

ACTA PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

www.actapediatrica.com

SUMARIO

176 Originales

Enfermedades emergentes: eosinofilia en el niño migrante
L. Ferreras-Antolín, et al.

183 Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital pediátrico
A. Quintás Viqueira, et al.

189 Nutrición infantil

Deficiencia en vitamina D: un reto diagnóstico
M.A. Alonso Álvarez, et al.

197 Formación e información en pediatría

Comunicación científica (XXXVI). Cómo hacer una estrategia social media para pediatras (III). La «responsible research & innovation» (RRI) como análisis de la demanda potencial de pacientes y pares
J. Serrano-Cobos, et al.

202 Bibliografía comentada

SOLO DISPONIBLE ON LINE

e186 Dermatología pediátrica

Úlcera de Lipschütz con evolución tórpida a sinequia vulvar
L. Díaz López, et al.

e189 Notas clínicas

«Perineal groove», ese gran desconocido
V. Recio Pascual, et al.

e195 Síndrome de Phelan-McDermid: un caso clínico con una deleción de 1,7 Mb en 22q13.3
A. Lafuente-Sanchis, et al.

e200 Hace 50 años «Acta Pediátrica Española» publicaba...

I. Villa Elizaga

CONTENTS

176 Originals articles

Emerging diseases: eosinophilia in migrant children
L. Ferreras-Antolín, et al.

183 Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in a pediatric hospital
A. Quintás Viqueira, et al.

189 Nutrition and children

Vitamin D deficiency: a diagnostic challenge
M.A. Alonso Álvarez, et al.

197 Education and information in pediatrics

Scientific communication (XXXVI). How to make a social media strategy for paediatricians (III). Responsible research & innovation as demand analysis of citizens and peers
J. Serrano-Cobos, et al.

202 Literature review

ONLY AVAILABLE ON LINE

e186 Pediatric dermatology

Lipschütz ulcer with a torpid evolution, developing labial adhesions
L. Díaz López, et al.

e189 Clinical notes

Perineal groove, the great unknown
V. Recio Pascual, et al.

e195 Phelan-McDermid syndrome: a case with a 1.7 Mb deletion in 22q13.3
A. Lafuente-Sanchis, et al.

e200 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...

I. Villa Elizaga

La nutrición inteligente, ¡ahora también sin lactosa!



Puleva Max Sin Lactosa: La nutrición inteligente para los niños que desarrollan intolerancia a la lactosa o que presentan dificultades para digerirla sin perder los beneficios nutricionales necesarios en esta etapa tan crítica para su futuro.^{1,2}

	2 Leche sin lactosa	1 Puleva Max Sin Lactosa	3 Bebida vegetal de soja
Lactosa	NO	NO	NO
Omega-3 DHA	No declarado	✓ 0,065 g	No declarado
Hierro	No declarado	✓ 3 mg	No declarado
Vitamina D	2 µg	✓ 3,75 µg	1,87 µg
Calcio	275 mg	✓ 350 mg	300 mg
Fósforo	No declarado	✓ 275 mg	No declarado
Zinc	No declarado	✓ 5,75 mg	No declarado
Ácido fólico	75 µg	✓ 77 µg	No declarado

Información nutricional en base a una ración (250 mL)³

La intolerancia a la lactosa es el síndrome de malabsorción intestinal más frecuente en pediatría.⁴



La eliminación de la lactosa no afecta al contenido del producto en macro- y micronutrientes fundamentales para el desarrollo físico e intelectual del niño.⁴



Las bebidas vegetales tienen limitaciones nutritivas. No son un alimento completo ni una alternativa nutricional a la leche de vaca.⁵

OMEGA-3 DHA

Presente en las células que construyen el cerebro y la retina.⁶ **Ningún niño llega a cubrir el 50% de la CDR.¹**

HIERRO

Favorece el desarrollo intelectual normal.^{6,7} **2 de cada 3 niños no alcanzan la ingesta diaria recomendada.⁸**

VITAMINA D

Fundamental para la correcta absorción del calcio y la formación de los huesos.^{6,9} **El 100% de los niños ingiere cantidades por debajo de las recomendadas.⁹**

CALCIO

Fundamental para el correcto desarrollo de los huesos y la función muscular.^{6,10} **Más del 75% de los niños no ingiere la cantidad recomendada.¹¹**

Un vaso de 250 mL de Puleva Max Sin Lactosa aporta³:

65%
CDR* de
OMEGA-3 DHA

21%
VRN* de
HIERRO

44%
VRN* de
CALCIO

75%
VRN* de
VITAMINA D

Y otras 11 vitaminas y nutrientes esenciales para su desarrollo.

Información dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

* En niños: CDR (cantidad diaria recomendada): 100mg/día de omega-3 DHA (EFSA Journal 2013;11(10):3408); VRN (valor de referencia nutricional): 14mg/día de hierro, 5µg/día de vitamina D y 800mg/día de calcio (Reglamento 1169/2011 (Diario Oficial de la Unión Europea), Anexo XIII).¹ EFSA, NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). 2013. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013;11(10):3408, 103. **2.** Dalmau Serra J, Moreno Villares JM. Leches de crecimiento en la alimentación infantil. Acta Pediatr Esp. 2011; 69(9): 373-378. **3.** Información obtenida de la etiqueta nutricional de Puleva Mañanas Ligeras [Internet]; Disponible en: http://www.puleva.es/pf/productos/ligeras/ficha_ligeras.html, Puleva Max Sin Lactosa [Internet]; Disponible en: http://www.puleva.es/pf/productos/max/ficha_max.html y Vivesoy Soja Natural [Internet]; Disponible en: <http://www.vivesoy.com/productos-de-soja/13/vivesoy-natural/nutricion>. **4.** Infante D, Peña L, Sierra C. Intolerancia a la lactosa. Acta Pediatr Esp. 2015. **5.** Vitoria I, Moreno JM, Dalmau J. Errores dietéticos en el lactante: las bebidas vegetales (parte 1). Acta Pediatr Esp. 2015; 73(8):195-202. **6.** Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento 432/2012. Anexo. **7.** EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to iron and formation of red blood cells and haemoglobin (ID 249, ID 1589), oxygen transport (ID 250), ID 254, ID 256), energy-yielding metabolism (ID 251, ID 1589), function of the immune system (ID 252, ID 259), cognitive function (ID 253) and cell division (ID 368) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal 2009; 7(9):1215. [20 pp.], doi:10.2903/efsa.2009.1215. Available online: www.efsa.europa.eu. **8.** Piqueras MJ, Campoy C, Miranda MT, et al. Growth in pre-school children from 3 European countries and its relationship with dietary differences [abstract] Ann Nutr Metab 2013;63 (suppl 1):1874. **9.** Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Association of the Transformation Laitière Française related to the scientific substantiation of a health claim on vitamin D and bone growth. The EFSA Journal (2008) 827; 1-10. **10.** Pérez-Llamas F, Garaulet M, Gil A, Zamora S. Tratado de Nutrición Calcio, fósforo, magnesio y flúor. Metabolismo óseo y su regulación. Editorial: Acción Médica. 2005. **11.** Ortega RM, Jiménez AI, López AM. El calcio y la salud. Nutr Hosp. 2015;31(Supl.2):10-17.



PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

VOLUMEN 74, N° 8 SEPTIEMBRE 2016

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

Bibliografía comentada

M.J. Galiano Segovia
Centro de Salud Montessori. Leganés (Madrid)

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
Laura Córcoles
E-mail: lcorcoles@edicionesmayo.es

Madrid: López de Hoyos, 286
28043 Madrid. Tel.: 914 115 800.
Carmen Lara
E-mail: clara@edicionesmayo.es

Diseño: Xavier Noguera


Depósito legal: B 19423-2013
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)

A. Madrazo de la Garza
(Ciudad de México, México)

S. Málaga Guerrero (Oviedo)

A. Martínez Gimeno (Toledo)

V. Martínez Suárez (Gijón)

A. Martínez Valverde
(Málaga)

J.A. Molina Font (Granada)

C.M. Montero Brens
(Santo Domingo)

L. Moreno Aznar (Zaragoza)

J. Narbona García (Pamplona)

A. Nieto García (Valencia)

M. Orsi (Buenos Aires,
Argentina)

J. Peña Guitián
(Santiago de Compostela)

R. Piñero Pérez (Madrid)

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. Sierrasesúmaga (Pamplona)

R. Tojo Sierra
(Santiago de Compostela)

R. Uauy (Chile)

V. Varea Calderón (Barcelona)

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 74, N° 8 SEPTIEMBRE 2016

SUMARIO

176 Originales

Enfermedades emergentes: eosinofilia en el niño migrante

L. Ferreras-Antolín, M. Rivera Cuello, C. Aguiar García, P. Blan Iribarren, E. Núñez Cuadros

183 Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital pediátrico

A. Quintás Viqueira, B. Hernández Milán, M.V. Soler Francés

189 Nutrición infantil

Deficiencia en vitamina D: un reto diagnóstico

M.A. Alonso Álvarez, V. Martínez Suárez, J. Dalmau Serra

197 Formación e información en pediatría

Comunicación científica (XXXVI). Cómo hacer una estrategia social media para pediatras (III).

La «responsible research & innovation» (RRI) como análisis de la demanda potencial de pacientes y pares
J. Serrano-Cobos, J.A. Ontalba-Ruipérez, J. González de Dios, R. Alexandre-Benavent

202 Bibliografía comentada

J.M. Moreno-Villares, M.J. Galiano Segovia

SOLO DISPONIBLE ON LINE

e186 Dermatología pediátrica

Úlcera de Lipschütz con evolución tórpida a sinequia vulvar

L. Díaz López, M. Pavía Lafuente, M.C. Vázquez Olaiz, L. Pascual Díez, M. Arluziaga Gondat, L.E. Puente-Campano Fernández

e189 Notas clínicas

«Perineal groove», ese gran desconocido

V. Recio Pascual, A. Vereas Martínez, J.I. Hidalgo Gordo, S. Díaz Rielo, P. Diego Gayte, I. Miha

e195 Síndrome de Phelan-McDermid: un caso clínico con una delección de 1,7 Mb en 22q13.3

A. Lafuente-Sanchis, G. Pi, M. Ortiz, Á. Zúñiga

e200 Hace 50 años «Acta Pediátrica Española» publicaba...

I. Villa Elízaga

CONTENTS

176 Originals articles

Emerging diseases: eosinophilia in migrant children

L. Ferreras-Antolín, M. Rivera Cuello, C. Aguiar García, P. Blan Iribarren, E. Núñez Cuadros

183 Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in a pediatric hospital

A. Quintás Viqueira, B. Hernández Milán, M.V. Soler Francés

189 Nutrition and children

Vitamin D deficiency: a diagnostic challenge

M.A. Alonso Álvarez, V. Martínez Suárez, J. Dalmau Serra

197 Education and information in pediatrics

Scientific communication (XXXVI). How to make a social media strategy for paediatricians (III).

Responsible research & innovation as demand analysis of citizens and peers
J. Serrano-Cobos, J.A. Ontalba-Ruipérez, J. González de Dios, R. Alexandre-Benavent

202 Literature review

J.M. Moreno-Villares, M.J. Galiano Segovia

ONLY AVAILABLE ON LINE

e186 Pediatric dermatology

Lipschütz ulcer with a torpid evolution, developing labial adhesions

L. Díaz López, M. Pavía Lafuente, M.C. Vázquez Olaiz, L. Pascual Díez, M. Arluziaga Gondat, L.E. Puente-Campano Fernández

e189 Clinical notes

Perineal groove, the great unknown

V. Recio Pascual, A. Vereas Martínez, J.I. Hidalgo Gordo, S. Díaz Rielo, P. Diego Gayte, I. Miha

e195 Phelan-McDermid syndrome: a case with a 1.7 Mb deletion in 22q13.3

A. Lafuente-Sanchis, G. Pi, M. Ortiz, Á. Zúñiga

e200 Fifty years ago "Acta Pediátrica Española" published...

I. Villa Elízaga



DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Úlcera de Lipschütz con evolución tórpida a sinequia vulvar

L. Díaz López, et al.

Hospital Comarcal de Laredo (Cantabria)

La úlcera de Lipschütz, o *ulcus vulvae acutum*, es una entidad poco común y desconocida para muchos pediatras. Se caracteriza por la aparición súbita de úlceras dolorosas en la zona vulvar o el tercio externo de la vagina, en ocasiones precedidas de un síndrome febril. Afecta principalmente a adolescentes o mujeres jóvenes sin historia previa de relaciones sexuales. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, mediante la exclusión de otras causas de úlcera vulvar. Se trata de un cuadro autolimitado que, en la mayoría de los casos, requiere únicamente tratamiento sintomático. Se presenta el caso de una adolescente de 14 años de edad con úlceras vulvares agudas sugestivas de úlcera de Lipschütz, cuya evolución fue tórpida; durante la fase de curación desarrolló una sinequia vulvar que precisó tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: Úlcera de Lipschütz, úlcera genital, sinequia vulvar, edema vulvar.

NOTAS CLÍNICAS

«Perineal groove», ese gran desconocido

V. Recio Pascual, et al.

Hospital Santiago Apóstol. Miranda de Ebro (Burgos)

El *perineal groove*, o surco perineal, es una malformación benigna y poco frecuente que tiende a la resolución espontánea. De forma general, se caracteriza por un surco húmedo en la línea media perineal que se extiende desde la horquilla vulvar hasta el ano. El surco perineal se presenta más frecuentemente en niñas, aunque también se ha descrito en varones. Se ignora su incidencia real, debido en parte al desconocimiento del mismo por parte de los profesionales. Los autores presentan el caso de una recién nacida de 2 días de vida en la que se detecta una lesión lineal en el periné. Es importante su reconocimiento dado que entraña un amplio diagnóstico diferencial de lesiones, incluidas algunas con importantes connotaciones legales por la zona en la que se presenta.

Palabras clave: *Perineal groove*, malformación anorrectal baja, surco.

Síndrome de Phelan-McDermid: un caso clínico con una delección de 1,7 Mb en 22q13.3

A. Lafuente-Sanchis, et al.

Hospital Universitario de La Ribera. Alzira (Comunidad Valenciana)

El síndrome de Phelan-McDermid está producido por una microdelección en la región 22q13.3. Esta microdelección se ve asociada a una gran variabilidad fenotípica, y recientemente se ha sugerido una correlación entre el tamaño de la delección y la gravedad de la sintomatología.

En el presente trabajo los autores describen el caso clínico de un niño atendido en el hospital con un importante retraso en el área del lenguaje y el aprendizaje, en el que se realizó un análisis genético mediante MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) y *microarray*. Se detectó en el paciente una delección terminal de 1,7 Mb en el cromosoma 22 con una pérdida de los genes *ARSA-1*, *SHANK3* y *RABL2B*.

El análisis de las microdelecciones en el cromosoma 22q13.3 mediante la técnica de *microarray* permite determinar qué genes están afectados en los casos de síndrome de Phelan-McDermid, y establecer una mejor correlación genotipo-fenotipo para predecir la evolución de cada paciente de una forma más precisa.

Palabras clave: Phelan-McDermid, microdelecciones, MLPA, *microarray*, fenotipo.

Enfermedades emergentes: eosinofilia en el niño migrante

L. Ferreras-Antolín¹, M. Rivera Cuello², C. Aguiar García³, P. Blan Iribarren⁴, E. Núñez Cuadros⁵

¹Unidad de Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. UGC de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. ²UGC de Pediatría y Neonatología del Área de Gestión Sanitaria Este de Málaga-Axarquía. ³Centro de Salud de Coín (Málaga). ⁴Servicio de Microbiología. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. ⁵Unidad de Reumatología Pediátrica y Unidad de Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. UGC de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga

Resumen

La eosinofilia es uno de los hallazgos analíticos más frecuentes en los protocolos de cribado del niño migrante; de ahí la necesidad de implantar algoritmos diagnósticos.

Aunque ha quedado demostrada la importante asociación entre eosinofilia y parasitación por helmintos en pacientes procedentes de áreas endémicas, el diagnóstico diferencial es más amplio y requiere un estudio estructurado y unificado.

El objetivo de esta revisión es ilustrar con casos clínicos concretos una realidad cada vez más patente en nuestro medio como es la patología emergente y, a su vez, proponer un protocolo de cribado específico de eosinofilia en la edad pediátrica, sobre todo en estos pacientes con antecedentes epidemiológicos de movilidad geográfica. Este tipo de actuaciones permitirán la detección precoz y el tratamiento específico de las enfermedades asintomáticas u oligosintomáticas, que en muchas ocasiones no son percibidas por estas familias como un problema de salud.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enfermedades emergentes, eosinofilia, infección por helmintos, niño migrante

Abstract

Title: Emerging diseases: eosinophilia in migrant children

Eosinophilia is one of the most frequent analytical findings in paediatrics screenings focused on migrant children. On this basis, it is necessary to propose a specific diagnosis protocol for those patients.

Although it has been proved there is a significant association between eosinophilia and parasitic infection by helminths in patients from endemic areas, the differential diagnosis is wider and requires a unified and structured approach.

The objective of this report is to use specific case reports to illustrate the emerging diseases as a growing phenomenon, as well as to propose a specific paediatrics screening protocol for eosinophilia, especially for patients with a geographical mobility background. These diagnoses will lead to an early detection and specific treatment of asymptomatic or mildly symptomatic children, because those conditions are not often perceived as a health problem by these families.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Emerging diseases, eosinophilia, helminth infection, migrant children

Introducción

El término «niño migrante» engloba a todo niño procedente de otro país, en situación legal o irregular, refugiado y/o procedente de la adopción internacional, así como los que se desplazan por causas humanitarias (por tratamiento médico, programas vacacionales...). Desde un punto de vista socio-sanitario, debemos incluir en este grupo a los hijos de familias migrantes nacidos en nuestro país. Además, hay que destacar la presencia cada vez más frecuente de niños que realizan viajes internacionales¹⁻³.

