

**XX CONGRESO ESPAÑOL
EXTRAORDINARIO DE
PEDIATRÍA**

**LIBRO DE PONENCIAS
TOMO I**

**MÁLAGA
10 - 13 DE JUNIO DE 1998**

PALACIO DE CONGRESOS DE TORREMOLINOS

Edita: Centro de Ediciones de la Diputación de Málaga
Editor: Antonio Martínez Valverde
Imprime: Imprenta Montes, S.L.
ISBN.:
D. L.: MA-571-98

SESIÓN PLENARIA

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Bases moleculares de los errores congénitos del metabolismo

C. Pérez-Cerdá, M. Ugarte

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son trastornos bioquímicos de origen genético, debidos a un defecto específico en la estructura o función de las proteínas. Individualmente los ECM son enfermedades de baja frecuencia, pero considerados como grupo, constituyen una importante causa de morbilidad infantil y se deben considerar en el diagnóstico diferencial de numerosas patologías en el período neonatal o la infancia. Los avances recientes en las técnicas de DNA recombinante han hecho posible el estudio de los ECM a nivel molecular, conociéndose qué tipo de mutación o mutaciones son las responsables del defecto. Esto es de gran importancia para el diagnóstico genético directo del individuo afectado y de portadores de la enfermedad. Además, el conocimiento del espectro mutacional de un ECM ofrece una herramienta valiosísima en la predicción del fenotipo clínico-bioquímico que va a permitir cada vez más, la aplicación de unas pautas terapéuticas más adecuadas a cada paciente. Nuestro grupo ha estudiado en los últimos años las bases moleculares de dos ECM, la fenilcetonuria y la acidemia propiónica. Se han identificado el 90% y 82% de los cromosomas mutantes de la población española estudiada, respectivamente. En el caso de la fenilcetonuria, las mutaciones se encuentran fuertemente asociadas a un determinado haplotipo constituido por los RFLP y VNTR, lo que ha permitido constatar que en Latinoamérica las mutaciones PKU encontradas tiene un origen europeo, principalmente mediterráneo. Por último, el conocimiento real de cada una de las mutaciones y la de los diferentes compuestos genéticos que hemos encontrado en ambas enfermedades servirá, sin duda, de orientación terapéutica a cada enfermo y para un mejor asesoramiento genético.

Palabras clave: DNA; metabolismo; molecular; PKU; Acidemia propiónica; polimorfismos; mutaciones.

Las enfermedades metabólicas hereditarias, o errores congénitos del metabolismo (ECM), según el concepto establecido por Garrod en 1908, son trastornos bioquímicos de origen genético, debidos a un defecto específico en la estructura o función de las proteínas. El origen de los ECM es siempre un cambio en la estructura del ácido desoxirribonucleico (DNA) que codifica la síntesis de una proteína. El concepto de un gen-un enzima, formulado por Beadle y Tatum en 1945, es un punto de partida hoy redefinido y ampliado, ya que pueden ser mutaciones en un gen que codifica una proteína enzimática las que produzcan una enfermedad metabólica, como en el caso de la fenilcetonuria por deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa; o mutaciones en varios genes en el caso de un enzima que contenga varias subunidades codificadas en diferentes genes, como la propionil-CoA carboxilasa, cuya deficiencia es causa de la acidemia propiónica. En otros casos, son proteínas estructurales las que se sintetizan de forma anómala, como el colágeno en las diversas variantes de osteogénesis imperfecta; o proteínas de membrana que actúan como transportadores o receptores, como ocurre en la cistinuria, o en la hipercolesterolemia familiar, respectivamente.

La naturaleza de las mutaciones o cambios en el código genético que causan enfermedad es variada. El concepto de mutación tradicional definido como un cambio estable y hereditario en el DNA, es generalmente cierto, sin embargo esta idea se ha enriquecido con el descubrimiento de mutaciones que expanden la repetición de tripletes. Estas mutaciones *dinámicas* son la causa del retraso mental ligado a la fragilidad del cromosoma X y de varias enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Huntington. Las mutaciones estables *pueden* ser alteraciones grandes en la estructura de un cromosoma que incluso pueden implicar al genoma entero como en las triploidías. Otras son de pequeño tamaño, inserciones, deleciones y sustituciones que afectan a pocas o incluso una sola base nucleotídica (mutaciones puntuales). También hay deleciones grandes de un gen, como en la hiperamonemia por deficiencia del enzima ornitina transcarbamilasa, en donde el 8% de los individuos afectados sufren la deleción de uno o más exones del gen, dando lugar a una proteína no funcional y un severo fenotipo clínico.

Los ECM pertenecen a la categoría de enfermedades genéticas denominada trastornos mendelianos, que se ajustan a tres patrones de herencia sencillos: autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X. Por

SESIÓN PLENARIA

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Bases moleculares de los errores congénitos del metabolismo

C. Pérez-Cerdá, M. Ugarte

Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) son trastornos bioquímicos de origen genético, debidos a un defecto específico en la estructura o función de las proteínas. Individualmente los ECM son enfermedades de baja frecuencia, pero considerados como grupo, constituyen una importante causa de morbilidad infantil y se deben considerar en el diagnóstico diferencial de numerosas patologías en el período neonatal o la infancia. Los avances recientes en las técnicas de DNA recombinante han hecho posible el estudio de los ECM a nivel molecular, conociéndose qué tipo de mutación o mutaciones son las responsables del defecto. Esto es de gran importancia para el diagnóstico genético directo del individuo afectado y de portadores de la enfermedad. Además, el conocimiento del espectro mutacional de un ECM ofrece una herramienta valiosísima en la predicción del fenotipo clínico-bioquímico que va a permitir cada vez más, la aplicación de unas pautas terapéuticas más adecuadas a cada paciente. Nuestro grupo ha estudiado en los últimos años las bases moleculares de dos ECM, la fenilcetonuria y la acidemia propiónica. Se han identificado el 90% y 82% de los cromosomas mutantes de la población española estudiada, respectivamente. En el caso de la fenilcetonuria, las mutaciones se encuentran fuertemente asociadas a un determinado haplotipo constituido por los RFLP y VNTR, lo que ha permitido constatar que en Latinoamérica las mutaciones PKU encontradas tiene un origen europeo, principalmente mediterráneo. Por último, el conocimiento real de cada una de las mutaciones y la de los diferentes compuestos genéticos que hemos encontrado en ambas enfermedades servirá, sin duda, de orientación terapéutica a cada enfermo y para un mejor asesoramiento genético.

Palabras clave: DNA; metabolismo; molecular; PKU; Acidemia propiónica; polimorfismos; mutaciones.

Las enfermedades metabólicas hereditarias, o errores congénitos del metabolismo (ECM), según el concepto establecido por Garrod en 1908, son trastornos bioquímicos de origen genético, debidos a un defecto específico en la estructura o función de las proteínas. El origen de los ECM es siempre un cambio en la estructura del ácido desoxirribonucleico (DNA) que codifica la síntesis de una proteína. El concepto de un gen-un enzima, formulado por Beadle y Tatum en 1945, es un punto de partida hoy redefinido y ampliado, ya que pueden ser mutaciones en un gen que codifica una proteína enzimática las que produzcan una enfermedad metabólica, como en el caso de la fenilcetonuria por deficiencia de la fenilalanina hidroxilasa; o mutaciones en varios genes en el caso de un enzima que contenga varias subunidades codificadas en diferentes genes, como la propionil-CoA carboxilasa, cuya deficiencia es causa de la acidemia propiónica. En otros casos, son proteínas estructurales las que se sintetizan de forma anómala, como el colágeno en las diversas variantes de osteogénesis imperfecta; o proteínas de membrana que actúan como transportadores o receptores, como ocurre en la cistinuria, o en la hipercolesterolemia familiar, respectivamente.

La naturaleza de las mutaciones o cambios en el código genético que causan enfermedad es variada. El concepto de mutación tradicional definido como un cambio estable y hereditario en el DNA, es generalmente cierto, sin embargo esta idea se ha enriquecido con el descubrimiento de mutaciones que expanden la repetición de tripletes. Estas mutaciones *dinámicas* son la causa del retraso mental ligado a la fragilidad del cromosoma X y de varias enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Huntington. Las mutaciones estables *pueden* ser alteraciones grandes en la estructura de un cromosoma que incluso pueden implicar al genoma entero como en las triploidías. Otras son de pequeño tamaño, inserciones, deleciones y sustituciones que afectan a pocas o incluso una sola base nucleotídica (mutaciones puntuales). También hay deleciones grandes de un gen, como en la hiperamonemia por deficiencia del enzima ornitina transcarbamilasa, en donde el 8% de los individuos afectados sufren la deleción de uno o más exones del gen, dando lugar a una proteína no funcional y un severo fenotipo clínico.

Los ECM pertenecen a la categoría de enfermedades genéticas denominada trastornos mendelianos, que se ajustan a tres patrones de herencia sencillos: autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X. Por

otra parte, los trastornos de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) constituyen un grupo complejo de ECM causados por mutaciones en el DNA nuclear o mitocondrial que afectan a alguno de los cinco complejos enzimáticos intramitocondriales de la cadena respiratoria (complejo I al V). Hasta el momento, gran parte de las mutaciones que producen un defecto de OXPHOS se han localizado en el DNA mitocondrial y por tanto se ajustan a un patrón de herencia exclusivamente materna.

Individualmente los ECM son enfermedades de baja frecuencia, pero considerados como un grupo, constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad infantil, y se deben considerar en el diagnóstico diferencial de numerosas patologías en el periodo neonatal o en la infancia. Existen más de 300 ECM y este número está en constante aumento a medida que se encuentran disponibles técnicas más poderosas para la identificación de nuevos fenotipos bioquímicos. Sin embargo, la incidencia de los ECM puede estar infraestimada debido a que en algunos casos la enfermedad queda sin diagnosticar. La tabla I contiene la incidencia de algunos de los ECM más comunes y su patrón de herencia.

Existen varios niveles de estudio en el diagnóstico de los ECM. Basándose en la historia clínica del paciente, se hace una búsqueda de los posibles metabolitos que se acumulan en fluidos biológicos como consecuencia del bloqueo enzimático. De acuerdo con estos resultados, se realizan las determinaciones enzimáticas en linfocitos, fibroblastos de piel cultivados y otros tejidos como hígado, riñón o músculo, que en la mayoría de los casos confirman el diagnóstico. Los avances recientes en las técnicas de DNA recombinante han hecho posible el estudio de estas enfermedades a nivel molecular. El desarrollo de la técnica de amplificación del DNA con taq-polimerasa mediante la reacción de polimerización en cadena (PCR), permite amplificar un gen o parte de él más de un millón de veces, lo que ha facilitado enormemente el diagnóstico genético directo de estas enfermedades. En la tabla II se resumen algunos ejemplos de las posibilidades actuales del diagnóstico molecular bien por detección directa de mutaciones o bien mediante análisis de polimorfismos frente a los métodos bioquímicos convencionales utilizados con anterioridad. La identificación de las mutaciones en el DNA mediante las diferentes técnicas de análisis molecular ha sido de crucial importancia no sólo para el diagnóstico preciso del enfermo y el reconocimiento de los portadores de la enfermedad en la familia del individuo afectado, sino también para el consejo genético y diagnóstico prenatal. Así mismo, el reconocimiento del conjunto de mutaciones que afectan a una determinada población permite realizar el diagnóstico molecular directo de portadores en la población general con fines preventivos, medida que ya se está aplicando en fibrosis quística (1). También puede aplicarse a los programas de screening neonatal, como ya se ha hecho en la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (2), un defecto en la β -oxidación de los ácidos grasos en el que se estima que el 90% de los individuos afectados portan la mutación A985G (3). Por último, es importante resaltar que el conocimiento de las bases moleculares y del espectro mutacional de un ECM ofrece una herramienta valiosísima en la predicción del fenotipo clínico-bioquímico que va a permitir cada vez más, la aplicación de unas pautas terapéuticas más adecuadas, mejorando así la calidad de vida del paciente.

Nuestro grupo, que lleva más de 25 años implicado en el diagnóstico bioquímico e investigación de la patogénesis de los ECM, ha estudiado en los últimos años las bases moleculares de dos de estas enfermedades, la fenilcetonuria y la acidemia propiónica, a las que nos referiremos a continuación

Fenilcetonuria

La fenilcetonuria (PKU; OMIM, <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>) es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH) hepática, que cataliza la hidroxilación de fenilalanina a tirosina, utilizando tetrahidrobiopterina como cofactor. Como consecuencia del bloqueo enzimático, los individuos afectados acumulan fenilalanina y metabolitos secundarios en fluidos fisiológicos lo que causa el desarrollo progresivo de un severo retraso mental, que se puede evitar si el paciente es tratado con una dieta restringida en fenilalanina desde los primeros días de vida (4). Este hecho ha llevado a la implantación de los programas de detección precoz de PKU que se realiza a todos los recién nacidos.

En el año 1985, el gen de la PAH fué clonado y mapeado en el cromosoma 12 (5). Hasta el momento, han sido detectadas más de 300 mutaciones (PAH Mutation Analysis Consortium Database; <http://www.mcgill.ca/pahdb>), fuertemente asociadas a determinadas poblaciones y grupos étnicos (6). Por otra parte, el estudio de polimorfismos en el gen, ha permitido describir 71 haplotipos diferentes definidos por 7 polimorfismos dialélicos que originan variacio-

nes en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP, *Restriction Fragment Length Polymorphisms*), un minisatélite (VNTR, *Variable Number Tandem Repeat*) constituido por un número variable de repeticiones en tandem de una secuencia de 30 pb en la región 5' del gen y un microsatélite (STR, *Short Tandem Repeat*) constituido por repeticiones en tandem del tetranucleótido TCTA en el intrón 3 del gen. En nuestro laboratorio hemos estudiado 230 pacientes con PKU remitidos para estudio genético desde 8 Centros de Detección y/o Seguimiento españoles. La distribución de haplotipos mutantes encontrada muestra una gran dispersión, siendo los más frecuentes el 1 (38%), el 4 (8%), el 6 (18%) y el 9 (10%) (7). Por otra parte se han identificado más de 50 mutaciones que afectan al 90% de los alelos PKU (Fig 1). Las mutaciones más frecuentes encontradas son la IVS10nt-11, I65T y V388M, que representan el 15%, 8,5% y 6% respectivamente de los cromosomas PKU (8). Estas mutaciones se han encontrado exclusivamente asociadas a los haplotipos 6.7, 9.8 y 1.7, respectivamente, excepto la IVS10nt-11 que en la población gitana está asociada al haplotipo 34.7 (9). Las restantes se distribuyen en un porcentaje inferior al 4% y muchas de ellas ya habían sido descritas en otras poblaciones, especialmente mediterráneas. Sin embargo, no existen en los pacientes españoles las mutaciones R408W e IVS12nt1, mayoritarias en el norte y centro de Europa. El estudio de mutaciones y su asociación con RFLP, VNTR y STR es de gran utilidad para investigar la genética de poblaciones; en el caso de la PKU, las mutaciones se encuentran fuertemente asociadas a un determinado haplotipo, debido a un único origen de éstas, que deben su distribución actual a expansiones y efectos migratorios de las diferentes poblaciones. Por esta razón y con el fin de conocer la etiología de la PKU en Latinoamérica, se procedió a la búsqueda de las mutaciones detectadas en la población española en pacientes PKU de distintos países latinoamericanos (México, Argentina, Brasil, Chile y Venezuela), llegándose a caracterizar el 40% de los cromosomas PKU. Las mutaciones prevalentes encontradas (IVS10nt-11, I65T y V388M) tienen un origen mediterráneo (10 y 11), excepto la mutación V388M, que en Chile se encuentra asociada con dos haplotipos, el 1.7 de origen español, y el 4.3. Este hecho se puede explicar bien porque la mutación haya ocurrido dos veces (recurrencia) en la población chilena o bien porque su origen sea asiático, dónde existe asociación entre V388M y haplotipo 4. Esta hipótesis se basa en la teoría del origen asiático de las poblaciones indígenas de América, por la migración de tribus de mongoles a través del Estrecho de Bering (12).

Uno de los objetivos del estudio de mutaciones causantes de PKU es el de poder conocer la correlación entre los distintos fenotipos y genotipos, de gran importancia en poblaciones de gran heterogeneidad molecular como la nuestra. Bioquímicamente, esta heterogeneidad genética se traduce en un gradiente continuo de niveles de fenilalanina al diagnóstico y tolerancia de fenilalanina. En base a estos parámetros, se han establecido 4 fenotipos diferentes (PKU clásica, moderada, suave e hiperfenilalaninemia benigna). El estudio de las mutaciones presentes en estos fenotipos bioquímicos, el análisis de expresión *in vitro* de algunas mutaciones y la asunción de que hay mutaciones que afectan a regiones de la PAH funcionalmente importantes, y por tanto tienen actividad residual nula, ha permitido establecer una buena correlación fenotipo-genotipo (13). De este modo, se han clasificado 17 mutaciones como severas, como es el caso de una de las más frecuentes, la mutación IVS10nt-11 que en homocigosis confiere un fenotipo severo de la enfermedad. Otro grupo de 10 mutaciones se relacionan con una significativa actividad PAH residual y con un fenotipo suave, entre las que se incluyen la I65T y la V388M. Además, se han caracterizado mutaciones causantes de hiperfenilalaninemia benigna, como la A403V, muy frecuente en nuestra población (14). Con el desarrollo de este trabajo se ha establecido un sistema de búsqueda sistemática de mutaciones en este gen, mediante la técnica de DGGE (Electroforesis en Gel en Gradiente Desnaturalizante), que garantiza el conocimiento del genotipo de los casos de PKU diagnosticados cada año en el programa de detección precoz de metabolopatías. El conocimiento del genotipo aporta al clínico una información esencial en la predicción de la evolución fenotípica de cada recién nacido PKU, y por tanto servirá para la aplicación de la dieta óptima individualizada para cada paciente.

Acidemia Propiónica

La acidemia propiónica (AP; OMIM, <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>) es un error congénito del metabolismo que se hereda de forma autosómica recesiva, causada por la deficiencia del enzima propionil-CoA carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial dependiente de biotina implicada en el catabolismo de los aminoácidos isoleucina, valina, metionina y treonina, en la oxidación de los ácidos orgánicos de cadena impar y de la cadena lateral del colesterol (15). La PCC en su forma nativa, es una proteína heteromérica constituida por dos tipos de subunidades diferentes, cadenas a (74 kDa) que contiene el sitio de unión de la biotina y cadenas b (55 kDa). Las subunidades a y

b están codificadas por los genes PCCA y PCCB que mapean en los cromosomas 13 y 3, respectivamente. La enfermedad es clínicamente muy heterogénea. La forma severa (neonatal) de la enfermedad se presenta en los primeros días de vida con cetoacidosis metabólica, hiperamonemia, hipocarnitinemia, hiperglicinemia-uria, intolerancia a la alimentación y encefalopatía tóxica. Otros pacientes presentan una sintomatología más suave y de presentación más tardía (infantil), precipitada por una infección o una excesiva ingesta de proteínas. La identificación de la enfermedad es sólo posible mediante la cuantificación en fluidos fisiológicos de los ácidos propiónico, 3-hidroxi-propiónico, metilcátrico y propionilglicina, entre otros. Todos los individuos afectados presentan una severa disminución de la actividad PCC (<5%) en linfocitos y/o fibroblastos de piel cultivados, no existiendo relación entre este grado de deficiencia enzimática y la sintomatología clínica del paciente. La gran heterogeneidad clínica asociada a esta enfermedad, llevó al grupo de Gravel a realizar estudios de complementación celular para determinar si el defecto era también genéticamente heterogéneo (16). Estos estudios revelaron la existencia de dos grandes grupos de complementación, pccA y pccBC, este último subdividido a su vez en dos subgrupos pccB y pccC, resultado de una complementación interalélica. En 1987, Lamhonwah y Gravel utilizando como sondas las secuencias parciales correspondientes a los cDNAs codificantes para las cadenas a y b encontraron que las líneas celulares pccA carecen de a mRNA y las pccBC presentaban a mRNA normal y b mRNA normal o disminuido en cantidad y tamaño (17). Estas observaciones, junto con las derivadas de estudios de inmunoprecipitación, establecieron claramente una relación entre el grupo pccA y mutaciones en el gen PCCA y el grupo pccBC y mutaciones en el gen PCCB. Sin embargo, esta clasificación genética de mutantes sigue sin correlacionarse con el patrón de heterogeneidad clínica que presenta la enfermedad.

En nuestro laboratorio hemos estudiado 45 pacientes con AP procedentes de diferentes áreas de España y de Latinoamérica (Chile, Brasil y Ecuador). Previo al análisis molecular es necesario conocer que gen está afectado en cada uno de los pacientes. Para ello se realizan los siguientes estudios: 1) determinación de la actividad PCC en los padres (heterocigotos obligados), cuyo valor es intermedio en el caso de familias deficientes en el gen PCCA y es normal y por tanto indistinguible del valor control, en el caso de familias deficientes en el gen PCCB; 2) estudios de complementación genética, analizando la restauración de la vía metabólica del propionato mediante la incorporación de [1-¹⁴C]-propionato en los heterocigotos resultados de la fusión de las líneas de fibroblastos de piel de los pacientes con líneas celulares de los grupos de complementación pccA y pccBC y 3) comprobación de la ausencia de subunidad a mediante marcaje con ³H-biotina en fibroblastos de los pacientes con deficiencia en la subunidad a y su presencia en los pacientes con deficiencia en la subunidad b. De esta manera, de los 45 pacientes con AP se han clasificado 13 dentro del grupo de complementación genética pccA, es decir con mutaciones en el gen PCCA y los restantes 32 pertenecientes al grupo pccBC, con mutaciones en el gen PCCB.

El estudio molecular en ambos genes se ha realizado mediante la secuenciación directa de los productos de PCR a partir de DNA genómico y/o de cDNA obtenido por transcripción reversa de mRNA de fibroblastos/linfocitos de los pacientes. Hasta el momento, se han identificado 8 mutaciones diferentes y un polimorfismo (I1450V) en el gen PCCA, caracterizándose 12 alelos mutantes (Figura 2). Seis mutaciones son nuevas, correspondientes a tres mutaciones puntuales (I139T, M348K, A113T) y tres defectos en el procesamiento del RNA que afectan a los sitios consenso aceptor y donador de 'splicing' de un exón de 54 pb (1771IVS-2del9, 1824IVS+3del14 y 1824IVS+3insCT) (18). Las dos mutaciones restantes (R288X y R52W) han sido descritas con anterioridad en la población caucásica y oriental respectivamente, ambas presentes sobre un dinucleótido CpG. Las mutaciones I139T y A113T se encuentran cerca del dominio de ATP; las mutaciones R288X y M348K están localizadas en el dominio altamente conservado de carboxilación de la biotina y el exón deleciónado de 54pb está próximo al dominio de biotilización de la subunidad a de la PCC.

Para la caracterización molecular del gen PCCB, hemos estudiado la organización genómica de la región codificante de dicho gen y definido las uniones intrón-exón mediante secuenciación directa de los fragmentos amplificados con PCRs extralargas, lo que ha permitido el diseño de oligonucleótidos intrónicos facilitando el análisis genético de los pacientes en DNA genómico (19). A partir de estos estudios hemos podido establecer que el gen PCCB está constituido por 15 exones, de tamaño entre 57 y 183 pb. Todas las uniones cumplen la regla gt/ag. Se han caracterizado 56 cromosomas mutantes identificándose 16 mutaciones diferentes, trece de ellas no descritas previamente en otras poblaciones (Figura 3). El estudio de frecuencias conforma un espectro mutacional en el que se incluyen cuatro

mutaciones prevalentes, ins/del (20), c1170insT (21), E168K y A497V, que dan cuenta del 72% de los alelos mutantes. La mutación ins/del ya había sido descrita como frecuente en la población caucásica (22). El resto son privadas e incluyen 9 mutaciones puntuales, una inserción y dos defectos en el procesamiento del RNA (IVS1+3G->C, y IVS10-11del6) (23, 24). El análisis de Western blot realizado para estudiar el efecto de la mutación sobre el tamaño y cantidad de subunidad b-PCC, muestra la ausencia de dicha subunidad en los pacientes homocigotos para ins/del y c1170insT y para los combinados genéticos de ins/del y 1298-1299insA, ins/del y R512C y ins/del y G131R.

