

químico por cúmulo de ácidos grasos de cadena muy larga sobre todo ac hesacosanoico (C26:0) y tetracosanoico (C24:0) en tejidos y líquidos corporales, debido a un defecto en el gen *ABCD1* localizado en el cromosoma Xq28 y que codifica una proteína peroxisomal de membrana, dando lugar a una disminución de la degradación de los ácidos saturados de cadena muy larga. Además, parece que diferentes factores del sistema inmune como citocinas entre otros, podrían intervenir en la patogenia de las lesiones cerebrales y ello justifica el tratamiento con el trasplante de médula ósea². Clínicamente, afecta a todas las etnias y en concreto a los hombres, y puede iniciarse tanto en la infancia como en la adolescencia o en la edad adulta. En la infancia suele iniciarse a los 4-8 años de edad y las manifestaciones neurológicas más frecuentes son alteraciones del comportamiento, y alteración de la memoria, entre otros. La afectación de la glándula suprarrenal suele ser posterior. El diagnóstico tardío en ocasiones se debe a no pensar en la enfermedad, ya que algunos de estos pacientes han sido previamente diagnosticados de síndrome de hiperactividad, entre otros. Por otro lado, la afectación suprarrenal como primera manifestación de la enfermedad como es nuestro caso, nos obliga a buscar rápidamente la posibilidad del diagnóstico de adrenoleucodistrofia, ya que el éxito en el tratamiento tanto dietético con el aceite de Lorenzo como el trasplante de médula ósea reside en su aplicación en la fase en la que el paciente está clínicamente asintomático y no hay lesiones cerebrales^{3,4}. Además, en todo paciente que se diagnostica de adrenoleucodistrofia se debe realizar una valoración de la función suprarrenal porque en ocasiones ya existe alteración de la misma aunque el paciente no presente clínica⁵. Por último es imprescindible el estudio familiar para el consejo genético adecuado para el cribado de los portadores⁶.

**B. García Cuartero^a, A. González Vergaz^a,
S. Herranz Antolín^a, C. Blanco^a,
M. Sánchez Mateos^a, L. Carrasco Marina^a,
L. Gutiérrez Solana^b y M. Girós^c**

^aServicio de Pediatría. Unidad Endocrinología
Pediátrica. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

^bNeurología Pediátrica. Hospital Niño Jesús. Madrid.

^cInstitut de Bioquímica Clínica. Barcelona. España.

Correspondencia: Dr. B. García Cuartero.
Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa.
Avda. de Orellana, s/n. 28911 Leganés. Madrid. España.
Correo electrónico: bgarciac.hsvo@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Berger J, Gartner J. X-linked adrenoleucodystrophy: Clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochim Biophys Acta*. 2006;12:1721-32.
- Hudspeth MP, Raymond GV. Immunopathogenesis of adrenoleucodystrophy: Current understanding. *J Neuroimmunol*. 2007; 182:5-12.
- Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleucodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol*. 2005;62: 1073-80.
- Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, Defor T, et al. Cerebral X-linked adrenoleucodystrophy: The international

hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*. 2004;104:881-8.

- Jorge P, Quelhas D, Oliveira P, Pinto R, Nogueira A. X-linked adrenoleucodystrophy in patients with idiopathic Addison disease. *Eur J Pediatr*. 1994;153:594-7.
- Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleucodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3:140-51.

¿Es el CRIB un buen predictor de hemorragia intraventricular?

Sr. Editor:

Hemos leído con sumo interés el artículo de R. Rivas Ruiz et al¹ en el que dichos autores llegan a la conclusión de que el índice de riesgo clínico para bebés (CRIB) presenta una utilidad similar al peso de nacimiento, para predecir hemorragia intraventricular en recién nacidos menores de 1.500 g. Nos ha parecido oportuno aportar, de forma preliminar, algunas ideas que surgen de un trabajo similar que llevamos a cabo recientemente.

