *Bordetella pertussis* se solicitó la PCR y, en caso de ser negativa, se realizó un cultivo.

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar, y las variables cualitativas como porcentajes. El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa Epidat 3.1.

Resultados

Entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012, 24 niños de 0-5 años de edad fueron hospitalizados con diagnóstico de síndrome pertusoide.

La incidencia global en los 5 años fue de 40/100.000 menores de 5 años. En 2011 se concentró el 33,3% de los casos, con una incidencia de 68/100.000 menores de 5 años. En la tabla 1 se muestra la incidencia por año de estudio. En las figuras 1 y 2 se expresa el porcentaje de casos confirmados por año, y la distribución anual y mensual de los casos clínicos y confirmados, respectivamente.

La media de edad fue de 3,3 ± 1,7 meses. Todos los pacientes eran menores de 1 año. El cociente de distribución por sexos era de 1:1.

Hasta un 25% de los pacientes no había recibido ninguna dosis de vacuna, un 50% había recibido 1 dosis, un 16,7% 2 dosis y un 8,3% 3 dosis.

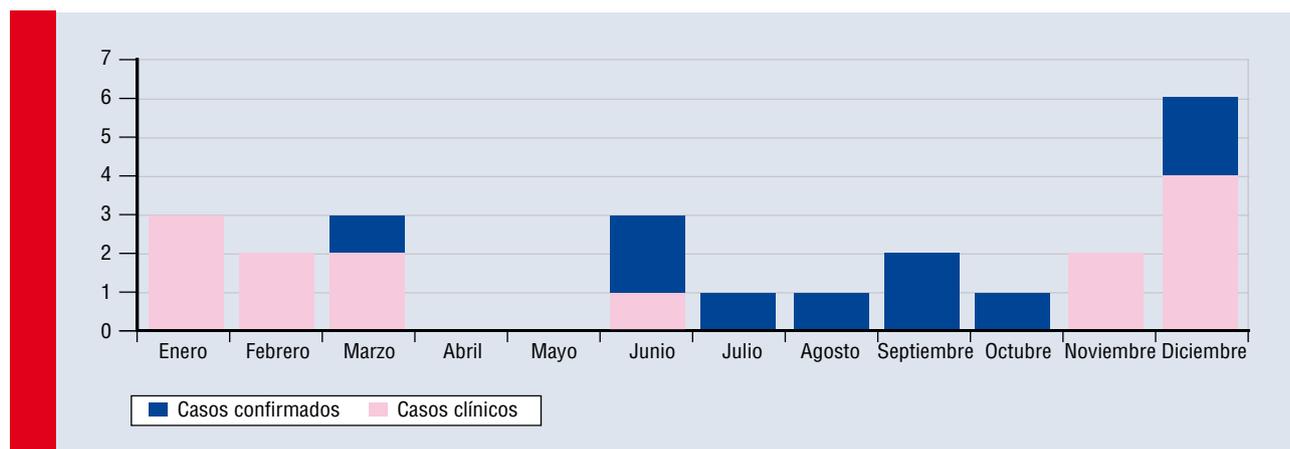


Figura 2. Distribución mensual de casos clínicos y confirmados

Más de la mitad de los pacientes (54,2%) refería una historia familiar de tos prolongada.

En la tabla 2 se muestra la frecuencia de los principales síntomas del síndrome pertusoides en los pacientes ingresados.

Un 25% presentaba leucocitosis (>15.000/ μ L), de mayor intensidad en pacientes que no habían recibido ninguna dosis de vacuna (media de 18.387 leucocitos/ μ L) frente a los que habían recibido alguna dosis (media de 14.750 leucocitos/ μ L) ($p < 0,05$); un 75% de los pacientes presentaba trombocitosis y un 12,5% hiponatremia.

Se solicitó el estudio de *B. pertussis* en el 95,8% de los pacientes, confirmándose en el 45,8% (10 casos con PCR positiva y 1 con PCR negativa y cultivo positivo).

En todos los pacientes con confirmación diagnóstica de *B. pertussis* se determinó el antígeno del virus respiratorio sincitial (VRS) en aspirado nasal, que fue positivo en el 9,1% de los casos.

La estancia media fue $6,2 \pm 3,9$ días. Como complicaciones se observó una pérdida de peso en prácticamente la mitad de los pacientes (47,8%), con una media de pérdida ponderal del 2,1%. En 2 casos (8,3%) se diagnosticó una neumonía. Dos niños precisaron el traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátricos. No hubo casos de mortalidad.

Discusión y conclusiones

La incidencia de hospitalización por tos ferina en menores de 5 años presenta una tendencia ascendente, con un importante aumento en 2011, coincidiendo con lo observado por el Centro Nacional de Epidemiología en España.

Según diversos estudios realizados en población general, el índice de hospitalizaciones por tos ferina es un buen indicador epidemiológico en menores de 5 años, y refleja lo que ocurre extrahospitalariamente. Sin embargo, el porcentaje de hospi-

TABLA 2

Sintomatología

Síntoma	Frecuencia (%)
Rinorrea	75
Tos cianosante	62,5
Dificultad respiratoria	62,5
Vómitos	45,8
Fiebre	33,3
Gallo inspiratorio	33,3
Rechazo de tomas	33,3
Apnea	12,5

talización en niños mayores y adolescentes es mucho menor, lo que infravalora lo que ocurre en estas edades. De acuerdo con estos trabajos, el porcentaje de menores de 1 año fue superior al 90% (un 97% en nuestra población, un 93% en menores de 6 meses, según el estudio de Gil Prieto et al.⁸, y un 85,6% en menores de 1 año, según el estudio de Santos et al.⁹, ambos realizados sobre población española entre 1999 y 2005).

El 54,2% de los pacientes tenía algún familiar que presentaba tos prolongada, dato similar al encontrado por Villalobos et al. entre 2008 y 2011¹⁰. Según estos datos, la vacunación de adolescentes y adultos sería una medida de prevención que cabría tener en cuenta, tal como propone el Grupo Español de Trabajo de Tos Ferina.

La leucocitosis se reconoce como uno de los hallazgos más característicos de la enfermedad; sin embargo, sólo la presentaba el 25% de los pacientes, sin diferencias entre casos confirmados y no confirmados. Los niños que no habían recibido ninguna dosis de vacuna tenían una leucocitosis mayor, lo que corrobora los datos de la bibliografía.

El porcentaje de pacientes que no había recibido ninguna dosis de vacuna (25%) es inferior al encontrado en otros estudios¹¹.

La estancia media (6,2 días) es menor que la referida por Gil (8,8 días) en un estudio reciente sobre ingresos por tos ferina en niños. Estos hallazgos podrían relacionarse con un porcentaje menor de pacientes que requirieron ingreso en la UCI y, por tanto, menos graves.

La coinfección con virus respiratorios, como el VRS (casi un 10% de casos confirmados), puede llevar a un infradiagnóstico, ya que la positividad de los métodos diagnósticos en la infección por el VRS nos puede hacer obviar otras técnicas más complejas, como la PCR o el cultivo para detectar *B. pertussis*. Estas coinfecciones están descritas en la bibliografía en proporciones similares a la nuestra¹².