El espectro mutacional encontrado en los pacientes latinoamericanos es similar al de los españoles, lo que sugiere que las mutaciones causantes de AP fueron probablemente introducidas en el Nuevo Mundo a través de las migraciones de los colonos del sur de Europa, como se ha descrito para fenilcetonuria. El análisis de expresión de cada una de estas mutaciones causantes de AP al tiempo que revelará las consecuencias funcionales sobre la proteína mutante y su relación con la expresión fenotípica de la enfermedad, nos permitirá una mejor comprensión de la heterogeneidad clínica de la misma. Por otra parte, el conocimiento del espectro mutacional va a facilitar el diagnóstico genético directo pre y postnatal de pacientes con AP que es, en nuestra experiencia, la acidemia orgánica más frecuente en nuestro país.

Referencias

1. Arzimanoglou I, Tuchman A, Li Z, Gilbert F, Denning C, Valverde K, Zar H, Quittell L; Cystic fibrosis carrier screening in hispanics; *Am J Hum Genet*; 1995, 56: 544-547.
2. Vianey-Saban C, Dorche C, Divry P, Lahet C, Mathieu M; Screening of the A985 to G mutation of the medium chain acyl CoA dehydrogenase gene in Rhône-Alpes Area: a pilot study. In: Farriaux JP, Dhont J-L (eds) *New Horizons in neonatal screening*; Elsevier Science B.V. Amsterdam; 1994, pp257-259
3. Tanaka K, Gregersen N, Ribes A, Kim J, Kolvraa S, Winter V, Eiberg H, Martínez G, Deufel T, Leifert B, Santer R, François B, Pronicka E, Lászlo A, Kmoch S, Kremensky I, Kalaydjicva L, Ozalp I, Ito M; A survey of the newborn population in Belgium, Germany, Poland, Czech Republic, Hungary, Bulgaria, Spain, Turkey and Japan for the G985 variant allele with haplotype analysis at the medium chain acyl-CoA dehydrogenase gene locus: Clinical and evolutionary consideration; *Ped Res*; 1997, 41:201-209.
4. Scriver CR, Kaufman S, Eisensmith RC, Woo SCL; The hyperphenylalaninemias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds); *The metabolic basis of inherited disease*. 7th edition. Mc Graw-Hill Inc; 1995, pp 1015-1075.
5. Kwok SCM, Ledley FD, DiLella AG, Robson KJH, Woo SLC; Nucleotide sequence of a full length complementary DNA clone and amino acid sequence of human phenylalanine hydroxylase; *Biochemistry*; 1985, 24:556-561
6. Eisensmith R, Woo SLC; Population genetics in phenylketonuria; *Acta Paediatr Scand*; 1994, 407:19-26
7. Desviat LR, Pérez B, Ugarte, M; Phenylketonuria in Spain: RFLP haplotypes and linked mutations; *Hum Genet*; 1993, 92:254-258.
8. Pérez B, Desviat LR, Ugarte, M; Analysis of the phenylalanine hydroxylase gene in spanish population: Mutation profile and association with intragenic polymorphic markers; *Am J Hum Genet*; 1997, 60:95-102
9. Desviat LR, Pérez B, Ugarte M (1997); Phenylketonuria in spanish gypsies: prevalence of the IVS10nt546 mutation on haplotype 34; *Hum Mut*; 1997, 9:66-68
10. Pérez B, Desviat LR, Die M, Cornejo V, Chamoles NA, Nicolini H, Ugarte M; Presence of the mediterranean PKU mutation IVS10 in Latin America; *Hum Molec Genet*; 1993, 2: 1289-1290
11. Pérez B, Desviat LR, De Lucca M, Schmidt B, Loghin-Grosso N, Giugliani R, Pires RF, Ugarte M; Mutation analysis of phenylketonuria in south Brasil; *Hum Mutat*; 1996, 8: 262-264
12. Desviat LR, Pérez B, De Lucca M, Cornejo V, Schmidt B, Ugarte M; Evidence in Latin America of recurrence of V388M, a phenylketonuria mutation with high in vitro residual activity; *Am J Hum Genet*; 1995, 57:337-342

13. Desviat LR, Pérez B, García MJ, Martínez-Pardo M, Baldellou A, Arena J, Sanjurjo P, Campistol J, Couce ML, Fernández A, Cardesa J, Ugarte M; Relationship between mutation genotype and biochemical phenotype in a heterogeneous spanish phenylketonuria population; *Eur J Hum Genet*; 1997, 5:196-202
14. Desviat LR, Pérez B, Ugarte M; Molecular basis of non-PKU hyperphenylalaninemia in Spain: Prevalence of A403V, a mutation with high residual activity; *J. Inher Metab Dis*; 1996, 19:227-230
15. Fenton WA, Rosenberg LE; Disorders of propionate and methylmalonic metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The metabolic basis of inherited disease*. 7th edition. Mc Graw-Hill Inc; 1995, pp 1423-1449
16. Gravel RA, Lam KF, Scully KJ, Hsia YE; Genetic complementation of propionylCoA carboxylase deficiency in cultured human fibroblasts; *Am J Hum Genet*; 1977, 29:378-388
17. Lamhonwah AM, Gravel RA; Propionicacidemia: Absence of alpha chain mRNA in fibroblasts from patients of the pccA complementation group; *Am J Hum Genet*; 1987, 41:1124-1131
18. Richard E, Desviat LR, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Ugarte M; Three novel splice mutations in the PCCA gene causing identical exon skipping in propionic acidemia patients; *Hum Genet*; 1997, 101:93-96
19. Rodríguez-Pombo P, Hoenicka J, Muro S, Pérez B, Pérez-Cerdá C, Richard E, Desviat LR, Ugarte M; Human PCCB gene: Exon-Intron definition and mutational spectrum in Spanish and Latin American propionic acidemia patients; *Am. J. Hum. Genet*; 1998 (en revisión)
20. Pérez-Cerdá C, Rodríguez-Pombo P, Ugarte M; Identification of the insertion/deletion mutation in Spanish b-propionyl CoA carboxylase deficient patients; *J Inher Metab Dis*; 1994, 17:661-663
21. Hoenicka J, Rodríguez-Pombo P, Pérez-Cerdá C, Muro S, Richard E, Ugarte M; A new frequent mutation in the PCCB gene in Spanish propionic acidemia patients; *Hum Mut*; 1998, 1:S234-S236
22. Tahara T, Kraus JP, Rosenberg LE; An unusual insertion/deletion in the gene encoding the b-subunit of propionyl CoA carboxylase is a frequent mutation in Caucasian propionic acidemia; *Proc Natl Acad Sci USA*; 1990, 87: 1372-1376
23. Pérez-Cerdá C, Merinero B, Martí M, Cabrera JC,, Peña L, García MJ, Gangoiti J, Sanz P, Rodríguez-Pombo P, Hoenicka J, Richard E, Muro S, Ugarte M; An unusual late-onset case of propionic acidemia: Biochemical investigations, neuroradiological findings and mutational analysis; *Eur J Pediatr*; 1998, 157:50-52
24. Hoenicka J, Rodríguez-Pombo P, Muro S, Pérez-Cerdá C, Ugarte M; A novel splice site mutation in the b-propionyl CoA carboxylase gene associated with a short direct repeat; *Hum Genet*; 1998 (en revisión).

Tabla I.- Frecuencia de algunos ECM y tipo de herencia

Enfermedad	Frecuencia estimada
<i>Autosómica dominante</i>	
Hipercolesterolemia familiar	1:500
Huntington	1:5.000
Síndrome de Marfan	1:20.000
<i>Autosómica recesiva</i>	
Fibrosis quística	1:2.500 (población caucasiana)
Enfermedad de Tay-Sachs	1:3.000 (Judíos Ashkenazi)
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	1:10.000 (población caucasiana) 1:50.000 (población española)
Fenilcetonuria	1:12.000
Enfermedad de Canavan	1:14.000 (Judíos Ashkenazi)
Mucopolisacaridosis (todos los tipos)	1:25.000
Jarabe de Arce	1:40.000 (población española) 1:226.000 (población general)
Acidemia Metilmalónica	1:48.000
Glucogenosis (todos los tipos)	1:50.000
Galactosemia	1:62.000
Deficiencia de Biotinidasa	1:110.000
<i>Ligados al X</i>	
Distrofia muscular de Duchenne	1:3.000
Adrenoleucodistrofia	1:20.000
Síndrome de Lesch-Nyhan	1:380.000 (población canadiense)
Enfermedad de Hunter	1:111.000

Tabla II.- Análisis molecular y ensayos bioquímicos convencionales utilizados en el diagnóstico de ECM

Enfermedad	Mutaciones/polimorfismos	Ensayo bioquímico
Hipercolesterolemia familiar	si/si	Unión LDL a receptores
Fibrosis quística	si/si	Cloruros en sudor
Enf. de Tay-Sachs	si/si	Hexosaminidasa A
Def. de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	si/si	Octanoilcarnitina
Fenilcetonuria	si/si	Fenilalanina
Enf. Canavan	si/no	N-Acetilaspártato
Enf de Gaucher	si/si	Glucocerebrosidasa
Jarabe de Arce	si/no	Aminoácidos ramificados
Galactosemia	si/no	Galactosa 1-P-uridil transferasa
Def. de Biotinidasa	si/no	Biotinidasa
Cistinosis	no/no	Cistina intracelular
Distrofia muscular de Duchenne	si/si	Creatina kinasa; distrofina
Adrenoleucodistrofia	si/no	Ác. Grasos de cadena muy larga
Enf. de Hunter	si/no	Mucopolisacáridos
Enf. de Lesch-Nyhan	si/no	Hipoxantina guanina fosforibosil transferasa
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	si/no	Ácido Orótico, Ornitina transcarbamilasa
Enf. de Menkes	si/no	Cobre

Figura 1

POLIMORFISMOS

MUTACIONES

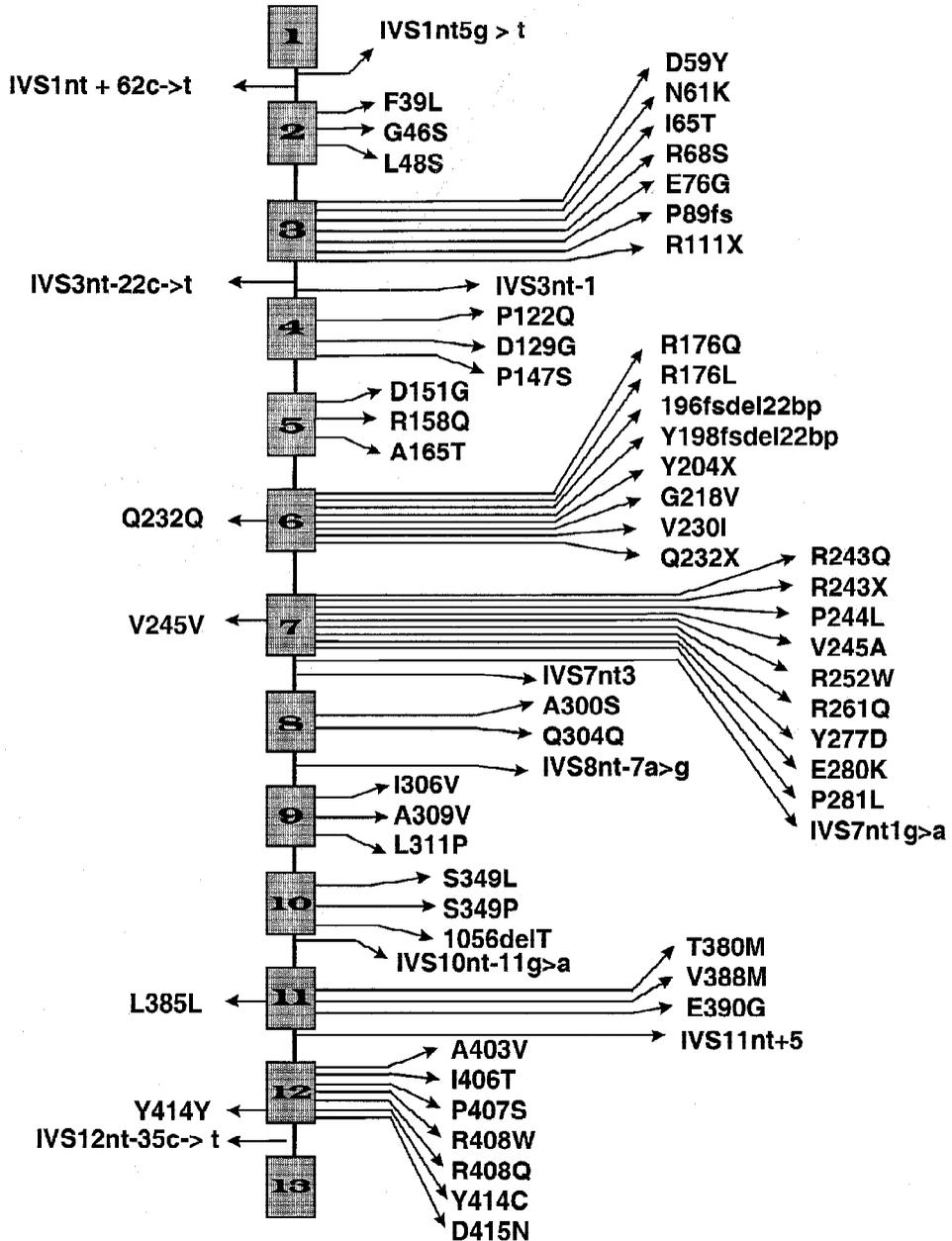


Figura 2

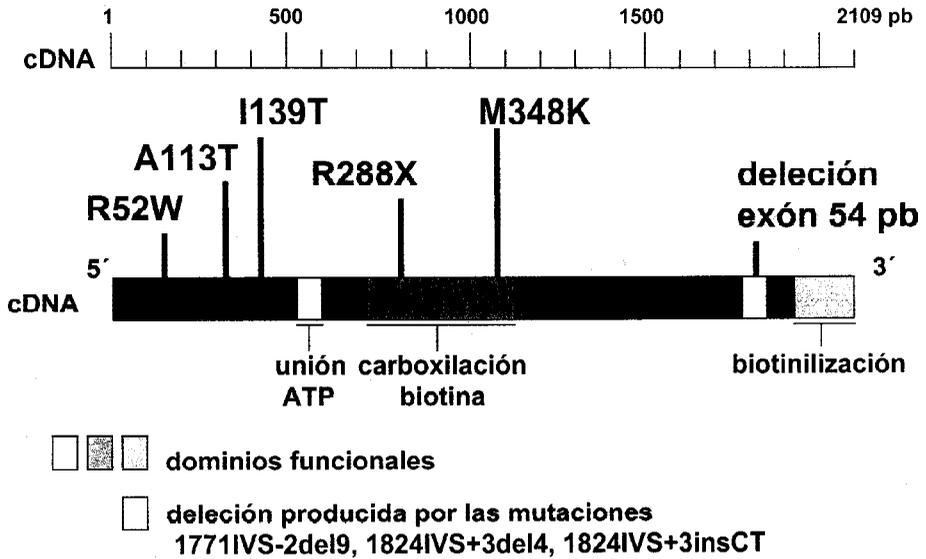
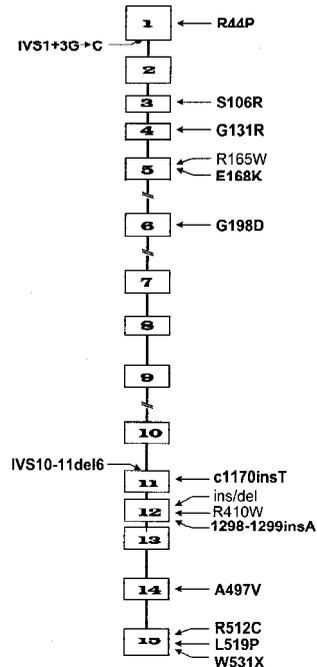


Figura 3



ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Aspectos Neurológicos

Antonio Martínez Bermejo

Servicio de Neuropediatría. Hospital La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) pueden manifestarse a cualquier edad y de forma muy diferente. Aunque fundamentalmente se reconocen en el período neonatal, en especial aquellos trastornos del metabolismo de los aminoácidos y del metabolismo intermediario, no es infrecuente que debuten en periodos muy posteriores. Así los ECM de los neuropípidos y las citopatías mitocondriales pueden ser sospechados a cualquier edad incluida la adolescencia.

Una elevada proporción de ECM se expresan con signos y síntomas de imbricación del Sistema Nervioso Central y Periférico, dada la vulnerabilidad del metabolismo neuronal a cualquier modificación del medio interno y su elevado consumo energético. En ocasiones, la afectación del Sistema Nervioso puede ser aislada o puede tener lugar únicamente en la fase inicial de la enfermedad. En otras ocasiones, estos signos se asocian a otras manifestaciones clínicas extraneurológicas.

Un retraso madurativo estático o una regresión neurológica progresiva son datos que obligan a descartar un ECM. Crisis convulsivas repetidas, especialmente de tipo mioclónico y epilepsia parcial continua, así como una alteración aguda o intermitente de la conciencia también hacen necesario un estudio metabólico. Signos cerebelosos de inicio agudo o intermitente así como síntomas extrapiramidales adquiridos o incluso congénitos, así como defectos progresivos en la visión, deben alertar sobre la posibilidad de una etiología neurometabólica. La aplicación de modernas técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen corroborarán la sospecha clínica inicial.

Finalmente es importante destacar la necesidad de una estrecha colaboración con el bioquímico y especialista en nutrición en orden a la adecuada identificación y seguimiento del trastorno.

PALABRAS CLAVE

Errores congénitos del metabolismo / niños / infancia / coma / involución psicomotriz convulsiones / ataxia / distonía / coreoatetosis / agudeza visual

INTRODUCCIÓN

Una de las principales características de los errores congénitos del metabolismo (ECM) es la posibilidad de manifestarse clínicamente en cualquier edad y con muy diferente sintomatología, dependiendo del tipo de defecto metabólico concreto (1). El paciente afecto de una enfermedad metabólica hereditaria puede ser observado por el neonatólogo o por el pediatra según la edad de inicio. En ocasiones puede ser remitido al hepatólogo o al psiquiatra para su valoración y finalmente una proporción importante de casos se expresan con signos y síntomas de afectación del sistema nervioso que requerirán la intervención del neurólogo. A este tipo de procesos, en los que estos síntomas son los más prominentes, son a los que nos vamos a referir en ésta exposición, la cual no tratará de ser exhaustiva dado el limitado espacio de este trabajo y el gran número de procesos neurometabólicos involucrados. Trataremos de exponer las entidades más comúnmente observadas en la clínica neurológica, según el modo principal de expresarse y la edad de presentación.

El sistema nervioso (S.N.), tanto central como periférico, como gran consumidor de energía, es muy sensible a las alteraciones del metabolismo. Cualquier alteración del medio interno inducirá alteraciones en el S.N. Por otra parte, la mayoría de las manifestaciones clínicas que se observan no van a ser específicas de un origen metabólico sino que se presentan habitualmente en otras etiologías. También sabemos que un mismo ECM puede manifestarse en edades diferentes y por tanto, debido al diferente estado de maduración neurológica, con un modo distinto de expre-

sión. Por todo ello, el pediatra y neuropediatra deberá sospechar clínicamente el posible origen metabólico de los síntomas y signos que presenta el paciente, para que un definitivo estudio por parte del bioquímico conduzca al diagnóstico y consecuente tratamiento.

Otro aspecto importante será el diagnóstico prenatal, el despistaje de portadores y el diagnóstico precoz de estos procesos, antes de que se inicien los primeros síntomas y antes de que el sistema nervioso sufra una agresión irreversible.

El nivel de afectación del S.N. puede situarse en diferentes niveles: celular (neuronal, glial, células de Schwann), axonal, bandas de mielina, sinápsis y neurotransmisores. También puede alterarse únicamente o principalmente el Sistema Nervioso Central (SNC) o el Periférico (SNP) o solo una parte o sistema de los mismos. La afectación del S.N. en los ECM puede estar asociada a la alteración en otros órganos (hígado, piel, ojos) por lo que se deberá valorar todo ello. También habrá que tener en cuenta la presencia de signos neurológicos de carácter intermitente, ya sea de forma espontánea o inducidos por fiebre, ayuno o ingesta proteica y diferenciarlos de otros procesos nosológicos no metabólicos que tienen este peculiar modo de manifestarse. Seguidamente revisaremos los ECM que tienen su más peculiar expresión en forma de afectación neurológica.

ALTERACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

La alteración del nivel de alerta, el estupor y el coma son síntomas muy habituales, tanto en el inicio como en la evolución de muchos ECM, tanto en neonatos como en niños mayores (2). Habitualmente el coma puede ser de inicio agudo aunque también puede estar precedido de una fase de irritabilidad y/o somnolencia previa a la fase estuporosa en que el paciente solo atiende a estímulos nociceptivos. En el neonato a término o pretérmino, la valoración del estado de conciencia es algo más difícil dado que los primeros días ésta se expresan por la posición de las extremidades y por la respuesta a la estimulación auditiva, visual y táctil. Las causas más frecuentes de alteración del nivel de conciencia se expresan en la TABLA I.

Junto con la alteración del nivel de conciencia es habitual la presencia de otros signos como taquipnea y/o apnea, vómitos y/o rechazo del alimento, deshidratación, alteraciones del tono muscular y convulsiones (3, 4). En el recién nacido también se asocia hipotonía muscular, arreflexia o anomalías en los reflejos arcaicos (Moro, tónico del cuello). En niños mayores también se puede observar ataxia posterior al episodio. Es evidente que esta sintomatología también podemos observarla en recién nacidos con otra patología como el síndrome hipóxico-isquémico, infecciones (sepsis) y problemas cardio-pulmonares (5). En los ECM el cuadro clínico se asocia con alteraciones analíticas (acidosis metabólica, láctica, cetosis, hipoglucemia, hiperamonemia) cuya determinación urgente es básica para el diagnóstico (3, 6).

Otra posibilidad es la presentación clínica en forma de *episodios intermitentes* de alteración del nivel de conciencia, aislada o asociada a otros síntomas como ataxia, en un niño previamente normal (TABLA Y). Estos episodios suelen durar escasos días y pueden repetir con una frecuencia variable. En ocasiones resulta difícil relacionarlos con un factor desencadenante (ayuno, dieta, fiebre). Más complicado resulta cuando no se encuentra hipoglucemia, hiperamonemia o acidosis durante dicho periodo, siendo necesaria en dichos casos una prueba de provocación (7). El diagnóstico es fundamental dado que en uno de estos episodios el daño neurológico puede ser irreversible (3, 8). No olvidemos que muchos de estos cuadros se deben a un déficit enzimático parcial (7). El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con ciertas formas de migraña (síndrome de vómitos cíclicos del lactante, migraña confusional y vertebro basilar), con el síndrome de Munchausen por poderes, con el síndrome de hemiplejía alternante, con el síndrome de Addison agudo y con el estado de mal de ausencias (1).

También los ECM puede presentarse en forma similar al síndrome de Reye (*Síndrome de Reye-like*) (TABLA I) en el que junto al estupor y coma se asocian convulsiones, hiperamonemia, hipoglucemia y afectación hepática (9, 10). Los procesos que pueden inducir un síndrome de Reye-like también pueden conducir a un síndrome de *muerte súbita del lactante*. En este sentido creemos que es muy necesario el estudio postmortem del niño fallecido con este síndrome. Muestras de sangre y orina obtenidas de punción cardiaca y de vejiga así como tejido muscular y hepático deben ser recogidas y enviadas para su estudio (1).

CRISIS CONVULSIVAS

La presencia de crisis convulsivas es habitualmente observada en los ECM de inicio agudo, asociado a las alteraciones de la conciencia, especialmente en neonatos y lactantes. Por ello será preciso descartar trastornos del ciclo de la urea, aminoacidopatías y alteraciones de los ácidos orgánicos, especialmente la hiperglicemia no cetósica (3, 4).

Las convulsiones son también el primer signo en la poliodistrofia cerebral progresiva de Alpers (11) y en el déficit congénito de piridoxina. Son también muy frecuentes como signo inicial en la enfermedad de Menkes (12) y en la ceroidolipofuscinosis tipo 2 (CLP2) (13). En la CLF1 o enfermedad de Santavuori-Haltia-Hagberg son las mioclonías el signo inicial y constante más prominente. Las crisis también se observan en enfermedades mitocondriales y peroxisomiales, en la deficiencia en biotinidasa y en la sialidosis tipo II.