Estos cambios en la población pediátrica, cada vez más heterogénea y con mayor movilidad, actúan como condicionantes sanita-

rios y suponen una ampliación del espectro de patologías, entre las que debemos incluir las enfermedades emergentes o reemergentes. Muchas de estas patologías corren el riesgo de permanecer infradiagnosticadas, por no ser habituales en nuestro medio o por no ser percibidas por las familias como un problema de salud³⁻⁵. Entre los nuevos problemas de salud destaca la patología infecciosa, que constituye, según las series, hasta un 75% de los motivos de consulta⁴. Esto se debe no sólo a la mayor prevalencia de estas enfermedades en los países de origen, sino también a las condiciones socioeconómicas en los países de acogida⁶⁻⁹.

En este marco, en los últimos años se han ido elaborando protocolos de cribado universal para la población infantil mi-

Fecha de recepción: 22/11/16. Fecha de aceptación: 4/04/16.

Correspondencia: L. Ferreras Antolín. Unidad de Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. UGC de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Hospital Regional Universitario de Málaga. Avda. de Jorge Silvela, 8. 29010 Málaga. Correo electrónico: lferreras85@gmail.com

TABLA 1

Protocolo de actuación en la primera visita*Anamnesis/historia clínica*

Motivo de consulta

Historia actual

- País de origen y condiciones de vida en el mismo (rural, urbano, selva)
- Ruta migratoria, condiciones del viaje
- Tiempo de estancia en nuestro país
- Condiciones de vida desde su llegada (escolarización, situación laboral de la familia, visitas médicas...)
- Hábitos alimentarios (restricciones dietéticas culturales, ingesta de productos no higienizados...)
- Presencia de sintomatología actual (fiebre/febrícula, hábito intestinal, prurito, lesiones en la piel, molestias urinarias...)
- Escolarización

Antecedentes personales

- Antecedentes perinatales
- Enfermedades previas (ingresos hospitalarios, cirugías, transfusiones...)
- Alergias
- Antecedentes familiares
- Consanguinidad de los padres
- Historia de enfermedades familiares (anemias, déficit de lactasa) o enfermedades infecciosas (VIH, tuberculosis, paludismo, sífilis, Chagas...)
- Ambiente epidemiológico
- Muertes prematuras familiares

Vacunación

- Tanto el estado vacunal según el calendario de nuestro país como de las vacunas del país de origen

*Exploración física*Con especial atención a las medidas antropométricas (incluido el perímetro cefálico^a), la piel^b, los genitales^c y el desarrollo psicomotor*Pruebas complementarias***Analítica**

- General: hemograma con extensión de sangre periférica, perfil hepático, perfil renal, hierro, ferritina, serologías (hepatitis B, hepatitis C, hepatitis A, VIH y sífilis), cribado de raquitismo (calcio, fósforo y FFA), vitaminas D y B₁₂
- Cribado de metabopatías e hipotiroidismo (TSH y T4L)
- Según la procedencia, cribado de drepanocitosis

Estudio de orina, básico y sedimento**Parásitos en heces^d**

- 3 muestras en días alternos y especificar el país de procedencia

Estudio de patología tropical

- Esquistosomiasis: en todos los pacientes de áreas endémicas
- Paludismo: solicitud de gota gruesa en todos los pacientes procedentes de áreas endémicas
- Chagas: en todos los pacientes de áreas endémicas

Prueba de tuberculina^e**Pruebas asociadas a su patología específica**

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aLa microcefalia o la macrocefalia pueden orientar hacia una patología infecciosa congénita. ^bLa piel muestra marcas de nacimiento, cribado de malos tratos o de patología infecciosa (escabiosis o tiñas). ^cMutilación genital femenina, abusos, enfermedades de transmisión sexual. ^dSi lleva menos de 3 años en el país de acogida o existe una clínica sugerente. ^eSi no fuera posible TST, valorar el test IGRA disponible.

grante; los menores procedentes de países de renta baja constituyen el grupo de mayor riesgo^{5,10}. El protocolo de actuación en las primeras visitas debe incluir una anamnesis y una exploración física detalladas, así como la realización de pruebas complementarias de manera individualizada (tabla 1)^{1,2,4,5,10-13}.

Uno de los hallazgos analíticos más frecuentes en los protocolos de cribado del niño migrante es la eosinofilia, que en algunas series llega a estar presente hasta el 74% de los casos¹⁴.

Se considera que existe eosinofilia periférica cuando el recuento de eosinófilos en sangre es ≥ 500 células/mL, y según su gravedad se diferencia en leve, moderada y severa (tabla 2). Unos niveles persistentemente elevados de eosinófilos pueden por sí solos ser perjudiciales¹⁵.

La eosinofilia moderada (1.500-5.000 eosinófilos/mL) es un hallazgo relativamente frecuente, que se puede observar en la fase de recuperación de diferentes infecciones, tanto virales

TABLA 2	Grado de eosinofilia	
	<i>Eosinófilos en sangre periférica (células/mL)</i>	
	Discreta	500-1.500
	Moderada	1.500-5.000
	Severa	>5.000

TABLA 3	Causas de eosinofilia	
	<i>Infecciones que pueden estar relacionadas con la eosinofilia</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias: tuberculosis (infecciones crónicas, insidiosas), escarlatina (fase de resolución) • Helmintos • Hongos: coccidioidomicosis, aspergilosis (en casos de alergia broncopulmonar) • Protozoos: <i>Isospora belli</i>, <i>Dientamoeba fragilis</i> • Virus: VIH • Artrópodos: miasis, sarna 	
	<i>Otras causas posibles de eosinofilia</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos alérgicos • Reacciones a fármacos: AINE, betalactámicos, nitrofurantoína, antihelmínticos • Colagenosis • Vasculitis • Neoplasias • Síndrome hipereosinofílico idiopático • Dermopatías • Hemopatías • Gastroenteropatías • Endocrinopatías 	
	AINE: antiinflamatorios no esteroideos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.	

como bacterianas, en respuesta a fármacos o como manifestación de cualquier patología atópica (tabla 3)^{6,15-18}. No obstante, la eosinofilia en el contexto del niño migrante o viajero normalmente se relaciona con infecciones parasitarias, y las infecciones por helmintos son la causa más habitual¹⁹.

Diferentes estudios han demostrado la importante asociación entre eosinofilia y parasitación por helmintos en pacientes asintomáticos procedentes de áreas endémicas^{7,20}. Belhassen-García et al. corroboraron el valor de la eosinofilia (>450 eosinófilos absolutos) y la IgE (>100 UI/L) como biomarcadores diagnósticos de parasitación por helmintos en pediatría, y obtuvieron unos valores de sensibilidad diagnóstica del 89,2 y el 89,9%, respectivamente²¹.

Sin embargo, la incidencia de eosinofilia y helmintiasis varía según las series y los países de procedencia¹⁵. Los niños procedentes de áreas endémicas tienen un mayor riesgo de parasitosis y de poliparasitemia; sin embargo, los niños viajeros que se infectan por primera vez suelen presentar una mayor respuesta inmunitaria y un mayor grado de eosinofilia. Otros antecedentes, como la institucionalización previa del menor, se asocian a un mayor riesgo². En nuestro medio los parásitos

más frecuentemente asociados a la eosinofilia son las filarias, *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma* y *Toxocara*^{21,22}.

El grado de eosinofilia se ha relacionado con el grado de invasión tisular del parásito, por lo que los niveles suelen ser oscilantes, elevándose sólo cuando los parásitos se encuentran en fase de actividad tisular. Por tanto, unos niveles de eosinófilos normales no siempre indican la ausencia de parasitación. En los casos en que la invasión tisular haya quedado limitada con la formación de un quiste, como sucede con *Echinococcus*, se puede acompañar de eosinofilia local sin existencia de eosinofilia periférica²³. Los niveles más elevados de eosinofilia se suelen asociar a la parasitación por filarias (*Onchocerca volvulus* y loa-loa), triquinosis, fiebre de Katayama (esquistosomiasis), estrombiloidosis y toxocariasis^{7,18,24}.

El objetivo de esta revisión es ilustrar con casos clínicos concretos una realidad cada vez más patente en nuestro medio como es la patología emergente, resultado de una población cada vez más heterogénea y con mayor movilidad, y a propósito de estos casos, proponer un protocolo de cribado específico de eosinofilia en la edad pediátrica, que permita la actuación más precoz sobre la evolución natural de la enfermedad subyacente.

Casos clínicos

Presentamos tres casos de parasitosis en niños viajeros (tabla 4). En ellos, el hallazgo de eosinofilia asociada a manifestaciones clínicas inespecíficas supuso el comienzo de una serie de pruebas complementarias que llevaron al diagnóstico etiológico.

Caso 1

Niña de 11 años de edad, que acudió a urgencias por un cuadro de 10 días de evolución caracterizado por dolor abdominal intermitente asociado a síncope, deposiciones diarreicas desde hace 48 horas y exantema cutáneo pruriginoso evanescente. Entre sus antecedentes personales, cabe citar que es originaria de Colombia, reside en España desde los últimos 18 meses, y no ha realizado visitas durante ese periodo al país de origen. Presenta un calendario vacunal completo hasta los 7 años. Sufrió episodios sincopales 6 meses antes. En la exploración física destacaba la presencia de dolor abdominal en el hipogastrio y ambas fosas iliacas, y ausencia de defensa, masas o hepatoesplenomegalia; no presentaba signos de irritación peritoneal. El resto del examen físico fue normal. Los resultados de las pruebas complementarias fueron los siguientes:

- Hemograma: eosinofilia 19% (3.300/mm³ eosinófilos absolutos).
- Ecografía abdominal: adenitis mesentérica.
- Parásitos en heces: larvas de *S. stercoralis* (figura 1).

Fue tratada con albendazol 400 mg/12 h durante 7 días, con lo que presentó una buena evolución clínica, remitió la clínica abdominal y se normalizaron los niveles de eosinofilia a 200/mm³ eosinófilos absolutos (control realizado a los 2 meses).

TABLA 4

Resumen de los casos

Caso	Ambiente epidemiológico	Clínica	Eosinófilos absolutos (células/mL) inicial	Pruebas diagnósticas	Tiempo hasta el diagnóstico	Parásito aislado	Tratamiento	Eosinófilos absolutos (células/mL) tras el tratamiento
1	Inmigración	Dolor abdominal	3.300	Parásitos en heces	18 meses	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Albendazol 400 mg/12 h	200
2	Traslado humanitario	Operación quirúrgica	1.500	Ecografía de abdomen y parásitos en heces	1 mes	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Trichuris trichiura</i>	Albendazol 400 mg/24 h	600
3	Viaje internacional	Lesión cutánea recurrente	5.610	Serología y biopsia cutánea	10 meses	<i>S. stercoralis</i> Loa-loa	Dietilcarbamazina 6 mg/kg/8 h Ivermectina 0,15 mg/kg Dosis única	300



Figura 1. Caso 1. Larvas de *Strongyloides stercoralis*

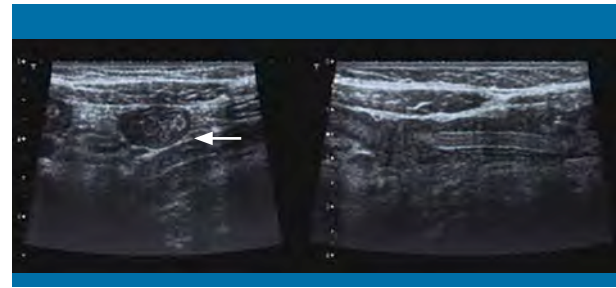


Figura 2. Caso 2. Imágenes de ecografía abdominal en las que se muestra una parasitosis intestinal en los cortes transversales de las asas intestinales (fecha blanca)

Caso 2

Niña de 9 años de edad, trasladada a nuestro centro a través de una ONG para la intervención quirúrgica de una extrofia vesical cubierta. Entre sus antecedentes personales, cabe citar que es originaria de la selva amazónica de Perú. Presenta infecciones de orina de repetición, unas 5-6 al año. En la exploración física se observaba un abdomen con cicatriz umbilical, extrofia vesical cubierta de 3 x 4 cm y diátesis del pubis. Presentaba un sistema genitourinario con clítoris bífido, sin otras alteraciones en el meato uretral, el introito vaginal y el ano. Los resultados de las pruebas complementarias fueron los siguientes:

- Ecografía del área urológica preintervención: parasitosis intestinal masiva (figura 2).
- Hemograma: eosinofilia moderada 18,1% (1.500/mm³ eosinófilos absolutos).
- Parásitos en heces: huevos de *Ascaris lumbricoides* y de *Trichuris trichiura*.

Fue tratada con albendazol 400 mg/24 h durante 3 días, con lo que presentó una mejoría clínica y radiológica y un descenso de la eosinofilia en el control prequirúrgico de 600/mm³ eosinófilos absolutos.

Caso 3

Niño de 9 años de edad, de origen español, derivado a nuestro centro por un cuadro de 1 año de evolución de episodios recu-

rrentes y autolimitados de edema localizado cambiante, duro y caliente al tacto, pruriginoso, levemente doloroso, de localización en las extremidades y la cara. Entre sus antecedentes personales cabe destacar la realización de múltiples viajes internacionales durante los últimos 2 años. La vacunación era correcta, incluyendo la de la fiebre amarilla y el cólera. La profilaxis antimalárica fue correctamente realizada en el último viaje a Guinea. En la exploración física destacaba una lesión edematosa en la región inguinal derecha, dura, discretamente eritematosa, dolorosa y pruriginosa en el momento de la aparición, sin cambios en la temperatura local; la lesión desapareció a los 3 días. Los resultados de las pruebas complementarias fueron los siguientes:

- Hemograma: eosinofilia severa 48% (5.610 células/mL).
- Microfilarias en sangre diurna y nocturna: negativas.
- Punción por biopsia de la lesión inguinal con eosinofilia marcada y presencia de parásitos (figura 3).
- Test serológico positivo a *O. volvulus*, *Wuchereria bancrofti*, loa-loa y *Brugia malayi*.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa para *Wuchereria bancrofti*, loa-loa y *Mansonella ozzardi*.
- Nested PCR negativa para loa-loa.
- Estudio oftalmológico normal.
- Test serológico a *S. stercoralis* positivo.

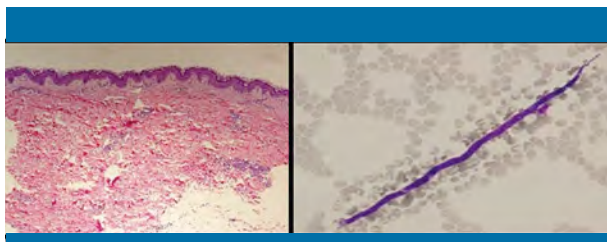


Figura 3. Caso 3. Estudio anatomopatológico, muestra de biopsia cutánea. Marcada eosinofilia y filarias en el tejido

Comenzó tratamiento con dietilcarbamacina 130 mg/8 h durante 21 días, e ivermectina 2 dosis de 9 mg separadas por 6 meses. Tras el tratamiento presentó una buena evolución clínica, normalizándose los niveles de eosinófilos absolutos a 300/mm³.

Discusión

Las infecciones por nematelmintos o nematodos se encuentran dentro de las infecciones parasitarias más comunes en los seres humanos, ya que afectan a más de un cuarto de la población mundial¹⁶. Constituyen en nuestro medio una patología emergente de relativa importancia diagnóstica, sobre todo en la población pediátrica migrante, ya que suponen una interferencia en la salud y el desarrollo de los niños, pudiendo ocasionar a largo plazo fallo de medro, desnutrición y retraso cognitivo. No obstante, la clínica asociada a infección por helmintos es amplia. Los síntomas más frecuentes son los digestivos, como diarrea aguda, inflamación intestinal crónica, obstrucción intestinal o dolor. La primoinfección pueden causar desde fiebre hasta problemas pulmonares; sin embargo, la población migrante, en el momento del diagnóstico, suele encontrarse en la fase crónica de la enfermedad, e incluso, en casos de parasitación múltiple, estar asintomática u oligosintomática^{2,6,7,18,24}, asociando únicamente alteraciones analíticas. En ocasiones, las infecciones por estos helmintos suponen un aumento de la susceptibilidad para otras patologías, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis o la malaria, y también es frecuente la situación de pluriparasitemia¹⁶.

Los tres casos revisados ilustran las diferentes realidades epidemiológicas de los menores migrantes en nuestro ámbito. El grado de eosinofilia en los tres fue moderado-grave y, en cuanto a los hallazgos clínicos, constituyen diferentes presentaciones de la infección por nematelmintos, cuyo espectro varía desde síntomas digestivos como dolor (caso 1), diarrea aguda, inflamación intestinal crónica, obstrucción intestinal, a clínica cutánea (caso 3), pulmonar o pacientes que permanecen paucisintomáticos o asintomáticos (caso 2), lo cual es muy frecuente. Son ejemplos de la importancia de considerar la infección por nematodos en pacientes con antecedentes epidemiológicos de inmigración o movilidad geo-

gráfica, manteniendo un alto grado de sospecha ante la presencia de eosinofilia.