Una limitación de este trabajo fue no disponer de una confirmación microbiológica en más de la mitad de los pacientes; a pesar de ello, dadas las recomendaciones de los CDC para la definición de caso clínico y valorando los datos publicados en España, en los que también se incluyen casos clínicos no confirmados¹³, creemos que nuestros resultados tienen cierta validez epidemiológica.

El aumento de casos de tos ferina en nuestro medio obliga a establecer sistemas de vigilancia eficaces para el diagnóstico y el tratamiento de adultos, con el fin de evitar el contagio de los menores con mayor riesgo. ■

Bibliografía

1. Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3: CD001478.
2. Zepp F, Heininger U, Mertsola J, Bernatowska E, Guiso N, Roord J, et al. Rational pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11: 557-570.
3. Aristimuño H, Muga O, Cilla G, Piñero L, Zapico MS, Pérez-Yarza EG. Tos ferina en el primer año de vida en una región con elevada cobertura vacunal. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75(3): 194-198.
4. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2013. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78(1): 59.e1-59.e27.
5. Cases of whooping cough continue to decrease: 1 March 2013. Disponible en: <http://healthandcare.dh.gov.uk/category/public-health/phe/>
6. Campins M, Moreno Pérez D, Gil de Miguel A, González Romo F, Moraga Llop FA, Arístegui Fernández A, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos Ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(4): 240-253.
7. Centers for Disease Control. Pertussis (Whooping Cough). Surveillance and Reporting: case definition (on line) [actualizado el 29/03/2013] [consultado el 23/04/2013].
8. Gil Prieto R, Moraga Llop FA, Santos JM, Álvaro A, Gil A. Epidemiología de las hospitalizaciones atribuibles a tos ferina en niños menores de 12 meses en España (1999-2005). *Vacunas*. 2009; 10: 32-36.
9. Santos JM, Gil R, Álvaro A, Gil A. Epidemiología de las hospitalizaciones atribuibles a infección por *Bordetella pertussis* en población general en España (1999-2005). *Vacunas*. 2008; 9: 50-56.
10. Villalobos Pinto E, Martínez-Villanueva J, Cano Fernández J, Flores Pérez P, Sánchez Bayle M. Factores de riesgo de complicaciones y duración del ingreso hospitalario en pacientes con tos ferina. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012; 14: 207-215.
11. Hurtado Mingo A, Mayoral Cortés JM, Falcón Neyra D, Merino Díaz L, Sánchez Aguera M, Obando I. Características epidemiológicas y clínicas de la tos ferina en los lactantes hospitalizados en Sevilla durante el periodo 2007-2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(7): 437-441.
12. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, et al. *Bordetella pertussis* infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(11): 1.013-1.015.
13. Crespo I, Cardeñosa N, Godoy P, Carmona G, Sala MR, Barrabeig I, et al. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage. *Vaccine*. 2011; 29: 4.244-4.248.

ORIGINAL

Factores de riesgo de la mastitis infecciosa en mujeres lactantes: estudio de casos y controles en población española (parte 1)*

P. Mediano, L. Fernández, J.M. Rodríguez, M. Marín

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue identificar los posibles factores de riesgo asociados a la mastitis infecciosa en mujeres lactantes.

Métodos: Se diseñó un estudio de casos y controles, con 368 casos (mujeres lactantes con mastitis) y 148 controles (mujeres lactantes sin mastitis). La información se recogió de forma retrospectiva mediante encuestas, que recopilaron información sobre diversos aspectos del historial médico de la madre y del hijo, así como distintos factores relacionados con el embarazo, el parto, el posparto y la lactancia que pudieran estar implicados en el desarrollo de la mastitis. La asociación entre la mastitis y dichos factores se realizó mediante un análisis bivariante y un modelo de regresión logística multivariante.

Resultados: Los resultados del análisis multivariante pusieron de manifiesto que los principales factores relacionados con un incremento estadísticamente significativo del riesgo de padecer mastitis fueron los siguientes: presencia de grietas en los pezones ($p < 0,0001$), uso de antibióticos orales ($p < 0,0001$), bombas de extracción ($p < 0,0001$) y antifúngicos tópicos ($p = 0,0009$) durante la lactancia, padecimiento de mastitis en lactancias previas ($p = 0,0014$), subida de la leche después de 24 horas posparto ($p = 0,0016$), antecedentes familiares de mastitis ($p = 0,0028$), separación madre-hijo tras el parto durante más de 24 horas ($p = 0,0027$), aplicación de pomadas en los pezones ($p = 0,0228$) e infecciones de garganta ($p = 0,0224$).

Conclusiones: En este trabajo se han identificado diversos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la mastitis infecciosa. Este conocimiento permitirá proporcionar un asesoramiento adecuado durante la lactancia sobre los factores de riesgo modificables, como el uso de bombas de extracción o de una medicación inadecuada. También se podría identificar antes del parto a las mujeres con un riesgo elevado de desarrollar mastitis, como las que presentan antecedentes familia-

Abstract

Title: Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women (part I)

Introduction: The purpose of this study was to identify potential predisposing factors associated with human infectious mastitis.

Methods: We conducted a case-control study among breastfeeding women, with 368 cases (women with mastitis) and 148 controls. Data were collected by a questionnaire designed to obtain retrospective information about several factors related to medical history of mother and infant, different aspects of pregnancy, delivery and postpartum, and breastfeeding practices that could be involved in mastitis. Bivariate analyses and multivariate logistic regression model were used to examine the relationship between mastitis and these factors.

Results: The variables significantly- and independently-associated with mastitis were cracked nipples ($p < 0.0001$), oral antibiotics during breastfeeding ($p < 0.0001$), breast pumps ($p < 0.0001$), topical antifungal medication during breastfeeding ($p = 0.0009$), mastitis in previous lactations ($p = 0.0014$), breast milk coming in later than 24 h postpartum ($p = 0.0016$), history of mastitis in the family ($p = 0.0028$), mother-infant separation longer than 24 h ($p = 0.0027$), cream on nipples ($p = 0.0228$) and throat infection ($p = 0.0224$).

Conclusions: Valuable factors related to an increased risk of infectious mastitis have been identified. This knowledge will allow practitioners to provide appropriate management advice about modifiable risk factors, such as the use of pumps or inappropriate medication. They also could identify before delivery those women at an increased risk of developing mastitis, such as those having a familial history of

Fecha de recepción: 10/09/14. Fecha de aceptación: 17/09/14.

Este manuscrito es una traducción al español del siguiente trabajo de investigación: Mediano P, Fernández L, Rodríguez JM, Marín M. Case-control study of risk factors for infectious mastitis in Spanish breastfeeding women. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14(1): 195. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/195>

*La discusión de este artículo y las referencias correspondientes se incluirán en una segunda parte que se publicará en el siguiente número de la revista (Acta Pediatr Esp. 2015; 73(2)).