Manzar² fue el primero en señalar la asociación estadística específica entre CRIB y hemorragia intraventricular, y sugirió entonces que existiría una relación directa entre gravedad y desarrollo de hemorragia intraventricular en prematuros de muy bajo peso. Linder et al³, basándose en un trabajo previo de Richardson et al⁴ (que plantea la independencia del peso y la gravedad de la enfermedad para predecir mortalidad), llamaron la atención sobre el hecho de que la mayoría de los estudios previos que habían realizado análisis multivariado para identificar factores de riesgo independiente para hemorragia intraventricular fallaban en sus conclusiones, ya que el peso de nacimiento y la edad gestacional podrían simplemente describir la población de mayor riesgo, actuando como covariables de confusión (cuando no hay nexo o dependencia entre las mismas, siendo indicadores coincidentes y simultáneos de una variación concomitante). En consecuencia, estos autores plantearon que para evitar este posible sesgo, sería necesario controlar adecuadamente dichas características, pareando los grupos de pacientes por peso y edad gestacional, para aumentar la sensibilidad del modelo predictivo. De acuerdo con estos postulados, y con el objeto de evaluar la capacidad del CRIB para predecir hemorragia intraventricular grave (grados 3-4 de Papile et al⁵), planeamos un estudio retrospectivo, con un alto grado de pareamiento de los casos y los controles, en proporción de uno a uno, por peso y edad gestacional (peso \pm 100 y una edad gestacional \pm 1 semana), eligiéndose el control más próximo al caso, que presentara las condiciones requeridas. Se analizó la base de datos (CLAP)⁶ de todos los recién nacidos atendidos en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales desde el 1 de enero de 1995 hasta el 31 de diciembre 2005, incluyéndose en el trabajo que aquí presentamos, a la totalidad de los neonatos menores de 1.500 g de peso y con una edad gestacional menor o igual a 32 semanas, se excluyeron los recién nacidos fallecidos antes de los 12 h de vida o que hubieran presentado malformaciones mayores del sistema nervioso central.

Se realizó primero un análisis univariado de las características prenatales, natales y posnatales. Aquellas que resultaron significativas para un valor de $p < 0,01$ se colocaron en un modelo de regresión logística múltiple. Se calculó también la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, mediante el mejor punto de corte establecido por una curva de operaciones características (ROC).

De los 273 recién nacidos menores de 1.500 g atendidos en el período, el promedio de peso fue de $1.190 \text{ g} \pm 221$, con una edad gestacional media de $29 \pm 1,9$ semanas, el 52% (142) era de sexo masculino, con un Apgar promedio al primer minuto de $6,6 \pm 2,3$; el 38,6% (105) fueron partos múltiples, y el 19,3% de los prematuros (53) habían sido derivados tras nacer, de centros de menor complejidad. Se aplicó esteroides prenatales (ya sea tratamiento completo como incompleto) al 88,7% de las gestantes (242). Un total de 30 (11%) desarrollaron hemorragia intraventricular grave, y 12 de ellos (4,5%) presentaron hidrocefalia poshemorrágica, aunque ninguno requirió derivación de ventrículo peritoneal. La mortalidad general fue de 24/273 (8,8%).

En el grupo de casos la mortalidad fue del 40% (12/30), mientras que en el grupo control fue del 10% (3/30) $p = 0,0023$.

En el análisis univariado las variables significativas fueron: rotura prematura de membranas, derivación posnatal, sexo masculino, puntuación de Apgar menor de 3 al primer minuto, puntuación de CRIB mayor de 10 en las primeras 12 h de vida, sepsis temprana, hipotensión arterial y anemia.

El análisis multivariado de regresión logística múltiple mostró que la hipotensión arterial (*odds ratio* [OR] 2,7 intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,2-5,7) y la puntuación CRIB (OR 7, IC 95%: 2-23,5) se comportaban como factores significativos independientes.

El área bajo la ROC fue de 0,80 para el CRIB. La sensibilidad del puntaje para identificar hemorragia intraventricular, cuando era mayor o igual a 10 fue del 80%, y la especificidad del 83%, con un valor predictivo positivo del 38% y negativo del 97%.