La clínica y la exploración física, junto con el ambiente epidemiológico del menor, son la base para una adecuada orientación diagnóstica. El estudio etiológico básico debe incluir diversas pruebas: hemograma y bioquímica con función hepática, estudio de orina elemental, estudio de parásitos en heces (en 3 muestras a días alternos y con una adecuada orientación clínica al laboratorio) y coprocultivo. El resto de pruebas complementarias se orientarán a la situación clínica:

- Radiografía de tórax: ante clínica respiratoria, fiebre o si existiera eosinofilia severa o crónica (>6 meses); en este caso para la detección de posibles daños tisulares por productos de degranulación de los eosinófilos.
- Ecografía abdominal: ante clínica abdominal o eosinofilia severa o crónica.
- Electrocardiograma: en caso de eosinofilia severa o crónica.
- Serología y estudios de biología molecular con PCR. Los casos de eosinofilia moderada y severa muchas veces no pueden ser explicados únicamente por la detección de los parásitos o de sus antígenos en heces, requiriendo estudios más específicos. Se tiene que tener en cuenta que muchos tests serológicos no se positivizan hasta las 4-12 semanas tras la infección. Además, al no ser infrecuente la positividad cruzada entre los diferentes grupos de parásitos intestinales, un resultado positivo ha de ser el punto de partida para ampliar el estudio de forma orientada a cada caso. Los estudios con PCR no están disponibles en todos los laboratorios.
- Otros estudios específicos: endoscopia, toma de biopsias (caso 3); se orientarán según la clínica y la procedencia^{15,25} o ante clínica persistente no filiada.

El tratamiento ha de ser el específico y adecuado a cada parásito; sin embargo, en los casos en que no se establece un diagnóstico etiológico tras el estudio, el tratamiento empírico antihelmíntico puede considerarse en un niño con eosinofilia, según el diagnóstico más probable, requiriendo una reevaluación diagnóstica si fracasa. Ante la diversidad de fármacos antihelmínticos, el tratamiento empírico con ivermectina o albendazol, eficaz frente a *S. stercoralis*, podría considerarse de primera elección, por la capacidad de producir síndrome de hiperinfestación que tiene este parásito en casos de inmunodepresión. Algunos autores recomiendan una dosis única de albendazol para los migrantes procedentes de África y el sureste asiático. Esta terapia puede ser útil frente a *Ascaris* o *Trichuris*, pero no lo es frente a esquistosomiasis o filariasis. Por último, ha de tenerse en cuenta que la mayoría de los fármacos son efectivos para el gusano adulto, y que la normalización de las cifras de eosinofilia puede retrasarse varios meses tras la erradicación del parásito^{6,17,23,26,27}.

Con todo lo expuesto, proponemos la implantación de un protocolo unificado de estudio ante la detección analítica de eosinofilia (tabla 5)^{6,17,15,22,25}. La falta de ejecución sistemática

TABLA 5

Protocolo de eosinofilia en niños migrantes

Clínica		Abordaje diagnóstico* (Hemograma y bioquímica con función hepática y estudio de orina básico)		
		Estudio en heces	Serología	Estudio de extensión
Asintomático	Eosinófilos <1.500	Estudio de parásitos en 3 muestras de heces ^a	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Schistosoma</i> ^b	
	Eosinófilos >1.500	Coprocultivo	<i>S. stercoralis</i> <i>Taenia solium</i> ^f	Radiografía de tórax ECG ^g Ecografía abdominal
	Eosinofilia >6 meses			
Fiebre			<i>Schistosoma</i> ^d <i>S. stercoralis</i> <i>Trichinella</i> y <i>Toxocara</i>	
Dermatopatía	Urticaria		<i>S. stercoralis</i> , <i>Filaria</i> , <i>Schistosoma</i> y <i>Onchocerca</i>	
	Edema	Periorbitario	<i>Trichinella</i>	
		Migratorio	<i>S. stercoralis</i> y <i>Filaria</i> ^f	
	Presbidermia, nódulos		<i>Filaria</i>	Biopsia epidérmica
Dolor abdominal			<i>Strongyloides</i> , <i>Fasciola</i> , <i>Toxocara</i> y <i>Anisakis</i>	Radiografía de tórax ECG Ecografía abdominal
Hepatopatía			<i>Strongyloides</i> , <i>Fasciola</i> , <i>Toxocara</i> , <i>Schistosoma</i> y <i>Echinococcus</i>	Ecografía abdominal
Diarrea			<i>Strongyloides</i> y <i>Trichinella</i>	
Síntomas respiratorios			<i>Strongyloides</i> , <i>Toxocara</i> y <i>Echinococcus</i>	Estudio de esputo ^g Radiografía de tórax
Síntomas urinarios			<i>Schistosoma haematobium</i>	Sedimento de orina ^h Serología
Síntomas neurológicos ⁱ			<i>T. solium</i> , <i>S. haematobium</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma japonicum</i> , <i>Toxocara</i> , coccidioidomocosis	Técnicas de imagen Serología

El estudio de eosinofilia ha de ser dirigido al área de procedencia.

ECG: electrocardiograma.

*Si los resultados son negativos y hay alta sospecha, remitir a una unidad de medicina tropical para estudios más específicos. Si persiste la eosinofilia tras el tratamiento, valorar derivación al servicio de hematología. ^aRealizar técnicas de concentración específicas para detección de la larva de *S. stercoralis*. ^bEstudio de sedimento de orina terminal ante sospecha de *S. haematobium*, por procedencia de área endémica. ^cAñadir otros estudios serológicos según el país de origen, principalmente *Schistosoma*, filaria y *Fasciola*. ^dSi procede de un área con alta endemia de esquistosomiasis, se plantea el estudio dirigido únicamente hacia dicho parásito. Ante la sospecha de síndrome de Katayama por los antecedentes epidemiológicos y el periodo de latencia, se debe repetir el estudio a las 4 semanas. ^eAsociar troponinas. ^fInvestigación de filarias en sangre también, según el ritmo circadiano: gota fresca de sangre diurna para loa-loa, *M. perstans*, y gota fresca nocturna para *W. bancrofti*. ^gInvestigación de *Paragonimus* sp.

^hDetección de huevos en orina filtrada, teniendo en cuenta el pico de excreción entre las 12 y las 15 horas. ⁱSon pocos los parásitos que invaden el sistema nervioso central y causan meningitis, cerebelitis o mielitis eosinofílica.

de un protocolo sanitario a los niños migrantes supone una oportunidad perdida en salud para estos niños respecto a otros de su mismo entorno y edad.

Conclusiones

La eosinofilia cumple todos los criterios para la elaboración de un protocolo diagnóstico específico, como la alta prevalencia en el grupo de población migrante o la asociación a la patología oligosintomática, y su detección puede llevar al diagnóstico y la actuación sobre la evolución natural de la enfermedad subyacente.

Todo niño migrante, o procedente de viajes internacionales, debería ser valorado por un pediatra, con el objetivo inicial de evaluar su estado global de salud e iniciar las medidas encaminadas a conseguir su introducción en el circuito de atención sanitaria, actividades preventivas, vacunación y controles generales de salud, así como favorecer su integración social.

Es preciso tener en cuenta la procedencia y los datos epidemiológicos a la hora de elaborar y aplicar protocolos o planes de actuación que nos ayuden a sistematizar y mejorar la atención a la salud de los niños y adolescentes migrantes. Es fundamental aprovechar cada una de las visitas pediátricas, evi-

tando así oportunidades perdidas en salud, tanto en el aspecto físico como psíquico y social. ■

Bibliografía

1. Morell JJ. Vacunas y otras medidas preventivas: protocolo de atención a los niños de familias inmigrantes. *An Pediatr Contin.* 2004; 2: 181-186.
2. Eckerle JK, Howard CR, John CC. Infections in internationally adopted children. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60: 487-505.
3. Hendel-Paterson B, Swanson SJ. Pediatric travelers visiting friends and relatives (VFR) abroad: illnesses, barriers and pre-travel recommendations. *Travel Med Infect Dis.* 2011; 9(4): 192-203.
4. Martín Ruano A. Mesa redonda: temas emergentes en pediatría. Problemática del niño inmigrante. *Bol Pediatr.* 2006; 46: 319-327.
5. Masvidal Aliberch RM, Sau Giralt I. Mesa redonda: atención al niño inmigrante y a los hijos de inmigrantes. En: AEPap, ed. Curso de actualización en pediatría. Madrid: Exlibris Ed., 2004; 251-258.
6. Gascón J. Enfermedades infecciosas e inmigración. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003; 21: 535-539.
7. López-Vélez R. Estudio comparativo de la patología infecciosa en niños inmigrantes de distintas procedencias. *An Pediatr.* 2004; 60: 16-21.
8. Herbing KH, Drerup L, Alberer M, Nothdurft HD, Von Sonnenburg F, Löscher T. Spectrum of imported infectious diseases among children and adolescents returning from the tropics and subtropics. *J Travel Med.* 2011; 19: 150-157.
9. Morena J, Alonso A, Huerga H, eds. Manual de atención al inmigrante. Madrid: Ergon, 2009.
10. Acuña R, De la Peña JR, Fernández C, et al. Atención al niño de origen extranjero. Área 11 Atención Primaria, Instituto Madrileño de la Salud, 2002.
11. Hagmann S, Neugebauer R, Schwartz E, et al. Illness in children after international travel: analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Pediatrics.* 2010; 125: e1072-e1080.
12. Libman M. Screening asymptomatic returned travelers [internet]. Yellow Book. Travelers' health. CDC. 2014 [consultado el 15 de junio de 2014]. Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-5-post-travel-evaluation/screening-asymptomatic-returned-travelers#3210>
13. De Aranzabal M. Recomendaciones para la asistencia médica al niño inmigrante. Plan Vasco de Inmigración, 2008.
14. Pilger D, Heukelbach J, Diederichs A, et al. Anemia, leukocytosis and eosinophilia in a resource-poor population with helmintho-ectoparasitic coinfection. *J Infect Dev Ctries.* 2011; 5: 260-269.
15. Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, et al. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *J Infect.* 2010; 60: 1-20.
16. Camps N, Cardeñosos N, Corachan M, et al. Protocolo de actuación para el control de enfermedades parasitarias en inmigrantes. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 2001.
17. Gascón J. Eosinofilia en enfermedades importadas. *JANO.* 2003; 64: 42-45.
18. Borrás R, Prat J, Domínguez V, Esteban E, Muñoz C. La eosinofilia periférica como signo de una parasitosis: a propósito de la parasitación por *H. nana* [internet], CC SEIMC, 2012 [consultado el 15 de junio de 2014]. Disponible en: <http://www.seimc.org/control/revisiones/parasitologia/Reosinofilia.pdf>
19. Carranza-Rodríguez C, Pardo-Lledías J, Muro-Álvarez A, Pérez-Arellano JL. Cryptic parasite infection in recent West African immigrants with relative eosinophilia. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: e48-e50.
20. Vázquez Villegas J, Galindo Pelayo J. Parásitos intestinales. Aproximación a las patologías y procesos más prevalentes. Manual de atención sanitaria a inmigrantes. Sevilla: Junta de Andalucía, Consejería de Salud, 2007; 249-250.
21. Belhassen-García M, Pardo-Lledías J, Pérez del Villar L, et al. Relevance of eosinophilia and hyper-IgE in immigrant children. *Medicine.* 2014; 93: e43.
22. Baaten GG, Sonder GJ, Van Gool T, Kint J, Van den Hoek A. Travel-related schistosomiasis, strongyloidiasis, filariasis, and toxocaríasis: the risk of infection and the diagnostic relevance of blood eosinophilia. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 84.
23. Page KR. Eosinophilia in a patient from South America. *JAMA.* 2008; 299: 437-444.
24. Rojas HC. Eosinofilia y parasitosis. *Rev Med Costa Rica y Centroamérica.* 2010; 67: 241-244.
25. Ehrhardt S, Burchard GD. Eosinophilia in returning travelers and migrants. *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105: 801-807.
26. Fox TG, Manaloor JJ, Christenson JC. Travel-related infections in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60: 507-527.
27. García López Hortelano M, Mellado Peña MJ, eds. Manual pediátrico de enfermedades tropicales, 1.ª ed. Madrid: Hospital Carlos III, 2010.

Enterobacterias productoras de carbapenemasas en un hospital pediátrico

A. Quintás Viqueira¹, B. Hernández Milán², M.V. Soler Francés¹

¹Servicio de Medicina Preventiva. ²Servicio de Microbiología. Hospital Infantil Universitario «Niño Jesús». Madrid

Resumen

Introducción: El aumento en la incidencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) experimentado en todo el mundo en los últimos años constituye un importante problema de salud pública, dado que las infecciones provocadas por dichas bacterias se asocian a elevadas tasas de mortalidad y tienen gran capacidad de diseminación.

Los estudios sobre infecciones por EPC en población pediátrica son muy escasos en la literatura científica. El presente estudio realiza una descripción de una serie de pacientes ingresados en un centro de referencia nacional pediátrico.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo. Se describen las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados o colonizados por EPC entre junio de 2013 y noviembre de 2015.

Resultados: Durante el periodo de estudio se han detectado 12 pacientes infectados o colonizados por EPC. La mayoría de los pacientes presentaba comorbilidades (el 58,3% eran pacientes oncológicos). Ha habido 3 casos de infección (25%) y 9 de colonización (75%). La evolución de los 3 pacientes con infección ha sido favorable. El principal mecanismo de resistencia detectado en nuestro estudio ha sido la producción de carbapenemasas tipo VIM. No ha habido transmisión cruzada de EPC entre pacientes durante el periodo de estudio.

Conclusiones: Las infecciones por EPC en población pediátrica se dan fundamentalmente en niños con comorbilidades, sobre todo con patología oncológica. La detección precoz de los casos mediante vigilancia epidemiológica es un aspecto clave para prevenir la diseminación de estos microorganismos en el medio hospitalario.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Enterobacterias productoras de carbapenemasas, vigilancia epidemiológica, medidas de control

Abstract

Title: Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in a pediatric hospital

Introduction: Infections with carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) have become a major threat to public health because they are associated with significant mortality and they can spread rapidly in health-care settings.

There are few studies of pediatric infections due to CRE. Here we describe clinical and microbiological features of infections caused by CRE at a national referral pediatric center.

Methods: Retrospective descriptive study. We describe the clinical and epidemiological characteristics of patients infected or colonized with CRE between June 2013 and November 2015.

Results: Twelve patients were identified with CRE during the study period. Underlying medical conditions were noted in most patients (58.3% had an oncologic process). Three were patients with clinical infection (25%), whereas 9 were colonized by CRE. The evolution of the three patients with infection has been favourable. Production of VIM was the prevalent mechanism conferring carbapenem resistance. There has been no EPC transmission between patients during the period of study.

Conclusions: CRE infections are more common among children with underlying conditions, especially malignancy. Early detection is a key aspect to prevent the spread of CRE infection in hospitals.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Carbapenem-resistant enterobacteriaceae, infection control surveillance program, control measures

Introducción

Las enterobacterias constituyen una familia de bacilos gramnegativos que se encuentran habitualmente en el tracto gastrointestinal y

pueden diseminarse fuera de él causando infecciones graves, como bacteriemias, neumonías, infecciones urinarias o infecciones de heridas¹. Los géneros clínicamente relevantes son: *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* y *Morganella*.

Fecha de recepción: 7/09/15. Fecha de aceptación: 5/02/2016.

Correspondencia: A. Quintás Viqueira. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Infantil Universitario «Niño Jesús». Avda. de Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. Correo electrónico: alमुdena.quintas@salud.madrid.org

Los carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) se consideran antibióticos de última línea por su amplio espectro antibacteriano, y permiten un tratamiento seguro y eficaz de las infecciones graves.

El desarrollo de resistencias es constante y diverso según las zonas, dependiendo en gran medida del consumo de antimicrobianos. El uso de antibióticos erradica a la población sensible y selecciona la cepa bacteriana resistente que se reproduce sin competencia. El uso inadecuado de antibióticos puede generar resistencias que podrían afectar a otras personas incluso mucho tiempo después de consumidos.

El aumento de las resistencias de las enterobacterias ha sido progresivo desde la aparición de las primeras betalactamasas: pasando por las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), ha llegado a afectar a los carbapenémicos con la aparición de las carbapenemasas. El aumento de las BLEE conduce a un aumento del consumo de carbapenémicos y, por tanto, a la aparición de las carbapenemasas, capaces de hidrolizar los carbapenémicos haciendo a este grupo de antibióticos ineficaces para el tratamiento de las infecciones².

Entre las *Enterobacteriaceae*, las carbapenemasas representan el mecanismo de resistencia más importante, ya que sus genes están codificados principalmente en plásmidos, y están asociados con multiresistencia o panresistencia³. Son muy transferibles, al menos dentro de las especies enterobacterianas, lo que las convierte en potencialmente responsables de brotes. Por ello, las infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) requieren la aplicación de medidas estrictas de control, ya que tienen importantes implicaciones tanto clínicas como epidemiológicas y para la salud pública.

Hay diferentes clases de carbapenemasas; las más importantes son las siguientes⁴:

- Clase A: principalmente enzimas del tipo KPC.
- Clase B, o metalo-beta-lactamasas (MBL): principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM.
- Clase D: principalmente OXA-48.

La primera descripción de carbapenemasas en enterobacterias en España fue una MBL del tipo VIM-1 en 2005. En los años posteriores se detectaron casos esporádicos y algún brote aislado de enterobacterias productoras de MBL, principalmente VIM e IMP. Sin embargo, durante los 2-3 últimos años la situación ha cambiado drásticamente, con un aumento global de los casos detectados, principalmente en *Klebsiella pneumoniae*, seguida de *Enterobacter* spp., con un incremento del tipo de carbapenemasas y un número mayor de hospitales afectados por grandes brotes a lo largo de la geografía española.