Correspondencia: M. Marín. Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid. Correo electrónico: mmarin@ucm.es

res de dicha enfermedad, y por tanto desarrollar estrategias para su prevención.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Lactancia, mastitis, factores de riesgo, salud pública, epidemiología

mastitis, and thus develop strategies to prevent this condition.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Breastfeeding, infectious mastitis, risk factors, public health, epidemiology

Introducción

La mastitis infecciosa es una patología común entre las madres lactantes, que afecta hasta a un 33% de éstas. No obstante, su incidencia puede estar subestimada debido a las diferencias en la definición de «caso» y a que esta patología no se notifica habitualmente¹⁻⁴. El término «mastitis infecciosa» suele aplicarse sólo a casos agudos que cursan con una sintomatología muy evidente, tanto local (enrojecimiento, tumefacción, ingurgitación y dolor) como sistémica (fiebre, escalofríos, malestar general). Sin embargo, las mastitis subagudas que sólo incluyen síntomas locales y a menudo una falsa sensación de poca producción de leche, así como las subclínicas, en las que esta falsa sensación suele ser el único síntoma, se han infradiagnosticado sistemáticamente. Asimismo, no hay protocolos estandarizados para el análisis de la leche materna, y los cultivos sólo se realizan de manera excepcional en algunos hospitales; además, en la mayoría de estos casos, la recogida de muestras suele ser inadecuada y la interpretación de resultados errónea⁵.

Desafortunadamente, la mastitis infecciosa constituye una de las principales causas médicas que conducen a un abandono precoz e innecesario de la lactancia, debido al dolor o como resultado de un asesoramiento inadecuado por parte de los profesionales sanitarios^{6,7}. No obstante, teniendo en cuenta que la lactancia proporciona importantes efectos beneficiosos para la salud de la pareja madre-hijo⁸⁻¹⁰, la mastitis constituye un problema de salud pública relevante^{5,11}.

Algunos estudios epidemiológicos han investigado la incidencia de los potenciales factores de riesgo que podrían estar implicados en el desarrollo de esta enfermedad^{1,3,6,12-14}. Entre otros, se han incluido como significativamente asociados a la mastitis la presencia de grietas y el uso de pomadas en los pezones, la mastitis en una lactancia previa, las prácticas inadecuadas durante la lactancia y la antibioterapia periparto^{1,4,12-14}.

En España, la Encuesta Nacional de Salud más reciente disponible (2011-2012) muestra que la prevalencia estimada de la lactancia exclusiva/mixta fue del 66,2/72,4% a las 6 semanas, del 53,6/66,6% a los 3 meses y del 28,5/46,9% a los 6 meses tras el nacimiento¹⁵. Por otra parte, nuestro país se sitúa en el puesto 24 de 36, según los indicadores de política social en materia de lactancia en los países desarrollados publicados recientemente¹⁶. En España, el número de centros adscritos a

la Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al Nacimiento y la Lactancia (IHAN), como instituciones que promueven la lactancia, y el de Grupos de Apoyo a la Lactancia, ha aumentado notablemente durante la última década. Sin embargo, en contraste con este renovado interés que la lactancia y la leche materna están recibiendo en la actualidad, la mastitis lactacional es todavía una gran desconocida para la comunidad médica española. En este sentido, el documento «Recomendaciones sobre lactancia materna» (2012), publicado por el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría¹⁷, ni siquiera menciona la mastitis como una patología frecuente durante la lactancia y una de las principales causas médicas de destete precoz.

En este contexto, el objetivo de este estudio fue analizar un elevado número de factores de riesgo de mastitis en una población española, algunos de ellos incluidos en la literatura científica sobre el tema y otros que no se habían tenido en cuenta en estudios previos. Según nuestra información, éste es el primer estudio epidemiológico realizado en España con un elevado número de mujeres lactantes sobre los factores de riesgo implicados en la mastitis infecciosa.

Métodos

Selección de casos y controles

Los casos (n= 368) que participaron en este estudio, de casos y controles retrospectivo, se reclutaron entre un total de 1.080 mujeres españolas lactantes con síntomas clínicos de mastitis infecciosa, que acudieron a nuestro laboratorio, entre septiembre de 2009 y junio de 2011, para donar una muestra de leche, que fue analizada en el contexto de un estudio sobre la microbiología de las mastitis humanas.

Dichas mujeres fueron remitidas a nuestro laboratorio por médicos, matronas y consultoras de lactancia, y todos los casos incluyeron síntomas locales (enrojecimiento, dolor e ingurgitación) y/o sistémicos (fiebre y otros síntomas seudogripales), si bien un elevado número de mujeres referían una disminución de la secreción láctea como único síntoma. Las mujeres que padecían síndrome de Raynaud, así como las que presentaban abscesos u otras patologías de la glándula mamaria, fueron excluidas del estudio.

El diagnóstico de mastitis se confirmó mediante el análisis microbiológico de las muestras de leche materna, que fueron

sembradas en agar Baird Parker (BP; medio de cultivo para el aislamiento selectivo de estafilococos) y agar Columbia con ácido nalidíxico (CNA; para el aislamiento de estreptococos, estafilococos, corinebacterias y otros géneros bacterianos relacionados). El agar bilis rojo violeta con glucosa (VRBG), que permite el aislamiento de enterobacterias y otras bacterias gramnegativas, se utilizó para verificar que las muestras de leche no se habían contaminado durante la extracción. Las placas se incubaron a 37 °C durante 48 horas y se estableció un diagnóstico de mastitis con el siguiente criterio microbiológico¹⁸: *Staphylococcus aureus* >150 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL, *Staphylococcus coagulasa* negativos (principalmente *S. epidermidis*) y *Streptococcus* del grupo *viridans* (principalmente *S. mitis* y *S. salivarius*) >1.000 UFC/mL.

En el grupo control participaron mujeres lactantes sin síntomas de mastitis durante la lactancia en curso. Para verificar la ausencia de mastitis, también se realizó un análisis microbiológico de muestras de leche materna de los controles en los medios mencionados previamente. La microbiota mamaria en los controles se caracterizó por la presencia de una población heterogénea de especies bacterianas a una concentración moderada (<1.000 UFC/mL) y un recuento de leucocitos <10³ por mL de leche.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Clínico «San Carlos» de Madrid, y todas las mujeres participantes firmaron un consentimiento informado para dicho estudio.

Tanto los casos como los controles (todos con gestación a término e hijos sanos) completaron una encuesta con preguntas de respuesta predefinida y cuestiones abiertas, que se diseñó para obtener información de forma retrospectiva sobre diversas características demográficas, el historial médico de la madre y el hijo, así como diferentes aspectos de la gestación, parto, posparto y lactancia (véanse las tablas 1, 2, 3 y 4 en la web). El cuestionario fue cumplimentado por 368 de 1.080 casos (34%) y 148 de 256 controles (58%).