Se concluye que el puntaje CRIB como predictor independiente de hemorragia intraventricular grave, aplicado a pacientes concretos en la práctica clínica, presenta un valor predictivo positivo muy bajo, por lo que no recomendamos su aplicación en esas circunstancias⁷.

E. Cuestas Montañés, J. Bas Díaz y G. Cagnolo Zan

Servicio de Pediatría y Neonatología.
Centro Médico de Córdoba. Facultad de
Ciencias Médicas. Universidad Nacional
de Córdoba. Argentina.

Correspondencia: Dr. E. Cuestas.
Servicio de Pediatría y Neonatología.
Naciones Unidas, 346. 5016 Córdoba. Argentina.
Correo electrónico: ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivas Ruiz R, Guzmán Cabañas JM, Párraga Quiles MJ, Ruiz González MD, Huertas Muñoz MD, Álvarez Marcos R, et al. Utilidad del CRIB para predecir la muerte hospitalaria y la hemorragia intraventricular en los prematuros de muy bajo peso y extremado bajo peso al nacer. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:140-5.
2. Manzar S. Relationship between CRIB score and intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Trop Pediatr*. 1999;45:252-3.

3. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Price T, Turner P, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth-weight premature infants: A retrospective case control study. *Pediatrics*. 2003;111:e590-e595.
4. Richardson D, Phibbs C, Gray J, McCormick MC, Workman-Daniels K, Golmann DA. Birth weight and illness severity: Independent predictors of neonatal mortality. *Pediatrics*. 1993;91:969-75.
5. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weight less than 1,500 g. *J Pediatr*. 1978;92:529-34.
6. Red de Centros Asociados al CLAP. Base de datos del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (OPS/OMS). Montevideo. Uruguay.
7. Dorling J, Field D, Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:11-6.

Réplica

Sr. Editor:

Vemos con agrado que los resultados obtenidos en nuestro estudio sean de interés. Apreciamos también que *Anales de Pediatría* dé foro a estudios con resultados parcialmente negativos, donde se duda de uno de los índices pronósticos más usados por redes de colaboración internacional como SEN1500, Euro-NeoNet (ENN) y la Vermont-Oxford Network (VON).

Vemos algunas diferencias y coincidencias entre su estudio de Cuestas Montañés et al¹ y el nuestro. En él, encuentran una mayor sensibilidad, pero un menor valor predictivo. La principal diferencia recae en la manera de evaluar al índice CRIB. La mayor parte de nuestro análisis se realizó mediante el uso de curvas COR, mientras que Cuestas Montañés et al¹ además de usar esta curva, puntualizaron con el valor del CRIB de 10 puntos. Sin embargo, al igual que ellos, nosotros también consideramos que la utilidad del CRIB tanto para predecir la mortalidad, como para predecir la hemorragia intraventricular es baja. Con esta evidencia, validamos nuestras conclusiones, en las que sugerimos que es preferible utilizar el peso al nacer como factor predictivo, ya que es una medida común reproducible y de fácil acceso a todas las unidades de terapia intensiva neonatal. Consideramos, además, que es menos propensa a sesgos como la manipulación del ventilador para obtener el mínimo y máximo apropiado de FiO₂ para mantener una saturación entre el 88 y el 95%.

Sin embargo, el tratamiento apropiado y oportuno marca una diferencia en la sobrevida de los pacientes menores de 1.500 g, que pareciera no explicarse sólo por el peso al nacer, sino por un conjunto de variables, como las que componen el CRIB. Este índice parece no ser tan reproducible y, por lo tanto, disminuye su utilidad. En consecuencia, coincidimos en que el CRIB no es la mejor herramienta para el ajuste por gravedad de la enfermedad en los recién nacidos con peso menor a 1.500 g, para evaluar el desempeño. Proponemos que en estos pacientes se use el peso al nacer.

**R. Rivas Ruiz^a, J.M.^a Guzmán Cabañas^b,
M.^aJ. Párraga Quiles^b, M.^aD. Ruiz González^b,
M.^aD. Huertas Muñoz^b, R. Álvarez Marcos^b
y M. Zapatero Martínez^b**