La aparición de EPC antes de 2010 era infrecuente en la Comunidad de Madrid, detectándose inicialmente carbapenemasas de clase B (VIM) y posteriormente de clase A (KPC). En diciembre de 2010 surgieron en la Comunidad de Madrid infecciones producidas por enterobacterias en las que se detectó la pre-

sencia de OXA-48. Hasta junio de 2013 el número de hospitales en los que se identificaron casos de enterobacterias productoras de carbapenemasas OXA-48 llegó a 11.

Material y métodos

El Hospital Infantil Universitario «Niño Jesús» es una institución sanitaria pública que pertenece al Servicio Madrileño de Salud y se considera centro sanitario pediátrico de referencia a escala nacional. Cuenta con 180 camas. Los pacientes que presentan una mayor susceptibilidad a las infecciones por bacterias multiresistentes son los oncológicos, los quirúrgicos, los ingresados en la unidad de cuidados intensivos y los que presentan fibrosis quística.

El servicio de medicina preventiva tiene implantado un sistema de vigilancia epidemiológica para la prevención de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, que consiste en la revisión de los diagnósticos al ingreso de todos los pacientes, la recogida diaria de los resultados del servicio de microbiología, su registro en una base de datos y la aplicación de las medidas de aislamiento necesarias en cada caso. Además, en el caso de las EPC, se recogen muestras semanalmente para valorar el estado de portador del paciente afectado. Las muestras consisten en un frotis rectal o perineal.

Los frotis remitidos al laboratorio de microbiología se siembran en los medios Brilliance CRE y Brilliance ESBL (Thermo Scientific), para la búsqueda de EPC y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. A las colonias sospechosas se les realiza una identificación y un antibiograma en sistema Vitek-2 compact de Biomérieux. Las enterobacterias con resistencia a los carbapenémicos son remitidas al Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III) para la confirmación de la producción de carbapenemasas y la clasificación de dicha carbapenemasa en el grupo al que pertenece.

Mediante dicho sistema de vigilancia epidemiológica se han detectado 12 pacientes colonizados o infectados por EPC entre junio de 2013 y noviembre de 2015.

Los datos recogidos de los pacientes fueron los siguientes: edad, sexo, comorbilidades, muestra en la que se ha detectado EPC y fecha en la que se ha recogido, tipo de EPC, resultados de los cultivos de control sucesivos y evolución del paciente.

Diariamente se revisa si alguno de los pacientes colonizado o infectado por EPC ha ingresado. En caso de ingreso, el paciente permanece en aislamiento de contacto y se solicitan exudados rectales o perineales con periodicidad semanal. Además, durante la hospitalización se solicitan exudados de control a todos los pacientes ingresados en la misma planta con periodicidad semanal para detectar precozmente los casos de colonización o infección, y así evitar la diseminación en el medio hospitalario. Las plantas que requirieron el cribado de todos los pacientes fueron las unidades de oncología y la unidad de cuidados intensivos. El cribado de todos los pacientes de la

planta se inició cuando había ingresado en dichas unidades un paciente con infección o colonización por EPC.

Un caso de infección por EPC se define por la presencia de signos o síntomas clínicos, hallazgos de laboratorio o pruebas de imagen compatibles con una infección clínica y el aislamiento de EPC en una muestra estéril (orina, sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, etc.). Se define caso de colonización a partir de una muestra biológica de un paciente en que se aísla una EPC, pero sin evidencias de que esté causando una infección.

Resultados

Mediante el sistema de vigilancia epidemiológica se han detectado 12 pacientes colonizados o infectados por EPC entre junio de 2013 y noviembre de 2015.

Entre los pacientes había 2 niños (16,7%) y 10 niñas (83,3%), con una media de edad de 4,7 años (rango: 2 meses-14 años). La mayoría de los pacientes presentaba comorbilidades: 7 neoplasia o inmunosupresión (58,3%), 1 metabopatía (8,3%), 1 epilepsia generalizada (8,3%), 1 cromosomopatía compleja

TABLA 1	Características de los pacientes							
	N.º de paciente	Edad	Sexo	Patología de base	Clínica	Ingresos previos	Antibioterapia previa	Muerte
	1	14 años	Mujer	Metabopatía	Colonización	Sí (3 meses)	Cefoxitina	No
	2	1 año	Mujer	Inmunosupresión	Sepsis	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol	No
	3	10 años	Varón	Neoplasia	Bacteriemia	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol	No
	4	2 años	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (6 meses)	Azitromicina + cefepima	Sí
	5	9 meses	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (2 meses)	Trimetoprim-sulfametoxazol + linezolid	No
	6	2 meses	Mujer	Sin antecedentes de interés	Infección del tracto urinario	Sí (2 meses)	No	No
	7	11 años	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol + cefepima	No
	8	2 años	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol + cefepima	No
	9	3 años	Varón	Epilepsia	Colonización	Sí (1 mes)	Vancomicina + meropenem	No
	10	9 meses	Mujer	Cromosomopatía	Colonización	Sí (1 mes)	Cefotaxima	Sí
	11	2 años	Mujer	Neoplasia	Colonización	Sí (1 mes)	Trimetoprim-sulfametoxazol + cefepima	No
	12	11 años	Mujer	Reflujo vesicoureteral	Colonización	No	Trimetoprim-sulfametoxazol + ciprofloxacino	No

TABLA 2	Microorganismos y muestras clínicas					
	N.º de paciente	Microorganismo	Muestra clínica	Unidad	Fecha de aislamiento	Estudio de clonalidad
	1	<i>Citrobacter freundii</i> VIM-1	Exudado rectal	Neurología	05/06/2013	No realizado
	2	<i>Klebsiella oxytoca</i> VIM	Cultivo de catéter	Oncología	05/12/2013	Perfil 1
	3	<i>Escherichia coli</i> VIM	Hemocultivo	Oncología	03/01/2014	No realizado
	4	<i>Klebsiella pneumoniae</i> VIM	Exudado rectal	Oncología	01/04/2014	Perfil 4
	5	<i>K. pneumoniae</i> VIM	Exudado perianal	Oncología	11/04/2014	Perfil 2
	6	<i>K. pneumoniae</i> VIM	Urocultivo	Pediatría	11/04/2014	Perfil 3
	7	<i>K. oxytoca</i> VIM	Exudado perianal	Oncología	06/06/2014	Perfil 6
	8	<i>K. pneumoniae</i> VIM	Exudado perianal	Oncología	13/06/2014	Perfil 5
	9	<i>Citrobacter freundii</i> VIM	Exudado perianal	Neurología	25/08/2014	No realizado
	10	<i>K. oxytoca</i> VIM	Exudado perianal	Cuidados paliativos	28/10/2014	No realizado
	11	<i>K. pneumoniae</i> OXA-48	Cultivo de catéter	Oncología	07/12/2014	No realizado
	12	<i>Enterobacter cloacae</i> OXA-48	Urocultivo	Nefrología	30/12/2014	No realizado

TABLA 3

Evolución de los exudados de control

N.º de paciente	Exudados de control
1	Negativo a los 2 años
2	Positivo a los 9 meses
3	No realizado
4	Positivo a los 8 meses
5	Negativo a los 17 meses
6	Negativo a los 6 meses
7	Positivo al mes
8	Negativo a los 9 meses
9	Negativo al año
10	No realizado
11	Negativo a los 11 meses
12	No realizado

(8,3%), 1 reflujo vesicoureteral (8,3%) y 1 sin patología previa. Las características de los pacientes se pueden consultar en la tabla 1. Hubo 3 casos de infección (25%) y 9 de colonización (75%). Las infecciones fueron una sepsis, una bacteriemia y una infección de tracto urinario. La evolución de los 3 pacientes con infección fue favorable. Durante el periodo de estudio fallecieron 2 pacientes debido a su patología de base, y no por causa infecciosa. Los gémenes aislados en las muestras clínicas de los pacientes se pueden consultar en la tabla 2.

La mayoría de los pacientes habían tenido ingresos en los 6 meses previos y habían sido tratados con antimicrobianos de amplio espectro previamente a la aparición de EPC (tabla 1). El primer cultivo positivo para EPC fue detectado, como promedio, unos 13 días después del ingreso (rango: 0-98). Se realizó una vigilancia activa con periodicidad semanal en pacientes que estaban ingresados en la misma planta al mismo tiempo que otros con infección/colonización conocida por EPC. Como resultado de dicha vigilancia activa se detectó una colonización por EPC en 6 pacientes (50%). Cuando dos o más pacientes habían coincidido y compartido espacio durante su ingreso, y además estaban infectados o colonizados por el mismo tipo de bacteria, se realizó un estudio de clonalidad en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III) para comprobar si había habido transmisión cruzada entre ellos. En todos los casos se ha tratado de clones diferentes, por lo que inferimos que no ha habido transmisión de EPC entre pacientes ni a través de las manos del personal sanitario.

Cada vez que uno de estos pacientes reingresaba, se mantenía en aislamiento de contacto y se solicitaban exudados rectales o perineales para evaluar el estado de portador de EPC con periodicidad semanal. Se considera que un paciente deja de ser portador y, por tanto, se puede retirar el aislamiento de contacto, cuando tiene al menos 3 resultados consecutivos negativos. En la tabla 3 se muestra la evolución de los exudados de control de estado de portador desde el momento del diagnóstico.

Discusión y conclusiones

El aumento en la incidencia de EPC experimentado en la Comunidad de Madrid en los últimos años constituye un importante problema de salud pública por las implicaciones que dichas infecciones tienen (aumento de morbilidad, mortalidad, tiempo de estancia y costes sanitarios)⁵.

En nuestro estudio, el número de casos detectados durante un periodo de 18 meses ha sido bajo (n= 12) y no hay evidencias de que haya habido transmisión cruzada entre pacientes. El principal mecanismo de resistencia hallado ha sido la producción de carbapenemasas tipo VIM. La mayoría de los pacientes infectados/colonizados por EPC presentaba factores de riesgo para adquirir la infección (pacientes inmunodeprimidos sometidos a tratamiento antibiótico y con múltiples ingresos hospitalarios). La presencia de neoplasia ha sido la patología subyacente más frecuentemente encontrada en nuestro estudio. La antibioterapia y los ingresos previos son factores de riesgo presentes en prácticamente todos los pacientes.

Los estudios sobre infecciones por EPC en población pediátrica son muy escasos en la literatura científica. En otros estudios realizados en población pediátrica⁶ los pacientes también presentaban factores de riesgo que favorecían la infección por EPC.

En estudios realizados en nuestro medio en población adulta se ha observado que el mecanismo de resistencia difiere del hallado en nuestro estudio. En el estudio de Paño Pardo et al.⁷ se describe un brote causado por *K. pneumoniae* productora de OXA-48, y en el de Robustillo Rodela et al.⁸ se describe un brote provocado por *K. pneumoniae* productora de enzimas del tipo KPC. Sin embargo, en otros estudios realizados en población pediátrica se ha constatado el mismo mecanismo de resistencia que en el nuestro, como el llevado a cabo por Maltezou et al. en Grecia⁶.

La mayoría de los pacientes presentaba una colonización por EPC. A este respecto, cabe señalar la gran importancia que tiene el sistema de vigilancia epidemiológica implantado en nuestro centro para la detección precoz de los casos colonizados o infectados. Además, cuando se ha detectado un paciente colonizado o infectado por EPC en el centro, se ha extendido el estudio de portador al resto de pacientes ingresados en la planta, lo cual nos ha permitido, a su vez, detectar nuevos casos de colonización. Dicha detección precoz de los casos nos permitió establecer precozmente medidas de control de la infección (aislamiento de contacto e higiene de manos)⁹. Por otra parte, se ha llevado a cabo una intensa campaña de concienciación del personal sanitario, realizando talleres de formación sobre infecciones producidas por EPC, medidas de aislamiento e higiene de manos en la mayoría de los servicios del hospital. Durante 2014 se realizaron 16 talleres, con un total de 253 asistentes de todos los estamentos.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones, como son el tamaño muestral pequeño y las pérdidas en el seguimiento (en

3 pacientes no se hicieron estudios posteriores, y en otros 3 sólo sabemos que los resultados seguían siendo positivos pasado cierto tiempo, pero no se han vuelto a tomar muestras de control).

La vigilancia epidemiológica, la instauración de medidas de control de la infección y la formación del personal sanitario son aspectos clave para minimizar la diseminación intrahospitalaria de las EPC. ■

Bibliografía

1. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(5): 439-448.
2. Department of Health. Infection prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in Western Australia healthcare facilities (version 1). Healthcare Associated Infection Unit (HAIU), Communicable Disease Control Directorate, Department of Health, Western Australia, 2012.
3. Logan LK. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an emerging problem in children. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(6): 852-859.
4. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(10): 1.791-1.798.
5. Plan de prevención y control frente a la infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) en la Comunidad de Madrid. Versión 1, septiembre de 2013.
6. Maltezou HC, Kontopidou F, Katerelos P, Daikos G, Roilides E, Theodoridou M. Infections caused by carbapenem-resistant gram-negative pathogens in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(4): 151-154.
7. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, et al. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68(1): 89-96.
8. Robustillo Rodela A, Díaz-Agero C, Sánchez Sagrado T, Ruiz-Garajosa P, Pita López MJ, Monge V. Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. *Euro Surv.* 2012; 17(7).
9. Vital signs: carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *MMWR.* 2013; 62(9).

ESTILSONA GOTAS

esteaglato de prednisolona (DOE)

SUSPENSIÓN

Dosis media: 3 gotas por kg de peso dos veces al día
(Utilizando el gotero que se acompaña)

10 ml
13,3 mg/ml

**LABORATORIOS
SONPHAR, S.L.**

Calle París 64, esc. C, 1.º 3.ª
08029 Barcelona

Tel.: 93 232 59 95 / Fax: 93 245 60 08

info@sonphar.com

BARCELONA (SPAIN)

Registrada en la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) con el n.º: 47546. CN: 653619-3.

Condiciones de dispensación: Con receta médica. Tratamiento de Larga Duración (TLD).

Condiciones de conservación: Normales (no superior a 30 °C).



Imunoglukan® P4H. Porque la mejor defensa es un buen ataque.

Imunoglukan® P4H es el complemento alimenticio de origen natural a base de Imunoglukan y vitamina C que ayuda a potenciar el correcto funcionamiento de sus defensas naturales.



Con
Imunoglukan
y Vitamina C



REVISIÓN

Deficiencia en vitamina D: un reto diagnóstico

M.A. Alonso Álvarez¹, V. Martínez Suárez², J. Dalmau Serra³

¹Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. ²Centro de Salud El Llano. Gijón. ³Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

Desde hace varios años la literatura científica prolifera en torno a un nuevo problema de salud que parece constatarse a escala mundial: el déficit de vitamina D. El establecimiento de nuevos y más bajos umbrales de deficiencia asumidos por la mayor parte de sociedades científicas internacionales, ante los insólitos vínculos que esta vitamina podría tener con la salud global de la población, ha generado multitud de estudios que publican cifras de prevalencia de déficit elevadas, y con una amplia variabilidad. La controversia sobre el nivel considerado como límite de suficiencia es especialmente evidente en la población infantil, en la que la investigación es más limitada. No obstante, una nueva hipótesis acerca de la fracción libre de la vitamina D como posible y óptimo marcador en la evaluación de su estatus está estimulando una novedosa e interesante línea de investigación. Tras mucha polémica bibliográfica parecía que ya teníamos una respuesta aceptable. La Academia Nacional de las Ciencias recogía en 2010, en su «Dietary references intakes for calcium and vitamin D», que «aunque el nivel sérico de 25-hidroxivitamina (25OHD) no está validado como sustituto de resultados en salud, puede servir como referencia», concluyendo que es razonable considerar 20 ng/mL como el umbral para casi toda la población¹. «20» pasó a ser la cifra mágica. Pero la pregunta ahora ha cambiado: ¿es realmente la 25OHD total el parámetro que mejor mide la suficiencia en vitamina D?, ¿podría ser la fracción libre de 25OHD el marcador que cabría considerar? Encontrar una respuesta casi nunca es el fin de la búsqueda..., afortunadamente.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Vitamina D libre, deficiencia, diagnóstico

Abstract

Title: Vitamin D deficiency: a diagnostic challenge

In the last years, the number of scientific publications related to vitamin D has remarkably increased. The possible role of vitamin D in the non-bone health outcomes has led to the establishment by most international scientific societies of a new and lower threshold of deficiency and it has generated great concern the prevalence of vitamin D deficiency. Many reports have suggested that vitamin D deficiency is common worldwide. The controversy as to what constitutes adequate or optimal serum vitamin D status is especially evident in pediatric population in which epidemiologic studies are scarce. The free vitamin D hypothesis suggests that this fraction of circulating vitamin D may be a better indicator of vitamin D status, so promoting a new and interesting line of research. In 2011, the Institute of Medicine published its Review "Dietary reference intakes for calcium and vitamin D" recognizing that, the serum 25OHD, although not validated as a substitute for health outcomes, could be used as an index of vitamin D status, concluding that it is reasonable to consider 20 ng/mL as the threshold for most of people. "20" became the magic figure. But nowadays, the question becomes more complicated: what is the best marker of vitamin D status, total or free serum 25OHD? To find an answer rarely is the end of the search... fortunately.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Free vitamin D, deficiency, diagnostic

Impacto científico de la vitamina D

El impacto científico de la vitamina D puede constatarse con una sencilla búsqueda de información en MEDLINE; la curva ascendente en el número de estudios publicados en los últimos 15 años sobre esta vitamina es llamativa; sólo en 2014 más de 4.000 artículos se incorporaron a esta base de datos. Sin em-

bargo, sólo un 10% de las publicaciones hace referencia al raquitismo; el resto versan sobre la prevalencia del déficit, los factores de riesgo y las estrategias de prevención, o bien sobre otros aspectos novedosos que han generado grandes expectativas en relación con la salud global de la población (nuevas funciones: «funciones extraesqueléticas»). En los últimos años también se discute y reflexiona sobre esta aparente panacea

Fecha de recepción: 28/11/15. Fecha de aceptación: 3/12/15.