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como medias e intervalos de confianza (IC) del 95%, y se calcularon los porcentajes para las variables categóricas. Para comparar el valor de las variables continuas y categóricas entre el grupo control y el grupo con mastitis, se utilizó el test de la t de Student y la prueba χ^2 (ji al cuadrado), respectivamente. El test exacto de Fisher se utilizó cuando la muestra de mujeres que presentaban un determinado factor era demasiado pequeña y no se cumplían las condiciones necesarias para la aplicación del test χ^2 . Para comparar la exposición a cada una de las variables en los dos grupos de mujeres, se calcularon la razón de momios u *odds ratio* (OR), y el IC del 95% asociados a cada factor de riesgo o protección que pudiera estar implicado en la mastitis. En este estudio, se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

En primer lugar, la relación entre la mastitis y las 78 variables consideradas se examinó mediante un análisis bivalente. Para analizar la fuerza de la asociación entre la mastitis y los factores de riesgo potenciales, las 38 variables en las que se observó una diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivalente ($p < 0,05$) se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariante utilizando el método de máxima verosimilitud del procedimiento LOGISTIC de SAS. Las variables se incluyeron una a una en el modelo multivariante, utilizando el procedimiento de selección de variables paso a paso hacia delante (*forward-stepwise*), que determina la permanencia de la variable en el modelo por orden decreciente de significación estadística. En el modelo final se incluyeron las variables que por su índice de Wald contribuían significativamente, y de manera independiente, a la probabilidad de aparición de mastitis. Para las variables seleccionadas en dicho modelo multivariante se calcularon las OR ajustadas (ORa) y los IC del 95%. La adecuación del modelo multivariante se evaluó mediante el test de Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron los programas Statgraphics Centurion XVI (16.1.03) (StatPoint Technologies, Inc., Warrenton, VA, Estados Unidos) y SAS versión 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, Estados Unidos).

Resultados

Tras completar un cuestionario diseñado para recoger información de forma retrospectiva sobre diferentes factores que pudieran estar implicados en el desarrollo de la mastitis infecciosa, se incluyeron en el estudio un total de 368 casos (mujeres con mastitis) y 148 controles (mujeres lactantes sin mastitis).

No hubo diferencias significativas entre los casos y los controles en relación con las siguientes características demográficas: edad media en el último parto (casos: 33,7 años; IC del 95%: 33,01-34,19; controles: 33,6 años; IC del 95%: 33,32-34,12; $p = 0,756$), peso del niño al nacer (casos: 3,33 kg; IC del 95%: 3,28-3,35; controles: 3,32 kg; IC del 95%: 3,27-3,38; $p = 0,786$) y talla del niño al nacer (casos: 49,83 cm; IC del 95%: 49,64-50,02; controles: 50,17 cm; IC del 95%: 49,87-50,46; $p = 0,186$). Sin embargo, la edad media del hijo lactante cuando la madre completó el cuestionario fue significativamente diferente ($p < 0,001$) entre los casos (3,35 meses; IC del 95%: 2,91-3,79) y los controles (6,68 meses; IC del 95%: 5,93-7,42).

El análisis bivalente de las variables cualitativas (factores de riesgo) potencialmente relacionadas con la mastitis infecciosa se muestra en las tablas 1 a 4 (véanse en la web) y los resultados se presentan como porcentajes, OR e IC del 95%.

En la tabla 1 (véase en la web) se resume el estudio estadístico bivalente de los factores de riesgo relacionados con el historial médico de las mujeres que participaron en el estudio. En relación con los controles, los antecedentes de mastitis en la familia (OR= 3,20) o en lactancias previas (OR= 7,13) se rela-

cionaron con un alto riesgo de padecer mastitis. Las variables grupo sanguíneo, factor Rh, antecedentes de cáncer de mama, cirugía mamaria o presencia de una enfermedad gastrointestinal no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles. Las mujeres con mastitis fueron más propensas a padecer infecciones urinarias (OR= 1,77) y candidiasis vaginal (OR= 1,89), así como infecciones de garganta (OR= 2,47) y de piel (OR= 2,65) y anemia (OR= 2,25). El hábito de fumar o beber no se asoció a la mastitis.

En la tabla 2 (véase en la web) se presenta el análisis bivariable de los factores de riesgo relacionados con la historia médica del niño. En el grupo de madres con mastitis hubo significativamente más niños con grupo sanguíneo B (OR= 3,56), pero no se encontraron diferencias en el Rh. Respecto al sexo del niño, un mayor número de mujeres con mastitis declaró tener varones en comparación con los controles, pero la diferencia fue sólo marginal (OR= 1,48). La puntuación 9-10 en el test de Apgar resultó ser un ligero factor de protección (OR= 0,28). Tampoco hubo diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a la ictericia, la hipoglucemia, el eccema o la micrognatia/retrognatia, pero el porcentaje de niños que sufrieron candidiasis oral fue significativamente superior en las madres con mastitis (OR= 3,49). La presencia de frenillo en el niño (OR= 3,79) y la hospitalización del niño tras el nacimiento (OR= 2,74) también fueron significativamente más frecuentes en el grupo de madres con mastitis.

En la tabla 3 (véase en la web) se muestra el análisis bivariable de los factores de riesgo relativos al embarazo, parto y posparto. No hubo diferencias significativas entre casos y controles respecto a una amenaza de aborto. En cambio, una historia de dolor en el pecho o en los pezones durante el embarazo fue significativamente mayor entre las mujeres con mastitis (OR= 1,65).

El tratamiento con antibióticos (orales), antifúngicos (tópicos) y analgésicos durante el embarazo no determinó una diferencia significativa entre casos y controles. No obstante, la antibioterapia (OR= 1,53) y la anestesia epidural (OR= 1,90) durante el parto se administraron con mayor frecuencia en el grupo de mujeres con mastitis. La edad en el último parto no fue diferente entre casos y controles, pero hubo más mujeres primíparas entre los casos (69,13%) que en los controles (57,82%).

El lugar y el tipo de parto también dieron lugar a diferencias significativas entre casos y controles. Cuando el parto se llevó a cabo en un hospital público, apareció un efecto protector frente al riesgo de padecer mastitis con respecto al parto en una clínica privada (OR= 0,42), mientras que los nacimientos por cesárea fueron significativamente más frecuentes en el grupo de mastitis (23,05%) que en el grupo control (14,97%).

Un mayor porcentaje de controles (77,51%) que de casos (66,21%) declaró haber tenido un contacto inmediato con el recién nacido tras el parto, mientras que en el grupo de mujeres con mastitis este primer contacto se estableció con más frecuencia al menos 1 hora tras el nacimiento (12,53%) en comparación con los controles (5,44%). Una separación madre-

hijo superior a 24 horas tras el nacimiento supuso un factor de riesgo de mastitis significativo (OR= 4,04).

Los factores relacionados con la lactancia que podrían estar implicados en el desarrollo de mastitis infecciosa se recogen en la tabla 4 (véase en la web). La puesta al pecho inmediata tras el nacimiento fue más frecuente en los controles que en los casos (del 83,56 y el 71,58%, respectivamente). La lactancia exclusiva (OR= 0,32) y el amamantamiento simultáneo de varios hijos (OR= 0,26) fueron también más comunes en el grupo control.