En niños mayores y adolescentes, la presencia tanto de crisis mioclónicas como generalizadas obligará a descartar la presencia de una *epilepsia mioclónica progresiva*, en la que progresivamente se asociará deterioro mental, ataxia y movimientos involuntarios (14, 15). Entre ellas se encuentran la enfermedad de Lafora, el síndrome de Unverricht-Lundborg (tipo Báltico), la enfermedad de MERRF (Mitochondrial / Myoclonic Encephalopathy, Ragged Red Fiber), la CLF3 juvenil o enfermedad de Batten-Spielmeier-Vogt y la lipidosi glucosilceremida (enfermedad de Gaucher tipo III).

Los pacientes con crisis de diferente morfología, constantes y resistentes al tratamiento sugieren se trate de una enfermedad metabólica de origen lisosomal o mitocondrial. Síndrome de West y epilepsia mioclónica severa de la infancia han sido descritos secundarios a enfermedades mitocondriales (16). En pacientes con epilepsia parcial continua de origen criptogénico tipo Rasmussen, será necesario descartar una enfermedad mitocondrial, incluida enfermedad de MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes) (17, 18).

RETRASO PSICOMOTOR Y REGRESIÓN NEUROLÓGICA

El retraso en las adquisiciones psicomotoras constituye una de los motivos de consulta más frecuentes y sin duda más importantes en la práctica neuropediátrica. Actualmente dentro de su etiología y gracias a los programas de screening metabólico en el periodo neonatal, los ECM constituyen una causa poco frecuente. Muchas veces va asociado a otros signos (epilepsia, alteraciones motoras, etc.) (19).

Un retraso congénito, salvo excepciones, apunta más hacia un origen no metabólico. En los ECM el retraso puede ser global afectando a todas las esferas del desarrollo o únicamente afectar al lenguaje como en la histidinemia o la aspartilglucosaminuria o iniciarse por problemas de conducta (enfermedad de Hunter, Sanfilippo, adrenoleucodistrofia, etc). Otros trastornos se expresan con involución de las adquisiciones psicomotrices previamente adquiridas que cuando afectan a la sustancia gris se expresaran en forma de deterioro mental, crisis o ceguera y que cuando afectan a la sustancia blanca debutarán en forma de alteraciones del tono y del movimiento. Hemiplejía aguda se pueden observar en la homocistinuria y en las enfermedades de Menkes, Fabry y MELAS. En la TABLA III tratamos de exponer los ECM que presentan retraso psicomotor con o sin involución y aquellos ECM que cursan con alteraciones importantes yllamativas de la conducta (1, 5, 19, 20).

ATAXIA

Entendemos por ataxia aquella alteración en el control del movimiento y de la postura que resulta de una afectación del cerebelo o de sus vías. Incluye tanto una alteración en la marcha que se torna inestable con ampliación de la base, una alteración en los movimientos rápidos alternantes (disdiadocinesia), en la coordinación de los movimientos voluntarios (disinergia, nistagmus) y del lenguaje (escandido). El tono muscular puede disminuir también. La ataxia es infrecuente que emerge de forma aislada en los ECM, presentándose siempre asociada a otros signos neurológicos (deterioro mental progresivo, estupor/coma, crisis mioclónicas, etc), y solo en ocasiones puede constituir el signo más llamativo de la exploración neurológica (1, 4, 5, 7, 8, 19).

Puede presentarse de forma progresiva (TABLA IV) u observarse de forma intermitente, asociada a alteraciones de la conciencia, vómitos, disartria (ver presentación intermitente en la TABLA I), básicamente tras un episodio agudo de descompensación metabólica.

MANIFESTACIONES EXTRAPIRAMIDALES

Los centros encargados de la regulación del movimiento, ganglios basales, núcleos caudado, talámicos, subtalámicos y sustancia negra, son ocasionalmente afectados en diversos ECM. Sus manifestaciones clínicas pueden expresarse de forma aguda, intermitente y de forma progresiva. También pueden manifestarse en forma de *balismo*, *corea*, *atetosis*, *temblor*, *distonía* y *parkinsonismo* (rigidez, temblor de reposo y bradicinesia). La corea y la atetosis se asocian frecuentemente por lo que habitualmente se presentan en forma de coreoatetosis. Es ésta junto con la distonía el signo más frecuentemente observado. Tampoco es infrecuente observar que manifestaciones extrapiramidales se asocien a signos de afectación de la vía piramidal, cerebelo, deterioro mental o signos de afectación psiquiátrica (1, 5, 19). Los principales ECM que clínicamente se expresan en forma de disfunción del sistema extrapiramidal quedan reflejados en la TABLA IV. También es importante el realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos no metabólicos que cursan con signos extrapiramidales (hipoxia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Hallervorden-Spatz, distonía muscular deformante y otras distonías de base genética o no como la enfermedad de Fahr, la necrosis familiar del estriado, la necrosis estriatal infantil, la enfermedad de Parkinson juvenil, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher etc.) (1, 21-26).

AFECTACIÓN DE LA NEURONA MOTORA, NERVIOS PERIFÉRICOS Y MÚSCULO

Existen diversos ECM cuya principal lugar de afectación es la motoneurona espinal, los nervios periféricos, incluidos los pares craneales, y el músculo. La sintomatología fundamental cursará con diversos grados de *déficit motor*, *pérdida de fuerza*, *hipotonía muscular*, *arreflexia osteotendinosa*, *atrofia muscular*, *alteraciones de la sensibilidad* y *alteraciones del sistema nervioso autónomo*. En algún caso las manifestaciones pueden ser intermitentes y en otras agudas, subagudas o progresivas. Hay entidades de afectación axonal y otras desmielinizante. En otras se afectan otras áreas del sistema nervioso (1, 5, 21). Por todo ello es necesario realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo dado que muchos signos son comunes o inespecíficos. En este sentido, los estudios de EMG y velocidad de conducción nerviosa son fundamentales. Existen también algunos procesos hereditarios degenerativos no metabólicos, en los que también se afecta estas estructuras del sistema nervioso, y con los que habrá que realizar el diagnóstico diferencial (Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth, Dejerine-Sottas y Wolfhart-Kugelberg-Welander). En la TABLA IV exponemos los procesos más frecuentes con el lugar de afectación predominante.

En ciertos ECM uno de los signos más llamativos (aunque raramente aislado) es la *hipotonía muscular* de origen central, es decir, sin evidencia de afectación nerviosa ni muscular. Entre ellos destacan el síndrome de Lowe y de Zellweger y la adrenoleucodistrofia neonatal (27). También se observa hipotonía en las aminoacidopatías, acidemias orgánicas y trastornos del ciclo de la urea (3, 4). ECM con participación mixta de SNC y periférico se encuentran la enfermedad de Pompe (deficiencia en maltasa ácida), citopatías mitocondriales con afectación de la cadena oxidativa y el amplio grupo de enfermedades lisosomiales de depósito (5, 19, 21).

ALTERACIONES EN LOS MOVIMIENTOS OCULARES Y LA VISIÓN

Diversos ECM pueden expresarse por alteraciones en la motilidad ocular ya sean de los movimientos sacádicos, en los movimientos oculares, la presencia de nistagmo o por ambliopía tanto por degeneración retiniana o por afectación central de las vías o cortex visual. *Parálisis supranucleares* de los movimientos oculares conjugados se observan en la enfermedades de Gaucher tipo III y Niemann-Pick tipo C, gangliosidosis GM2, abetalipoproteinemia y enfermedad de Leigh.

Parálisis oculomotora (oftalmoplejía externa progresiva) por afectación nuclear son observadas en la enfermedad de Gaucher tipo II, Kearn-Sayre, citopatías mitocondriales con deleciones múltiples y por deplección del DNA mitocondrial, déficit de piruvato deshidrogenasa y alteraciones de la cadena respiratoria, defectos estos dos últimos que pueden ser responsables de ptois palpebral estática o progresiva (19, 21).

Nistagmo se observa en la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (congénito), Leigh, Tangier y gangliosidosis GM₂ (19, 22). Degeneración retiniana con *mancha roja cereza macular* se observa en el periodo neonatal en la gangliosidosis GM₁ (50% de los casos), Niemann-Pick tipo A y en la galactosialisis temprana (deficiencia en

neuroaminidasa); durante el primer año de vida se evidencia en esta última enfermedad y en la gangliosidosis GM₂ (Tay-Sachs y Sandhoff) y en la infancia y adolescencia se puede observar en las formas juveniles de la galactosialidosis y sialidosis tipo I (1, 6, 19).

Degeneración pigmentaria retiniana se observa en las ceroidolipofuscinos 1, 2 y 3, en enfermedades mitocondriales como la enfermedad de Kearns-Sayre y la neuropatía con ataxia y retinitis pigmentaria (NARP), mucopolisacaridosis tipo I, II y III, mucopolisacaridosis tipo IV, abetalipoproteinemia, enfermedad de Refsum y de Zellweger, en la hiperornitinemia y en el síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos (1, 19, 21).

Atrofia óptica es muy frecuentemente observada en la enfermedad de Canavan (aciduria N-acetilaspártica), Krabbe infantil tardío, adrenoleucodistrofia y enfermedades de Pelizaeus-Merzbacher, Leigh y Zellweger así como en la gangliosidosis GM1. Defectos en la visión por *degeneración de la vía visual* se observan en las ceroidolipofuscinos, neuropatía óptica de Leber, MELAS, adrenoleucodistrofia, gangliosidosis GM2 y enfermedad de Krabbe tardía (6).

OTROS SIGNOS DE AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

Macrocefalia es un signo muy característico de ciertos ECM. Es de carácter progresivo en la gangliosidosis GM2, leucodistrofias de Krabbe y metacromática, galactosemia, mucopolisacaridosis tipo II (I-cell), sialidosis tipo II, mucosulfatidosis (enfermedad de Austin), manosidosis I y fucosidosis I y especialmente en las enfermedades de Alexander y de Canavan (5). Unamacrocefalia congénita no progresiva se observa en la aciduria glutárica tipo I, muchas veces asociada a quistes o a un aumento de los espacios aracnoideos (10). Hidrocefalia comunicante es observada en las mucopolisacaridosis por infiltración leptomenígea en las que también una macrocefalia puede ser evidenciada en el contexto de la escafocefalia que habitualmente pueden presentar (20). Hematomas subdurales espontáneos con macrocefalia progresiva se observan en la enfermedad de Menkes (12).

Microcefalia no es específica de los ECM. Sin embargo puede observarse de forma congénita como resultado de una destrucción y un defecto severo en el desarrollo del encéfalo como ocurre en la enfermedad de Alpers y de Cockayne (1, 11).

Malformaciones congénitas encefálicas y de cerebelo se observan raramente en un pequeño grupo de ECM. Pueden presentarse en neuroimagen como defectos en la migración, alteración en el desarrollo del cuerpo calloso, displasia quística cortical o subcortical con atrofia asociada. Se pueden encontrar en las enfermedades peroxisomiales (Zellweger y adrenoleucodistrofia neonatal), citopatías mitocondriales (Alpers, Leigh, déficit de piruvato carboxilasa y piruvato-deshidrogenasa, Menkes), defectos de la beta oxidación de ácidos grasos (deficiencia múltiple en acil CoA deshidrogenasa o aciduria glutárica tipo II, deficiencia en carnitina palmitoiltransferasa tipo II), hiperglicinemia no cetósica, aciduria 3-hidroxiisovalérica, deficiencia en sulfito oxidasa y en 3-OH-butiril-CoA deacilasa. Su diagnóstico diferencial con disgenesias aisladas o secundarias a otros trastornos no hereditarios como hipoxia o infecciones es fundamental para el consejo genético (19).

EXPLORACIONES NEUROFISIOLÓGICAS Y NEURORRADIOLOGICAS EN LOS ECM

El EEG puede resultar de gran ayuda cuando sospechemos que el paciente puede presentar un ECM. Alteraciones EEG significativas como un trazado de *burst-suppression* se observa en la encefalopatía glicínica, acidemia D-glicérica, leucinosis (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce), acidemia metilmalónica y adrenoleucodistrofia neonatal (18, 19). Extinción de la actividad eléctrica cerebral se observa en la ceroidolipofuscinos (CLF) tipo 1 desde fases muy precoces. Fenómeno de Pampiglione con la estimulación fótica es muy característico de la CLF2. (13). Reducción de la amplitud de los potenciales con brotes generalizados de ondas lentas se observan en la CLF 3 y en la sialidosis. Brotes multifocales de polipunta-onda sensibles a la estimulación luminosa son característicos de la enfermedad de Gaucher III, Lafora y otras encefalopatías mioclónicas progresivas (14, 15, 18). Lentificación de la actividad se observa en la mayor parte de los ECM en su fase aguda y en la enfermedad de Leigh. Actividades paroxísticas focales suelen estar presentes en las esfingolipidos (GM2, Niemann-Pick tipo A), leucodistrofias (Krabbe, Canavan) y en aquellos ECM que cursan con crisis como signo más llamativo (TABLA II).

Alteraciones en el Electroretinograma y Potencial evocado visual encontramos en los ECM con afectación visual. La medición de las velocidades de conducción es fundamental en las leucodistrofias (Krabbe, metacromática, enfermedades de Austin, Cockayne y en la adrenomielo-neuropatía) así como en la enfermedad de Leigh. En el EMG, un patrón de denervación se observa en las formas tardías de la gangliosidosis GM2.

Alteraciones en la neuroimagen (TAC/RNM) se evidencian en numerosos procesos (19, 28, 29). Son muy características las lesiones de necrosis o calcificación bilateral del estriado en ciertos ECM (TABLA V). La RNM aporta datos muy importantes en numerosos ECM y constituye un instrumento fundamental en el estudio y exclusión de numerosas entidades. Alteraciones en la señal se observan en las leucodistrofias, enfermedades mitocondriales y peroxisomiales (19, 23-26, 29) Por otra parte la neuroimagen pondrá de manifiesto displasias y defectos congénitos del desarrollo, atroñas corticales y cerebelosas que aparecen en algunos ECM de los que será necesario descartar un origen metabólico dado su carácter hereditario (TABLA V).

TABLA I. PRINCIPALES CAUSAS DE LETARGIA, ESTUPOR Y COMA EN LOS ECM SEGÚN LA FORMA DE INICIO

Presentación aguda/subaguda	
<p><i>Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Intolerancia a la fructosa -Deficiencia de fructosa 1,6-difosfatasa -Deficiencia de glucógeno sintetasa -Glucogenosis tipo I <p><i>Acidemias orgánicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Acidemia propiónica -Acidemia isovalérica -Acidemia metilmalónica -Acidemia argininosuccínica -Argininemia <p style="text-align: center;"><i>Enfermedades mitocondriales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Alteraciones metabolismo piruvato -Alteraciones cadena mitocondrial -Aciduria glutárica tipo II -Defectos en la β-oxidación ácidos grasos 	<p><i>Aminoacidopatías</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Enf orina olor jarabe de arce -Hiperglicinemia no cetósica -Tirosinosis <p><i>Alts. ciclo de la urea</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Defic. carbamil fosfato sintetasa -Defic. ornitina transcarbamilasa -Citruinemia
.....	
Presentación intermitente	
<ul style="list-style-type: none"> Defectos β-oxidación ácidos grasos Alteraciones ciclo de la urea Enfermedad orina olor jarabe arce Deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa Acidemia propiónica 	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones metabolismo piruvato (Leigh) Alteraciones cadena mitocondrial Defectos metabolismo carnitina Enfermedad de Hartnup Acidemia metilmalónica
.....	
Síndrome de Reye-like	
<ul style="list-style-type: none"> Defectos β-oxidación ácidos grasos Déficit ornitina transcarbamilasa (OTC) Déficit de carbamil fosfato sintetasa (CPS) Alts. metabolismo piruvato Alts. cadena mitocondrial Déficit alfa-1 antitripsina 	<ul style="list-style-type: none"> Acidemia propiónica Acidemia metilmalónica Acidemia isovalérica Aciduria glutárica tipo I Aciduria glutárica tipo II Déficit fructosa 1,6-difosfatasa

TABLA II. PRINCIPALES TRASTORNOS DEL METABOLISMO QUE CURSAN
CON CRISIS EPILEPTICAS

Periodo neonatal y primer año de vida

Deficiencia de piridoxina	<i>Aminoacidopatías</i>
Déficit sulfito oxidasa	-Enf de la orina con olor a jarabe arce
Deficiencia de biotinidasa	-hiperglicinemia no cetósica
Síndrome de Menkes	<i>Alteraciones ciclo urea</i> (deficiencia de OTC)
<i>Enfermedades mitocondriales</i>	<i>Acidurias orgánicas</i>
-Leigh	-propiónica
-Alpers	-metilmalónica
-Deficiencia en carboxilasas	<i>Enfermedades perixosomiales</i>
<i>Enfermedades lisosomiales</i>	-Enfermedad de Zellweger
-GM1 tipo 1	-Adrenoleucodistrofia neonatal
-Gaucher tipo 2	
	<i>ECM que cursan con hipoglucemia</i>
-Glucogenosis tipo I	-Aciduria glutárica tipo II
-Déficit de fructosa 1,6-difosfatasa	-Jarabe de arce
-Intolerancia a la fructosa	-Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos cadena larga
-Galactosemia	-Aciduria 3-OH metilglutárica
-Déficit de glucógeno sintetasa	

Segundo año de vida/preescolar

Deficiencia de piridoxina	Enfermedad de Leigh
Aminoacidopatías	Enfermedad de Alpers
Acidurias orgánicas	Enfermedad de Menkes
<i>Enfermedades lisosomiales</i>	
-GM2, Krabbe, sialidosis tipo II	
<i>Ceroidolipofuscinosis</i>	
-CLF1 y CLF2	

Mayores de 7 años/adolescentes

Epilepsias mioclónico progresivas

-Enfermedad de Lafora	-Enfermedad de Alpers tardía
-Enfermedad de MERRF	-Enf.de Hallervorden-Spatz
-Ceroidolipofuscinosis juvenil (CLF3)	-Corea de Huntington
-Enfermedad de Gaucher tipo III	-Hiperglicinemia no cetósica
-Enf.de Unverricht-Lundborg(tipo Báltico)	-Mucopolisacaridosis tipo III (Sanfilippo)
-Sialidosis tipo I (defic.neuraminidasa)	-Enf.de Wilson
-Sínd.Ramsay-Hunt (sin FRR ni depósito lisosomal)	
-Gangliosidosis GM2 juvenil	

TABLA III. ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO QUE CURSAN CON
RETRASO PSICOMOTOR, INVOLUCION PSICOMOTRIZ PROGRESIVA
Y ALTERACIONES DE LA CONDUCTA

Retraso psicomotor

Galactosemia	Mucopolisacaridosis (excepto
Intolerancia fructosa	enf.Scheie,Hunter tipo II,
Aminoacidopatías	Morquio y Maroteaux-Lamy)
-Homocistinuria	Manosidosis
-jarabe arce(forma intermediaria)	Mucopolipidosis tipo I
-fenilcetonuria	Aspartilglucosaminuria
-histidinemia	Síndrome de Lowe
-sarcosinemia	Hipotiroidismo
-hiperprolinemia	Acidemias orgánicas
Alteraciones del ciclo de la urea	Alteraciones de la cadena mitocondrial

Involución psicomotriz

<i>Enfermedades lisosomiales</i>	<i>Leucodistrofias</i>
Gangliosidosis GM1 y GM2	Leucodistrofia metacromática
Leucodistrofia células globoides(Krabbe)	Deficiencia sulfatasas múltiples
Enfermedad de Gaucher tipo II y III	<i>Enfermedades mitocondriales</i>
Manosidosis tipo I y II	Alpers
Fucosidosis tipo I y II	Leigh
Mucopolipidosis tipo II(I-cell)	Menkes
Aspartilglucosaminiduria	Deficiencia piruvato deshidrogenasa
Niemann-Pick tipo A y C	Alteracione cadena mitocondrial
Ceroidolipofuscinosis	Enf.de Canavan
<i>Enfermedades perixosomiales</i>	Enf.de Alexander
Zellweguer	Distrofia neuroaxonal
Adrenoleucodistrofia	Enfermedad de Lesch-Nyhan
Enfermedad de Wilson	Enfermedad de Cockayne
Aciduria glutárica tipo I	Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Alteraciones de la conducta

<i>Irritabilidad, agresividad</i>	<i>Conducta autista</i>
Enfermedad de Krabbe	Fenilcetonuria
Enfermedad de Hunter	Ceroidolipofuscinosis 1
Enfermedad de Sanfilippo	Deficiencia en adenil-succinil liasa
Deficiencia de monoaminooxidasa	
Formas intermitentes alts.ciclo urea	
Enfermedad de Lesch-Nyhan (autoagresividad)	
Ceroidolipofuscinosis tipo 3	
Adrenoleucodistrofia (Schilder-Addison)	
Fenilcetonuria	

TABLA IV. OTROS SIGNOS NEUROLÓGICOS PRESENTES EN LOS ECM

Ataxia progresiva

Abetalipoproteinemia	Enfermedad de Leigh
Enf.de Hartnup	MERRF
<i>Esfingolipidosis inicio tardío</i>	Alteraciones cadena mitocondrial
-Gangliosidosis GM2	Enfermedad de Lafora
-Leucodist.metacromática	Síndrome de Ramsay-Hunt
-Enfermedad de Krabbe	Ceroidolipofuscinosis tipo 3
-Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	Adrenoleucodistrofia
-Enfermedad de Gaucher tipo III	

Manifestaciones extrapiramidales*Coreoatetosis y distonía*

Aciduria glutárica tipo I	Porfiria
Gangliosidosis GM1 y GM2	Enfermedad de Lesh-Nyhan
Enfermedad de Niemann-Pick	Enfermedad de Leigh
Acidemia 3-metilglutacónica	Déficit de piruvato-deshidrogenasa
Déficit en sulfito oxidasa	Alteraciones cadena mitocondrial
Enfermedad de Hallervorden-Spatz	Enfermedad de Cockayne
Hiperfenilalaninemia tipo IV	Homocistinuria
Enfermedad de Wilson	

Parkinsonismo

Enf de Wilson
 Ceroidolipofuscinosis tipo 3
 Acidemia metilmalónica

Polineuropatías

Enfermedad de Refsum
 Leucodistrofia metacromática
 Enfermedad de Krabbe infantil
 Tirosinemia tipo I (axonal)
 Enfermedad de Fabry
 Déficit en absorción folatos
 Enfermedad de Leigh
 Adrenomieloneuropatía (Schilder)
 Hiperoxaluria tipo I
 Enfermedad de Sanfilippo (MPS tipo III)
 Porfiria aguda intermitente
 Enfermedad de Schindler
 Deficiencia de sulfatasas múltiples (Enf.de Austin)
 NARP (neuropatía,ataxia, retinitis pigmentaria)
 Deficiencia en arginasa

Miopatía

Deficiencia en maltasa acida(Pompe)
 Deficiencia en fosforilasa(McArdle)
 Deficiencia en fosfofructokinasa
 Déficit en la β -oxidación ácidos grasos
 Enfermedades mitocondriales:
 -MELAS
 -miopatía severa
 -miopatía benigna
 -Aciduria glutárica tipo II

TABLA V. PRINCIPALES HALLAZGOS NEURORRADIOLOGICOS EN LOS ECM

Hipodensidad ganglios basales

Enfermedad de Leigh¹
 MELAS
 Alteraciones cadena mitocondrial
 Kearns-Sayre
 Aciduria glutárica tipo I¹
 Acidemia propiónica
 Acidemia metilmalónica
 Deficiencia en sulfito oxidasa
 Enfermedad de Wilson^{1,3}
 Enfermedad de Hallervorden-Spatz²
 Glucogenosis tipo I
 Deficiencia en biotinidasa

Atrofia cortical

Leucodistrofias (Krabbe)
 Ceroidlipofuscinosis 1
 Enfermedad de Alpers
 Enfermedad de MELAS
 Aciduria glutárica tipo I

Calcificación ganglios basales (TAC)

MELAS
 Enfermedad de Cockayne
 Enfermedad de Fahr
 Deficiencia en bioterina
 Acidemia 3-hidroxi-isobutírica
 Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
 Enfermedad de Hallervorden-Spatz
 Distrofia neuroaxonal
 Deficiencia en biotinidasa
 Deficiencia en anhidrasa carbónica
 Síndrome de las glicoproteínas deficientes en carbohidratos
 Gangliosidosis GM2