Correspondencia: M.A. Alonso Álvarez. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Avda. de Roma, s/n. 33011 Oviedo. Correo electrónico: maruchi.al.al@gmail.com

de la salud y las controversias vigentes. En cualquier caso, estos datos son fiel reflejo del interés que esta vitamina/hormona despierta en la comunidad científica internacional.

Este justificado interés por el tema ha conllevado algún efecto colateral menos deseable, pero previsible. El elevado número de trabajos que alertaron al inicio de esta década sobre el riesgo de deficiencia y los graves problemas de salud que conllevaría (enfermedades metabólicas, cardiovasculares, infecciosas, cáncer, problemas autoinmunes y aumento de mortalidad global, entre otros) generó un incremento preocupante en el número de peticiones de niveles séricos de 25OHD por los clínicos, lo que resulta caro (20 euros/muestra aproximadamente), confuso (dificultades en la interpretación de los resultados) y poco útil (dificultades en la toma de decisiones al respecto)². Esta preocupante y creciente demanda de test de vitamina D ha sido corroborada por los laboratorios más grandes de países como Estados Unidos, Canadá o el Reino Unido, y ha dado lugar a estudios que evaluaron su utilidad real en pacientes sanos, así como estrategias de control por parte de las autoridades sanitarias, como la restricción de los mismos a pacientes con patologías específicas³.

Fuentes y metabolismo de la vitamina D

El 90% de la vitamina D en humanos procede de la síntesis cutánea mediada por el sol; por ello es tan difícil hacer una recomendación ajustada de aporte¹. El 10% restante puede obtenerse de alimentos que la contengan de forma natural o porque han sido fortificados, o bien de suplementos farmacológicos. La influencia del sol en su producción endógena dependerá de múltiples factores ampliamente estudiados: longitud de onda de la radiación ultravioleta (280-320 nm), vestimenta, protectores solares, latitud geográfica, polución ambiental o color de la piel. Pero nunca producirá intoxicaciones porque el exceso de vitamina D se degrada por la vía habitual del catabolismo, produciendo metabolitos inertes⁴.

La vitamina D, procedente de cualquiera de sus fuentes habituales, penetra en la circulación por vía linfática, se liga mayoritariamente a su proteína transportadora (*vitamin D binding protein* [DBP]), y en el hígado experimenta una primera hidroxilación facilitada por la enzima 25-hidroxilasa (CYP27A1). De ahí surge el metabolito hepático (25OHD, o calcidiol), que sigue su camino metabólico con una segunda hidroxilación renal mediada por la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1) dando lugar a la síntesis de 1-25(OH)₂D, o calcitriol (metabolito activo). La síntesis de calcitriol está regulada estrechamente por los niveles plasmáticos de calcio y fósforo, la hormona paratiroidea (PTH) y otros factores más recientemente conocidos, como las fosfatinas (FGF23). La PTH aumenta la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal y, por ende, la síntesis de calcitriol, y la hipofosforemia es el principal estímulo para su producción. El FGF23 (*fibroblast growth factor 23*) es una hormona anti-vitamina D y fosfatúrica, que produce una disminución de fósforo y calcio en sangre y de la síntesis de 1-25(OH)₂D⁵.

Por tanto, existen varias formas de vitamina D según el momento metabólico de la misma: previtamina D, molécula bastante inestable, que se transforma rápidamente en la piel en vitamina D, en un proceso dependiente de la temperatura; vitamina D₂ (ergosterol), de origen vegetal; vitamina D₃ (colecalfiferol), de origen animal; 25OHD (calcidiol), metabolito hepático procedente de la primera hidroxilación del precursor, y 1-25(OH)₂D (calcitriol), metabolito renal procedente de la segunda hidroxilación, y su forma activa. Los metabolitos de la vitamina D se transportan en la circulación periférica mayoritariamente ligados a la DBP, pero un determinado porcentaje se encuentra en su forma libre en el plasma.

Hasta ahora existía consenso en la consideración de los niveles séricos totales de 25OHD como marcador del estatus global en vitamina D. Recientemente, la hipótesis de la vitamina D libre atribuye a la fracción no ligada a proteínas una mayor actividad biológica, sobre todo en relación con las nuevas funciones no vinculadas al metabolismo mineral⁶. Asimismo, algunos aspectos propios de la DBP, como su variabilidad de fenotipos, que condicionan su afinidad por el ligando, el hallazgo de que en determinadas situaciones clínicas la concentración de esta proteína puede variar, así como diferencias étnicas observadas en trabajos de investigación, plantean nuevas dudas sobre cuál o cuáles son los parámetros que cabe determinar para definir adecuadamente el estatus de vitamina D⁷.

Funciones de la vitamina D

La función «clásica» y mejor conocida de la vitamina D es el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fósforo que permita la adecuada mineralización ósea y la transmisión neuromuscular. Para ello, favorece la absorción intestinal de ambos nutrientes y puede promover su liberación desde el hueso al torrente sanguíneo. La infancia es la época de la vida en que se van gestando las condiciones de salud futuras, incluido en este caso el alcance del pico de masa ósea adecuado que prevenga el riesgo de osteoporosis en la edad adulta⁸. A pesar del importante papel que la vitamina D desempeña en el metabolismo fosfocálcico, su protagonismo científico en los últimos años obedece a otra línea de investigación paralela: las denominadas «nuevas funciones».

Dos líneas de evidencia apuntaron hace unos años hacia una serie de posibles efectos no esqueléticos de la vitamina D. La primera fue la ubicuidad de su receptor (VDR) y de la enzima activadora (CYP27B1), presentes en numerosos tipos celulares no relacionados con el metabolismo mineral, lo que sugiere su implicación en otras funciones orgánicas⁹. La segunda proviene de estudios observacionales y epidemiológicos, que relacionaron situaciones teóricamente predisponentes a la deficiencia en vitamina D con una mayor incidencia de enfermedades de diversa índole¹⁰⁻¹⁵.

La vinculación de la 1-25(OH)₂D en aspectos preventivos relacionados con estas enfermedades de gran relevancia para la

salud, como el cáncer¹⁶⁻¹⁸, las infecciones^{19,20}, las enfermedades metabólicas²¹, la alergia²² y una larga lista de problemas de salud importantes²³, ha generado un gran número de trabajos en torno al estatus necesario para que tales efectos se produzcan. Las sociedades científicas e instituciones dedicadas a la investigación han ido emitiendo informes o posicionamientos al respecto, que no siempre han resultado clarificadores; así, por ejemplo, el Instituto Nacional del Cáncer de nuestro país «no se posiciona a favor ni en contra del uso de suplementos con vitamina D para prevenir el cáncer colorrectal o cualquier otro tipo de cáncer»²⁴. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), en un documento reciente²⁵, concluye que «la evidencia actual es insuficiente para apoyar la suplementación con vitamina D en lactantes, niños y adolescentes en función de los beneficios no esqueléticos para la salud». El Instituto de Medicina de la Academia Nacional de las Ciencias de Estados Unidos, en su documento «Dietary reference intakes for calcium and vitamin D»¹, actualizado en 2011, recoge que «no hay evidencia consistente en relación con resultados en salud no esquelética que permita utilizar este criterio para definir nuevos umbrales de suficiencia o nuevos aportes recomendados de vitamina D». En esta misma línea se posiciona la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Ontario (Ontario Health Technology Assessment) en su documento sobre la utilidad clínica de los test de vitamina D³.

Múltiples estudios aportan información controvertida en torno a las nuevas funciones de la vitamina D²⁶⁻²⁸, y existen ensayos clínicos en curso que pretenden despejar incógnitas y aportar evidencia al tema en cuestión; el denominado VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que pretende investigar el papel de la vitamina D y los ácidos grasos omega-3 en la prevención del cáncer y las enfermedades cardiovasculares en la población multiétnica adulta de Estados Unidos²⁹. En esta línea de investigación, otro ensayo clínico realizado en mujeres posmenopáusicas (The Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D Trial)³⁰ no encontró que la intervención (calcio + vitamina D frente a placebo) disminuyera el riesgo de cáncer, enfermedad cardiovascular o muerte súbita³¹⁻³³. Otros autores postularon posteriormente que el aumento en los niveles plasmáticos de 25OHD obtenido en estas mujeres fue insuficiente para el efecto preventivo motivo de estudio³⁴. Aún se desconoce cuáles deben ser esos niveles en cada caso y si existe un umbral de seguridad a partir del cual estas funciones tendrían lugar.

La vitamina D se ha convertido, pues, en un hipotético, pero muy interesante, agente inmunomodulador, antiproliferativo y antiinfeccioso, con múltiples funciones y gran responsabilidad en la salud global (figura 1). La investigación persiste, con algunas dificultades, en el deseo de ofrecer evidencia al respecto. La falta de ensayos clínicos en la población pediátrica ha propiciado que, hasta el momento, se hayan extrapolado datos y consensos obtenidos de estudios realizados en población adulta³⁵⁻³⁷. La tendencia a aumentar la dosis recomendada de

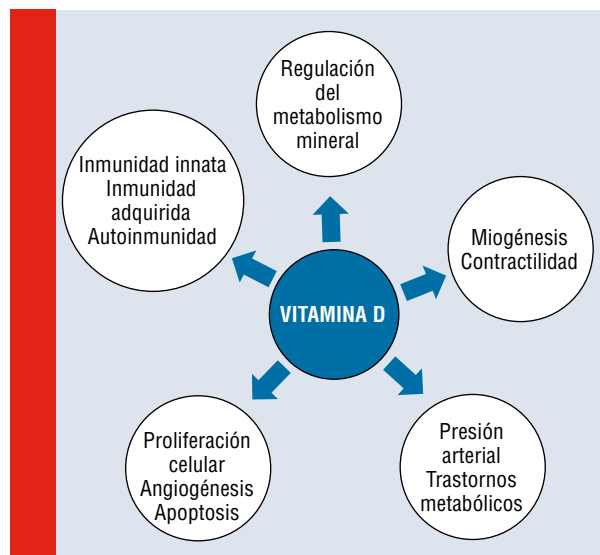


Figura 1. Esquema de procesos en el organismo relacionados con las funciones de la vitamina D

vitamina D como medida preventiva, no sólo del raquitismo y del gran grupo de enfermedades vinculadas con sus nuevas funciones, sino de la posible deficiencia subclínica, también ha despertado algunas voces críticas que incitan a reflexionar sobre el excesivo entusiasmo vigente en la administración indiscriminada de vitamina D a la población general, advirtiendo que el consumo sistemático y prolongado de cientos de unidades internacionales de vitamina D podría interferir en la regulación de la homeostasis del fosfato por el FGF23 y el producto del gen *Klotho*, con consecuencias negativas para la salud humana³⁸.

Conocer el estatus individual y poblacional en vitamina D ha despertado, como consecuencia de todo ello, un gran interés, y de esta búsqueda ha derivado la controversia sobre el umbral de suficiencia, y más recientemente sobre cuál es el metabolito de la vitamina D que debe considerarse el marcador más idóneo para determinarlo³⁹.

Evaluación del estatus de vitamina D

Hasta el momento existía consenso en considerar la 25OHD como marcador de referencia del estatus de la misma, ya que es su principal forma circulante, tiene una vida media más larga (2 semanas), no es biológicamente activa en circunstancias fisiológicas y se correlaciona con el hiperparatiroidismo, el raquitismo y la osteomalacia^{5,40,41}. Más conflicto ha supuesto, y aún persiste cierto grado de controversia al respecto, determinar cuál debería ser el nivel de suficiencia y seguridad en relación con la vitamina D, especialmente si este umbral debe ser un parámetro fijo o dependiente de la edad⁴², la etnia u otras circunstancias genéticas, ambientales o clínicas^{43,44}.

Definir el umbral de suficiencia implicaría disponer de un adecuado método para su evaluación, un parámetro que se comporte como objetivo de salud (*outcome*), medible, clínicamente relevante y que pueda modificarse en función de los niveles de 25OHD. La mayor parte de estudios han utilizado como *outcome* para definir el umbral de suficiencia aquel por encima del cual no se produciría raquitismo ni ningún otro signo clínico de deficiencia en vitamina D, y éste es el sustentado desde 1997 por el Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM)^{1,45}. Sin embargo, múltiples estudios obtienen resultados contradictorios en cuanto a la relación entre un determinado nivel de 25OHD plasmático y la ausencia garantizada de raquitismo; si bien la mayor parte de los casos recogidos en la bibliografía asocian cifras de 25OHD <10 ng/mL, se han publicado casos con niveles >20 ng/mL²⁵. Algunos trabajos de revisión de la literatura científica al respecto, realizados por agencias de investigación y calidad en Estados Unidos, concluyen que probablemente no se pueden definir umbrales precisos de 25OHD que mejoren la salud ósea en los distintos grupos de edad³, dado que la evidencia disponible es muy limitada para una asociación entre concentraciones de 25OHD y resultados en salud ósea, como el raquitismo^{44,46}.

En la población adulta, el umbral de suficiencia se ha establecido en función de la máxima supresión de las concentraciones de PTH³⁶. En el proceso de regulación del metabolismo mineral, el descenso de los niveles séricos de 25OHD, sobre todo cuando se produce una hipocalcemia y/o hipofosforemia, motiva un incremento de la síntesis de PTH que estimula la enzima 1-25 hidroxilasa para, a su vez, aumentar la síntesis del metabolito activo de la vitamina D [1-25(OH)₂D]⁴⁰. Esta correlación inversa entre los niveles de 25OHD y PTH ha llevado al establecimiento del umbral de deficiencia en la población adulta en 20 ng/mL, y el de suficiencia en 30 ng/mL³⁶. Estos datos han sido extrapolados a la población infantil por falta de suficientes trabajos de investigación pediátrica. Sin embargo, algunos estudios efectuados en niños y lactantes no los avalan, al constatar que la correlación inversa no es tan clara y que el punto de corte asociado a la máxima supresión de la PTH puede ser inferior⁴⁷⁻⁵².

Otros parámetros que podrían utilizarse como referencia para definir el umbral adecuado de vitamina D, como la disminución de fracturas o la óptima absorción de calcio, no son aplicables a niños, o bien no se dispone de datos que permitan obtener conclusiones.

En cuanto a la mejoría en la mineralización, medida por la densidad y/o el contenido mineral óseo, muy pocos ensayos clínicos (y ya antiguos) han estudiado el efecto de la suplementación con vitamina D al respecto, y los realizados no han encontrado ninguna correlación entre un determinado nivel con los mejores índices de mineralización ni tampoco un efecto de la suplementación con vitamina D mantenido a medio-largo plazo⁴⁶.

Por último, en cuanto a los resultados en salud general (nuevas funciones de la vitamina D), no existe en este momento evidencia consistente que permita utilizar este criterio para

definir nuevos umbrales de suficiencia o recomendar nuevos aportes de vitamina D, y así lo consideran también muchos autores^{1,3,27,28}.

En la actualidad, pese a toda la controversia existente, se acepta para fines científicos y clínicos el uso pragmático de 20 ng/mL como umbral de suficiencia, y por debajo de 10 ng/mL como deficiencia severa²⁵, pero la propia ESPGHAN afirma que existe una escasa evidencia respecto a la correlación de las concentraciones séricas de 25OHD con los «resultados de salud», lo que hace difícil definir la deficiencia en vitamina D únicamente en función de las concentraciones séricas de este metabolito.

Por tanto, la aproximación al diagnóstico de la deficiencia en vitamina D es un problema no resuelto y en permanente investigación.

Hipótesis de la vitamina D libre

La vitamina D es un nutriente complejo, no sólo por ser de síntesis principalmente endógena y sujeto a múltiples factores ambientales que pueden determinarla, sino también porque existen condicionantes genéticos más difíciles de conocer, con influencia en los diferentes pasos de su metabolismo, que pueden condicionar diferentes respuestas a las variaciones en la síntesis o la ingesta de ésta⁴⁴.

La proteína transportadora de vitamina D

La mayor parte de la vitamina D, en cualquiera de sus estados metabólicos, circula en sangre ligada mayoritariamente a una proteína transportadora específica (DBP), también conocida como GC-globulina, que permite la liberación de ésta en las células diana, a través del receptor transmembrana de la misma (megalin [LRP2]). Éste es un mecanismo compartido con otras moléculas lipofílicas, como los glucocorticoides (*corticosteroid-binding globulin* [CBG]), la vitamina A y las hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin* [SHBG]) y tiroideas. Esta proteína, de tamaño similar a la albúmina y soluble en agua, liga el 85-90% del total de 25OHD circulante y el 85% del total de 1-25(OH)₂D, aunque su afinidad por la 25OHD es mucho mayor. Sólo un pequeño porcentaje de la 25OHD circula unido a la albúmina o los quilomicrones (10-15%), que se comportarían como transportadores no específicos de molécula; su unión es más débil y la liberación más sencilla, y se difunden fácilmente a los tejidos. La afinidad de la albúmina por la vitamina D es menor que la de su proteína transportadora específica, pero la concentración plasmática de la albúmina es mayor. Menos del 1% de la vitamina D circula de forma libre en el plasma^{7,53}. La suma de esta fracción y la ligada a la albúmina constituye la denominada fracción biodisponible (figura 2).