La presencia de mastitis en mujeres con niños que tuvieron problemas durante el primer agarre fue 2,7 veces mayor que en los controles (OR= 2,68), y se obtuvieron resultados similares cuando la subida de la leche se retrasó varios días (OR= 2,77). Asimismo, tanto la percepción de tener poca cantidad de leche (OR= 3,19) como la de tener mucha (OR= 1,54) fueron factores descritos con mayor frecuencia en el grupo de mujeres con mastitis.

El porcentaje de mujeres que utilizaban tres posturas diferentes para el amamantamiento fue mayor en el grupo de mastitis (39,61%) que en el grupo control (27,78%). Asimismo, el riesgo de mastitis se relacionó con tomas con una duración superior a 45 minutos (OR= 4,77).

El uso de chupetes, biberones o pezoneras, que pueden interferir en la lactancia, fue más frecuente entre los casos, aproximadamente 1,6 veces (OR= 1,58), 4,10 veces (OR= 4,10) y 4,4 veces (OR= 4,36), respectivamente. El número de controles con pezones planos o invertidos fue insuficiente para describir con exactitud su relación con el riesgo de mastitis. El uso de pomadas en el pezón (OR= 3,39) y de bombas de extracción (OR= 3,47) fueron otras prácticas realizadas durante la lactancia que se asociaron a un mayor riesgo de mastitis.

Las mujeres del estudio evaluaron la presencia de grietas en sus pezones en una escala de 5 puntos, desde 1 (sin grietas) hasta 5 (grietas profundas y muy dolorosas). Las mujeres con mastitis presentaron con mucha más frecuencia grietas puntuadas de 3 a 5 en comparación con los controles, sobre todo las más profundas y dolorosas (OR= 7,03).

La toma de antibióticos orales (OR= 4,58) y el uso de pomadas antifúngicas (OR= 2,67) durante la lactancia estuvieron significativamente asociados a un mayor riesgo de mastitis. Del mismo modo, el uso de analgésicos (OR= 1,94) y antiinflamatorios no esteroideos (OR= 2,82) mostró también diferencias importantes entre los casos y los controles. El uso de corticoides orales fue escaso en la muestra analizada y, por tanto, no se apreció una diferencia significativa.

Todas las variables estadísticamente significativas relacionadas con la historia médica de la madre (véase tabla 1 en la web) y el embarazo, parto y posparto (véase tabla 3 en la web) se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariante. Sin embargo, 8 variables con un valor de $p < 0,05$ se excluyeron del análisis multivariante por varias razones. En relación con la historia médica del hijo (véase tabla 2 en la web), no se incluyeron el sexo y el test de Apgar (con una diferencia significati-

va marginal), el grupo sanguíneo (por pequeño tamaño de muestra en los controles), la presencia de frenillo (observación subestimada en el grupo control) y la hospitalización del hijo tras el nacimiento (ya que en estos casos la separación madre-hijo fue más larga de 24 h y este factor estaba ya incluido como variable en el análisis). Respecto a la lactancia (véase tabla 4 en la web), las variables no incluidas fueron el número de posiciones durante el amamantamiento (claramente ligado al dolor en mujeres con mastitis), la presencia de pezones planos o invertidos (por pequeño tamaño de muestra en controles) y la duración de la toma.

Las ORa y su IC del 95%, así como los valores de p del modelo de regresión logística multivariante, utilizando el procedimiento paso a paso hacia delante, se muestran en la tabla 5 (véase en la web). Después de ajustar las variables potencialmente correlacionadas (factores de confusión), los resultados del análisis multivariante pusieron de manifiesto que los principales factores asociados a un incremento estadísticamente significativo del riesgo de padecer mastitis fueron los siguientes: antecedentes familiares de dicha enfermedad (ORa= 2,28), mastitis en lactancias previas (ORa= 3,91) e infecciones de garganta (ORa= 2,05), con respecto al historial médico de la madre. La separación madre-hijo tras el parto durante más de 24 horas incrementó el riesgo de mastitis más de 6 veces (ORa= 6,40). Respecto a la lactancia, las principales variables significativamente relacionadas con un mayor riesgo de mastitis fueron la edad del niño (ORa= 0,92), la subida de la leche después de 24 horas posparto (ORa= 2,26), la presencia de grietas en los pezones (ORa= 1,43), el uso de bombas de extracción (ORa= 2,78) y la aplicación de cremas en los pezones (ORa= 1,91), así como la toma de antibióticos orales (ORa= 5,38) y la aplicación de antifúngicos tópicos (ORa= 3,81).

El test Hosmer-Lemeshow mostró un valor en la prueba χ^2 de 7,32 (p= 0,503), y el área bajo la curva ROC fue de 0,870 (IC del 95%: 0,835-0,904), lo que indica que el modelo de regresión logística presenta un buen ajuste y una buena discriminación. ■

Bibliografía

1. Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, Bobo JK, Schwartz K. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(2): 103-114.
2. Betzold CM. An update on the recognition and management of lactational breast inflammation. *J Midwifery Women's Health.* 2007; 52(6): 595-605.
3. Scott JA, Robertson M, Fitzpatrick J, Knight C, Mulholland S. Occurrence of lactational mastitis and medical management: a prospective cohort study in Glasgow. *Int Breastfeed J.* 2008; 3: 21.
4. Spencer JP. Management of mastitis in breastfeeding women. *Am Fam Physician.* 2008; 78(6): 727-731.
5. Contreras GA, Rodríguez JM. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2011; 16(4): 339-356.
6. Amir LH, Garland SM, Lumley J. A case-control study of mastitis: nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *BMC Fam Pr.* 2006; 7: 57.
7. Amir LH, Ingram J. Health professionals' advice for breastfeeding problems: not good enough! *Int Breastfeed J.* 2008; 3: 22.
8. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med.* 2009; 4 Supl 1: 17-30.
9. Dieterich CM, Felice JP, O'Sullivan E, Rasmussen KM. Breastfeeding and health outcomes for the mother-infant dyad. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60: 31-48.
10. Geddes DT, Prescott SL. Developmental origins of health and disease: the role of human milk in preventing disease in the 21st century. *J Hum Lact.* 2013; 29: 123-127.
11. Organización Mundial de la Salud (OMS). Mastitis: causas y manejo. Ginebra: Departamento de Salud y Desarrollo del Niño y del Adolescente, 2000 [consultado el 15 de enero de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_00_13/es/
12. Vogel A, Hutchison BL, Mitchell EA. Mastitis in the first year postpartum. *Birth.* 1999; 26(4): 218-225.
13. Kinlay JR, O'Connell DL, Kinlay S. Risk factors for mastitis in breastfeeding women: results of a prospective cohort study. *Aust N Z J Public Health.* 2001; 25(2): 115-120.
14. Amir LH, Forster DA, Lumley J, McLachlan H. A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. *BMC Public Health.* 2007; 7: 62.
15. Instituto Nacional Español de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2011 [página web interactiva; consultado el 15 de enero de 2015]. Disponible en: http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?type=pcaxis&path=/t00/mujeres_hombres/tablas_1/10/&file=d06003.px
16. Save the Children. State of the World's Mothers. Londres, 2012 [consultado el 15 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.savethechildren.org/atf/cf/%7B9def2ebe-10ae-432c-9bd0-df91d2eba74a%7D/STATE-OF-THE-WORLDS-MOTHERS-REPORT-2012-FINAL.PDF>
17. Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre lactancia materna. España, 2012 [consultado el 15 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.aeped.es/comite-lactancia-materna/documentos/recomendaciones-sobre-lactancia-materna-comite-lactancia-materna>
18. Arroyo R, Mediano P, Martín V, Jiménez E, Delgado S, Fernández L, et al. Diagnóstico etiológico de las mastitis infecciosas: propuesta de protocolo para el cultivo de muestras de leche humana. *Acta Pediatr Esp.* 2011; 69(6): 276-281.