Alteraciones sustancia blanca (hipodensidad)*Leucodistrofias*

-metacromática, Krabbe
 -Enfermedad de Canavan
 -Enfermedad de Alexander
 -Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Enfermedades peroxisomiales

-Adrenoleucodistrofia neonatal y clásica
 -Enfermedad de Zellweger

Enfermedades mitocondriales
 Aminoacidopatías (jarabe arce)
 Porfiria aguda intermitente
 Aciduria glutárica tipo II

¹ Predominio de la alteración en el estriado (putamen)

² Hipersignal en tomografía computada. Hipointensidad en T2 de RNM

³ Hipersignal en T2 de RNM

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lyon G, Adams RD, Kolodny EH. Neurology of Hereditary Metabolic Diseases of Children. 2nd ed. McGraw-Hill. New York, 1996.
- 2.- Martínez Bermejo A, García S. Valoración Neurológica del Niño Comatoso. En: Ruza F. Cuidados Intensivos Pediátricos. 2ª ed. Madrid. Ediciones Norma, 1994:533-544.
- 3.- Campistol J, Ribes A. Acidurias orgánicas. Formas de presentación y tratamiento. An Esp Pediatr 1986;24(4):232-240.
- 4.- Rashed M, Ozand PT, Al Aqeel A, Gascon GG. Experience of King Faisal Specialist Hospital and Research Center with Saudi organic acid disorders. Brain Develop 1994;16(suppl.1):1-6.
- 5.- Fenichel GM. Clinical Pediatric Neurology. A signs and symptoms approach. 3th ed. WB Saunders Company. Philadelphia, 1996.
- 6.- Saudubray JM, Charpentier Ch. Clinical phenotypes: Diagnosis/Algorithms. En: Scriver Ch, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7th ed. New York. McGraw-Hill, 1995: 327-400.
- 7.- Martínez Bermejo A, Arcas J, Roche C, López Martín V, Lama R, García MJ, Merinero B, Rubio V, Pascual-Castroviejo I. Forma intermitente de la hiperamoniemia tipo II. Dificultad en el diagnóstico. Rev Neurol 1997;25(145):1442.
- 8.- Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurological outcome in children with inborn errors of urea synthesis. N Engl J Med 1984;310:1500-1505.
- 9.- Green A, Hall SM. Investigation of metabolic disorders resembling Reye's syndrome. Arch Dis Child 1992;67:1313-1317.
- 10.- Martínez Bermejo A, Pascual-Castroviejo I, Merinero B, Campos Y, López Martín V, Arcas J, Gutierrez Molina M, Arenas J. Deficiencia de los complejos I y IV de la cadena respiratoria mitocondrial en dos hermanos con Aciduria Glutárica tipo I. Neurología 1994; 9: 303-306.
- 11.- Martínez Bermejo A, Ramírez FJ, Arcas J, López Martín V, Gutiérrez M, Arenas J, Tendero A, Pascual-Castroviejo I. Poliodistrofia cerebral progresiva infantil (Síndrome de Alpers). An Esp Pediatr 1994; 40: 232-234.
- 12.- Martínez Granero MA, Hardisson D, Martínez Bermejo A, Morales C, Gutierrez Molina M, Arcas J, Pascual-Castroviejo I. Enfermedad de Menkes: presentación anatomoclínica de un caso. Rev Neurol 1997; 25(139):465-470.
- 13.- López Martín V, Martínez Bermejo A, Pascual-Castroviejo I. Ceroido-lipofuscinosis tipo Jansky-Bielchowsky. Aportación de un nuevo caso en E.L.I. positiva a baja frecuencia en el electroencefalograma. An Esp Pediatr 1979;12:131-136.
- 14.- Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic issues. Epilepsia 1993; 34 (suppl.3):S19-S30.
- 15.- Aicardi J. Epilepsy and inborn errors of metabolism. En: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. London: John Libbey & Company Ltd. 1992:97-102.
- 16.- Castro-Gago M, Eirís J, Fernández-Bustillo J, Escribano D, Pintos E et al. Severe myoclonic epilepsy associated with mitochondrial cytopathy. Child's Nerv Syst 1995; 11: 630-633.
- 17.- Carrascosa MC, González de Dios J, Martínez Bermejo A, Suarez MP. Encefalomiopatía mitocondrial: una nueva etiología de epilepsia parcial continua. An Esp Pediatr 1990;33(2):156-159.
- 18.- Martínez Bermejo A, López Martín V. Electroencefalografía en Epilepsia Pediátrica. En: Villarejo FJ, ed. Tratamiento de la Epilepsia. Madrid. Díaz de Santos S.A.,1998:123-154.

-
- 19.- Aicardi J. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. Mac Keith Press. Oxford, 1992.
- 20.- Martínez Bermejo A, Pascual-Castroviejo I. Mucopolisacaridosis. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell J, Gómez-Reino JJ, ed. *Tratado de Reumatología*. Madrid. Arán Ediciones, 1998:1201-1206.
- 21.- García Silva MT. Citopatías Mitocondriales: aspectos clínicos. *Rev Neurol* 1994;22(114):182-185.
- 22.- Martínez Bermejo A, Arcas J, López Martín V, Roche C, Tendero A, Pascual SI, Pascual-Castroviejo I. Pelizaeus-Merzbacher. Formas connatal y clásica. *Rev Neurol* 1995;23(supl 3):S427.
- 23.- Muñoz E, Martínez Bermejo A, Gutierrez M, García Melián M, Arcas J Pascual-Castroviejo I. Distonía como manifestación principal en el síndrome de Leigh del lactante. *An Esp Pediatr* 1993;38:348-350.
- 24.- Vazquez M, Martínez Bermejo A, Martínez Jimenez A, García Muñoz MJ, Royo A, Arcas J, López Martín V, Pascual-Castroviejo I. Necrosis bilateral de ganglios basales en la acidemia metilmalónica. *An Esp Ped* 1996; 44: 273-276.
- 25.- Solis-Villa C, Martínez Bermejo A, Lajo A, Glass IA, Astrin KH, Desnick RJ. Acute intermittent porphyria: spectrum of phenotypes and HMB-synthase mutations in Spain. Abstracts in: *Porphyrias and Porphyrias'97 Meeting*. Hamburg, Germany, 1997:43.
- 26.- Merinero B, Pérez-Cerdá C, Font LM, García MJ, Aparicio M, Lorenzo G, Martínez-Pardo M, Garzo C, Martínez Bermejo A, Pascual-Castroviejo I, Christensen E, Ugarte M. Variable clinical and biochemical presentation of seven spanish cases with glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1995; 26: 238-242.
- 27.- González de Dios J, Martínez Bermejo A, Gómez Carrasco J, Rodríguez Balo A, Diaz MC. Síndrome de Zellweger: prototipo de patología perioxosomal. *Rev Esp Ped* 1991; 47(2): 176-182.
- 28.- Martínez Bermejo A, López Martín V, Arcas J, Royo A, Merinero B, Roche C, Pascual-Castroviejo I. Hipodensidad bilateral de Ganglios Basales en Neuroimagen. Correlato clínico-evolutivo en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 1995;23(supl 3):S432.
- 29.- Verdú A, López Herce J, Pascual-Castroviejo I, Martínez Bermejo A, Ugarte M, García MJ. Maple Syrup Urine Disease Variant Form: Presentation with Psychomotor Retardation and CT Scan Abnormalities. *Acta Paediatr Scand* 1985;74: 815-818.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Avances en el tratamiento

Dra. Mercedes Martínez- Pardo. Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal.

RESUMEN

En este trabajo se resumen las posibilidades de tratamiento que pueden efectuarse en los Errores Congénitos del Metabolismo y que vamos a encuadrar en:

A) *Tratamiento metabólico*, que a su vez puede ser de emergencia y de mantenimiento encaminado a: 1) la corrección de las alteraciones metabólicas manipulando la ingesta exógena de los sustratos, precursores y/ó productos de las reacciones enzimáticas afectadas, 2) a mejorar la actividad residual de la enzima afectada con terapia de cofactores, siendo éstos habitualmente vitaminas dadas a dosis farmacológicas y 3) derivando ó transformando los metabolitos tóxicos en otros que no lo son , por medios físicos y/ó bioquímicos.

B) *Tratamiento enzimático sustitutivo*: 1) sustituyendo la enzima afectada por otra normal administrada por vía parenteral (i.m ó i.v) ó 2) con trasplante de órganos.

C) *Tratamiento por manipulación genética*: con somera descripción de lo que se desea para un futuro próximo

Palabras clave: errores congénitos del metabolismo, tratamiento metabólico, terapia de cofactores, terapia sustitutiva.

INTRODUCCION

Cuando en 1908, Sir A. Garrod observa que los pacientes con alcaptonuria excretan ácido homogentísico y que este hecho tenía una distribución familiar, mientras que en personas normales no ocurría, nace el concepto de “ Error Congénito del Metabolismo” (ECM). Debían pasar 50 años, en los que nace el concepto de enzima como proteína que cataliza (acelera ó retarda) una reacción enzimática y sólo esa, para que en la década de 1950, LaDu demostrase que el hígado de los pacientes alcaptonúricos no podía oxidar el ácido homogentísico, por alteración en la función de la homogentísico oxidasa.

Paralelamente a los estudios bioquímicos, evoluciona el concepto de gen y Tatum en 1959 relaciona los genes con las enzimas “ un gen – una enzima” a través de los siguientes postulados: 1) Todos los procesos bioquímicos en todos los organismos están bajo control genético; 2) Estos procesos bioquímicos se resuelven en series de reacciones escalonadas individuales; 3) Cada reacción bioquímica está controlada por un único y diferente gen y 4) Una mutación en un único gen, sólo altera la facultad de la célula para llevar a cabo una reacción química determinada.

Bickel en 1953 publica el tratamiento de un paciente fenilcetonúrico con restricción de fenilalanina en la dieta así como su evolución bioquímica y neurológica, iniciándose el concepto de que una alteración genética puede ser tratada con efectividad por manipulación metabólica. Este hecho dio lugar al desarrollo de múltiples estrategias para el tratamiento de otros ECM, bien disminuyendo el sustrato tóxico de la reacción enzimática afectada, bien administrando el producto de la misma si es que fuera indispensable. De todos estos esfuerzos nace el concepto de *Tratamiento Metabólico de los ECM*.

En la década de los años comprendidos entre 1980-90 y tras el conocimiento exacto de la fisiopatología de algunos ECM, comienza el desarrollo del *Tratamiento Enzimático Sustitutivo* bien administrando una enzima normal (que sustituye a la afectada) como en el caso de la administración de la glucocerebrosidasa en el Gaucher tipo I (no neuropático), ó bien sustituyendo un órgano con vía metabólica afectada con trasplantes de órganos normales (de médula ósea en las enfermedades lisosomales, peroxisomales e inmunodeficiencias; de hígado en algunas acidemias orgánicas, tirosinemias tipo I y en glucogenosis; de riñón en las cistinurias; de hígado y corazón en las hipercolesterolemias...).

Por último la década de 1990 se perfila como el comienzo del *Tratamiento de los ECM por manipulación genética*. Actualmente en 1998 se han descrito varias técnicas para insertar genes normales en *stem cells*, fibroblastos, hepatocitos,

y neuronas pero por ahora sólo se ha conseguido y parcialmente en animales de experimentación. El futuro queda abierto para las próximas décadas y nuevas generaciones de investigadores a las que desde aquí y ahora les deseo todos los éxitos.

TRATAMIENTO METABOLICO DE LOS ECM

Generalidades

Los ECM se expresan clínicamente en: 1) Un único sistema funcional ó anatómico con síntomas fácilmente reconocibles; 2) en múltiples órganos que tienen afectada una vía metabólica común no energética (enfermedades lisosomales, deficiencia de (1 antitripsina ...) y 3) en uno y/ó múltiples órganos que sufren las consecuencias de la alteración de una vía metabólica del metabolismo intermediario, bien por acúmulo de un tóxico, que suele ser el sustrato y/ó el precursor de la reacción enzimática afectada, ó bien por defecto de síntesis ó de utilización de la energía (1). Los ECM que cumplen el tercer supuesto anterior, son aquellos con posibilidades de ser tratados metabólicamente.

La fisiopatología de un ECM del metabolismo intermediario puede venir mediatizada por las siguientes posibilidades:

a) *Aumento de la concentración del sustrato y/ó precursores (tóxico) de la reacción enzimática afectada ó derivación de aquél (los) a metabolitos tóxicos.* Basándonos en este hecho, podemos hacer las siguientes especulaciones para el tratamiento metabólico:

1.- Si el sustrato ó los precursores del mismo son *Exógenos* (esenciales) podremos manipular su ingesta limitando, si fuera(n) indispensable(s) como nutriente(s) ó suprimiendo, si no lo fuera(n) , de la ingesta dicho sustrato ó dichos precursores.

2.- Si el sustrato fuera *Endógeno* (sintetizado a través de otros metabolitos) podemos manipular la ingesta de precursores (exógenos), para evitar la síntesis endógena del sustrato tóxico.

3.- El sustrato ó precursores tóxicos, pueden ser derivados bien al exterior ó bien a otra vía metabólica evitando su toxicidad.

4.- Si el defecto funcional de una reacción enzimática fuera debido a la deficiencia de un segundo sustrato (cofactor, habitualmente endógeno), es posible que la administración *Exógena* de este segundo sustrato (ó de sus precursores) condicione una mejoría funcional de la reacción enzimática afectada y la concentración tóxica del primer sustrato disminuya.

b) *Disminución de la concentración del (los) producto (s) de la reacción enzimática afectada.* Basándonos en esta posibilidad, también podemos manipular exógenamente la administración del (los) productos de la reacción enzimática afectada.

En estos dos párrafos están la filosofía y las posibilidades del Tratamiento Metabólico de los ECM del metabolismo intermediario cuyos síntomas suelen presentarse de forma aguda, intermitentemente aguda y/ó crónica, y son dependientes de factores intercurrentes ó están en relación con la ingesta de determinados alimentos.

El Tratamiento Metabólico lo vamos a dividir en varias secciones, para cada afectación enzimática:

1) Corrección de las alteraciones de los metabolitos: Terapia Nutricional

.- Limitando, suprimiendo, ó eliminando el sustrato tóxico

.- Administrando el producto

.- Estimulando vías metabólicas alternativas.

La Terapia Nutricional es más efectiva cuando se efectúa antes de que se produzca un daño orgánico irreversible, por lo que es imperativo hacer el diagnóstico lo antes posible.

2) Mejorar la actividad funcional de la enzima administrando el cofactor ó sus precursores: Terapia de cofactores (sí los hubiere) Tabla I

3) Derivar metabolitos tóxicos transformándolos en otros no tóxicos: Terapia de detoxificación. Tabla II

Desde el punto de vista de la forma de presentación clínica, el Tratamiento Metabólico lo vamos a subdividir en:

- A) Tratamiento Metabólico de Emergencia
 B) Tratamiento Metabólico de Mantenimiento

Tratamiento Metabólico de Emergencia

Indicaciones:

En toda aquella patología severa (especialmente neurológica y hepática) sugestiva de ser secundaria a ECM del metabolismo intermediario que condicionen un “Distress Neurológico Metabólico agudo” (2) y de los que no tengamos diagnóstico etiológico previo.

1.- Con acúmulo de metabolitos tóxicos: hiperamonemias (alteraciones del ciclo de la urea, hiperlisinemia familiar, síndrome HHH, síndrome Reyes like), acidosis metabólicas (láctica, acidemias orgánicas derivadas del metabolismo intermediario de aminoácidos ramificados, alteraciones de la (oxidación mitocondrial, otras acidemias orgánicas) en la hiperglicinemia no cetósica y en las deficiencias de utilización de cuerpos cetónicos (hipercetosis).

2.- En las alteraciones por defecto de síntesis y utilización de energía: hipoglucemias normo ó hipocetósicas (3), con/sin acidosis láctica, con/sin hiperamonemia, con/sin alteración hepática(glucogenosis, defectos de la gluconeogénesis a partir de piruvato, alteraciones de la (oxidación mitocondrial, glutárico aciduria tipo II, defectos de cadena respiratoria mitocondrial ...)

Pautas generales (2)

1.-Eliminación del tóxico: (amonio > 200 (moles/l, lactato > 10 mM, acidosis metabólica severa pH < 7,1, cetoacidosis severa 3 OH butirato > 6 mM): pueden utilizarse cuatro métodos para eliminar el tóxico lo antes posible; exanguino trasfusión, diálisis peritoneal, hemofiltración continua, y si el peso del niño lo permite, hemodiálisis. Pueden combinarse todos ellos dependiendo de la situación clínica del paciente, de la experiencia en cada uno de ellos, y de la evolución clínica y bioquímica .

2.- Restricción de proteínas: asegurando diagnóstico antes de 4 días.

3.- Aporte alto de líquidos: sobre todo en acidemias orgánicas (150 ml/kg/día), en hiperamonemias severas restringir líquidos (80% de necesidades basales) y mantener criterios de edema cerebral.

4.- Aporte de glucosa a 12 - 15 mg/kg/ min con insulina rápida 0,05 - 0,2 U/kg/h para mantener glucemias entre 90 – 140 mg/ dl.

5.-Terapia de Cofactores: la tabla I especifica los cofactores y sus dosis dependiendo del tipo de reacción enzimática afectada. En distress neurológico agudo de etiología desconocida se deben dar todos ellos, hasta que tengamos el diagnóstico aproximado. Todas las dosis son farmacológicas .

6.- Terapia de detoxificación: (Tabla II)

- En hiperamonemias: arginina 400 mg/ kg/día vías i.v ó sonda enteral continua
 fenilbutirato: 250 – 500 mg/kg/día “ “ “
 benzoato sódico: 250 mg/kg/día “ “ “
- En acidemias orgánicas: carnitina i.v. 100 mg / kg/ día
 glicina i.v.:en acidemia isovalérica, 100 - 250 mg/kg/día

7.- Terapia Nutricional: hasta tener un diagnóstico aproximado de la etiología del distress neurológico agudo se debe aportar una alimentación con alto aporte de energía (Kcal) utilizando un preparado compuesto por dextrinomaltoza, grasas, oligoelementos y vitaminas. Posteriormente se utilizará la alimentación específica de mantenimiento que cada ECM precise, por lo que es indispensable un diagnóstico rápido de la etiología del distress metabólico agudo.

Tratamiento Metabólico de Mantenimiento

Una vez que hemos normalizado la descompensación metabólica, suponiendo que tenemos el diagnóstico etiológico (al menos de aproximación), el tratamiento irá encaminado a:

- 1.- Tratamiento Nutricional de Mantenimiento : específico para cada enfermedad.
- 2.- Terapia de cofactores: específica para cada deficiencia enzimática.
- 3.- Terapia de detoxificación: asimismo específica para cada enfermedad.

Al tener limitado el espacio, me ha parecido más oportuno resumir el Tratamiento Metabólico de Mantenimiento en las tablas , III, IV , V y VI recomendando a los lectores las referencias bibliográficas que aparecen en ellas.

TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO

Se han utilizado dos técnicas para llevarlo a cabo:

- A) *Terapia Enzimática*
- B) *Trasplante de Organos*

Terapia Enzimática (19)

Sustituir una enzima inactiva ó ausente, por otra normal. Habida cuenta que las enzimas están en organelas intracelulares el conseguir la endocitosis de una enzima, administrada desde el exterior, es uno de los problemas que en la actualidad limita esta posibilidad terapéutica.

Se ha utilizado con éxito en las siguientes enfermedades:

1.- *Inmunodeficiencia Combinada Severa por Deficiencia de Adenosín Deaminasa (ADA)*: con administración i.m de ADA unida covalentemente a polietilenglicol (PEG-ADA). Su administración semanal ó quincenal a dosis de 15 – 30 Unidades / kg da lugar a una mejoría clínica espectacular .(20)

2.- *Enfermedad de Gaucher tipo I (no neuropática)*. Deficiencia de glucocerebrosidasa. La administración i.v. semanal ó quincenal de manosa - glucocerebrosidasa (actualmente ya conseguida por genética recombinante) a dosis de 15 – 30 Unidades / Kg, ha normalizado el hiperesplenismo, ha mejorado ostensiblemente las crisis óseas y ha normalizado la vida de estos pacientes.(21)

Trasplante de Órganos

A) *Trasplante de Médula ósea (22)*: deberemos tener en cuenta que la optimización de esta terapéutica viene condicionada fundamentalmente por la histocompatibilidad Donante-Receptor y por el momento de ser efectuada que deberá hacerse antes de demostrar alteraciones neurológicas ó alteraciones clínicas *irreversibles* .

Se ha efectuado con cierto éxito en las siguientes enfermedades:

- 1.- Enfermedades peroxisomales: Adrenoleucodistrofia ligada al X antes de comenzar la desmielinización.
- 2.- Enfermedades lisosomales: mucopolisacaridosis (fundamentalmente Hurler), leucodistrofia metacromática y en Nieman PicK tipo B.
- 3.- En deficiencias de ADA y de Nucleósido fosforilasa (PNP)

B) *Trasplante Hepático (23)*:

1.- En ECM del Metabolismo intermediario, indicado especialmente en:

1 a: Enfermedades asociadas a daño severo hepático:

.- Glucogenosis I a y tirosinemia tipo I, al aparecer hepatocarcinomas, Deficiencia de α 1 antitripsina, Wilson, Glucogenosis tipo IV, Protoporfíria, Enfermedad de depósito de ésteres del colesterol, Hemocromatosis neonatal y Defectos de Conjugación de Bilirrubina ó del metabolismo de las sales biliares.

1 b: En alteraciones del metabolismo de aminoácidos y del amonio:

.- En Jarabe de Arce clásico, (6 en total, dos de ellos en España (24) y los resultados son muy esperanzadores); en alteraciones del ciclo de la urea especialmente las deficiencias de N acetilglutamato sintetasa, carbamil fosfato sintetasa y ornitín transcarbamilasa; en acidemia propiónica sin miocardiopatía y en hiperoxaluria I.

1 c: Otra patología: Hipercolesterolemia familiar por deficiencia de receptores de la LDL, en Deficiencias de proteína C (homocigotes). Esta lista puede ampliarse conforme tengamos más experiencia en otras enfermedades, en el tratamiento anti-rechazo y en trasplantes parciales de hígado de donante vivo.

C/ Trasplante renal.

Indicado especialmente en patología metabólica renal: Cistinuria, Hiperoxaluria tipo I (combinado con el hepático).

C) *Trasplante Múltiple de Órganos*: se ha utilizado el trasplante Hepático-cardíaco en pacientes con deficiencia de receptores de LDL y el trasplante Neumo-Hepático en Mucoviscidosis.

TRATAMIENTO DE LOS ECM POR MANIPULACIÓN GENÉTICA

El proceso de la terapia génica lleva consigo: la identificación del gen afectado, la introducción de genes normales en las células del órgano corporal donde se realiza la función metabólica de la enzima afectada y un control exhaustivo de la expresión del gen para conocer los niveles terapéuticos de éste.

La identificación de todos los genes está en marcha y pronto, el proyecto “genoma humano” estará finalizado.

La introducción celular de genes manipulados y normalizados se viene llevando a cabo a través de “vectores” (habitualmente de condición viral) en células y animales de experimentación en los que se está controlando la expresión genética, los cambios que pueden existir en los “vectores” y la duración de los genes normalizados.