Existen tres polimorfismos mayores para la DBP (GC1F, GC1S y GC2), que dan lugar a seis fenotipos comunes para esta pro-

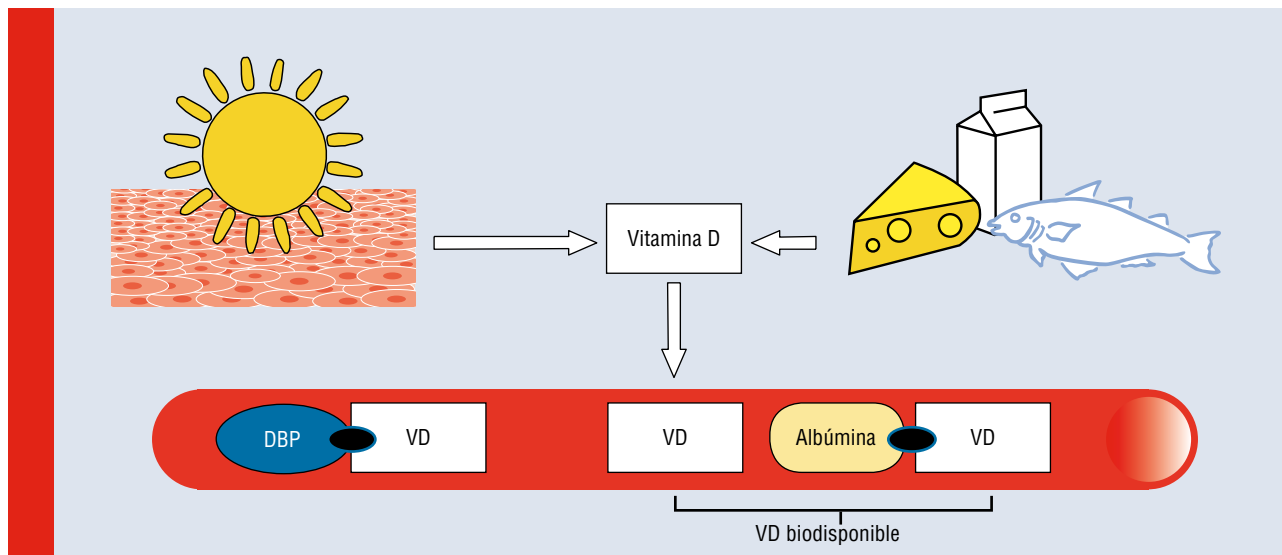


Figura 2. Transporte sanguíneo de la vitamina D. DBP: proteína transportadora de la vitamina D; VD: vitamina D

teína (Gc1S/1S, Gc 1S/2, Gc 1F/1F, Gc 1S/1F, Gc 1F/2 y Gc 2/2)⁷, los cuales presentan diferente afinidad por la vitamina D y sus metabolitos. Además, se sabe que existen diferencias raciales en cuanto al predominio de uno u otro fenotipo; así, por ejemplo, el fenotipo GC1F es el más frecuentemente encontrado en la población africana, mientras que en la europea predomina el GC1S⁵⁴. Algunos estudios recientes han investigado la relación entre los distintos fenotipos de la DBP y las concentraciones séricas de 25OHD y PTH, así como la influencia de las variaciones genéticas de esta proteína en la densidad mineral ósea (DMO), concretamente en niños y adolescentes en Finlandia, y se ha constatado que las concentraciones séricas de 25OHD fueron más altas en el grupo con fenotipo 1/1 que en el 2/2⁷; este hallazgo ya se había sugerido previamente en estudios realizados en adultos^{55,56}, considerando que el fenotipo GC2 puede tener una menor afinidad por la 25OHD. Curiosamente, los investigadores encuentran que el fenotipo 2/2 también se asoció a menores concentraciones de PTH, aunque dentro de cada fenotipo existe una correlación inversa entre las concentraciones de 25OHD y PTH. Asimismo, algunos estudios encuentran que la concentración plasmática de DBP varía según el fenotipo, y es significativamente más baja también en el fenotipo 2/2⁵⁷. Ésta podría ser la explicación al hallazgo paradójico de los niveles de PTH más bajos cuando también lo son los niveles de 25OHD: que exista más cantidad de 25OHD y 1-25(OH)₂D libre que suprima la producción glandular de PTH. La influencia de estos fenotipos en la salud ósea del individuo, medida por los índices habituales (contenido y DMO o índice de deformidad o fractura), es más controvertida; en literatura médica existe poca información concluyente, aunque algunos trabajos apuntan también diferencias al respecto⁷.

La hipótesis de la vitamina D libre atribuye la actividad biológica a las fracciones libre o biodisponible de la misma, al

difundir más fácilmente a través de la membrana celular para interactuar con receptores nucleares o citoplasmáticos, y plantea la posibilidad de que esta fracción constituya un marcador más significativo de su función. Ello explicaría que un individuo con niveles teóricamente bajos de 25OHD en suero pueda tener una funcionalidad normal de vitamina D si los niveles séricos de DBP son más bajos o tiene un fenotipo GC que determine menos afinidad de ésta por los metabolitos de la vitamina D.

Esta teoría parece tener especial interés en los aspectos relacionados con las nuevas funciones de la vitamina D y la síntesis extrarrenal de 1-25(OH)₂D, ya que la mayoría de tejidos del organismo en los que se ha demostrado actividad de la enzima 1-alfa hidroxilasa no expresan el receptor transmembrana (megalin) que facilita el transporte de la vitamina D ligada a proteínas, lo que sugiere que, especialmente a nivel extrarrenal, los tejidos pueden tener más afinidad por las formas libre y biodisponible de la vitamina D. Así, se ha comprobado en estudios realizados *in vitro* con células del sistema inmunitario (monocitos y macrófagos) una mayor capacidad de producir péptidos antibacterianos en respuesta a la 25OHD cuando los cultivos celulares presentaban menores niveles de DBP o fenotipos con menor afinidad por la vitamina D^{6,58}. Un reciente estudio⁵⁹, que revolucionó nuevamente la literatura científica sobre la vitamina D, demostró que, si bien la población afroamericana tiene niveles totales de 25OHD menores que la población blanca, la cantidad de 25OHD libre fue similar en ambos grupos; este hallazgo se correlacionó con ciertos fenotipos más frecuentes en esta población que condicionan unos menores niveles de DBP circulantes. Este hecho podría explicar que en dicha población, pese a tener niveles de 25OHD en rango de deficiencia actual, no sean más frecuentes las fracturas, y los estudios que han determinado la DMO no encuentran peores

resultados en ella. Powe et al.⁵⁹ sugieren que la incorporación de los niveles de DBP en la valoración del estatus de vitamina D mejoraría la calidad del estudio.

Determinación de la 25OHD libre

Hasta ahora la determinación de la fracción libre de vitamina D se basaba en modelos matemáticos con complejas fórmulas que incorporan coeficientes de afinidad por la DBP y la albúmina, y requieren la cuantificación de los niveles séricos totales de 25OHD y DBP. Esta metodología, desarrollada por Vermeulen et al.⁶⁰ y adaptada por Powe et al. para el cálculo de la 25OHD libre^{61,62}, es laboriosa y probablemente poco exacta, entre otras cosas precisamente por las variaciones en la afinidad que pueden presentar los diferentes fenotipos de la DBP. Recientemente ha sido comercializado un nuevo test (inmunoensayo) que permite la cuantificación directa de la 25OHD libre (Future Diagnostics BV)⁶³. En un estudio reciente, en el que se han determinado los niveles de 25OHD libre en diferentes situaciones clínicas, se han comparado ambas técnicas de determinación⁶⁴ con curiosos hallazgos, que, cuando menos, invitan a reflexionar sobre la evaluación del estatus de vitamina D que ha venido realizándose en los últimos años.

Dado que los metabolitos de la vitamina D se transportan mayoritariamente ligados a proteínas plasmáticas, en determinadas patologías en las que la síntesis proteica esté afectada podría alterarse la funcionalidad de la vitamina D. Un grupo de adultos con cirrosis hepática presentó niveles de 25OHD libre más elevados, pese a mostrar niveles totales menores de este metabolito al tener concentraciones plasmáticas más bajas de DBP y albúmina⁶⁵.

Otro aspecto de gran interés podría ser la forma en que la 25OHD libre se correlaciona con la PTH y otros marcadores de salud ósea, como la DMO. No disponemos actualmente de estudios en niños que hayan evaluado estas correlaciones; los realizados en adultos encuentran una correlación entre los niveles de 25OHD libre y la PTH similar a la encontrada con la 25OHD total^{39,59,64,65}, por tanto, algunos autores consideran que la determinación de vitamina D libre no aportaría información extraordinaria a la cuantificación de la 25OHD total, al menos en individuos sanos, y en relación con la salud ósea⁶⁵. La escasez de estudios al respecto no permite obtener conclusiones consistentes, pero la controversia vuelve a estar presente, y otros trabajos informan de lo contrario al comprobar una mejor correlación de la fracción libre con la DMO³⁹. En cualquier caso, en determinadas condiciones clínicas en las que los niveles de proteínas plasmáticas pueden estar alteradas (embarazo, cirrosis hepática, enfermedad aguda o hipoalbuminemia), puede ser especialmente interesante la determinación de la fracción libre⁶⁵.

Concretar las indicaciones de medida del estatus de vitamina D es un aspecto básico en el tema que nos ocupa; racionalizar las pruebas complementarias es indispensable en medicina,

TABLA 1

Indicaciones de evaluación del estatus de vitamina D

1. Síntomas y signos de raquitismo u osteomalacia

- Progresiva deformidad con arqueamiento de las piernas
- Deformidad de las rodillas (distancia intermaleolar >5 cm)
- Hinchazón de muñecas o uniones costocentrales
- Dolor óseo prolongado (>3 meses de duración)

2. Síntomas y signos de debilidad muscular

- Retraso en la adquisición de la marcha
- Dificultad para subir escaleras
- Miocardiopatía en un lactante

3. Anomalías relacionadas con la formación del hueso o alteraciones radiológicas

- Bajo nivel de calcio o fósforo en sangre
- Elevación de la fosfatasa alcalina
- Osteopenia o cambios raquíticos en radiología
- Fracturas patológicas

4. Enfermedades con repercusión en el metabolismo de la vitamina D

- Fallo renal crónico
- Enfermedad hepática crónica
- Síndromes con malabsorción: fibrosis quística de páncreas, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca
- Uso de algunos anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina

5. Enfermedades óseas

- Osteogénesis imperfecta
- Osteoporosis idiopática juvenil
- Osteoporosis secundaria: inmovilidad, glucocorticoides, enfermedades inflamatorias

TABLA 2

Aspectos clave en el diagnóstico de la deficiencia de vitamina D

- Los niveles séricos de 25OHD son, por el momento, el marcador de consenso para el estudio del estatus de vitamina D
- No existe actualmente un umbral de deficiencia claramente establecido en la población pediátrica, considerándose cifras extrapoladas de estudios en adultos
- La forma biodisponible de la vitamina D emerge como posible fracción responsable de la actividad biológica de la misma
- Las características intrínsecas de la proteína transportadora específica de la vitamina D condicionan su fracción libre y podrían condicionar su funcionalidad
- La simple determinación de los niveles séricos de 25OHD no parece actualmente garantía de una adecuada evaluación del estatus funcional de vitamina D

para evitar la yatrogenia a los pacientes y un gasto excesivo al sistema sanitario. Lo prioritario es establecer la indicación de la prueba cuando sea estrictamente necesario y su resultado pueda condicionar la actitud posterior. De lo contrario, sólo generará más confusión al clínico. Algunas indicaciones parecen claramente establecidas²⁷ (tabla 1).

El segundo aspecto clave es utilizar la prueba diagnóstica adecuada para medir aquello que se pretende. Y en este punto, una nueva línea de investigación se encuentra en curso en re-

lación con la vitamina D, la evaluación del estatus y, por ende, el concepto de deficiencia. Conocer los niveles de su DBP, los fenotipos de ésta y los niveles de la fracción libre de 25OHD podría ser la forma adecuada de realizar esta evaluación, especialmente en relación con las nuevas funciones (no esqueléticas) que se le atribuyen y en la detección de casos especialmente susceptibles de deficiencia de vitamina D.

Incluso ahora, con nuevas preguntas pendientes de respuesta, pueden definirse algunos conceptos clave (tabla 2) y, con ellos, una llamada a la reflexión y el estudio, que permita la adecuada toma de decisiones y evite procedimientos y medidas innecesarias en cuanto a pruebas, profilaxis y tratamientos.

Agradecimientos

Al Dr. Fernando Santos Rodríguez, por la revisión final del manuscrito.

Este trabajo recibió financiación del Grupo de Investigación en vitamina D: Ayuda GRUPIN 14-020 de la Consejería de Economía del Principado de Asturias (Fondos FEDER). Fundación Nutrición y Crecimiento. Fundación Sánchez Villares: XVIII Convocatoria de Ayudas a la Investigación Clínica y Epidemiológica en Pediatría (año 2015).

Bibliografía

- Ross C, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J Am Diet Assoc.* 2011; 111: 524-527.
- Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Forouhi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: costly, confusing, and without credibility. *Lancet.* 2012; 379: 95-96.
- Health Quality Ontario. Clinical utility of vitamin D testing: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010; 10(2): 1-93.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2.062-2.072.
- Morris HA. Vitamin D: a hormone for all seasons-how much is enough? Understanding the new pressures. *Clin Biochem Rev.* 2004; 25: 21-32.
- Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144: 132-137.
- Pekkinen M, Saarnio E, Viljakainen HT, Kokkonen E, Jakobsen J, Cashman K, et al. Vitamin D binding protein genotype is associated with serum 25OHD and PTH concentrations, as well as bone health in children and adolescents in Finland. *PLoS One.* 2014; 9: e87292.
- Martínez V, Moreno JM, Dalmau J; Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr.* 2012; 77(1): 57.e1-57.e8.
- Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010; 235(9): 1.034-1.045.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 353-373.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6): 2.017-2.029.
- Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs from science to health claims. *Eur J Nutr.* 2013; 52: 429-441.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002; 94: 1.867-1.875.
- Ponsonby AL, McMichael A, Van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology.* 2002; 181-182: 71-78.
- Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998; 352: 709-710.
- Garland CF, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006; 96: 252-261.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 362-371.
- Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2.287-2.288.
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006; 134: 1.129-1.140.
- Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1.717S-1.720S.
- Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358: 1.500-1.503.
- Matheu V, Back O, Mondoc E, Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 585-592.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-281.
- Instituto Nacional del Cáncer. Vitamina D y prevención del cáncer. 2013 [consultado el 24 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta/hoja-informativa-vitamina-d>
- Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(6): 692-701.
- Milner JD, Stein DM, McCarter R, Moon RY. Early infant multivitamin supplementation is associated with increased risk food allergy and asthma. *Pediatrics.* 2004; 114: 27-32.
- Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health (II): extraskeletal and other aspects. *Arch Dis Child.* 2013; 98: 368-372.
- Brannon PM. Key questions in Vitamin D research. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012; 72: 154-162.
- Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials.* 2012; 33(1): 159-171.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Cauley JA, McGowan J. The Women's Health Initiative calcium-vitamin D trial: overview and baseline

- characteristics of participants. *Ann Epidemiol.* 2003; 13 Supl 9: 98-106.
31. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354: 684-696.
 32. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007; 115: 846-854.
 33. LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium vitamin D randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 559-567.
 34. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 451-459.
 35. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122: 1.142-1.152.
 36. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr.* 2005; 135(2): 317-322.
 37. Hollis BW, Wagner CL, Kratz A, Sluss PM, Lewandrowski KB. Normal serum vitamin D levels. Correspondence. *N Engl J Med.* 2005; 352(5): 515-516.
 38. Glade MJ. Vitamin D: health panacea or false prophet? *Nutrition.* 2013; 29(1): 37-41.
 39. Johnsen MS, Grimnes G, Figenschau Y, Torjesen PA, Almås B, Jorde R. Serum free and bio-available 25-hydroxyvitamin D correlate better with bone density than serum total 25-hydroxyvitamin D. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014; 74(3): 177-183.
 40. Hashemir S, Larijani B, Adibi H, Sedaghat M, Pajouhi M, Bastan-Hagh MH, et al. The status of biochemical parameters in varying degrees of vitamin D deficiency. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24: 213-218.
 41. LeFevre ML. US Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 133-140.
 42. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11): 3.989-3.995.
 43. Fu L, Yun F, Oczak M, Wong BY, Vieth R, Cole DE. Common genetic variants of the vitamin D binding protein (DBP) predict differences in response of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] to vitamin D supplementation. *Clin Biochem.* 2009; 42(10-11): 1.174-1.177.
 44. Greer FR. Defining vitamin D deficiency in children: beyond 25-OH vitamin D serum concentrations. *Pediatrics.* 2009; 124(5): 1.471-1.473.
 45. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington (DC): National Academies Press (US), 1997.
 46. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Pui L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007; 158: 1-235.
 47. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158: 531-537.
 48. Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL, Mughal MZ. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 569-572.
 49. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy school children in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 477-482.
 50. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics.* 2006; 118: 603-610.
 51. Alonso A, Rodríguez J, Carvajal I, Prieto MA, Rodríguez RM, Pérez AM, et al. Collaborative Group on Prophylaxis with Vitamin D in Asturias. Prophylactic vitamin D in healthy infants: assessing the need. *Metabolism.* 2011; 60: 1.719-1.725.
 52. Alonso MA, Pallavicini ZF, Rodríguez J, Avello N, Martínez-Cambor P, Santos F. Can vitamin D status be assessed by serum 25OHD in children? *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(2): 327-332.
 53. Haddad JG. Plasma vitamin D-binding protein (Gc globulin): multiple tasks. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995; 53: 579-582.
 54. Holick MF. Bioavailability of vitamin D and its metabolites in black and white adults. *N Engl J Med.* 2013; 369(21): 2.047-2.048.
 55. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, Van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet.* 2010; 376: 180-188.
 56. Fang Y, Van Meurs JB, Arp P, Van Leeuwen JP, Hofman A, Pols HA, et al. Vitamin D binding protein genotype and osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2009; 85: 85-93.
 57. Lauridsen AL, Vestergaard P, Hermann AP, Brot C, Heickendorff L, Mosekilde L, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxy-vitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D are related to the phenotype of Gc (vitamin D-binding protein): a cross-sectional study on 595 early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2005; 77: 15-22.
 58. Chun RF, Lauridsen AL, Suon L, Zella LA, Pike JW, Modlin RL, et al. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1, 25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(7): 3.368-3.376.
 59. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med.* 2013; 369(21): 1.991-2.000.
 60. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3.666-3.672.
 61. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collerone G, Ankers E, et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 1.609-1.616.
 62. Denburg MR, Kalkwarf HJ, De Boer IH, Hewison M, Shults J, Zemel BS, et al. Vitamin D bioavailability and catabolism in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(9): 1.843-1.853.
 63. Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, Kane L, Weyland P, Terrault NA, et al. Variability in free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144: 156-158.
 64. Schwartz JB, Lai J, Lizaola B, Kane L, Markova S, Weyland P, et al. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(5): 1.631-1.637.
 65. Aloia J, Dhaliwal R, Mikhail M, Shieh A, Stolberg A, Ragolia L, et al. Free 25(OH) D and calcium absorption, PTH, and markers of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11): 4.140-4.145.