Comunicación científica (XIX). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (6): Listas de comprobación de estudios experimentales

J. González de Dios¹, M. González-Muñoz², A. Alonso-Arroyo^{3,4}, R. Aleixandre-Benavent⁴

¹Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Pediatría. Universidad «Miguel Hernández». Alicante. ²Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia, Valencia. ³Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia.

⁴Instituto de Gestión de la Innovación y del Conocimiento (CSIC-Universidad Politécnica de Valencia). UISYS-Universidad de Valencia

Resumen

El ensayo clínico es el diseño que se considera el «patrón oro» en intervenciones terapéuticas, y el factor clave es la aleatorización. El germen de estas listas guía procede de los estándares aplicados al ensayo clínico aleatorizado, «patrón oro» de la publicación biomédica, y es preciso que se describan detalladamente, con exactitud y transparencia, su diseño, ejecución, análisis y resultados. Sin embargo, la información facilitada en las publicaciones es muchas veces insuficiente o inexacta, carencias que motivaron el desarrollo de la declaración CONSORT en 1996. Nos encontramos en la tercera generación de la declaración CONSORT y revisamos los 25 ítems considerados críticos que, por tanto, deberían incluirse en todo informe de un ensayo clínico aleatorizado.

Cuando existen razones que impidan la realización de un ensayo clínico aleatorizado es necesario efectuar estudios de intervención no aleatorizados, pero para comunicar con transparencia los resultados obtenidos en ellos debe emplearse la lista de comprobación TREND. En este artículo también revisamos los 22 ítems de la declaración TREND con una breve descripción de cada uno.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Ensayo clínico, estudios aleatorizados, estudios no aleatorizados, formación, información, listas de comprobación, medicina, pediatría, publicación científica

Estudios de intervención aleatorizados y no aleatorizados

El ensayo clínico (EC) es un estudio experimental y prospectivo, en el que el investigador provoca y controla las variables, y los pacientes son asignados de forma aleatoria a los distintos tratamientos que se comparan. Dado que es el tipo de estudio epidemiológico

Abstract

Title: Scientific communication (XIX). Basic knowledge to read (and write) a scientific paper (6): checklists of experimental studies

Clinical trials are considered the gold standard in therapeutic interventions and the key factor in these studies is randomization. The germ of these lists guide comes from the standards applied to randomized clinical trial, the gold standard of biomedical publication, and it needs to be described in detail, accurately and transparently, both the design, implementation, analysis and results. However, the information provided in the publications is often inadequate or inaccurate, and these deficiencies motivated in 1996 the development of the CONSORT statement. We are in the third generation of the CONSORT statement and we review the 25 items that are considered critical and that should be included in any report of a randomized clinical trial.

Nonrandomized intervention studies are needed when there are reasons that prevent the realization of a randomized clinical trial, but the TREND checklist should be used to communicate transparently the results. In this article we also review the 22 items of the TREND statement with a brief description of each one.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Check list, clinical trial, information, medicine, non randomized studies, Pediatrics, randomized studies, scientific publication

que presenta menores errores sistemáticos o sesgos, el EC constituye la mejor prueba científica para apoyar la eficacia de las intervenciones terapéuticas, directamente a través de la información proporcionada por un EC, o indirectamente a través de las revisiones sistemáticas y/o metaanálisis de distintos EC.

Los EC aleatorizados y controlados permiten evaluar los beneficios de los tratamientos o programas de intervención, pon-

derando sus riesgos y efectos no deseados. Con ellos podemos controlar los sesgos existentes en otros tipos de estudio y obtener información sólida sobre la relación causal entre una exposición (intervención) y un efecto (inferencia causal). Los EC tienen importantes ventajas: son los estudios que aportan mayor control sobre los distintos factores implicados en el diseño, por lo que son repetibles y comparables; a menudo ofrecen el único diseño posible para contestar a determinadas preguntas de investigación; además, proporcionan la mejor evidencia sobre la inferencia causal y la generalización de los resultados. Como contrapunto, presentan diversos inconvenientes: son estudios costosos en tiempo y dinero, pueden verse limitados por problemas éticos o de factibilidad y, en ocasiones, la aplicación de sus resultados se ve cuestionada porque la muestra de estudio no representa a la población en la que pretenden aplicarse¹.

Así pues, el EC aleatorizado y controlado es el diseño de referencia en las intervenciones terapéuticas, y el factor clave es la aleatorización. La asignación aleatoria es el único procedimiento que asegura que los pacientes incluidos en el estudio provienen de la misma población y, por tanto, que al iniciar el estudio sean comparables. Además, la asignación aleatoria favorece el enmascaramiento de las intervenciones y, desde un punto de vista ético, asegura que todos los pacientes tengan la misma probabilidad de que se les incluya en un determinado grupo experimental.

Pero ello no implica que cualquier decisión terapéutica deba basarse en un EC aleatorizado (ECA). Así pues, se acepta que los estudios no aleatorizados son necesarios cuando: a) resulta imposible o no es ético realizar un EC controlado; b) el objetivo del estudio es analizar la efectividad en condiciones de práctica clínica real; c) interesa evaluar el coste-efectividad de una intervención terapéutica, o d) la cadena causal del efecto de la intervención es muy compleja². Los EC pragmáticos, en los que se pretende que las condiciones experimentales sean lo más similares posible a las de la práctica clínica habitual, serían una alternativa, pero hasta el momento no han alcanzado la generalización que parecen merecer³.

En realidad las decisiones clínicas no siempre se adoptan de acuerdo con los datos obtenidos mediante un EC. Es decir, hay vida más allá del EC en diseño e investigación. La experiencia del médico, la práctica clínica y, en último extremo, los estudios de carácter pragmático tienen una importancia a veces decisiva.

Listas guía de comprobación para estudios de intervención aleatorizados y no aleatorizados

Las listas guía (*check list*) de comprobación de artículos son herramientas diseñadas para ayudar a alcanzar ciertos estándares de calidad, ética y rigor científico, al proporcionar un conjunto de recomendaciones que orientan hacia una conducta adecuada. De ello hablamos en artículos previos^{4,5}, y son importantes porque se considera prioritario mejorar la adhesión a estos estándares, tanto en la producción científica (incluso en los más altos

niveles de políticas de investigación) como en los procesos editoriales, pues se han elaborado para mejorar la calidad de la escritura y la publicación de estudios de investigación en salud.