Hoy por hoy el tratamiento de los ECM por manipulación genética es una idea en vías de desarrollo, pero no una realidad clínica con aplicabilidad inmediata. Es el reto, que dejamos los investigadores y clínicos de la última década del siglo XX, para el futuro del XXI.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J.M.Saudubray and C. Charpentier. Clinical phenotypes: diagnosis / algorithms. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease .Ed: Ch.Scriver, A.L.Beaudet, W.S.Sly and D. Valle. 7ª ed Mc Graw Hill Inc.1995: Chapter.5 : 327-400
- 2.- M.Martinez-Pardo. Coma por Errores Congénitos del Metabolismo. En Coma en Pediatría. Diagnóstico y tratamiento. Ed. J.Casado Flores y A. Serrano. Ediciones Diaz de Santos.Madrid. 1997.capítulo 16:143 – 155.
- 3.- M.Martinez-Pardo. Hipoglucemias de etiología metabólica. Medicine 1995, 6 (81):3600-3611.
- 4.- M.Martinez-Pardo: Trastornos del metabolismo de los Hidratos de carbono. Actualización en el diagnóstico y tratamiento.Act Nutr 1998:24: 35-42.
- 5.- Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. Recommendation on dietary management of phenylketonuria.Arch Dis Child 1993: Sup 69: 426 – 427.
- 6.- M.Martinez-Pardo, C.Marchante, J.Dalmau, M.Pérez y J. Bellón . Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias. Mesa redonda del II Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Barcelona 27-28 de Febrero 1998. Libro de resúmenes.
- 7.- .Campistol, M.A.Vilaseca, F.J.Cambra, y N.Lambruschini. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las hiperfenilalaninemias.Act.Nutr.1998:24: 22- 29.
- 8.-M.Martinez-Pardo. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del metabolismo de los aminoácidos.Rev.Esp.Pediatr,1995: 51 (1): 1-8
- 9.- E.N.Kvittingen, P.T.Clayton, and J.V. Leonard. Tyrosine. En: Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Ed J.Fernandes, J.M.Saudubray and G.Van der Berghe 2ª ed. Springer-Verlag Berlin 1996: 161-166

10.- A. Fernández, J.Dalmau, A.M. García, M.L.Cabello y M.Martinez-Pardo. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Jarabe de Arce. Mesa redonda del II Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. 27-28 de Febrero 1998. Libro de resúmenes.

11.- J.Campistol, M.C.Boveda, M.L.Couce, M.D.Lluch y B. Merinero. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la acidemia propiónica, metilmalónica e isovalérica. I Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Zaragoza 31 Mayo- 1 Junio 1996. An.Esp.Pediatría. Febrero 1997. Suplemento 89: 9 –15.

12.-G.F. Hoffmann . Glutaric aciduria type I and related cerebral organic acids disorders. En: Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Ed J.Fernandes, J.M.Saudubray and G.Van der Berghe 2ª ed. Springer-Verlag Berlin 1996:229 – 236.

13.-G.Pintos, M.P.Briones, C.Marchante, P.Sanjurjo y M.A.Vilaseca. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. I Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Zaragoza 31 Mayo- 1 Junio 1996. An.Esp.Pediatría. Febrero 1997. Suplemento 89.: 1-8.

14.- P.Sanjurjo, M.Montejo, M.A. García Cazorla., y G.Pintos. Errores innatos del ciclo de la urea. Act.Nutr. 1998: 24 :16 –21.

15.-A.Ribes, A.Baldellou, G.Martinez, M.Martinez-Pardo, M.Pineda y E.Riudor Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la (oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.I Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Zaragoza 31 Mayo- 1 Junio 1996. An.Esp.Pediatría. Febrero 1997. Suplemento 89: 16-21.

16.-D.S.Kerr and A.B.Zinn. The pyruvate dehydrogenase complex and tricarboxylic acid cycle. En Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Ed J.Fernandes, J.M.Saudubray and G.Van der Berghe 2ª ed. Springer-Verlag Berlin 1996: 109 – 119.

17.- M.Girós, L-G Gutierrez-Solana, J.Coll-Canti, M.Pineda, S.Jhonston y T. Pampols. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes afectos de adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Mesa redonda del II Congreso Nacional de Errores Congénitos del metabolismo. Barcelona 27-28 de Febrero 1998. Libro de resúmenes.

18.- A. Munnich. The respiratory chain.En: Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Ed J.Fernandes, J.M.Saudubray and G.Van der Berghe 2ª ed. Springer-Verlag Berlin 1996: 121- 131.

19.-M.C. Rattazzi and K.Dobrenis. Enzyme replacement: overview and prospects. Treatment of Genetic Diseases. Ed R.J.Desnick. Churchill Livingstone edit. N.YorK. 1991:Chapter 8:131-152.

20.-G.Van der Berghe and M.F. Vincent. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Ed J.Fernandes, J.M.Saudubray and G.Van der Berghe 2ª ed. Springer-Verlag Berlin 1996: 289-302.

21.-G.A.Grabowski, N.W Barton, G.Pastores, J.M.Dambrosia, T.K.Banerjee, M.A.McKee, C.Parker, R. Schiffmann, S.C.Hill, and R.O. Brady. Enzyme therapy in type I Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. Annals Intern Med. 1995: 122: 33-39.

22.- P.M. Hoogerbrugge and J.M. J. Vossen. Bone Marrow Transplantation. En Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Ed J.Fernandes, J.M.Saudubray and G.Van der Berghe 2ª ed. Springer-Verlag Berlin 1996: 423-428.

23.- O.Bernard . Liver Transplantation. En Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment. Ed J.Fernandes, J.M.Saudubray and G.Van der Berghe 2ª ed. Springer-Verlag Berlin 1996: 418-421

24.- M.Martinez-Pardo, F.Hijano, M.J.Garcia, B.Merinero, M.Ugarte, L.Hierro y P.Jara Evolución neurológica post trasplante hepático en un paciente con Jarabe de Arce Clásico (MSUD). Libro de Comunicaciones del II Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Barcelona 27-28 de Febrero 1998.; Poster nº 13.

Tabla I: Terapia de Cofactores. En Tratamiento Metabólico de Emergencia (cuando desconozcamos el diagnóstico) y en Tratamiento Metabólico de Emergencia y de Mantenimiento con diagnóstico conocido .

COFACTORES	Dosis	Tratamiento Metabólico de Emergencia con diagnóstico desconocido	Tratamiento Metabólico de Emergencia y Mantenimiento con diagnóstico conocido
TIAMINA (VIT B ₃)	100 - 300 mg/día (c / 8 h)	Si	Deficiencias de Decarboxilasas: Deficiencia del E1 de la Piruvato deshidrogenasa, Jarabe de Arce.
BIOTINA (VIT H)	40 mg / día (c / 8 h)	Si	Deficiencias de Carboxilasas: Ac. Propiónica, βmetil Crotonil aciduria, Def. de la Piruvato Carboxilasa y Def. Múltiple de Carboxilasas.
RIBOFLAVINA (B ₂)	160 - 300 mg/día (c / 8 h)	Si	Deficiencias de Deshidrogenasas : Ac. Glutárica I, Def. de Acil CoA DH delaβ oxidación mitocondrial de ac. grasos (cadenas muy larga, media, y múltiple), Ac. Isovalérica, Def. de cadena respiratoria, Def. del E3 de la PDH,
OH COBALAMINA (Hidroxicobalamina)	1 mg i.m / día	Si	Metilmalónico acidemia, alteraciones del metabolismo de la B12.
BH4 (Tetrahidrobiopterina)	3-10 mg/kg/día (c / 4 h ó c / 24h dependiendo de la respuesta)	NO	Deficiencias de la síntesis de BH4 en hiperfenilalaninurias: Def de la 6 piruvil tetrahidrobiopterina sintetasa y Def.de la GTP ciclohidrolasa
PIRIDOXINA (B ₆)	50 - 900 mg/día (c/ 8 h) la dosis depende de cada patología.	Si. Utilizar dosis media de 80 mg cada 8 h. En convulsiones en recién nacidos 50 mg/ día.	Deficiencia de Transaminasas , Deficiencia de decarboxilasa del ac glutámico (convulsiones sensibles a B6)en el metabolismo del GABA, Def. de la carboxilasa de aminoácidos aromáticos (síntesis de neurotransmisores). Def. de la Cistationina β sintasa (homocistinuria)

Tabla II: Terapia de detoxificación en el Tratamiento Metabólico de ECM

DETOXIFICANTES Mecanismo de acción	ACIDEMIAS ORGANICAS	HIPERAMONEMIAS	OBSERVACIONES
L - CARNITINA Esterificación de ácidos orgánicos. Mantener carnitina libre en plasma > 30 μM.	50 - 250 mg/kg/día v.o 50 - 200 mg/kg/día i.v Especialmente indicada en: acidemia isovalérica, acidemias propiónica y metil metónica, deficiencia múltiple de las carboxilasas, glutárico acidemia tipo I y deficiencia múltiple de las acil CoA deshidrogenasas (glutárico acidemia tipo II, defecto del ETF del complejo II de cadena respiratoria)	Sobre todo en:aqueu las que son secundarias a tratamiento con ácido valproico, en todas las deficiencias de acil CoA deshidrogenasas, en la glutárico acidemia tipo II y en las alteraciones del ciclo de la urea que la precisen.	Su administración, puede ser peligrosa en las deficiencias de 3OH acil deshidrogenasas de la β oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga, ya que facilita la acumulación mitocondrial de ácidos 3OH(hidrox) dicarboxílicos de cadena larga.
BENZOATO SÓDICO Derivación del exceso de amonio a hipurato que se excreta en orina	En aquellas que cursen con hiperamonemia > 80 μmoles/l Dosis: 0,25 gr / kg/día v.o ó i.v	> 80 μMoles / l = > a 1600 μ gr / dl Dosis 0,25 gr /kg / día	Puede observarse aumento de GOT/ GPT y y GT al darlo.
FENILBUTIRATO Derivación del glutamato (precursor del amonio) a fenil acetil glutamato que se excreta en la orina.	Con hiperamonemia. Dosis: 0.25 - 0.5 gr/kg/día v.o	> 100 μMoles / L Dosis: 0,25 - 0,5 gr /kg y día v.o ó i.v	El principio activo es el fenilacetato (mal sabor). Un mol de fenilbutrato se transforma en 2 moles de fenilacetato.
GLICINA Esterificación de ácido isovalérico.	Especialmente indicado en la acidemia Isovalérica. Dosis: 100 - 250 mg/kg/día.		
DIAZEPAN Compite con la glicina en los receptores de glicina del SNC.			Especialmente indicado en la hiperiglicinemia no cetósica.
ARGININA Activador alostérico del primer enzima del ciclo de la urea (N - acetil glutamato sintetasa)	Con hiperamonemia, sea cual sea la acidemia orgánica. Dosis: 400 mg / kg / día	En cualquier causa de hiperamonemia excepto en la deficiencia de arginasa	

Tabla III: Tratamiento Metabólico de Mantenimiento en ECM.
Terapia Nutricional en Alteraciones del Metabolismo de Hidratos de Carbono. (4)

DEFICIENCIA ENZIMÁTICA	SUSTRATO EXÓGENO A LIMITAR Ó SUPRIMIR	PRODUCTO DE LA REACCIÓN A ADMINISTRAR
<u>Deficiencias de la galactosa 1 P uridil transferasa (Galactosemia) y de la galactosa 1-4 epimerasa.</u>	Suprimir : Galactosa y lactosa. Supresión de alimentos que las contengan	
<u>Deficiencia de la fructosa 1 P aldolasa (Intolerancia a la Fructosa Hereditaria)</u>	Suprimir: fructosa, sorbitol y sacarosa. Supresión de alimentos y medicamentos que los contengan	
<u>Deficiencia de la Fructosa 1-5 b/ fosfatasa (trastorno metabólico de la gluconeogénesis, debuta como hipoglucemia normocetósica con acidosis láctica)</u>	Limitar: sacarosa, fructosa, sorbitol, exceso de proteínas y grasas. PROHIBIDO: Levulosa (fructosa) y Lactato Ringer.	Administrar glucosa ó sus polímeros (dextrinomaflosa y almidón). Alimentación equilibrada rica en hidratos de carbono (70% de las Kcal) con ayunos máximos de 4 horas en menores de 1 año, de 6 horas en menores de 5 años y de 8 horas en otras edades. En situaciones de mayor gasto de glucosa (fiebre, ejercicio muscular) ayunos de menos horas con aporte de polímeros de glucosa.
<u>Glucogenosis I (a, b, c y d), III y VI</u>		Glucosa y polímeros de glucosa. Ayunas < a 2 h ó alimentación enteral a débito continuo. Gastrostomía para aporte de polímeros de glucosa a 2 gr / kg / día. Dependerá de la tolerancia al ayuno, en Gluc. I mínima tolerancia (2 horas máximo) en las demás dependerá de cada paciente y de la edad.

Tabla IV: Tratamiento Metabólico de Mantenimiento.
Tratamiento Nutricional en los ECM de Aminoácidos Esenciales

METABOLISMO AFECTADO	SUSTRATO EXÓGENO A LIMITAR	PRODUCTO EXÓGENO A ADMINISTRAR	COFACTORES	DETOXIFICANTES
<p>I) DE LA FENILALANINA</p> <p><u>1a: Def. Fenilalanina hidroxilasa.</u> Si Fenilalaninemia > 6 mg/dl (5), (6), y (7).</p> <p>Si Fenilalaninemia < 6 mg/dl (5), (6) y (7).</p> <p><u>1b: Deficiencia en la Síntesis de tetrahidrobiopterina (BH4).</u> (6)</p> <p><u>1c: Deficiencia de la actividad Dihidro-pterina-reductasa (alteración en el reciclaje de BH4).</u> (6)</p> <p><u>1d: Tirosinemia I: deficiencia de la Fumaril acetoacetasa.</u> (8) y (9)</p> <p><u>1e) Tirosinemia II: deficiencia de la Tirosina transferasa.</u> (8) y (9)</p> <p><u>1f) Huvkínsinuria: deficiencia de la Dioxigenasa (8) y (9)</u></p>	<p>Alimentación limitada en Fenilalanina (proteínas naturales) La tolerancia es totalmente individual. La cantidad de proteínas naturales a administrar será la suficiente y necesaria para mantener fenilalaninemia: -- En < 6 a = < 6 mg/ dl -- En < 12 a = < 8 mg/ dl -- En > 12 a = < 10 mg/ dl -- En embarazo < 4 mg/ dl. Alimentación normal</p> <p>No precisan dieta limitada en fenilalanina</p> <p>Dieta limitada en fenilalanina y mantener fenilalaninemia < 2,5 mg/dl.</p> <p>Dieta limitada en fenilalanina y tirosina. Mantener tirosinemia < de 3 mg/dl y > 1,5 mg/dl</p> <p>Dieta limitada en fenilalanina y tirosina</p> <p>Dieta limitada en fenilalanina y tirosina</p>	<p>Proteínas especiales en forma de: aminoácidos esenciales sin fenilalanina, enriquecidos en tirosina: (cantidades mínimas) & En < 2 años: 3 gr de prot/kg/día En 2-5 a. = 2,8 gr de prot/kg/día > 5 a. = 1,8 gr de prot/kg/día Repartir en 4 tomas mínimo</p> <p>No precisan si mantienen fenilalaninemia < 6 mg/dl.</p> <p>No precisan</p> <p>Precisan aminoácidos esenciales sin fenilalanina y enriquecidos en tirosina</p> <p>Aminoácidos esenciales sin fenilalanina ni tirosina.</p> <p>Aminoácidos esenciales sin fenilalanina ni tirosina</p> <p>Aminoácidos esenciales sin fenilalanina ni tirosina</p>	<p>BH4 : 3 - 10 mg/kg/ día L-Dopa: 8 - 10 mg/kg/día 5 OH triptófano: 3-5 mg/kg/día</p> <p>Acido fólico: 3-40 mg / día L-Dopa y 5OH triptófano como en el caso anterior. No dar BH4.</p>	<p>NTEC (9). Evita la síntesis de maleil CoA y Fumaril CoA</p>

<p>2.- DE LA METIONINA (8)</p> <p><u>2a: Homocistinuria: deficiencia de la cistationina B sintasa.</u></p> <p><u>2b: Deficiencia de la metilen tetrahidro folato reductasa por deficiencia del cofactor (metil cobalamina); Metilalónico acidemia con homocistinuria</u></p>	<p>Alimentación limitada en Metionina suficiente para mantener niveles de <u>Homocisteína</u>, lo más cerca posible de 50 µM ó menos.</p> <p>Alimentación limitada en Metionina, treonina, valina e isoleucina Tolerancia Individual.</p>	<p>Aminoácidos esenciales exentos de metionina.+ CISTINA a dosis de 200 mg / kg/día</p> <p>Aminoácidos esenciales exentos de metionina, treonina, valina e isoleucina</p>	<p>.Piridoxina 900 mg / día .Betaina 3-6 gr/día (transforma la Homocistina en metionina) .Acido Fólico: 4 - 8 mg / día</p> <p>. Hidroxicobalamina: 1 mg /día por vía i.m. + Ac. Fólico: 3- 15 mg / día</p>	<p>L-Carnitina: 100 - 250 mg/kg/día</p>
<p>3.- DE LOS AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA.</p> <p><u>3a: Jarabe de Arce.(10)</u></p> <p><u>3b:Metabolismo de la leucina (11)</u></p> <p><u>3b 1.- Acidemia isovalérica</u></p> <p><u>3b 2.- Acidemia metil crotonica</u></p> <p><u>3b 3.- βOH βmetilglutámico acidiuria (hipoglucemias hipocetóticas + acidosis intensa)</u></p> <p><u>3c: Metabolismo de la valina y de la isoleucina (11)</u></p> <p><u>3c 1.- Acidemia propiónica</u></p> <p><u>3c 2.- Acidemia metilmalónica</u></p>	<p>Alimentación limitada en leucina, isoleucina y valina. Mantener niveles en sangre de leucina < 6 mg/dl. Si valina e isoleucinemia estuvieran bajas, dar ambos aminoácidos hasta normalizar niveles en sangre.</p> <p>Alimentación limitada en leucina.</p> <p>Alimentación limitada en leucina</p> <p>Alimentación limitada en leucina + SIN AYLUNOS prolongados según edad.</p> <p>Alimentación limitada en valina, isoleucina, metionina y treonina.</p> <p>Igual que la anterior</p>	<p>Aminoácidos esenciales exentos de aminoácidos ramificados.</p> <p>Aminoácidos esenciales exentos de leucina</p> <p>Aminoácidos esenciales exentos de leucina</p> <p>Aminoácidos esenciales exentos de leucina+ 70 % de las Kcal en forma de H de Carbono</p> <p>Aminoácidos esenciales exentos de valina, isoleucina, metionina y treonina.</p> <p>Igual que la anterior En ambas, si hubiera problemas de piel, vigilar Isoleucinemia que si < 0,1 mg/dl es causa de Piel Escaldada (dar isoleucina oral).</p>	<p>Tiamina : 100 - 300 mg/día</p> <p>Riboflavina 50 - 150 mg/día</p> <p>Biotina 40 mg / día</p> <p>No hay cofactores</p> <p>Biotina 40 mg/día</p> <p>OH cobalamina: 1 mg/día i.m.i.v.</p>	<p>L- carnitina si hubiera deficiencia, si no, no.</p> <p>L-carnitina: 100 - 250 mg/kg/día + Glicina 150 - 250 mg/kg/día L carnitina 100 - 250 mg / kg / día</p> <p>L carnitina en emergencias.</p> <p>L-carnitina: 250 mg/kg/día Flagyl oral en emergencias</p> <p>L-carnitina y flagyl igual que en la anterior</p>

<p>4.-METABOLISMO DE LA LISINA</p> <p><u>4a: Hiperlisinemia familiar (8)</u></p> <p><u>4b: Glutámico aciduria tipo I (12)</u></p>	<p>Alimentación limitada en lisina</p> <p>Proteínas naturales máximas: 1.0 - 1.2 gr / kg/día</p>	<p>Aminoácidos esenciales exentos de lisina.</p> <p>Aminoácidos exentos de lisina y limitados en triptófano: 1gr / kg / día</p> <p>Baclofén 2-3 mg / kg / día y vigabatrin 50 - 100 mg / kg / día.</p>	<p>Riboflavina 100 - 200 mg/día</p>	<p>L-carnitina: 100mg/kg/día</p>
<p><u>5.- Deficiencia Múltiple de Carboxilasas: acidemia láctica + ac. Propiónica + acidemia 3- metil crotonica.</u></p>	<p>No es necesaria la restricción de proteínas naturales salvo en aquellos casos que no responden a dosis farmacológicas de biotina</p>		<p>Biotina : dosis de 40 - 80 ó mas mg / día</p>	<p>En situaciones de descompensación, dar L-carnitina y tratamiento metabólico de emergencia.</p>

Tabla V: Tratamiento Metabólico de Mantenimiento en las Hiperamonemias

METABOLISMO AFECTADO	SUSTRATO EXÓGENO A LIMITAR	PRODUCTO EXÓGENO A ADMINISTRAR	COFACTORES	DETOXIFICANTES
CICLO DE LA UREA (13) y (14) <u>1.-Deficiencia de N acetil glutamato sintetasa</u>	Limitar ingesta de proteínas naturales al máximo. Sólo administrar aminoácidos esenciales entre 0,5 - 0,7 gr/kg. Mantener niveles en sangre de: .Glutamina < 800 μ moles/ .Amonio < 60 μ moles/	Homólogo del N acetil glutamato, el N carbamil glutamato a dosis de 100 - 200 mg/kg/día	ARGININA 0,4 - 0,7 gr/kg/día ó CITRULINA 0,5 gr/kg/día	Fenilbutrato 0,25-0,5 gr/kg/día + Benzoato 0,25 gr/kg/día
<u>2.- Deficiencia de Carbamil fosfato sintetasa</u>	" " " "	CITRULINA para formar arginina ó Arginina directamente como activador de la N acetil glutamato sintetasa para sintetizar N acetil glutamato. Citrulina y/ó arginina	N acetil glutamato (se obtiene de forma endógena al administrar arginina) Citrulina ó arginina	" " " "
<u>3.- Deficiencia de Ornitin transcarbamilasa</u>	" " " "	" " " "	Citrulina ó arginina	" " " "
<u>4.- Deficiencia de arginino succinico sintetasa: Citrulinemia</u>	Mantener amonio < 50 μ moles/l La citrulinemia no es tóxica. Suelen tolerar 1 - 1,5 gr de proteínas naturales/kg/día	Sólo ARGININA 0,7 gr/kg/día	Sólo arginina	Sólo en caso de no poder controlar la hiperamonemia dar benzoato y fenilbutrato
<u>5.-Deficiencia de argininosuccinico liasa: argininosuccinico aciduria</u>	" " " "	Sólo ARGININA 0,7 gr / kg / día	" " " "	" " " "
<u>6.-Deficiencia de arginasa : arginemia</u>	Aminoácidos esenciales SIN arginina	Prohibida la citrulina y la arginina	" " " "	" " " "
SÍNDROME H HH: Deficiencia del transportador de ornitina (8)	Limitar ingesta de proteínas hasta amonemia < 60 μ moles/l	ORNITINA 6 gr / día (no todos los pacientes responden a la ornitina)	Citrulina y /ó arginina a dosis de 0,2 - 0,4 gr/kg/día	
Secundarias a otra patología	Elegir el tratamiento etiológico		Se debe dar arginina a 0,4 gr/kg	Si es por tratamiento con valproato dar L-carnitina.

Tabla VI: Tratamiento Metabólico de Mantenimiento en otros ECM. Miscelánea.

ENFERMEDAD	TERAPIA NUTRICIONAL	TERAPIA DE COFACTORES	DETOXIFICACIÓN
<u>Trastornos de la β oxidación mitocondrial</u> <u>a) Def. acil CoA DH de ac.grasos de cadena media (15)</u> <u>b) Def. de 3OH acil DH de cadena larga(15)</u> <u>c) Def transporte de carnitina(15)</u>	Evitar ayunos prolongados. Prohibido el aceite MCT Evitar ayunos prolongados. DAR MCT Evitar ayunos prolongados	Riboflavina 100 -150 mg/día No precisa No precisan	L-Carnitina 50 - 100 mg/kg/día. No dar carnitina. L-carnitina 200 mg/kg /día En hiperamonemias tratarlas como ya se ha especificado.
<u>Deficiencia de la PDH (16)</u>	Dieta cetogénica muy limitada en glucosa y en proteínas. Conseguir cetonuria continua.	Tiamina 100-300 mg/día Dicloroacetato 50 mg/kg/día	L-carnitina 50 mg/kg mínimo si se usa la dieta cetogénica.
<u>Adrenoleucodistrofia ligada al X(17)</u>	Restricción de grasas 26:0 (procedentes de animales del mar y cubiertas de frutas y vegetales) + una mezcla de ácidos grasos monosaturados oleico (4 partes) + erúico (1 parte) a dosis de 2 - 3 ml / kg/día.	Tratamiento sustitutivo de la insuficiencia suprarrenal con hidrocortisona 12 mg/ m2 de superficie corporal	
<u>Trastornos de cadena respiratoria mitocondrial(18)</u>	No hay tratamiento nutricional específico salvo en la deficiencia del complejo II (deficiencia múltiple de acil CoA DH) con ayunos mínimos y sin aceite MCT	Actualmente se están utilizando varios: Co Q: 10 mg/kg/día + Vit C: 2 - 4 gr / día +Riboflavina 100 - 200 mg/día +Menadiona (vit K3): 40- 100 mg/día + Carnitina 100 mg/kg/día	

SESIÓN PREFERENTE NUEVAS SITUACIONES EN PEDIATRÍA.