Comunicación científica (XXXVI). Cómo hacer una estrategia social media para pediatras (III). La «responsible research & innovation» (RRI) como análisis de la demanda potencial de pacientes y pares

J. Serrano-Cobos¹, J.A. Ontalba-Ruipérez¹, J. González de Dios², R. Aleixandre-Benavent³

¹Trademetrics Group. Instituto de Diseño y Fabricación. Universitat Politècnica de València. ²Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Pediatría. Universidad «Miguel Hernández». Alicante. ³Instituto de Gestión de la Innovación y del Conocimiento (CSIC-Universitat Politècnica de València). UISYS-Universitat de València

Resumen

La investigación e innovación responsable (*responsible research & innovation* [RRI]) busca que todos los actores sociales (investigadores, ciudadanos, responsables políticos, empresariado e industria, sector educativo) trabajen conjuntamente durante el proceso de investigación e innovación, con carácter anticipatorio y adaptativo a las necesidades de la sociedad. Con ese objetivo, hay diversas técnicas que ayudan al científico a obtener un impacto aplicado de su investigación lo antes posible en la mejora de la vida de los ciudadanos; ayudan a descubrir esas necesidades sociales, de forma que su investigación tenga, además, más probabilidades de suscitar interés entre sus pares, siendo así más citado. En el presente artículo se propone una técnica de identificación de temáticas de investigación y términos de búsqueda adaptados a la demanda de información, tanto de pacientes como de pares, basada en indicadores cibernéticos, con el fin de determinar líneas emergentes de investigación, priorizar contenidos científicos y establecer lazos de unión, tanto con la sociedad como con otros científicos.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Responsible research & innovation (RRI), Google AdWords, análisis de la demanda, comunicación científica, impacto científico, cibermetría, academic search engine optimization (ASEO)

Introducción

El concepto de investigación e innovación responsable (*responsible research & innovation* [RRI]) se acuñó hace poco más de 10 años y se ha desarrollado en el mundo académico y en la política europea de alto nivel. Tanto es así que la Comisión Europea lo considera acción transversal en el programa Horizonte 2020, enfocándolo en algunos grandes retos del área de ciencias de la salud como pandemias, envejecimiento de la población o salud pública¹.

Abstract

Title: Scientific communication (XXXVI). How to make a social media strategy for paediatricians (III). Responsible research & innovation as demand analysis of citizens and peers

Responsible research & innovation, or RRI, is a discipline seeking that all stakeholders (researchers, citizens, policy makers, entrepreneurs, industry and the education sector) work together during the research and innovation process, anticipating and adapting to the needs of society. To that end, there are several techniques to help those scientists willing to make an impact onto society, to understand both peers and citizens interests, so that the resulting research can be more likely to be more cited by peers. In the present article it is proposed a technique to identify research topics and search terms adapted to the information needs of both citizens and peers, based on cybermetric indicators, in order to determine research emerging trends, prioritize scientific content, and establish ties with both society and other scientists.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Responsible research & innovation (RRI), Google AdWords, demand analysis, scientific communication, scientific impact, cybermetrics, academic search engine optimization (ASEO)

La RRI es un proceso transparente e interactivo en el que todos los actores sociales (investigadores, ciudadanos, responsables políticos, empresariado e industria, sector educativo) trabajan conjuntamente durante el proceso de investigación e innovación (entendida como la aplicación de cualquier invención que mejore significativamente productos, sistemas o servicios) para alinear sus resultados con los valores, las necesidades y las expectativas de la sociedad².

Pretende alcanzar la confianza entre ciudadanos e instituciones públicas y privadas en el apoyo a la investigación y la in-

novación para que los avances científicos y tecnológicos se incorporen exitosamente en la sociedad, considerando la aceptabilidad ética, la sostenibilidad y la deseabilidad social³.

En definitiva, la RRI ha de servir para que la investigación adquiera un carácter anticipatorio y adaptativo a las necesidades de la sociedad a la hora de diseñar y desarrollar nuevos productos y servicios, y también para que estas necesidades permitan evaluar de manera efectiva los resultados de la investigación⁴.

En esa misma línea, el científico desea ser encontrado en principio por sus pares, pero hoy día también necesita ser encontrado por los ciudadanos, si quiere que su investigación tenga un impacto aplicado lo antes posible en la mejora de la vida de los ciudadanos. Necesita, por tanto, entender qué demanda la sociedad para priorizar en qué investigar, con un doble objetivo: tener más probabilidades de aumentar su impacto real en la sociedad a la que sirve, y aumentar la citación por parte de otros investigadores potencialmente interesados en la misma temática.

Llegados a este punto, en el presente artículo se explora cómo entender y calcular la demanda potencial de información a través de internet, tanto de pacientes como de pares, con el fin de determinar líneas emergentes de investigación, priorizar contenidos y establecer lazos de unión tanto con la sociedad como con otros científicos.

Análisis de conductas de búsqueda en internet

El científico primero debe ser encontrado a través de sus páginas personales, sus perfiles de redes sociales (tanto científicas tipo academia.edu o ResearchGate, como generalistas, tipo Twitter), sus publicaciones científicas, sus intervenciones en congresos, o sus relaciones con otros pares o especialistas en disciplinas técnicas o científicas similares.

En los últimos años ha aumentado entre la comunidad científica la tendencia a buscar información y otros autores fuera de los cauces habituales (revistas científicas con alto factor de impacto), realizando cada vez más sus búsquedas directamente en motores de búsqueda de internet generalistas como Google.

Estos motores de búsqueda se convierten en excelentes fuentes de información de las que obtener datos, tanto para saber qué tipo de ciencia hace falta para tener un mayor impacto en la sociedad, como para ser encontrado por nuestros pares más relacionados temáticamente y así responder a los frentes de investigación más actuales. Por tanto, se debe realizar una estrategia de optimización del contenido científico que se produce para buscadores basada en ser encontrado a través de las expresiones de búsqueda más comúnmente realizadas por los usuarios de internet potencialmente interesados en nuestra producción científica⁵.

Fase 1. Búsqueda de palabras clave

Como paso previo a iniciar la redacción de un artículo científico optimizado para buscadores, el hecho de conocer cómo y qué buscan los usuarios de internet sobre las temáticas de investigación de nuestro interés supone una ventaja competitiva enorme, una ayuda inestimable para optimizar la elección de temáticas de investigación y la elaboración de los artículos científicos. La redacción de estos artículos deberá hacerse teniendo en cuenta que un texto optimizado para el posicionamiento en buscadores, desde la propia concepción del texto, es clave para mejorar la probabilidad de ser encontrado en internet.

Por todo ello, resulta imprescindible la búsqueda de palabras clave (*keyword research* o *keyword hunting*) por las que se querrá posteriormente mejorar el posicionamiento en buscadores del artículo científico. Esta actividad proporciona los temas que importan a la audiencia y el lenguaje exacto que utilizan al buscarlos en Google. Este conocimiento ayudará a discernir qué términos deben prevalecer para que el usuario se sienta atraído por el contenido y mejorar también el posicionamiento del texto, siendo el primer paso para una buena redacción SEO (*search engine optimization*).

Para que estos pasos resulten fácilmente comprensibles, se ha optado por crear un ejemplo, a partir del supuesto de que el investigador tenga que escribir un artículo científico que versará sobre problemas «congénitos».

Fase 2. Reunir ideas

El primer paso consiste en averiguar qué es lo que teclean los usuarios cuando buscan el tipo de contenido sobre el que se pretende escribir. En este momento sólo existe una idea básica sobre el tema a tratar, así que para expandir el campo de visión, lo más sencillo es ir a Google para ver qué sugerencias de autocompletar aparecen mientras se escribe (figura 1).

Estas palabras son búsquedas populares que Google sugiere para ahorrar tiempo, basadas tanto en nuestro historial de búsqueda como en búsquedas realizadas por otros usuarios, por lo que se sugiere usar esta opción sin estar logado, o si se usa el navegador Chrome, con la opción «incognito mode». Esto ya nos da una idea de qué es lo que interesa al posible lector, además de proporcionar al científico conceptos que podría interesarle incluir para mejorar el alcance y el posicionamiento del artículo.

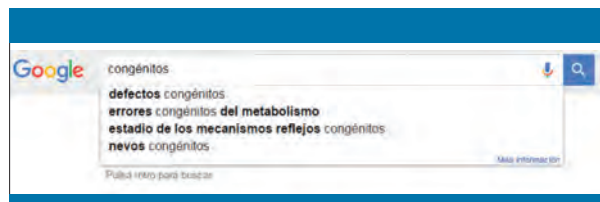


Figura 1. Resultados del buscador Google para su función autocompletar respecto a la expresión de búsqueda «congénitos»



Figura 2. Búsquedas relacionadas con el concepto «defectos congénitos» proporcionadas por Google

Otra alternativa es fijarse en las búsquedas relacionadas que ofrece Google al final de la página de resultados (figura 2).

El buscador ofrece aquí temas relacionados con la consulta inicial. No todos serán útiles, pero es probable que entre ellos se encuentren ideas que el científico pueda considerar y que no se había planteado en un primer momento.

Fase 3. Obtener el volumen de demanda de información

Escribir sobre un tema que nadie busca carece de sentido; por ello, es necesario conocer el volumen de búsquedas que se realizan sobre un tema concreto para evaluar la demanda potencial, y priorizar sobre qué temas publicar o qué expresiones en lenguaje natural utilizar en el título, el resumen o el texto del artículo. Para tal fin es posible emplear la herramienta Google Keyword Planner (<https://adwords.google.com/KeywordPlanner#search>) previo *login* con una cuenta de Google.

Pese a que en un primer momento se trata de una herramienta dirigida a los usuarios de AdWords, también se puede usar con fines de posicionamiento académico en buscadores (ASEO). Es muy útil para encontrar buenas ideas de palabras clave, aunque lo que la hace más interesante es que proporciona las cifras de búsqueda por cada mes durante los 2 últimos años anteriores al momento de nuestra consulta, con lo que podremos descubrir su estacionalidad (*seasonality*), una posible pauta anual de periodos de mayor volumen de búsquedas sobre un determinado tema que permita predecir en qué momentos del año se va a buscar más, y así poder integrar otras acciones de marketing académico en esos momentos.

En primer lugar, hay que acceder a la opción «Buscar ideas para palabras clave o grupos de anuncios» y escribir las palabras o frases que se hayan descubierto hasta ahora, completar los datos de página de destino, categoría del producto y datos de segmentación, y pinchar en el botón «Obtener ideas» (figura 3). Se suele empezar por palabras clave muy genéricas, compuestas por 1 o 2 términos, para que sea el sistema de Google el que nos ofrezca sugerencias temáticas, basadas tanto en la relación semántica como en la concurrencia de palabras clave

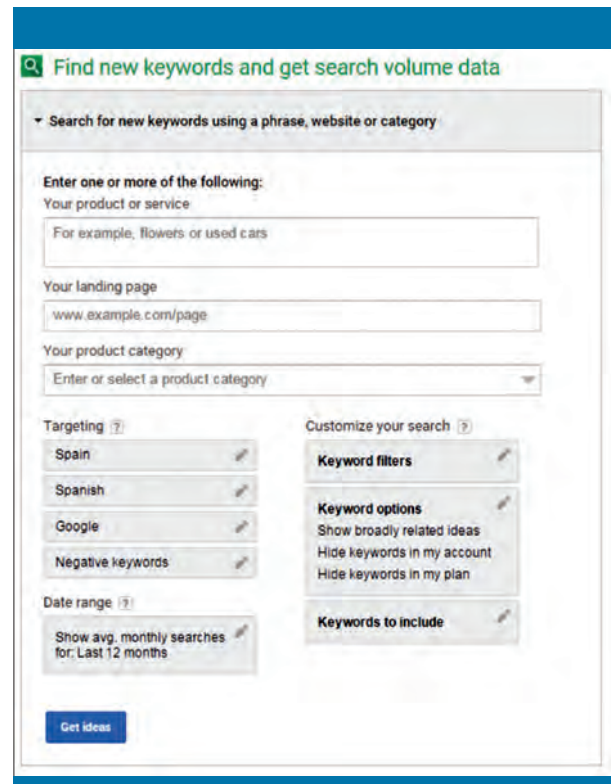


Figura 3. Campos que completar en el buscador de palabras clave de Google AdWords

buscadas durante las mismas sesiones de los usuarios en Google.

En la pestaña «Ideas para palabras clave» aparecerán las palabras que se han introducido junto con el volumen de búsquedas mensuales. Esto nos dará una idea acerca de qué interesa más al usuario. Debajo de esa misma tabla se encuentra otra con una serie de palabras clave relacionadas con los términos de búsqueda que se habían indicado.

Si se ordenan esos resultados por el promedio de búsquedas mensuales, se podrán observar los términos más utilizados por los usuarios en relación con el texto de búsqueda introducido (figura 4). La inclusión de algunas de estas *keywords* en el futuro artículo –previa investigación de por qué guardan relación con los términos de búsqueda– podrá mejorar el posicionamiento del trabajo respecto a otros de la misma temática que no hayan incluido estos conceptos.

Cuando se examinen los resultados hay que tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Centrarse únicamente en palabras relevantes.
- Ser realista: cuanto mayor sea el número de búsquedas, mayor será la competencia. Además de la pertinencia temática, se deberá valorar cuál es la especialidad en que realmente se quiere destacar.

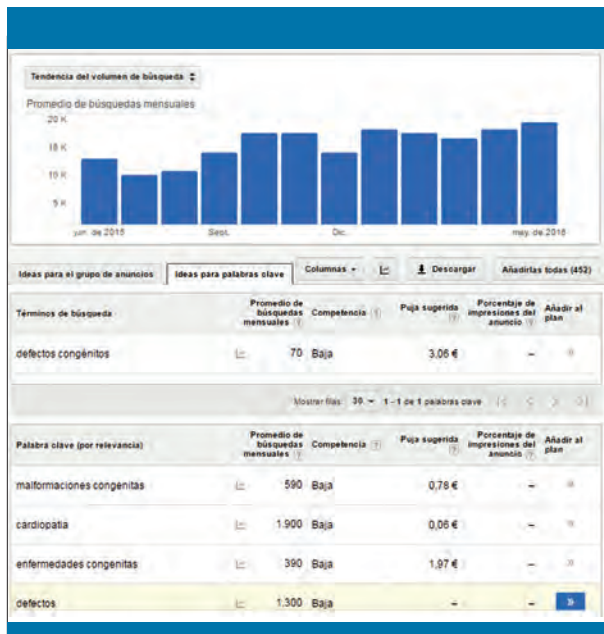


Figura 4. Palabras clave relacionadas con los términos de búsqueda insertados (Google AdWords)

- No intentar abarcarlo todo; al menos al principio, es mejor dedicar esfuerzos a conceptos muy concretos buscados por nuestros pares, o por los usuarios no especialistas a los que nuestra investigación va a dar servicio, que a muchos conceptos distintos, por mucho que se busquen a menudo y sean muy atractivos.

Una vez encontrados los términos que se ajustan a las necesidades del artículo o series de artículos, cabría repetir la operación para cada uno de los términos relacionados, pues de este modo la herramienta nos ayudará a identificar otras *keywords* nuevas aún más específicas para tener en cuenta en la redacción del texto (suelen ser frases compuestas por más términos).

Fase 4. Medir la competencia

El conocimiento de los niveles de competencia para una palabra clave es esencial para no intentar luchar por el posicionamiento en una sobresaturada. Es decir, tratar de posicionar nuestro contenido por una palabra clave que tenga un nivel de competencia muy alto puede hacer que el intento caiga en saco roto y los esfuerzos no obtengan recompensa.

El elemento que es necesario observar para conocer qué competencia tiene un término es el título de los artículos científicos, dado que éste es un factor básico de optimización y el primero por el que se identifica el contenido relevante para la consulta que ha realizado el usuario. De este modo, si se desea conocer el nivel de competencia, será necesario saber cuántos contenidos tienen la palabra clave escogida en el título.