El germen de estas listas guía procede, como no podía ser de otra manera, de los estándares aplicados al ECA, «patrón oro» de la publicación biomédica. Sobre las características principales del ECA y su lectura crítica hemos profundizado con anterioridad¹. Para poder evaluar la metodología de un ECA a partir de su publicación, es preciso que se describan detalladamente, con exactitud y transparencia, su diseño, ejecución, análisis y resultados. Sin embargo, la información facilitada en las publicaciones es muchas veces insuficiente o inexacta⁶. Estas carencias motivaron el desarrollo de la declaración CONSORT (acrónimo de CONSolidated Standards Of Reporting Trials) en 1996⁷. Desde la revisión inicial se ha acumulado nueva evidencia metodológica y experiencia, por lo que ya se han llevado a cabo 2 revisiones: CONSORT 2001⁸ (comentada y traducida al español en la revista *Medicina Clínica*)⁹ y, más recientemente, una nueva revisión, dando lugar a la declaración CONSORT 2010¹⁰ (también comentada y traducida al español en *Medicina Clínica*)¹¹.

Por otro lado, en 2004 los Centers for Disease Control and Prevention y un grupo de editores de revistas publicaron TREND (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs), una lista de comprobación con el fin de establecer las recomendaciones que deben cumplir los autores, revisores y editores de los estudios de intervención no aleatorizados¹². La publicación de la guía TREND aporta transparencia a la evaluación de intervenciones sobre la salud mediante estudios distintos a los ECA¹³. El adjetivo *transparent* no es casual: los autores consideran que la claridad en la exposición de los datos es un elemento clave en cualquier estudio relativo al cuidado de la salud.

La declaración CONSORT paso a paso, ítem a ítem

Estamos, pues, en la tercera generación de la declaración CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>), que consta de una lista de comprobación de 25 ítems considerados críticos, por lo que deberían incluirse en todo informe de un ECA, junto con un diagrama para ilustrar el flujo de individuos participantes en el ensayo. Esta nueva versión presenta algunas nuevas recomendaciones, como el ítem 23 (los autores deben notificar dónde registraron el ECA) y el ítem 24 (sobre la posibilidad de acceder al protocolo completo del ECA, si estuviera disponible). Otra novedad, aunque ya presente en la declaración CONSORT 2001, es que el artículo se acompaña de una publicación anexa de «explicación y elaboración» que proporciona ejemplos de publicación adecuada para cada ítem¹⁴.

A continuación se expone la traducción al español de los 25 ítems de la declaración CONSORT 2010. Dado que 12 de estos ítems están divididos en dos partes (a y b), en realidad el número total de ítems es de 37. Éstos se clasifican en 6 secciones, que son las clásicas IMRD de cualquier artículo original (Introduc-

ción, Métodos, Resultados y Discusión), con una sección previa (Título y resumen) y una posterior (Otra información)¹⁵:

Título y resumen

- 1a. Identificado como un ensayo aleatorizado en el título (en español no se debe emplear el anglicismo «randomizado»).
- 1b. Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ECA.

Introducción

Antecedentes y objetivos

- 2a. Antecedentes científicos y justificación.
- 2b. Objetivos específicos o hipótesis.

Métodos

Diseño del ensayo

- 3a. Descripción del diseño del ensayo, que incluya el tipo de diseño (p. ej., paralelo, cruzado, factorial o en *clústeres*), marco conceptual (p. ej., superioridad o no inferioridad), razón de asignación (p. ej., 1:1 o 1:3) y la fase del ECA (I a IV).
- 3b. Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación.

Participantes

- 4a. Criterios de selección de los pacientes, con los criterios de inclusión y exclusión.
- 4b. Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos.

Intervenciones

5. Las intervenciones establecidas para cada grupo con detalles suficientes para permitir la repetición, incluyendo cómo y cuándo se administraron realmente.

Variables de resultado

- 6a. Especificación a priori de las variables de respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluyendo cómo y cuándo se evaluaron. La variable principal es clave, entre otras cosas porque es la que permite calcular el tamaño muestral del ECA.
- 6b. Cualquier cambio en las variables de respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es).

Tamaño de la muestra

- 7a. Cómo se determinó el tamaño muestral y los elementos para calcularlo: los resultados estimados en cada grupo (que implica la diferencia clínicamente importante entre los grupos de intervención), el error alfa (tipo I), el error beta (tipo II) y, para las variables continuas, la desviación estándar de las medidas.
- 7b. Si se corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción.

Aleatorización

- 8a. Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria, que debe ser impredecible y estar bien descrito.

- 8b. Tipo de aleatorización: detalles de cualquier restricción (como bloques o tamaño de los bloques).
9. Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.
10. Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones.

Enmascaramiento

- 11a. Si se realizó, a quién se mantuvo «cegado» después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo.
- 11b. Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.

Métodos estadísticos

- 12a. Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a las variables de respuesta principal y secundarias. Deben describirse con suficiente detalle para que cualquier lector pueda verificar los resultados.
- 12b. Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.

Resultados

Flujo de participantes

- 13a. Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal. Se recomienda encarecidamente incluir un diagrama de flujo.
- 13b. Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos.

Reclutamiento

- 14a. Fechas que definen los periodos de reclutamiento y de seguimiento.
- 14b. Causas de la finalización o de la interrupción del ECA.

Datos basales

15. Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo. Suele corresponder a la tabla 1 de todo ECA. Números analizados.
16. Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis, y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados.

Resultados y estimación

- 17a. Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, deben mostrarse los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%).
- 17b. Para las respuestas dicotómicas se recomienda la presentación de los tamaños del efecto, tanto relativo (riesgo relativo u *Odds ratio*) como absoluto (diferencias de riesgo), pues entre ambos se ofrece un visión mejor de las implicaciones clínicas. La reducción relativa del riesgo

tiende a sobreestimar el efecto; la reducción absoluta del riesgo es menos generalizable, pues depende del riesgo basal del grupo no expuesto.

Análisis secundarios

18. Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios.

Daños (perjuicios)

19. Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo.

Discusión

Limitaciones

20. Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis.

Generalización

21. Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ECA.

22. Interpretación consistente de los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes.

Otra información

Registro

23. Número de registro y nombre del registro del ECA.

Protocolo

24. Dónde puede accederse al protocolo completo del ECA, si está disponible.

Financiación

25. Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores...

Aunque más de 600 revistas líderes y grupos editoriales biomédicos respaldan actualmente la declaración CONSORT, éstas representan un porcentaje pequeño respecto al total de revistas que publican ECA.

Esta lista guía CONSORT 2010 puede orientar para informar de cualquier ensayo clínico, pero se centran en el diseño más común: el de dos grupos paralelos con aleatorización de individuos. Otros diseños, como los ensayos con aleatorización de conglomerados (en los que se aleatorizan grupos o «conglomerados» de individuos), o los ensayos de no-inferioridad, pueden requerir información adicional y existen extensiones de CONSORT específicas para ellos^{15,16}.