Introducción.

Dr. Luis Ortega Martos. Granada.

INTRODUCCIÓN.

En los últimos años han ocurrido hechos interesantes en pediatría. (1,2) Antiguas enfermedades conocidas desde mil años a de C. (el faraón Ramses V murió a consecuencia de viruela) se han extinguido totalmente y otras de más reciente conocimiento causan importante morbimortalidad (malaria, F.tifoidea). Muchas enfermedades infecciosas han mejorado con medidas preventivas (vacunas), socioeconómicas, higiénicas, nutricionales, nuevas tecnologías diagnósticas, avances terapéuticos, desarrollo de inmunomoduladores, a pesar de estos avances está lejos de dominar diversas enfermedades que son motivo de preocupación.

El conocimiento etiológico de algunas enfermedades que ocasionan epidemias de gran mortalidad (Rotavirus, Parvovirus B19) o complicaciones importantes como intolerancia a la lactosa, artritis, anemia hemolítica o aplásica, hidrops fetal no isoimmune o anemias prolongadas en inmunodeficientes por Leucemia Linfoblástica.(3) El aislamiento del germen productor (Bartonella Hensalae) de la enfermedad por arañazo de gato, (a veces con una clínica vascular complicada, como hemos visto recientemente), el descubrimiento de la Borrelia burgdorferi como causa de manifestaciones musculoesqueléticas de larga evolución y parálisis facial, el estudio del Helicobacter pylori y su implicación en enfermedades gastrointestinales o dolor abdominal recurrente, la asociación del Campylobacter jejuni (biotipo 2, serotipo 0:41) con el síndrome de Guillain Barré, con formas más graves y que necesitaron ventilación durante más tiempo, o artritis. El papel de las Chlamydias pneumoniae produciendo en principio una faringitis que lesiona el endotelio, pasa al torrente circulatorio y posteriormente puede producir arteriosclerosis en trasplantados, situación a la que se puede llegar también por acción del citomegalovirus y recordar la relación de las Chlamydias con el asma bronquial. Todo ello nos da idea del avance que ha supuesto el desarrollo de nuevas técnicas para el entendimiento de diversas enfermedades. Enorme interés tiene la identificación del bacilo Tropheryma whippelli (antes se sospechaban otros gérmenes) como causa de la enfermedad de Wipple, por secuencia de 16 S ribosomal, que abre un camino para el desarrollo de nuevas investigaciones en el diagnóstico de diversas enfermedades.

La encefalitis lenta (o encefalopatía espongiiforme "Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob" en varios niños de 10-17 años previamente tratados con hormona del crecimiento de cadáveres contaminados con el prión causal de la enfermedad) o la transmisión de enfermedades en animales ("vacas locas") por harinas cárnicas de bóvidos enfermos son otros ejemplos de gran importancia sanitaria en años recientes, sin olvidar el conocimiento de la transmisión de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) por la administración de hemoderivados, entre otras circunstancias.

Las variaciones ecológicas (forestación, deforestación, sequías, desbordamientos, inundaciones, contaminaciones de aguas superficiales) han contribuido a la transmisión de enfermedades por diversos insectos vectores favorecidos por cambios climáticos a los que estamos asistiendo. El calentamiento del planeta en torno a los 0'3 grados cada diez años, supone efectos favorables en los organismos transmisores de enfermedades. Las aguas contaminadas contribuyen a la transmisión de Criptosporidium parvum que en inmunodeficientes origina este protozoo graves diarreas e intolerancia a la lactosa.

La emigración y facilidad de traslados, ha permitido que enfermedades antes localizadas en determinados países hayan pasado fronteras (aviones, equipajes pueden transportar vectores) dando lugar a una patología cada vez más frecuente en regiones antes inexistentes (cólera, malaria, virus ébola, Hantavirus).

El estilo de vida y el nivel social de los padres ha modificado diversos comportamientos familiares. La asistencia de niños a guarderías(2) cada vez a edad más temprana condiciona una patología recidivante por acción directa de gérmenes o por el estrés que condiciona alteraciones inmunológicas con más pro-

pensión a infecciones (criptosporidium, lamblias). El consumo de hamburguesas mal preparadas permite la colonización por Coli dando lugar al síndrome hemolítico-urémico. La existencia en los domicilios de animales, puede ser reservorio de diversos gérmenes que pueden infectar (campilobacter). El aire acondicionado o aerosoles son causa de neumonías por legionellas.

La educación de los adolescentes y la comunicación audiovisual, mal orientada junto con los cambios sociales han favorecido la permisividad sexual facilitando que las antes conocidas como "enfermedades de adultos" aparezcan cada vez más frecuentemente en púberes y adolescentes o sean adquiridas, para manifestarse años después (SIDA). No olvidamos la drogadicción que da lugar a resistencias bacterianas.

Las nuevas técnicas invasivas con prolongada cateterización ha contribuido a la aparición de una patología infecciosa con nuevos gérmenes persistentes y resistentes. **El exceso de pruebas complementarias** en el RN puede causar diversas dermatitis (foliculitis) producidas por el Malassezia furfur que lesionando la barrera protectora requerirá tratamiento antimicótico.

Los cambios políticos con la aparición de nuevos estados independientes han contribuido a la aparición de casos de difteria por vacunación insuficiente (países del Este de Europa) así como casos de polio mielitis tipo 3, en no vacunados (una comunidad en Canadá).

Patógenos conocidos aparecen con nuevas formas clínicas, el estafilococo coagulasa negativo da lugar a shock tóxico en adolescentes con menstruación y uso de tampones. También el estreptococo beta hemolítico del grupo A aparece con formas de Shock tóxico, fascitis necrotizante sobre todo en niños con varicela, formas de enfermedad perianal o psoriasis guttata. En estas formas clínicas influyen factores socio-económicos, raciales, higiénicos o la cambiante patogenicidad y presencia de proteína M 1-3, que inhiben la fagocitosis. Los adenovirus cada día cobran más interés dando lugar a enteritis. Nuevos gérmenes aparecen en la Fibrosis Quística (Pseudomona cepacia, Stenatrophomonas maltophilia) que dan lugar a procesos respiratorios muy agresivos y de difícil tratamiento.

Aparecen nuevas enfermedades **exantemáticas virales** (Síndrome mano-pie-boca) disminuyen otros exantemas y aparecen exantemas no infecciosos (enfermedad de Kawasaki) (4).

La **Tuberculosis** (Mycobacterium tuberculosis) ha incrementado su incidencia y además con gérmenes resistentes, formas graves (cavernas), favorecidas por el VIH, emigración, marginación e insuficiente seguimiento de convivientes.

La Resistencia a los Antibióticos han originan un aumento de la morbimortalidad, en parte por el mal uso y las mutaciones que han dado lugar a resistencias genéticas. Para controlar estas situaciones se estudian nuevas vacunas, y otras no llegan a desarrollarse suficientemente. Estos cambios originan gran dificultad en el control de las enfermedades, importante mortalidad, pérdidas económicas.

Se revaloriza y estudian nuevas situaciones en el adolescente, apareciendo el **Síndrome de Fatiga Crónica** (1) que puede estar influido por diversos agentes infecciosos en el que se suman variadas circunstancias. Que duda cabe que estas consideraciones pueden ser ampliadas con otros ejemplos de fácil recuerdo para todos.

NUEVAS SITUACIONES EN PEDIATRÍA

Síndrome de fatiga crónica

Dr. L. Ortega Martos. Dr. M.A. López Casado. Dr. P. Ortega Martínez de Victoria. Granada.

Resumen: Se revisa el S.F.C. en pediatría haciendo mención en su etiología infecciosa entre otras causas, y de forma especial por el Virus de Epstein - Barr, originando una enfermedad principalmente somática con manifestaciones psíquicas, sin marcadores propios, de larga evolución y recuperación total.

Repasamos la clínica, diagnóstico, pruebas complementarias más frecuentes y algunas más especializadas, así como el estudio serológico para mononucleosis infecciosa. Revisamos las posibilidades terapéuticas, teniendo especial importancia el tratamiento multidisciplinario evitando tratamientos injustificados y eficacia poco probada.

Palabras clave: Nuevas situaciones en pediatría. Síndrome de fatiga crónica. Mononucleosis infecciosa.

El Síndrome de Fatiga Crónica, (SFC), en pediatría se ve fundamentalmente en adolescentes. Es un síndrome discutido.

Es a partir del año 1980(5) cuando empieza a despertar más interés, se han dado diversas definiciones, así como, distintas denominaciones(6,7) .

En el año 1992 se hizo una revisión y modificación de la definición (relacionado con la exclusión de ciertos trastornos psiquiátricos) para S.F.C. dada por el Centers for Disease Control (C.D.C.) y más recientemente, dada la ausencia de marcadores específicos tanto clínicos como de laboratorio la existencia de un SFC viene dada solamente por aceptar una serie de criterios para ser diagnosticado.

La sospecha de que es una enfermedad infecciosa se fundamenta en un conjunto de datos inmunológicos, epidemiológicos y por su analogía, principalmente con la mononucleosis infecciosa, especialmente en su forma crónica, a ella nos vamos a referir en esta comunicación. Se han investigado diversos agentes sospechosos que pueden ser causantes o jugar un papel como cofactor; enterovirus(8) coxsackie, Herpes virus Humano 6(9), retrovirus (10), candidiasis crónica(11). y otros gérmenes. El virus de **Epstein-Barr**, aunque no está totalmente demostrado que sea el único agente si es cierto que puede dar lugar a una reactivación del síndrome en algunas circunstancias y en ciertos enfermos, originando una enfermedad crónica(12,13). La teoría infecciosa se apoya también en el hecho de haber sido descritos algunos casos epidémicos cerca del Lago Tahoe, documentados como secundarios a mononucleosis infecciosa (14).

Estudios realizados en la mitocondria han encontrado anomalías en su función en enfermos con SFC, aunque no se han hallado alteraciones ultraestructurales demostradas con microscopía electrónica(15).

Los estudios inmunológicos realizados (citoquinas, TNFa) no dan datos concluyentes(16).

La privación de sueño o un ritmo anormal, es frecuente encontrarlo en el SFC así como una disociación del ritmo circadiano de la temperatura, estas circunstancias pueden originar un cansancio y dificultad para concentrarse en sus ocupaciones. La melatonina por su acción relajante actúa en la temperatura corporal, afectividad y ha sido estudiada para explicar esta situación(17,18).

Los trastornos hipotálamo - hipofisarios - adrenal (síndrome poliglandular) también pueden explicar la etiopatogenia del SFC, que puede ser secundario a procesos autoinmunes de diversa etiología(19).

La ausencia de marcadores biológicos para SFC y la falta de evidencia de un único agente causal de la enfermedad ha permitido estudiarlo como síndrome psiquiátrico-psíquico que cumple criterios psicómicos o somatomorfos. En estos adolescentes a veces encontramos una historia de síntomas que recorren un calendario psicósomático (20). Estudios psicológicos controlados han mostrado que el SFC no es simplemente una manifestación de depresión, sugiriendo que la morbilidad psicológica puede ser reactiva antes que primaria aunque quizás una actitud dual sería más aceptada(21). A veces una infección aguda y/o sucesos inmunológicos asociados con fatiga inician un ciclo que facilitan conductas que deberían evitarse.

Los síntomas atribuidos a agentes externos y el alejamiento de la vida activa crea un estilo de vida con impotencia y autolimitación que impide el autocontrol. Si se prolonga este estado puede exacerbar un dis

turbio afectivo preexistente que reduce la actividad psíquica y la tolerancia. Repetidas infecciones virales perpetúan un ciclo de síntomas atribuidos a la fatiga (22).

Manifestaciones clínicas:

La fatiga es una causa frecuente de consulta en los adolescentes, en ella la atención y la actividad están disminuidas, tienen una pérdida de memoria reciente. La debilidad puede interferir con su vida normal. El comienzo puede ser brusco o de forma solapada con una historia previamente normal y puede acompañarse de un síndrome mononucleósico (molestias de garganta, adenopatías, artromialgias y cefaleas). Dejan de asistir a su trabajo habitual, no hacen deporte, pierden interés y aparecen cambios en su conducta familiar y social. Se afectan variablemente, algunos participan de sus obligaciones, pero a final de la tarde están extenuados o están, otros, en cama permanentemente. Puede aparecer hipotensión con síncope recurrentes (23). Cansancio que se prolonga más de un día tras cualquier esfuerzo, sueño no reparador o ritmo alterado, irritabilidad, ftofobia. Frecuentemente es un adolescente de clase media-alta y previamente podía tener éxito social.

Los síntomas deben de ser documentados por el pediatra al menos en dos ocasiones y con un intervalo de un mes. Pueden aparecer después de una Mononucleosis infecciosa o exacerbarse por otras circunstancias (21)

Muchas molestias son subjetivas, no específicas, sin embargo tienen unas características propias (24):

- Son manifestadas en grado patológico.
- Son continuas.
- Algunos síntomas como confusión y pérdida de memoria en corto tiempo no se encuentran frecuentemente en la práctica.
- La confirmación objetiva de los síntomas es difícil (adenopatías, artritis, fiebre).

El Diagnóstico de SFC debe ser por exclusión. La historia y el examen físico debe intentar descubrir causas orgánicas responsables de la situación. Excluimos la posibilidad de hipotiroidismo, apnea del sueño, medicamentos, síndromes depresivos, anorexia - bulimia, drogas hasta dos años antes a la presentación del SFC, alcohol, intoxicación por plomo o mercurio. Lupus Eritematoso. Enfermedad de Lyme. Citomegalovirus. Obesidad severa.

Para llegar al **Diagnóstico**, se deben cumplir unos criterios:

- Clínicamente evaluada (historia, exploración, analítica).
- Inexplicados por otra causa.
- Persistentes o recaídas por 6 meses o más desde que se inicia la enfermedad.
- No desaparece con el descanso de forma evidente.
- No es el resultado de un sobreesfuerzo.
- Da lugar a una reducción substancial, casi el 50%, de los niveles previos de actividad social, educativa.
- Concurrentemente deben existir 4 ó más de los síntomas durante al menos 6 meses consecutivos y no precedidos de fatiga (25).

Evolución Clínica:

Es parecida, cualquiera que sea la causa, nos vamos a referir fundamentalmente a la forma de **fatiga crónica** secundaria a mononucleosis infecciosa, ya que quizás es la causa más frecuente en el adolescente.

Es frecuente las exacerbaciones y remisiones durante años y recuperación total después de 2-5 años casi siempre. La cronicidad ya fue comprobada en el año 1948 siguiendo a la mononucleosis infecciosa (26).

Dos formas de cronicidad pueden existir:

- a) Con síntomas y signos prolongados y severos con ausencia de anticuerpos heterófilos, altos títulos

de anti ACV (>10.000) y los títulos anti AP (>640) pero bajos o ausentes los títulos anti - ANEB. Estas reacciones de anticuerpos anti-virus exageradas y específicas de estos pacientes han incluido anticuerpos contra enzimas virales, Dnasa y DNA polimerasa(27) puesto que ha sido difícil aislar células “transformadas” en estos pacientes, se ha sugerido que han sido infectados con cepas variantes replicadas previamente. Los anticuerpos a estas enzimas virales solo se producen durante la replicación activa de sus células secretoras. Este grado de enfermedad puede estar asociado con un déficit del huésped, inmunodeprimidos (Hodgkin) que imposibilita el control de infecciones activas y permite la replicación continuada. Otra forma de evolucionar a la cronicidad sería:

b) La existencia de unos síntomas continuos en ausencia de signos importantes y la presencia de anomalías analíticas de fácil reconocimiento. Esta forma aparece en niños con dos variantes(28): una con periodos repetitivos de fiebre, molestias de garganta, adenopatías y otros síntomas que es más frecuente en preadolescentes y otra forma en adolescentes con síntomas similares pero de forma predominante un gran cansancio, cefaleas, mialgia, artralgia, trastornos depresivos, problemas cognitivos, alteraciones del sueño. Existen títulos de anticuerpos específicos de EBV que indica infección activa. A veces la enfermedad prolongada ocurre después de una mononucleosis infecciosa típica, es menos frecuente en la forma crónica las adenopatías y más frecuente la fatiga, malestar, cefaleas, trastornos del sueño etc.

Exámenes de laboratorio en SFC.

Para excluir otros diagnósticos:

Hematometría. V de Sedimentación. Urianálisis.
Examen bioquímico. ANA.
Examen de tiroides.
Serología VEB.

Indicaciones más específicas:

Serología para patógenos específicos (HIV, Borrelia, CMV, Hepatitis, Toxoplasma).
Mantoux, Anergia cutánea.
Inmunoglobulinas y subclases IgG. CPK, GOT, GPT.
Investigación de Drogas. Y posibilidad de intoxicaciones por Plomo.
Nivel de cortisol.

Test especializados:

Estudio de poblaciones linfocitarias y numeración.
Respuesta in vitro a mitógenos y antígenos.
Natural killer y fusión celular.
Positrón y emisión de fotón único. Tomografía. RNM.
Test metabólicos y neurológicos.

La Electrofisiología puede encontrar lesiones parenquimatosas focales, descenso del flujo cerebral regional y descenso del índice de captación del cerebro medio en RNM o TAC de emisión de fotón único. El SPECT puede demostrar una disminución de la perfusión cerebral comparada con normales y con síndromes depresivos(29).

La Polisomnografía debe realizarse, si queremos descartar la existencia de disturbios durante el sueño(30) y distinguirlos de otros procesos.

Diagnóstico Específico de laboratorio.

Las alteraciones leucocitarias de sangre periférica aparecen durante la primera-segunda semana de la enfermedad. En el SFC no vamos a encontrar estas alteraciones.

La infección empieza en las células epiteliales de la mucosa bucal o glándula salival pasando a los linfocitos B del tejido linfático de la faringe y se dispersan por todo este tejido. El 20% de las células B circu-

lantes pueden estar infectadas y muchas de ellas tienen en su núcleo VEB-DNA. La mayoría de los linfocitos atípicos de la mononucleosis infecciosa son linfocitos T citotóxicos supresores que pueden exceder en número a las células B durante el curso de la infección primaria VEB. Durante la infección primaria por el VEB puede existir una depresión de la inmunidad celular, como se he demostrado in vivo por anergia a los test cutáneos, in vitro puede disminuir la respuesta linfocítica a mitógenos y antígenos solubles. La dispersión de los virus por el sistema linfático, una vez que ha penetrado en los linfocitos B, da lugar a la formación de anticuerpos (ver figura 1) con efectos directos e indirectos sobre las reacciones inmunitarias celular y humoral. 18 - 24 horas después de entrar el virus en el linfocito B (por el receptor C3d) pueden detectarse los antígenos nucleares de EB (ANEb) dentro del núcleo de las células infectadas, siendo de duración indefinida y corresponde a un fenotipo transformado, los linfocitos infectados por VEB expresan también antígenos de membrana determinados por linfocitos, que sirven como supuesto blanco a la respuesta inmunitaria celular contra los linfocitos B infectados por el virus, respondiendo el huésped con formación de anticuerpos.

Los anticuerpos Heterófilos son Ig M, aparecen durante la 1ª - 2ª semana de la enfermedad y desaparecen progresivamente en seis meses. Los niños (menores de 4 años) pueden ser heterófilos negativos en el 50%, pero los adolescentes son positivos en el 90 - 95% de casos. En la práctica la presencia de anticuerpos heterófilos es prácticamente diagnóstica de M I. El primer anticuerpo específico que aparece es contra el antígeno de cápside viral (fig.2), ambos Ig M e Ig G son medibles. Los Ig M son transitorios, los Ig G son duraderos. Más tarde aparecen los anticuerpos contra el complejo AP (antígeno precoz) que también son transitorios (6 meses) aunque bajos niveles de anticuerpos, sobre todo R (restringido) pueden detectarse en sanos durante años después de la infección mononucleósica. Los anticuerpos contra ANEB (Anticuerpos nucleares del virus de E - B) aparece más tardíamente (1 - 6 meses empiezan a detectarse) su demostración excluye que haya habido una infección reciente, y aumentan durante la convalecencia en contraste con los anticuerpos contra ACV (antígeno de cápside viral), que es la prueba más realizada, y AP. Toda la convalecencia o después en sanos contiene anticuerpos ANEB. La presencia de anticuerpos Ig G contra ACV en ausencia de anticuerpos a ANEB es diagnóstica de infección primaria de VEB. Anticuerpos Ig M a ACV también denotan infección aguda aunque pueden existir falsos positivos (3% por artritis reumatoide). Un aumento importante de anticuerpos a ACV ó APR en presencia de anticuerpos contra ANEB puede ser signo secundario a una reactivación de infección VEB(31). El ACV y el AP se producen solo durante la replicación activa del virus. (Cuadro 1).

Si el paciente es inmunodeprimido (Hodgkin, trasplantados) la respuesta en la infección primaria es lo habitual, pero en la convalecencia no existe disminución progresiva de Ig G Anti - ACV y AP, sino que tienden a persistir mucho tiempo.

Las pruebas serológicas específicas están indicadas cuando el cuadro hematológico es típico y el Paul - Bunnell es (-) si éste es positivo se confirma el diagnóstico, si es negativo investigar citomegalovirus, toxoplasma u otros.

El complejo AP (antígeno precoz) tiene dos grupos de antígenos, el difuso (AP- D) que se detecta en el núcleo y citoplasma, aparecen en las formas graves, y el AP - R (restringido) indica reactivación, que solo se detecta en el citoplasma. Estos antígenos sirven de marcadores de la infección a nivel celular, el tipo de respuesta por anticuerpos a estos antígenos es útil para identificar procesos asociados a VEB.

Después de aparecer el ACV la célula huésped muere y se liberan viriones que pueden infectar y transformar a más linfocitos B. La respuesta inmunitaria celular es responsable en gran parte, de controlar la proliferación de células B y de la producción de Inmunoglobulinas policlonal desencadenada por el VEB.

El cultivo VEB en células mononucleares de sangre o saliva, la hibridación in situ de ADN y PCR pueden determinar la presencia del virus o sus ADN.

Hallazgos Inmunológicos:

Los adolescentes con SFC no manifiestan clínica de inmunodeficiencia con gérmenes oportunistas o por infecciones recurrentes, aunque pueden reactivarse virosis latentes sugerentes de debilitamiento del control

inmunitario. No hay datos consistentes que hagan similar el término de F.C. - disfunción inmune. Algunos estudios han mostrado un descenso de los CD4 y NK, no demostrados en todos. Los niveles de interleukina (IL-2, IL-6) investigados en SFC comparados con control no dan resultados definitivos(32), aunque los trastornos del sueño también pueden estar influidos por alteraciones inmunológicas (IL-1) ocasionadas por estrés y algunas enfermedades virales, que originarían disturbios en la distribución de sueño o a un exceso de él. Algunos síntomas asociados con SFC recuerdan los efectos experimentados por pacientes que han recibido infusiones de Citoquinas(33,34). No se han encontrado alteraciones en las Inmunoglobulinas.

Tratamiento:

Debe ser interdisciplinario. Evitar tratamientos injustificados y no comprobados. Nutrición y descanso adecuados aunque se debe mantener la actividad física y retornar a su vida normal en poco tiempo, favorecer la autoestima, evitar alcohol, tabaco, estimulantes.

Se han empleado vitaminas, carnitina, minerales, melatonina, nimodipino, antidepressivos, inmunoglobulinas, aciclovir, sulfato magnésico, a-2 a - Interferón, ácidos grasos esenciales etc., todos con resultado incierto. Muchos de los medicamentos utilizados tienen resultados placebos y otros que por haber sido utilizados en pocas ocasiones, no se pueden sacar conclusiones fiables.

Hay que hablar con los adolescentes y explicarles su enfermedad. Muchas veces lo que más les interesa es saber que no tienen SIDA o cáncer, trataremos de cambiar la actitud de los padres y el estilo de vida, que a veces favorecen la inseguridad del adolescente, él consulta porque está cansado, pide ayuda y no debe ser infravalorado, debe ser comprendido y analizado.