Figura 5. Resultados para la búsqueda con el comando *allintitle*:«defectos congénitos» en Google Scholar

Para ello, no es necesario contar página a página, ya que Google dispone del comando *intitle*:«palabra clave». Este cálculo y análisis de competencia se puede realizar tanto en Google.com como en Google Scholar (<https://scholar.google.com>); obviamente, el primero es un buscador generalista y el segundo un buscador especializado en información científica (aunque no sólo aparezcan trabajos académicos).

Justo debajo del cuadro de búsqueda aparecerá el número de páginas que tienen esa palabra en el título (figura 5).

En este caso se puede observar que la expresión «defectos congénitos» aparece en el título de 378 contenidos científicos, según Google Scholar. La combinación con otras palabras clave podría reducir el número de resultados devueltos y llevarnos a considerar esta nueva combinación como posible título (a menos competidores, más posibilidades de aparecer mejor posicionado y, por tanto, de ser encontrado por científicos potencialmente interesados en este concepto, lo que llevaría a mayores probabilidades de ser citados).

Fase 5. Analizar tendencias

Este punto puede resultar de especial interés para establecer si una temática tiene una previsión de mayor búsqueda, o para saber si su interés ha decaído, dado que con Google Trends (<https://www.google.es/trends>) se pueden conocer cuáles son las búsquedas que mayor volumen están alcanzando en cada país. De este modo se pueden tomar ideas para conseguir tratar un tema que esté siendo tendencia entre los usuarios de un buscador, puesto que Google Trends también realiza un ejercicio de *forecasting*, de predicción de la evolución de búsqueda a futuro (figura 6).

El empleo de la herramienta Google Trends, que presenta las tendencias de búsqueda que se dan en el buscador a escala mundial, ofrece las siguientes funcionalidades:

- Comparar el uso de varias palabras clave.
- Analizar la estacionalidad de las búsquedas.
- Prever la utilización de palabras clave.
- Conocer búsquedas populares o crecientes.
- Se puede segmentar por país, fecha, categoría y buscador (noticias, productos, YouTube...).

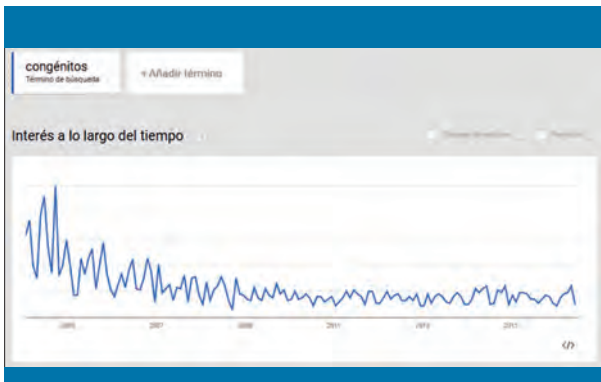


Figura 6. Ejemplo de gráfico de tendencias de búsqueda en Google Trends para «congénitos»



Figura 7. Ejemplo de gráfico de tendencias de búsqueda en Google Trends para «defectos congénitos»

Los aspectos que hay que considerar en esta fase son:

- Utilizar palabras de las que ya se conozcan las cifras de búsqueda (herramienta Keyword Planner). De este modo se puede comprobar si las búsquedas con mayor promedio mensual son también tendencia.
- Incluir siempre más de una palabra, para tener referencias.
- Introducir las palabras entre comillas ("") para acotar, si es necesario.

Por otro lado, y en Google Scholar, con la opción «custom-range» podemos acotar en qué año debían estar publicados los artículos que queremos recuperar. Si realizamos esta búsqueda de forma repetitiva, año a año, y anotamos el número de artículos recuperados de cada año, sabremos si se publican más o menos artículos sobre esa expresión de búsqueda (o que al menos la contengan literalmente en los textos) y prever una tendencia al alza o a la baja en la competencia científica.

En la figura 7 se puede comprobar el número de contenidos científicos indexados por Google Scholar sobre «defectos congénitos» publicados en 2012-2013 (4.030 en este caso, incluyendo patentes, citas, html..., no sólo artículos científicos *per se*).

Conclusiones

Mejorar la visibilidad científica de nuestras publicaciones y, en general, la mercadotecnia académica (*branding*), es una disciplina compleja que abarca muy distintas acciones en diferentes medios, formatos y frentes de actuación. Basarnos en un análisis previo de la demanda de información relacionada con nuestra área de conocimiento o especialización nos ayudará a acotar, evaluar, prever, priorizar y organizar nuestra estrategia de marketing académico, empezando por esa pregunta tan simple de «sobre qué investigar».

Entender cómo buscan nuestros lectores potenciales (sean nuestros pares o ciudadanos sin conocimientos específicos) nos ayudará a determinar cómo expresarnos en nuestras acciones de visibilidad y posicionamiento, desde el mismo momento de la elección del título del artículo, hasta los mensajes que se puedan ofrecer en entrevistas ante los medios de comunicación.

A partir de ahí, todas las estrategias y tácticas se apoyarán sobre cimientos sólidos, puesto que la información científica producida tendrá mayores garantías de encontrar una audiencia que quiera encontrar esa información, si está escrita en el lenguaje natural que el usuario de nuestro interés esté utilizando en sus estrategias de búsqueda.

Bibliografía

1. Sutcliffe H, dir. A report on responsible research & innovation. MATTER, European Commission, 2013.
2. Von Schomberg R. A vision of responsible research and innovation. En: Responsible Innovation: Managing the Responsible Emergence of Science and Innovation in Society. Londres: Academic Press, 2013; 51-74.
3. Owen R, Macnaghten P, Stilgoe J. Responsible research and innovation: from science in society to science for society, with society. Sci Public Policy. 2012; 39: 751-760.
4. Ravn T, Nielsen MW, Mejlgard N. Metrics and indicators of responsible research innovation. Progress Report D3.2, European Commission, 2015.
5. Palotti J, Hanbury A, Müller H, Kahn CE. How users search and what they search for in the medical domain. Understanding laypeople and experts through query logs. Information Retrieval J. 2016; 19: 189-224.

Coordinación:

Dra. María José Galiano Segovia

Pediatra. Centro de Salud María Montessori. Leganés (Madrid)

Thumb-sucking, nail-biting, and atopic sensitization, asthma, and hay fever

Lynch SJ, Sears MR, Hancox RJ.

Pediatrics. 2016; 138(2): e20160443.



La hipótesis de la higiene sugiere que la exposición precoz en la vida a microorganismos reduce el riesgo de desarrollar alergia. Chuparse el dedo y morderse las uñas son hábitos comunes en la infancia que pueden aumentar la exposición a microorganismos. En este trabajo se estudia la hipótesis de si los niños con esos hábitos tienen un riesgo menor de desarrollar atopia, asma y fiebre del heno.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohortes con 1.037 participantes (un 52% eran varones), nacidos entre 1972 y 1973, a quienes se realizó un seguimiento hasta los 38 años de edad. A la edad de 5, 7, 9 y 11 años se les preguntaba a los padres si sus hijos se chupaban el dedo o se mordían las uñas. Había 3 posibles respuestas: nada, alguna vez y con certeza. Los test cutáneos de sensibilización atópica se hicieron por primera vez a los 13 años de edad (un 70% de la cohorte), y se repitieron a los 32 años en el 93% de los participantes. Se definía «sensibilización atópica» como la aparición de una o más respuestas positivas a un alérgeno.

Se consideraba que los pacientes tenían asma si ésta se había diagnosticado, presentaban síntomas compatibles o habían seguido tratamiento para ella en los 12 meses previos (registro obtenido desde los 9 años, usando cuestionarios desarrollados previamente). Se consideraba la presencia de fiebre del heno si los pacientes lo referían a la edad de 13 o 32 años.

Resultados

De los 1.013 niños finalmente evaluados, 317 (31%) tenían al menos un hábito oral y menos atopia que los que no tenían ninguno (49%); los que tenían ambos tenían una prevalencia más baja de sensibilización. Estas asociaciones entre hábitos orales y sensibilización atópica siguen siendo significativas en los análisis de regresión logística cuando se ajusta por sexo y atopia parental, antecedentes de lactancia materna, presencia de gatos o perros en el hogar, tabaquismo en los padres y estatus socioeconómico. Los niños que manifestaban uno o ambos hábitos orales tenían un 30-40% de reducción en el riesgo de sensibilización atópica a la edad de 13 y 32 años.

Sin embargo, no se observó que estos hábitos orales se asociaran a una menor incidencia de asma o fiebre del heno a los 13 o 32 años.

Discusión

Los hallazgos de este estudio apoyan la hipótesis de que los niños que se chupan el dedo o muerden las uñas tienen menos

riesgo de desarrollar sensibilización atópica. No se encontró ninguna asociación entre chuparse el dedo y morderse las uñas y la frecuencia de asma o fiebre del heno a los 13 o 32 años. Las razones de esta inconsistencia no están claras; aunque el asma y la fiebre del heno se asocian a menudo a la atopia, hay otros factores que contribuyen (sólo un tercio del asma infantil es atribuible a la atopia). Los hallazgos de este estudio son consistentes con los del «estudio del chupete», en el que se observó que los niños cuyas madres limpiaban sus chupetes chupándolos tenían menos probabilidad de desarrollar alergias. Aunque el mecanismo y la edad de exposición son diferentes, ambos estudios sugieren que la respuesta inmune y el riesgo de alergia pueden estar influidos por la exposición a bacterias orales u otros microbios.

Chuparse los dedos y morderse las uñas se perciben a menudo como hábitos indeseables por parte de muchos padres, que se desalientan por ello. Numerosos estudios han valorado diversas intervenciones para erradicar estos hábitos. Hay alguna evidencia de que tales hábitos se asocian a maloclusión dental y daño gingival, y también que pueden causar infecciones locales de la mano. Aunque los autores de este estudio no opinan que se deba animar a que los niños desarrollen estos hábitos, sus hallazgos sugieren que disminuyen el riesgo de desarrollar una sensibilización a los aeroalérgenos comunes. ■

Lo que aporta este estudio:

Quizá algunas prácticas muy comunes en los niños (chuparse el dedo o morderse las uñas) no sólo no son perjudiciales para la salud, sino que incluso puede que tengan un cierto efecto «protector» frente a la atopia, en el marco de la hipótesis de la higiene. La pregunta es: ¿Los hallazgos como los de este estudio justificarían cambiar el criterio de que los hábitos sociales hay que educarlos? Probablemente no lo justifique. Y en buena lid científica, habríamos de diseñar un estudio para considerar qué efectos negativos en otras áreas del desarrollo o del comportamiento aparecerían con el mantenimiento de estas costumbres. En medicina, muchas veces es mejor quedarse a la penúltima que estar a la última.

M.J. Galiano Segovia

Allocation of physician time in ambulatory practice: a time and motion study in 4 specialties

Sinky C, Colligan L, Prgomet M, Reynolds S, Goeders L, Westbrook J, et al.

Ann Intern Med. Publicado online 6 de septiembre de 2016
[doi:10.7326/M16-0961]



No siempre es fácil saber en qué ocupa el tiempo el médico en la consulta. Lo cierto es que las listas de pacientes son largas y, a veces, también los tiempos de espera. Por el contrario, es habitual que el tiempo que se les puede dedicar a los pacientes en la consulta sea escaso. Los autores de este trabajo realizaron un estudio observacional directo (durante las horas de trabajo) y de autorregistro (después de terminar la jornada).

El trabajo se realizó en las consultas ambulatorias de 4 especialidades (medicina familiar, medicina interna, cardiología y traumatología) en 4 Estados norteamericanos. Participaron 57 médicos, a quienes se observó directamente durante 430 horas; además, 21 médicos reportaron su actividad después de la consulta. La actividad realizada durante las horas de consulta se asignó a una de estas 4 tareas: interacción directa con el paciente, historia clínica electrónica (HCE), tareas administrativas y otras tareas.

Resultados

Durante el tiempo de consulta, los médicos dedicaron el 27% a estar en contacto directo con el paciente, y el 49,2% a la HCE y otras tareas administrativas. La distribución del tiempo presencial en la sala de exploraciones fue del 52% dedicado al contacto directo y el 37% a la HCE y otras tareas administrativas. Los 21 médicos que además comunicaron su actividad al acabar la consulta señalaron que dedicaban entre 1 y 2 horas más, sobre todo, a la HCE. Estos datos no son generalizable a todos los médicos y todas las consultas ambulatorias, y debido a su diseño, no se han rea-

lizado comparaciones ni entre profesionales ni entre especialidades.

Los autores concluyen que por cada hora que los especialistas dedican al trato directo con el paciente, casi emplean 2 horas adicionales en la HCE o en otras tareas administrativas. Además, emplean entre 1 y 2 horas diarias de su tiempo libre en hacer tareas relacionadas con su práctica clínica (sin incluir el estudio o la investigación). Este artículo se acompaña de un editorial en el que la Dra. Susan Hinge reclama que la promesa de que la HCE nos ayudase en el quehacer diario sea una realidad. Este es el compromiso de Asociación Médica Norteamericana y del Colegio de Médicos Norteamericano. ■

Lo que aporta este estudio:

Cada día percibimos con mayor claridad que las herramientas, generalmente informáticas, que acompañan nuestra práctica diaria ocupan una gran parte de la jornada, mayor incluso que la que dedicamos al trato con los pacientes. Esta realidad debe servir, por una parte, para la organización de la consulta diaria, de modo que la merma del tiempo no repercuta sobre lo que constituye la base del encuentro médico, la consulta, y por otra parte, a que las herramientas técnicas sean cada vez más sencillas y se adapten al medio que representa la consulta, y no al revés.

J.M. Moreno Villares

Unidad de Nutrición Clínica. Hospital «12 de Octubre». Madrid

SECCIÓN NUTRICIÓN INFANTIL

Patrocinada por



LO MÁS VISTO DE 2016 EN

www.actapediatrica.com

1 Formación e información en Pediatría
Comunicación científica (XXXII).
Cómo hacer un currículum vitae
C. Navarro-Molina, et al.
Acta Pediatr Esp. 2016; 74(3-4): 107-111

2 Original
Anquiloglosia neonatal.
¿Existe un exceso de indicación
intervencionista?
J. Redondo Sedano, et al.
Acta Pediatr Esp. 2016; 74(2): 45-49

3 Formación e información en Pediatría
Comunicación científica (XXXI).
Cómo elaborar una tesis doctoral
A. Vidal-Infer, et al.
Acta Pediatr Esp. 2016; 74(2): 64-67

4 Formación e información en Pediatría
Comunicación científica (XXX).
Cómo hacer un protocolo
de investigación
R. Lucas Domínguez, et al.
Acta Pediatr Esp. 2016; 74(1): 35-40

5 Nutrición infantil
Consejos prácticos para
la prescripción de nutrición
parenteral pediátrica
A. Moráis López, et al.
Acta Pediatr Esp. 2016; 74(2): 57-63

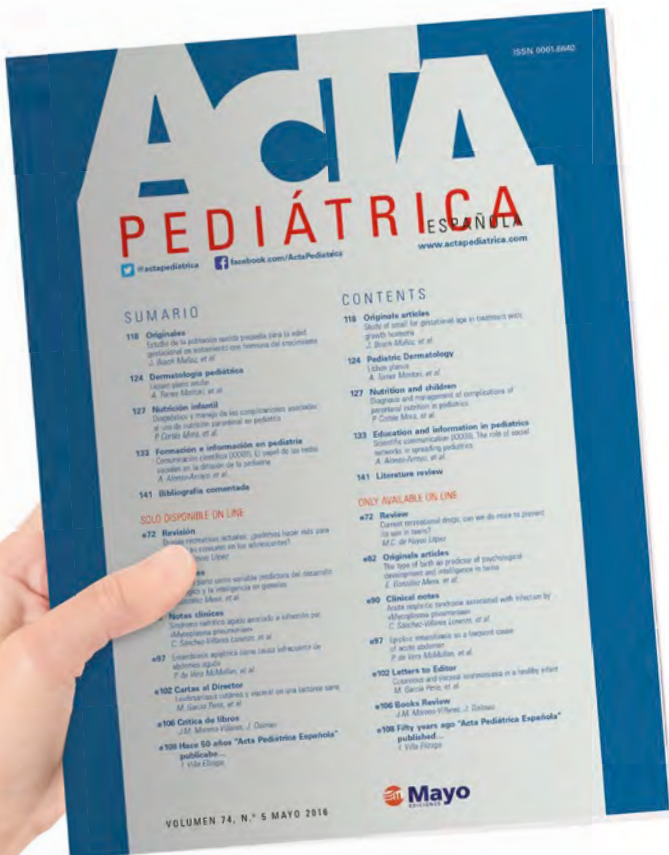
6 Bibliografía comentada
¿El metilfenidato es beneficioso o
perjudicial para el tratamiento del
TDAH en niños y adolescentes? /
Signos y síntomas de la primera
erupción dentaria
E. Ruiz Chércoles, M.J. Galiano Segovia
Acta Pediatr Esp. 2016; 74(3-4): e66-e67

DESEAS SEGUIR
RECIBIENDO LA REVISTA

Acta PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

Regístrate para seguir recibiendo
DE FORMA GRATUITA la revista en todos sus formatos



síguenos en



facebook.com/ActaPediatria

síguenos en



@actapediatria

ENTRA EN
www.actapediatria.com
y regístrate gratuitamente

FERVit[®]

el suplemento de hierro pediátrico de última generación

NOVEDAD
2016

FERVit[®] es el suplemento indicado para la prevención de estados carenciales de hierro, ya que es **el único elaborado a partir de Lipofer[®]**, fuente de hierro **orgánico liposomado**, que le aporta una excelente tolerancia digestiva e importantes beneficios frente a otras sales de hierro.

Excelente tolerancia digestiva