La declaración TREND paso a paso, ítem a ítem

Así pues, cuando existen razones que impidan la realización de un ECA, es necesario efectuar estudios de intervención no aleatoriza-

dos, pero para comunicar con transparencia los resultados obtenidos en ellos debe emplearse la lista de comprobación TREND. Eso no implica que los estudios no aleatorizados no deban emplear los restantes niveles de calidad metodológica ya habituales en el ensayo aleatorizado, ni que la supresión de la aleatorización no introduzca un grado de incertidumbre difícil de cuantificar.

A continuación se expone la traducción al español de los 22 ítems de la declaración TREND 2010¹³, con un breve descripción de cada uno:

Título y resumen

1. Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado.

Introducción

Antecedentes

2. Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento.

Métodos

3. Participantes

- Criterios de selección de participantes, incluidos los criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (p. ej., ciudades, clínicas, sujetos).
- Métodos de reclutamiento (p. ej., derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo. Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.

4. Intervenciones

- Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se administraron, incluyendo específicamente: elemento/sustancia (¿qué fue lo que se administró?), método de administración (¿cómo se administró el elemento o la sustancia?), unidad de administración (¿cómo se agrupó a los sujetos durante el proceso de administración?, ¿quién administró la intervención?).
- Instalaciones en las que se administró la intervención.
- Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propusieron?, ¿cuánto tiempo se propuso que duraran?
- Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad?
- Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (p. ej., incentivos).

5. Objetivos

Objetivos específicos e hipótesis.

6. Variables

Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas. Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de

las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, como pruebas psicométricas o biométricas.

7. Tamaño de la muestra

Forma de determinar el tamaño de la muestra y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio.

8. Método de asignación

Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión (p. ej., formación de bloques, estratificación, minimización). Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria (p. ej., apareamiento).

9. Enmascaramiento

Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.

10. Unidad de análisis

Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención (p. ej., individuo, grupo o comunidad). Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia (p. ej., ajustando las estimaciones del error estándar mediante el efecto de diseño o utilizando un análisis multivariante).

11. Métodos estadísticos

Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.

Resultados

12. Flujo de pacientes

- Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama).
- Reclutamiento: número de participantes cribados, elegibles, no elegibles, que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio.
- Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio.
- Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas.
- Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (p. ej., pérdidas de seguimiento).

- Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada.
- Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos.

13. Reclutamiento

Fechas correspondientes a los periodos de reclutamiento y de seguimiento.

14. Datos basales

Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana.

15. Datos basales, equivalencia

Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales.

16. Análisis cuantitativo

- Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio, especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible.
- Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo.

17. Resultados y tendencias

- Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (*effect size*) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación.
- Inclusión de los resultados no modificados o negativos.
- Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan.

18. Análisis secundarios

Resumen de otros análisis efectuados, incluidos los análisis de subgrupos o los análisis restringidos, indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio.

19. Acontecimientos adversos

Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza).

Discusión

20. Interpretación

- Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, la

imprecisión de las determinaciones, los análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio.

- Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, los problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos.
- Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas.

21. Extrapolación

Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando los siguientes aspectos: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto.

22. Evidencias en conjunto

Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.

En un artículo publicado en *Medicina Clínica*¹⁷ posteriormente se realiza una valoración de los puntos específicos de la declaración TREND y los puntos comunes con la declaración CONSORT de ECA:

Puntos específicos de TREND

- La teoría que justifica la intervención estudiada (2) y una descripción detallada (4) de ésta.
- Una definición exhaustiva de la población objetivo (1), del método empleado para reclutar la muestra (3) y del diseño experimental (8), especificando la unidad de asignación.
- El método empleado para decidir qué intervención se asigna a dicha unidad (8) y los métodos utilizados para reducir o controlar los posibles sesgos (11).
- La unidad en que se basa la recogida de datos (10) y, en especial, si ésta difiere de la unidad de asignación, y cómo se ha tenido en cuenta en el análisis dicha diferencia.
- Los métodos empleados para controlar la pérdida de información originada por los datos faltantes, y la descripción de los programas estadísticos (11).
- Comparaciones de los datos iniciales observados con los datos de las pérdidas de seguimiento y de la población objetivo (14), así como entre los grupos en comparación (15) (aspecto de especial relevancia, ya que su proveniencia de una población única no queda garantizada por la asignación al azar).
- Análisis de las variables intermedias en la cadena causal (17).
- Una discusión, aún más detallada, de la interpretación (20) y la extrapolación (21) de los resultados.

Puntos comunes con CONSORT

- La existencia de un protocolo pormenorizado que incluya tanto el análisis estadístico (11) de la variable principal (6) como el tamaño de muestra (7) requerido.
- La hipótesis que se desea contrastar (5) y su derivación de la teoría previa (2).

- Los métodos para homogeneizar los grupos: restricción (3), estratificación (8) o enmascaramiento (9).
- El rigor del seguimiento (12) y de la gestión de datos (6).

Bibliografía

1. González de Dios J, González Rodríguez P. Evaluación de artículos científicos sobre intervenciones terapéuticas. *Evid Pediatr*. 2006; 2: 90.
2. Vitorica CG, Habicht JP, Bryce J. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health*. 2004; 94: 400-405.
3. Vallvé C. Revisión crítica del ensayo clínico pragmático. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121: 384-388.
4. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC, González Rodríguez P. Listas guía de comprobación de artículos científicos y la red EQUATOR. *Evid Pediatr*. 2011; 7: 47.
5. González de Dios J, González Muñoz M, Alonso A, Aleixandre R. Comunicación científica (XVIII). Conocimientos básicos para leer (y escribir) un artículo científico (5): lista de comprobación de documentos. *Acta Pediatr Esp*. 2014; 72: e389-e392.
6. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ*. 2008; 336: 1.472-1.474.
7. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996; 276: 637-639.
8. Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001; 285: 1.987-1.991.
9. Cobos-Carbó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 Supl 1: 21-27.
10. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*. 2010; 340: 698-702.
11. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)*. 2011; 137: 213-215.
12. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N; TREND Group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004; 94: 361-366.
13. Kirkwood B. Making public health interventions more evidence based. *BMJ*. 2004; 328: 966-967.
14. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340: c869.
15. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. Ensayos clínicos aleatorizados comunitarios (CONSORT CLUSTER). *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 Supl 1: 28-31.
16. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJ; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA*. 2006; 295: 1.152-1.160.
17. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). *Med Clin (Barc)*. 2005; 125 Supl 1: 38-42.

Acta

PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

TU REVISTA DE PEDIATRÍA
AÚN MÁS ACCESIBLE

síguenos en



@actapediatrica



facebook.com/
ActaPediatica

ENTRA EN

www.actapediatrica.com

y regístrate gratuitamente

OMEGA Kids®

TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LOS SÍNTOMAS DEL TDAH

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

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

Cápsulas
masticables

Líquido



AROMA LIMÓN



www.ordesa.es