Tratar la causa, si se conoce. Favorecer el programa de revacunaciones porque tienen una respuesta normal. Se debe hacer un seguimiento y repetir exámenes complementarios si es necesario (24).

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Long Sarah S and Katz Samuel L.:Principles and practice of pediatric infections diseases.Ed.Churchill Livingstone 1997; 2-7.
- (2) Matínez-Valverde A.:En "Libro de Actas II".An Esp Pediatr 1996;83: 315-316.
- (3) Koch WC, Massey G, Russel CE, et al: Manifestation and treatment of human parvovirus B19 in infection in immunocompromised patients.J. Pediatr, 1990; 116: 355-59.
- (4) Cruz M.:Patología Infecciosa en El niño: Cambios, Avances y perspectivas.XXI reunion Anual de la asociación Española de pediatría (AEP) An Esp Pediatr 1989; 31, S 38 :1-31.
- (5) Straus SE .:"History of chronic fatigue syndrome".Dev Infect.Dis.supple 1 ;S2,1991.
- (6) Holmes GP,Kaplan JE,Gantz NM et al:Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Intern Med 1988; 108: 387-391.
- (7) Schluederberg A, Straus SE, Peterson P et al: Chronic fatigue syndrome research; definition and medical outcome assessment. Ann Intern Med 1992; 117: 325-330.
- (8) Gow JW, Behan WMH, Simpsonk et al: Studies on enterovirus in patients with chronic fatigue syndrome. Clin Infet Dis 1994; suppl 1:S:126-129.
- (9) Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, et al: Chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection .Ann Intern Med 1992;116:103-113.
- (10) De Freitas E, Hilliard B, Cheney PR, et al. Retroviral sequences related to human T- lymphotropic virus type II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. Proc Natl Acad. Sci USA.1991;88:2929-2926.
- (11) Cater RE: Chronic intestinal candidiasis as a possible etiological factor in the chronic fatigue syndrome. Med -Hypotheses. 1995; Jun; 44 (6):507-15.
- (12) Jones JF, Ray CG, Minnich LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent unexplained illnesses; elevated anti-early antigen antibodies. Ann Intern Med 1985;102:1-7.

- (13) Marshall GS, Gesser RM, Yamanishi K, Starr SE: Chronic fatigue in children: clinical features, Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 and Long term follow-up. *Pediatr Infect. Dis. J.* 1991;10:287-292.
- (14) Levine P, Jacobson S, Pocinki A, et al. Clinical, Epidemiologic, and virologic Studies in four clusters of the chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1992;152:1611-1616.
- (15) Plioplys AV, Plioplys S: Electron microscopic investigation of muscle mitochondria in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1995;32:175-181.
- (16) Chao CC, Gallangher M, Phair J, Peterson PK: Serum neopterin and interleukin-6 levels in chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 1990;162:1412-1415.
- (17) Williams G, Pirmohamed J, Minors D et al: Dissociation of body temperature and melatonin secretion circadian rhythms in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol.* 1996;16:327-337.
- (18) Muñoz A, Uberos J, Molina A, Molina J.A. El sueño y sus trastornos en la infancia. Papel de la melatonina. Cap. XV del libro; Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en pediatría. Editorial Comares 1998.
- (19) Sterzl I, Zamrazil V: Endocrinopathy in the differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Vnitř Lek* 1996;42:624-626.
- (20) Cruz M: "Bases actuales de la pediatría psicósomática. Principales manifestaciones clínicas". En "libro de Actas II" *An Esp Pediatr*, 1996;83:331-333.
- (21) Carter BD, Edwards JF, Marshall GS: Chronic fatigue in children: illness or disease. *Pediatrics* 1993;91:163-167.
- (22) Walford GA, Nelson WMcC, Mc Cluskey DR: Fatigue, depression and social adjustment in chronic fatigue syndrome. *Arch Dis Child* 1993; 68:384-390.
- (23) Rowe PC, Bouillon-Buhalagah I, Kan JS, Calkins H: Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue. *Lancet* 1995;345:623-624.
- (24) Marshall G, Carter B: Chronic Fatigue Syndrome. En *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Ed Churchill Livingstone 1997;1118:1125.
- (25) Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al: The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121:953-962.
- (26) Isaacs R: Chronic infections mononucleosis. *Blood* 1948;3:358-361.
- (27) Jones JF, Williams MS M, Schooley RT, et al: Antibodies to Epstein-Barr virus specific Dnase and DNA polymerase in the chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 1957-1960.
- (28) Jones JF: Chronic Epstein-Barr virus infection in children. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:503-504.
- (29) Ichise M, Salit IE, Abbey SE et al: Assessment of regional cerebral perfusion by ^{99m}Tc - HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. *Nuc Med Commun* 1992;13:767-783.
- (30) Manu P, Lane TJ, Matthews DA et al: Alpha delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. *South Med J*; 1994; 87:465-472.
- (31) Katz B: Epstein-Barr virus (Mononucleosis and lymphoproliferative Disorders) En *Principles and Practice of Diseases*. Ed. Churchill Livingstone. 1997;1165-1169.
- (32) Linde A, Andersson B, Svenson SB et al: Serum levels of lymphokines and soluble cellular receptors in primary Epstein-Barr virus infection and in patients with chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 1992;165:994-997.
- (33) Sheridan JF, Dobbs C, Brown D, Zwilling B: Psychoneuroimmunology: Stress effects on pathogenesis and immunity during infection. *Clin Microbiol Rev* 1994;7:200-208.
- (34) Pollmacher T, Mullington J, Korth C, Hinze D: Influence of host defense activation on sleep in humans. *Adv. Neuroimmunol* 1995;5:155-16

Figura 1

El Virus De Epstein - Barr Se Replica En Los Linfocitos Y Persiste De Forma Latente En Tejido Linfoide.

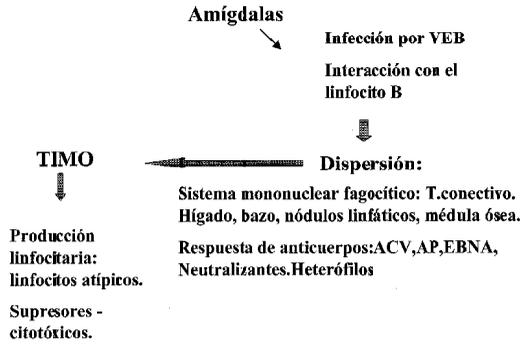
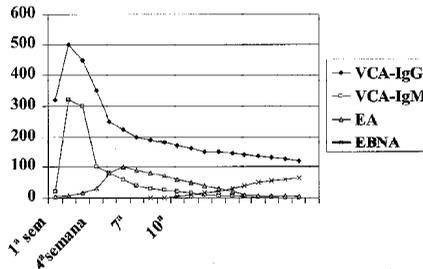


Figura 2

Serología convalecencia.



Tiempo para el desarrollo de anticuerpos a los diferentes antígenos. VEB siguiendo a infección primaria con el virus.

Figura 3

Hallazgos serológicos de la infección por VEB.

Estado de Infección Primaria	Presencia de Anticuerpos ACV IgM ó IgG, ↑ AP +/- usualmente alto. ANEB alto.
Convalecencia o Pasada.	ACV IgG +/- AP ↓ ANEB.
Reactivación.	ACV IgG alto, +/- AP ↑ ANEB.

NUEVAS SITUACIONES EN PEDIATRÍA

Avances en Infecciones Odontogénicas

*Martínez León M., García del Río M., Lucena Travé J., Lastra Sánchez G., Martínez Valverde A.
Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de Málaga.*

INTRODUCCIÓN

La cavidad oral es un ecosistema compuesto por gérmenes que en estado de salud constituye un ejemplo de equilibrio. Si se rompe este equilibrio dará lugar a la aparición de enfermedades: caries, gingivitis o infecciones bucales (1).

Infección odontogénica es aquella causada por distintos gérmenes que tiene lugar en las estructuras que forman el diente y tejidos que lo rodean, periodonto y tejidos blandos peridentales (2). La infección en su progresión espontánea afectará al hueso maxilar en su región periapical, y posteriormente busca salida hacia la cavidad bucal perforando la cortical bucal o palatina, el periostio de los maxilares, ocurriendo todos estos fenómenos en una zona no alejada del diente responsable. A veces, y debido a la existencia de inserciones musculares en los maxilares puede propagarse hacia regiones anatómicas más alejadas y aparecer diseminación secundaria en espacios faciales, cervicales o embolización séptica.

El interés práctico en Pediatría es enorme ya que el 50% de las infecciones que ocurren en la región cervicofacial tienen origen odontogénico (3). La caries en estado avanzado, necrosis pulpar e infección debidas a traumas son la causas más frecuentes de infecciones en dentición primaria.

Habitualmente la infección odontogénica es de fácil control, aunque en algunos casos surgen complicaciones que hacen que adquiera gravedad.

La disminución de las infecciones odontogénicas se debe a la mejora de hábitos y cuidados bucodentales en la infancia, popularización de las medidas de prevención de las enfermedades dentales, campañas de fluorización y sellado de fisuras, así como la introducción de nuevos antimicrobianos. Pese a estos avances sigue existiendo gran número de pacientes pediátricos que acuden en estadios evolutivos avanzados e incluso precisan hospitalización.

La deficiencia inmunitaria propia de la infancia junto con las deficiencias de otra naturaleza (celular, humoral, mixta, congénita o adquirida), o la constante aparición de resistencias microbianas hacen que la infección pueda ser más susceptible de diseminación, complicando la evolución y el pronóstico (4).

BACTERIOLOGÍA

Actualmente se sabe que la infección odontogénica no está causada por un único germen sino que se trata de infecciones polimicrobianas. Muchos gérmenes frecuentemente aislados en las muestras bucales no tienen por sí ninguna acción patógena, mientras que otros tienen una acción incierta y discutida en este aspecto, aunque su presencia hace suponer que desempeñen algún papel simbiótico determinante, suministrando nutrientes y factores de crecimiento, creando un pH favorable o simplemente inhibiendo cepas antagonistas.

El inicio de la infección corre a cargo de bacterias aerobias que al multiplicarse consumen el oxígeno tisular y logran la disminución progresiva del potencial de óxido-reducción; a su vez se produce el consumo de hidratos de carbono por parte de bacterias anaerobias facultativas con capacidad sacarolítica. El cambio del medio y la escasez de nutrientes obliga a la toma del relevo por parte de los anaerobios estrictos que serán quienes mantengan la infección en etapas más avanzadas (Tabla I) (2,8).

Tradicionalmente los gérmenes implicados en la infección odontogénica han sido los géneros *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Actualmente se han podido aislar un gran número de bacterias que inter-

vienen en la génesis de estas infecciones:

1. Cocos Gram + Aerobios: Streptococcus a, b, g.
2. Cocos Gram + Anaerobios Facultativos.
 - 2.A. Staphylococcus: Destaca el Staphylococcus Aureus que habita de forma parásita en los tractos intestinal y respiratorio. Staphylococcus Epidermidis.
 - 2.B. Streptococcus: Mutans o Sobrinus, iniciadores de la caries, también pueden actuar como patógenos oportunistas en la infección odontogénica y en menos ocasiones como causantes de la endocarditis bacteriana subaguda. S. Sanguis, Mitis, Oralis, causantes de endocarditis bacteriana subaguda. S. Pneumoniae que se aísla esporádicamente como patógeno bucal.
3. Cocos Gram - Anaerobios Estrictos: Peptoestreptococcus: causantes de infección odontogénica simple o complicada con osteomielitis.
4. Cocos Gram - Anaerobios Estrictos: Veillonella que habita en la cavidad bucal y en tractos intestinal, genitourinario y respiratorio.
4. Bacilos Gram + Anaerobios Estrictos:
 - 4.A. Lactobacillus: No se consideran patógenos.
 - 4.B. Propionibacterium
 - 4.C. Corynebacterium.
 - 4.D. Actinomyces:
5. Bacilos Gram + Esporulados Anaerobios Estrictos: Clostridium que forman parte de la flora de la placa subgingival.
6. Bacilos Gram - Anaerobios Facultativos: Actinobacillus, Eikenella, Capnocytophaga, Campylobacter, Haemophilus. Productores de infecciones periodontales. Todos ellos ven favorecido su crecimiento con una atmósfera con CO₂ entre 5-10%.
Actinobacillus Actinocyetemcomitans juega un papel decisivo en la etiopatogenia de la periodontitis juvenil y del adulto con destrucción rápida.
7. Bacilos Gram - Anaerobios Estrictos: Prevotella, Porphyromona, Bacteroides (Melanogenicus, Oralis), Fusobacterium.

ETIOPATOGENIA

La colonización e infección bacteriana puede tener lugar por distintas vías:

1. **Pulpaes:** Propagación de los gérmenes hacia la región periapical a partir de un foco carioso. Si la infección periapical no se resuelve de forma adecuada, se cronificará en forma de granuloma o quiste radicular, pudiendo reactivarse en forma de episodios.
2. **Periodontales:** En el niño y el adolescente presentan accidentes de erupción, generalmente en forma de pericoronaritis o quiste de erupción, ambos asociados a autoclisis e higiene deficientes. La pericoronaritis es una inflamación aguda de la encía que recubre el diente no totalmente erupcionado. La causa es la acumulación de bacterias y detritus por debajo de la aleta mucosa restante (5-6). El quiste de erupción se presenta como tumefacción fluctuante del tejido gingival sobre la cresta del proceso alveolar antes de que erupcione un diente primario o permanente. La acumulación de líquido dentro del espacio folicular normal que rodea al diente en desarrollo produce el quiste de erupción. Por lo general de color mucoso normal, el espacio folicular submucoso alrededor del diente puede sufrir traumatismo y llenarse de sangre. En tal situación, la tumefacción se nota de color azul o morado, y se denomina hematoma de erupción. Esta tumefacción se resuelve a menudo con la erupción dental, y el tratamiento es espectante. Si el niño refiere molestia o si el diente no erupciona, es preciso seccionar el tejido blando (6).

3. **Traumáticas:** Traumatismos agudos que afectan al propio diente o seccionan su paquete vasculo - nervioso y originan necrosis aséptica de la pulpa dentaria que se sobreinfectaría con posterioridad con un microtrauma repetido (7).
4. **Infeciosas por Vía Retrógrada:** Por contigüidad con el seno maxilar infectado se ha descrito afecta - ción secundaria periapical en molares superiores y hueso maxilar.
5. **Yatrogénicas:** La técnica de anestesia local puede facilitar la propagación de la infección gracias a la vehiculización de los gérmenes por la propia aguja o por la solución anestésica. Otras técnicas pue - den llegar a producir necrosis pulpar: sobrecalentamiento en la preparación de cavidades, obturacio - nes demasiado profundas, materiales irritantes, etc (7).

FACTORES PREDISPONENTES

Son varios los factores de los que depende la infección inicialmente localizada en un diente pueda pro - pagarse (Figura 1) (2,4,7).

1. **Factores Generales:** Son aquellos que se refieren al equilibrio de la triada formada por la resistencia del huésped (pacientes diabéticos, inmunodeprimidos, HIV +), capacidad del agente microbiano para invadirlo (número de bacterias, virulencia), y acción del tratamiento antibiótico sobre el huésped.

1.1. **Papel del Estado Inmunitario:** Déficits inmunitarios congénitos (celulares, humorales), adquiri - dos (HIV) tratamiento con inmunosupresores, estados de cáncer, quimioterápicos, corticoides, etc.

En niños con terapia inmunosupresora por cáncer las infecciones orales suponen una complicación potencial: Las infecciones periapicales son causa de septicemia y celulitis facial. Se ha demostrado que la eliminación en estos niños de infecciones periapicales previas al inicio del tratamiento mielosupresor redu - ce el riesgo de complicaciones infecciosas. También surgen complicaciones agudas en niños con patolo - gía periodontal previa durante el tratamiento

En los niños afectados de HIV + se han descrito gingivitis y periodontitis de progresión rápida que no res - ponden a la terapia convencional con higiene oral, y en los que hay que incluir tratamiento antifúngico por la presencia casi constante de candidas. Estas dos enfermedades aparecen en aquellos niños con índice CD4/CD8 alterado.

1.2. **Agente Microbiano:** Para que se desencadene una enfermedad infecciosa es imprescindible que un microorganismo sea capaz de tomar contacto con el huésped, multiplicarse o habilitar sus tejidos, resistir las defensas del huésped y causar daños. La ausencia de uno de estos parámetros puede ate - nuar la patogenicidad.

2. **Factores Locales:** La proximidad del ápice dentario respecto a la cortical lingual o vestibular, relación del periápice y la fibromucosa, inserciones musculoaponeuróticas, y otros factores como la gravedad hacia puntos más declives.

PERIODONTITIS, CELULITIS, ABSCESO Y OSTEOMIELITIS

1. Periodontitis: Inflamación de los tejidos de sostén que componen el periodonto. En ella se produ - ce el acúmulo de pus en el espacio apical del diente causante del proceso. Puede ser aguda, subaguda o crónica, y según la calidad de su exudado: serosa o supurada.

El dolor es agudo y pulsátil en el diente afectado. Hay sensación de diente largo ya que por la infla - mación apical el diente erupciona ligerísimamente, lo suficiente para que se produzca un contacto prema - turo y que éste sea doloroso. La oclusión y la percusión sobre el diente aumentan significativamente el dolor.

2. Celulitis y Flemón: No existen diferencias significativas de los dos conceptos, pudiendo usarse perfectamente como sinónimos. Celulitis es la inflamación del tejido celular subcutáneo, y flemón es la inflamación del tejido conectivo, principalmente subaponeurótico. El término flemón se usa para describir una inflamación circunscrita de presentación bucal, mientras que bajo el nombre de celulitis se designan aquellas que sean claramente difusas, pudiendo alcanzar espacios subcutáneos y extrabucales.

La celulitis se caracteriza por los signos clásicos de inflamación: dolor, rubor, calor, tumor y pérdida de función. El dolor es agudo, pulsátil, lancinante por no tan bien localizado como el de la periodontitis. Existe afectación del estado general. En la fase de celulitis hay todavía muy poca destrucción tisular y no se ha formado el exudado purulento. En su maduración la celulitis tiende a circunscribirse para dar lugar al absceso.

En niños las celulitis son 4 veces más frecuentes en maxilar superior que en mandíbula. El 50% de las celulitis maxilares tiene causa odontogénica. Cuando ocurre en mandíbula las causas odontogénicas constituyen el 80% de los casos (10). La cara externa del maxilar superior tiene menor densidad que la cara interna, en la que interviene en su constitución la gruesa apófisis palatina. En mandíbula, la cara externa del cuerpo mandibular es más ebúrneo en la zona de los molares, adelgazándose en dirección hacia los incisivos. La inserción del músculo milohioideo es la estructura anatómica que va a dirigir la diseminación del proceso infeccioso hacia la superficie lingual mandibular. Canaliza la infección hacia el espacio sublingual cuando los procesos se originan en los ápices dentarios por encima de su inserción, y hacia el espacio submandibular cuando se originan por debajo de esta inserción (9). El músculo bucinador que se inserta en ambos maxilares canaliza la propagación hacia el interior de la cavidad bucal en aquellos procesos que ocurren por dentro de estas inserciones y hacia el exterior en los casos contrarios (9).

El maxilar superior se afecta en los casos de celulitis con mayor frecuencia en niños menores (media de 4 años), mientras que la mandíbula lo hace en niños de mayor edad (media 5.5 años) (3).

Entre las celulitis odontogénica, aproximadamente el 70% lo hace en dentición primaria, y el 30% en dentición mixta o permanente. El primer molar temporal inferior constituye el 50% de los casos y el primer molar permanente inferior el 95% de los casos de molares permanentes.

Diagnóstico diferencial celulitis facial (3,10): Las celulitis faciales en niños son problema frecuente en las unidades de urgencias pediátricas. Cuando la celulitis se origina por vía hematogénica, los gérmenes que con mayor frecuencia se han aislado son *Haemophilus Influenzae* tipo B, *Streptococo Pneumoniae*, *Streptococo Grupo B* y *Staphilococcus Coagulasa negativo*. En el caso de celulitis odontogénicas, los microorganismos responsables son: *Streptococcus*, *Peptococcus*, *Bacteroides* y *Fusobacterium*. Este tipo de celulitis generalmente es secundario a infección periapical por bacterias cariogénicas.

El diagnóstico diferencial entre celulitis odontogénica y no odontogénica se hace en principio según la edad del niño y si existe vacunación previa frente al *Haemophilus Influenzae*.

Existen elementos en común en los dos tipos de celulitis:

- Ambos presentan un cuadro febril
- Se dan con igual incidencia en varones y mujeres
- La mayoría de los casos ocurre en primavera
- Afectan con mayor frecuencia la región facial superior.
- Datos de laboratorio: Existe aumento de la velocidad de sedimentación junto a leucocitosis.

Existen diferencias notables entre los dos grupos:

- Las infecciones odontogénicas se dan con mayor frecuencia en escolares, mientras que las no odontogénicas se dan en lactantes y niños menores de 5 años con dentición temporal.
- Las celulitis no odontogénicas tienen un recuento de leucocitos superior a 15.000/mm³.
- La temperatura es superior en las celulitis no odontogénicas que en la de origen dental.

Cuando la celulitis es serosa se debe administrar tratamiento antibiótico para que no evolucione a celulitis supurada. El tratamiento odontológico será necesario para resolver completamente el proceso infeccioso.

La mayor parte de los gérmenes anaerobios presentes son sensibles a las Penicilinas, Eritromicinas, Clindamicinas y Metronidazol. El antibiótico de primera elección es la asociación Amoxicilina/Ácido Clavulánico, dejando como segunda opción la Clindamicina ⁽¹⁾. La tercera opción serían los Macrólidos. El antibiótico debe darse hasta 2-3 días después de la resolución del proceso infeccioso, para no provocar la aparición de nuevas resistencias. El tratamiento debe comenzar antes de conocer la sensibilidad y resultado de los cultivos (3,11). En niños menores, y ante el riesgo de celulitis no odontogénica, el antibiótico de elección serán cefalosporinas de 2ª o 3ª generación, para después continuar o cambiar según la sensibilidad del germen tras el cultivo.

En los casos de celulitis por HI, el paciente va a estar febril e intranquilo al menos 24 horas antes de la aparición de la inflamación de la zona. Con frecuencia la mejilla se presenta de un color rojo azulado. Los nódulos cervicales y faciales se palpan.

3 Absceso: Es la acumulación delimitada de pus en un tejido orgánico. Se puede localizar en la región apical y en la región lateral del diente (9). En esta fase se produce la formación localizada de un exudado purulento que se detecta a la palpación por la sensación de renitencia o fluctuación. El dolor se vuelve profundo, sordo y continuo, es más soportable que en la fase de celulitis. En su evolución el absceso acaba por abrirse al exterior (fistulización) o hacia la mucosa bucal. En la exploración radiológica se puede observar pérdida ósea de evolución rápida debida al infiltrado inflamatorio agudo.

Los abscesos en dentición primaria pueden afectar al germen del diente correspondiente permanente produciendo hipoplasias de estructura y destrucción de esmalte.

Los gérmenes aislados con mayor frecuencia son Estafilococos.

Cuando esté indicada la exodoncia por un proceso agudo debe administrarse tratamiento antibiótico con el fin de que haya una cobertura antibiótica sanguínea rápida y segura. El tratamiento debe mantenerse hasta 2 días después de la resolución del absceso. El uso de antibióticos no está indicado en todos los casos de abscesos. Aquellas infecciones odontogénicas bien localizadas en pacientes sin sintomatología general como fiebre, adenopatías o estado séptico no deben tratarse sistemáticamente con tratamiento antibiótico, sino que la eliminación del agente causal será el tratamiento definitivo.

4. Osteomielitis:

OSTEOMIELITIS AGUDA: Proceso infeccioso capaz de afectar la zona esponjosa de cualquiera de los dos maxilares y extenderse por áreas más o menos amplias de éstos. Su incidencia ha bajado de forma muy notable en los últimos tiempos, desde que la terapéutica antimicrobiana se usa con garantía. Es una enfermedad propia de niños y jóvenes.

Durante toda la infancia el periostio es fácilmente despegable de su cortical; este hecho explica el marcado componente perióstico de las infecciones de los maxilares que se observa en los frente al componente central o medular propia del adulto. Este escaso componente central del niño también se explica porque la reabsorción radicular fisiológica facilita la exteriorización de la infección hacia el periodonto, los típicos abscesos parúlcos, más que la profundización hacia la zona periapical.

Es típica la osteomielitis en el maxilar superior debido al menor espesor de las corticales respecto a la mandíbula, facilitándose el drenaje natural de las infecciones periapicales hacia los tejidos blandos vecinos y los senos paranasales.

La causa desencadenante más frecuente es la infección odontogena por extensión de un absceso periapical agudo o exacerbación de una infección periapical crónica. También traumatismos maxilofaciales importantes en que queda en contacto la línea de fractura con el ápice de un diente necrosado o bien fracturas maxilofaciales abiertas que han recibido tratamiento poco cuidadoso. La osteomielitis de origen hema-

tógeno en lactantes es hoy día una entidad excepcional. Los gérmenes más frecuentes son los estafilococos (*S. Aureus*) y estreptococos.

La infección de gérmenes dentarios en lactantes previos a la aparición de dentición se considera Osteomilitis.

La clínica es muy florida y depende exclusivamente de la intensidad de la agresión y de su extensión: El síntoma local más importante es la tumefacción perimaxilar, que se extiende tanto por la tabla externa como por la interna y afecta los tejidos blandos subyacentes. Progresa por las áreas topográficas propias según la zona, llegando en el maxilar superior a cerrar el párpado inferior. En los casos mandibulares produce trismus y problemas de movilidad del suelo de la boca. Esta tumefacción siempre es dolorosa a la palpación. Existe afectación del estado general, dolor, calor, rubor, y localmente las adenitis están presentes. La norma es la formación de secuestros y la consiguiente deformación facial.

El estudio radiográfico se corresponde con imagen radiolúcida más o menos amplia, generalmente en conexión con el ápice de una pieza dentaria o una línea de fractura. Esta radiolucidez no es homogénea, sino que puede alternar con zonas de mayor o menor intensidad y otras con límites difusos. En el reborde basilar de la mandíbula, puede existir un aumento de volumen del periostio, lo que proporciona a esta zona de hueso la sensación de estar recubierto de una lámina transparente. En proyecciones adecuadas se puede observar el abombamiento de las tablas externas e internas.

OSTEOMIELITIS CRÓNICA: Entidad de incidencia excepcional que se produce en niños en edad escolar o preescolar, en los que la lesión se instaura como consecuencia de una difusión hematógena localizada primariamente en otras áreas. En adultos jóvenes por traumatismos maxilofaciales en los que se establece infección como complicación local sobreañadida. Al contrario que la osteomielitis aguda maxilar, la osteomielitis crónica se sitúa en cuerpo y ángulo mandibular, con un cuadro clínico poco importante de dolor y tumefacción de tejidos subyacentes.

Las manifestaciones clínicas son hiperplasia ósea reactiva, presencia de secuestros y fistulas de localización mucosa o en la piel de la cara.

La tumoración es de aparición lenta, progresiva, de consistencia ósea, leñosa y de bordes difusos, alcanzando en algunos casos tamaños importantes. El dolor coincide con las fases de exacerbación clínica de la tumoración o bien aparece de una forma larvada y continua, o como prodromo de la tumoración. Este cuadro clínico es recidivante.

La manifestación radiológica es la alternancia de imágenes radiolúcidas y radiopacas existiendo un predominio de una de ellas sobre la otra según la fase clínica y evolutiva del proceso, no delimitada. Puede existir alteración radicular a nivel de los ápices, presentándose de forma más corta en la zona afectada. El tratamiento consiste en la eliminación del secuestro y el uso de antibióticos

BIBLIOGRAFÍA

1. Bascones A., Manso F.J., Vadillo J.M. Infecciones orofaciales odontogénicas: Diagnóstico y tratamiento. *Av Odontoestomatol* 1997; 13(suppl A): 53-75
2. Gay Escoda C. Berini Aytés L. *Infección Odontogénica*. Madrid: Ediciones Ergón, 1997
3. Hall R.K. *Pediatric Orofacial Medicine and Pathology*. London: Chapman Hall Medical, 1994
4. Infante Cossio P., Marín Bedoya R., Gutiérrez Pérez J.L., Rodríguez-Armijo Sánchez L., Sevillano Ramos B. Infecciones odontógenas en pacientes hospitalizados: Estudio retrospectivo de 57 casos. *Rev Act Odontoestomatol* 1996; 56(1): 38-43
5. Berkowitz R., McIlveen L., Obeid G. Pediatric Odontogenic Infections. En: Aronoff S.C., Hughes W.T., Kohl S., Speck W.T., Wald E.R. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. Vol 8. St. Louis: Mosby Year Book, 1993
6. Josell S.D., Abrams R.G. *Salud Bucal. Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. Méjico: Interamericana McGraw Hill, 5/1991
7. Cardona Tortajada F., Carbonell pastor E., Lloría de Miguel E. Infecciones bacterianas de origen odontogénico. En: Liébana Ureña J., Bagán Sebastián J.V. *Terapéutica antimicrobiana en Odontoestomatología*. Madrid: MI-C, 1996, 249-274
8. Pumarola Suñé J. Infecciones Bacterianas de Origen pulpar y periapical. *Av Odontoestomatol* 1994; 10(Suppl A): 40-45
9. García-Pola M.J., García Martín J.M. Infección focal, abscesos y celulitis. En: Bagán Sebastián J.V., Ceballos Salobreña A., Bermejo Fenoll A., Aguirre Urizar J.M., Peñarocha Diago M. *Medicina Oral*. Barcelona: Masson S.A., 1995
10. Unkel J.H. et al. Comparison of odontogenic and nonodontogenic facial cellulitis in a pediatric hospital population. *Pediatr Dent* 1997; 19(8): 476-479
11. Topazán R.G., Goldberg M.H. *Oral and Maxillofacial Infections*. 2ª de. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1987

- Cocos Gram + Anaerobios Facultativos:
Staphylococcus: Aureus, Epidermidis.
Streptococcus: Mutans, Sobrinus, Sanguis, Mitis, Oralis.
- Cocos Gram + Anaerobios Estrictos: Peptoestreptococcus.
- Cocos Gram - Anaerobios Estrictos: Veillonella
- Bacilos Gram + Anaerobios Facultativos: Lacobacillus,
Propionibacterium, Corynebacterium, Actinomyces.
- Bacilos Gram + Esporulados Anaerobios: Clostridium
- Bacilos Gram - Anaerobios Facultativos: Actinobacillus, Eikenella,
Capnocytophaga, Campylobacter, Haemophilus.
- Bacilos Gram - Anaerobios Estrictos: Prevotella, Porphyromona,
Bacteroides, Fusobacterium, E Spiroquetas.

TABLA I: GÉRMENES DE LAS INFECCIONES ODONTÓGICAS

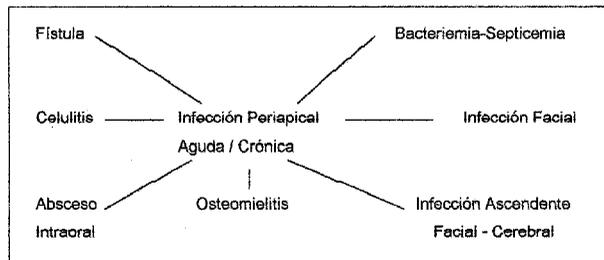


Figura 1: PROPAGACIÓN DE LAS INFECCIONES ODONTÓGICAS

NUEVAS SITUACIONES EN PEDIATRÍA

Antirretrovirales

Claudia Fortuny Guasch

*Médico Adjunto de la Unidad Integrada de Pediatría Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Deu
(Profesor R. Jimenez). Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona.*

RESUMEN:

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la edad pediátrica, es un cuadro agudo (transmisión vertical) que incide en un periodo de ontogénesis y diferenciación. La intervención precoz con fármacos adecuados (antirretrovirales), potentes y con un perfil de toxicidad aceptable puede cambiar el curso de la misma, mejorando su pronóstico.

La utilización de la zidovudina, el primer antirretroviral sintetizado, durante el embarazo, el parto y las primeras 6 semanas de vida, ha permitido reducir de forma importante la infección por el VIH por transmisión vertical. La aplicación de tratamientos combinados durante el embarazo se espera consiga disminuir aún más la transmisión del VIH; Sin embargo para ello es fundamental que puedan ser identificadas todas las madres infectadas.

El tratamiento combinado con dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI) y 1 inhibidor de la proteasa en niños con infección por el VIH, consigue con menos frecuencia que en el adulto inhibir completamente la replicación viral, sin embargo los niños presentan una importante reconstrucción de su sistema inmunológico, que puede explicarse por la presencia del timo durante los primeros meses de la vida.

El tratamiento antirretroviral debe ser precoz, intenso (politerapia) y mantenido, de forma parecida al tratamiento oncológico, con ello se ha conseguido en los dos últimos años convertir una infección mortal en una infección crónica, mejorando el pronóstico de los enfermos y su calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: INFECCIÓN VIH, PEDIATRÍA, ANTIRRETROVIRALES.

1.- INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES:

Los antirretrovirales son aquellos fármacos que actúan inhibiendo la replicación del VIH.

La replicación del VIH es continua y elevada, durante todas las fases de la infección. En los adultos se ha calculado se producen diariamente 10^{10} viriones cuya vida media fuera de la célula es de 6 horas. Muchos de los viriones son defectivos y se estima que tan sólo un 1 por 1000 son infectivos. No obstante el sistema inmune debe combatir la elevada producción de partículas virales con la producción de un número equivalente de linfocitos CD4. Los linfocitos infectados tienen una vida media de 1,5 días después de los cuales son destruidos, lo cual provoca a la larga una deplección de las éstas células que condicionará la inmunodepresión celular característica de ésta infección (1, 2).

El ciclo de replicación del VIH tiene dos fases: a) Fase pre-integración en la que el virus debe servirse de su transcriptasa inversa para convertir su ARN en ADN-proviral, que posteriormente pasará al núcleo de la célula infectada, y b) Fase replicativa: en la que el ADN proviral transcribirá ARN mensajero, el cual pasará al citoplasma celular donde se producirán las proteínas estructurales virales, las cuales por acción de las proteasas se convertirán en las proteínas del virus. Los fármacos antirretrovirales que actúan en la primera fase del ciclo son en su mayoría inhibidores de la transcriptasa inversa, y los antirretrovirales de la fase replicativa más importantes son los inhibidores de la proteasa.

Las monoterapias resultan mucho menos eficaces para contener la replicación del VIH consiguiéndose con ellas reducciones de la carga viral entre 0,5 y 1,2 Log₁₀ en general durante cortos periodos de tiempo.

po, debido a la rapidez con la que se genera la resistencia a los mismos. La utilización de más de un fármaco, permite asociar compuestos con actividad frente a líneas celulares distintas. Así por ejemplo los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI) didanosina, lamivudina y zalcitavina son más activos en linfocitos y macrófagos en reposo, mientras que zidovudina y estavudina tienen una mayor actividad en linfocitos T estimulados. Los tratamientos combinados ofrecen además la ventaja de utilizar fármacos con acción sinérgica al actuar en diferentes fases de la replicación viral (inhibidores de la transcriptasa e inhibidores de la proteasa) consiguiéndose una mayor actividad antirretroviral con caída de la carga viral entre 2 y 3 Log₁₀. Y por último la combinación de varios fármacos disminuye la aparición de resistencias al inhibir de forma más efectiva la replicación del VIH.

Sin embargo la terapia combinada es de cumplimiento difícil y presenta entre otros inconvenientes la posible interacción de los fármacos utilizados, que por su perfil de toxicidad o por competir por la misma vía de activación hacen que algunas de las combinaciones posibles no puedan ser administradas. Tal es el caso de estavudina y zalcitavina que no pueden asociarse debido a su perfil de toxicidad y zidovudina + estavudina o zalcitavina + lamivudina al competir por la misma vía de fosforilación. En el caso de los inhibidores de la proteasa, con metabolismo dependiente del sistema citocromo-oxigenasa P450, los fármacos que interactúan activando o inhibiendo esta vía pueden disminuir o aumentar los niveles de los mismos incrementando su toxicidad o disminuyendo su eficacia.

El tratamiento antirretroviral en los niños infectados por el VIH es un reto para el niño, su familia y los médicos que los atienden. La administración de varios fármacos más de una vez al día es a menudo problemática. Muchos de los antirretrovirales no tienen presentaciones pediátricas y sólo están disponibles en comprimidos o cápsulas, haciendo difícil su administración en los niños pequeños. El sabor es en general desagradable y el volumen de aquellos preparados en solución elevado. La intolerancia gastrointestinal y el rechazo por parte del paciente constituye la primera causa de fracaso terapéutico en la edad pediátrica. Por otro lado muchos de los antirretrovirales nuevos no pueden administrarse en pediatría por carecer de datos de farmacocinética y farmacodinamia en niños. Las dificultades para realizar ensayos clínicos hacen que la mayoría de pautas sean una adaptación de la experiencia previa en la edad adulta.

2. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES:

A.- INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA. La transcriptasa inversa es el enzima responsable de la transcripción del ARN viral en ADN proviral, el cual se integrará en el núcleo de la célula infectada. Esta enzima es característica de los retrovirus y fundamental para mantener su ciclo biológico. La actividad de la transcriptasa inversa es inhibida por dos grupos de fármacos: A.1) los análogos de los nucleósidos y A.2) los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

A.1. ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS. Los nucleósidos son compuestos derivados de las bases purínicas (adenosina, guanosina e inosina) y pirimidínicas (citosina y timidina). Estos compuestos una vez fosforilados y convertidos en nucleótidos se incorporan en la cadena de ácido nucleico en formación.

Zidovudina (AZT, Retrovir[®]). Fue el primer fármaco antirretroviral sintetizado que demostró ser eficaz en el tratamiento de la infección por el VIH (3), es un análogo de la timidina. Es un fármaco con buena disponibilidad y destaca cruzar bien la barrera hematoencefálica. La dosis en la encefalopatía es la de 720 mg/m²/día repartido cada 6 horas y puede utilizarse en infusión endovenosa a razón de 0,9-1,2 mg/Kg/hora o en bolus cada 4-6 horas. Las dosis para otras indicaciones es entre 380-600 mg/m²/día y los intervalos pueden ser más prolongados (cada 8 o 12 horas). No son frecuentes los efectos secundarios, pero pueden presentarse: macrocitosis, anemia y en especial neutropenia. Los factores estimulantes de colonias de macrófagos, así como la eritropoyetina recombinante, pueden facilitar el control de los niños con toxicidad hematológica al AZT y encefalopatía. En la actualidad la monoterapia con ZDV sólo es recomendada como profilaxis de la transmisión vertical. Cuando se utiliza en esta pauta la dosis recomendada para los RN es de 8 mg/Kg/día, cada 6 horas, hasta las 6 semanas de vida. En el caso de recién nacidos (RN) con edad gestacional < a 34 semanas la dosis recomendada para la profilaxis de la transmisión vertical es menor, 3

mg/kg/día (cada 12 horas) durante las primeras 2 semanas, seguidas de 6 mg/Kg/día (cada 8 horas) (PACTG 331). Disponible en capsulas de 100, 250 mg y en solución oral (10 mg/ml).

Didanosina (ddI, Videx[®]). Es el segundo antirretroviral más utilizado en pediatría, se trata de un análogo de la adenosina. En niños con infección por VIH sintomática en monoterapia es más efectivo que el AZT y puede administrarse asociado a él. La dosis recomendada es de 180 a 200 mg/m²/día, repartida en dos dosis (cada 12 horas). La dosis a administrar será fraccionada dado que los comprimidos son tamponados (ej., si corresponden 50 mg cada 12h se administrarán 2 comprimidos de 25 mg/12 h.). Deben investigarse los efectos secundarios, en especial la pancreatitis, las alteraciones oftalmológicas y la neuropatía periférica (118). La dosis en niños de edad inferior a 3 meses es de 100 mg/m²/día. En adultos y adolescentes de peso >60 Kg 200 mg/12 horas, y los de peso <60 Kg 125 mg/12 horas. En la actualidad varios estudios avalan la administración de ddI en una dosis única. Presentación en comprimidos de 25, 50 y 100 mg, y en solución (sólo en Ensayo clínico, 10 mg/ml) (4,5).

Dideoxicitidina o zalcitabina (ddC, Hivid[®]) es un análogo de la citosina. Puede administrarse en niños, aunque no existe una dispensación farmacológica adecuada. Entre su efectos secundarios destacan las aftas y la neuropatía periférica. Las dosis recomendadas son de 0,01 mg/kg/8 horas. Sólo existe experiencia en la administración de éste asociado al AZT (106); no debe administrarse en monoterapia. Presentación en comprimidos de 0,75 mg. Dosis adulto 1 comprimido cada 8 horas(6).

Estavudina (d4T, Zerit[®]). Es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de la timidina. Tiene una buena biodisponibilidad administrada por vía oral, las dosis recomendadas en niños son de 2 mg/kg/día, repartidos cada 12 horas. Sus efectos tóxicos más importantes, que son la neuropatía periférica y la pancreatitis aguda. Deben ajustarse las dosis en caso de insuficiencia renal. Presentaciones en cápsulas de 15, 20, 30 y 40 mg, en solución (sólo en Ensayo clínico, 1mg/ml). Dosis máxima 80 mg/día (7).

Lamivudina (2'-desoxi-3'-tiacitidina, 3TC, Epivir[®]). Es otro análogo de la citosina, con buena biodisponibilidad. Los efectos secundarios más frecuentes son: cefaleas, fatiga, náuseas, diarrea y más graves: pancreatitis y neutropenia. Debe utilizarse siempre en combinación con otros antirretrovirales, existe experiencia en niños. Tiene un sinergismo importante con AZT. La dosis recomendada en niños es de 8 mg/kg/día, repartidos en dos tomas. En el neonato < 30 días 4 mg/Kg/12 horas. Presentaciones en comprimidos de 150 mg y en solución oral (10 mg/ml). Dosis máxima 300 mg/día (8,9).

Abacavir (1592U89): Representa un nuevo análogo de los nucleosidos inhibidor de la transcriptasa inversa. En la actualidad sólo disponible en Ensayo Clínico. La dosis recomendada es de 16 mg/Kg/día, repartido en dos tomas (10).

A.2-INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (NNIT). Se trata de moléculas con grupos químicos con acción inhibitoria específica de la transcriptasa inversa del VIH-1. Los fármacos de éste grupo no tienen acción sobre el VIH-2. Los aminoácidos situados en la posición 181 y 188 son claves en la acción de estos compuestos.

Nevirapina (Viraimune[®]) es un nuevo antirretroviral disponible en la actualidad por uso compasivo, que tiene una presentación pediátrica. Ha demostrado ser un fármaco eficaz en la profilaxis de la transmisión vertical y en tratamientos combinados con análogos de nucleosidos en niños de corta edad (11,12). Sus efectos secundarios más frecuentes y en ocasiones graves son la toxicodermia, somnolencia y cefalea. La dosis recomendada es de 120 mg/m²/día durante los primeros 14 días seguida de 200 mg/m²/día (repartidos cada 12 horas). En RN y niños de < 3 meses se recomienda dosis de 5 mg/Kg/día durante 14 días, seguida de 120 mg/m²/día cada 12horas durante 14 días más y posteriormente 200 mg/m²/día cada 12 horas (PACTG 356). Existe una presentación pediátrica en solución (10mg/ml) y comprimidos de 200 mg.

Otros fármacos de este grupo son: Delavirdina, loviride-efavirenz, sin experiencia en niños.

B.-INHIBIDORES DE LA PROTEASA.

De reciente introducción han supuesto un cambio importante en el tratamiento de los niños infectados. Utilizados en combinación con análogos de los nucleosidos permiten una importante reducción de la

carga viral. En los niños con enfermedad avanzada previamente tratados, la introducción de estos fármacos ha conseguido en más ocasiones una reconstitución del sistema inmune con aumento de los linfocitos CD4 (células "naive" y memoria) que una supresión completa de la replicación viral (13-23).

Nelfinavir (Viracept[®]). Constituye por su presentación (existe un preparado en polvos que pueden disolverse) y su perfil de resistencia y tolerancia el inhibidor de proteasa de elección en pediatría. Es un fármaco con metabolismo dependiente del sistema citocromo p450 y puede ver alterados sus niveles por todos aquellos fármacos o productos que estimulen o compitan con él en este sistema. Entre los efectos secundarios más frecuentes están la diarrea, vómitos y cefalea, menos frecuentes son las toxicodermias, astenia y dolor abdominal. En algunos pacientes, aún cuando son raros, se han constatado hiperglicemias y diabetes. La dosis recomendada es de 60 a 90 mg/Kg/día repartidos cada 8 horas, dosis máxima (adultos) 750 mg/8 horas o 1250 mg/12 horas. Existe un Ensayo clínico en neonatos y menores de 3 meses (PACTG 353) donde se administran 10 mg/Kg. Debe administrarse durante las comidas y no debe mezclarse con zumos o comidas ácidas. El preparado en polvo dispersable contiene 50 mg/medida, existe una presentación en comprimidos de 250 mg.

Ritonavir (Norvir[®]). Ofrece la ventaja de poder administrarse cada 12 horas, pero tiene el inconveniente de que aún cuando dispone de una presentación en solución, ésta es de sabor desagradable y contiene alcohol. El metabolismo es así mismo dependiente del sistema citocromo p450, y presenta por este motivo múltiples interacciones farmacológicas. Sus efectos secundarios más frecuentes son gastrointestinales: náuseas, vómitos y diarrea. Pueden presentarse alteraciones de los triglicéridos, colesterol, hiperglucemia y diabetes. Para mejorar su tolerancia se aconseja iniciar el tratamiento con dosis de 500 mg/m²/día (cada 12 horas) y aumentar paulatinamente hasta 800 mg/m²/día (cada 12 horas), dosis máxima 600 mg/12 horas. Existe la posibilidad de administrarlo en cápsulas de 100 mg o bien en solución oral (80 mg/ml).

Indinavir (Crixivan[®]). Se ha utilizado con buena respuesta en niños mayores capaces de tragar cápsulas. No existe ninguna presentación pediátrica. Puede producir náuseas y vómitos, abdominalgia (cólico néfrítico por cálculos) e hiperbilirrubinemia asintomática. Tiene como los anteriores inhibidores de las proteasas un metabolismo dependiente del sistema citocromo P450 con múltiples interacciones. A diferencia de los dos anteriores inhibidores debe administrarse con el estómago vacío a fin de aumentar su biodisponibilidad. Los pacientes deben ingerir un volumen elevado de líquidos a fin de minimizar el riesgo de nefrolitiasis. La dosis en niños no está bien establecida, hemos utilizado dosis entre 950 y 1500 mg/m²/día, repartidos cada 8 horas, adecuándolas a las cápsulas (200 y 400 mg).

Saquinavir (Invirase[®]). Aún cuando fue el primer inhibidor disponible y ofrece un perfil de resistencias diferentes a los otros inhibidores de la proteasa, no se ha establecido cuál es la dosis en niños. En la actualidad es una alternativa en el tratamiento de rescate, dado que no ha sido un fármaco utilizado como primera opción en los niños. La dosis de los adultos es de 600 mg/8 horas. Cuando se da asociado a otros inhibidores de la proteasa deben ajustarse las dosis. Los efectos secundarios más importantes son las náuseas, abdominalgias y diarrea.

3.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LOS NIÑOS

Atendiendo a los conocimientos actuales el tratamiento antirretroviral de los niños infectados debe ser al igual que en el adulto, precoz, intenso (con varios fármacos) y mantenido (15,16,24). Todos los niños infectados deberán ser controlados periódicamente con el fin de determinar de forma precoz si cumplen criterios para iniciar tratamiento antirretroviral o en caso de que lo estén recibiendo, comprobar la eficacia del mismo. Para ello resulta fundamental junto con un estrecho control clínico, monitorizar periódicamente la carga viral (RNA-VIH) y el recuento de linfocitos CD4.

3.1-Tratamiento antirretroviral inicial:

1.- ¿Cuándo empezar?:

- A.- Se recomienda iniciar tratamiento en todos aquellos casos de **infección por el VIH sintomática (Categoría A, B y C) o cuando exista evidencia de inmunosupresión (categoría inmunológica 2 ó 3)**, independientemente de la edad o de la carga viral.

- B.- En los **niños de edad inferior a 12 meses** en los que se haya confirmado el diagnóstico de infección, independientemente de la situación clínica, virológica o inmunológica. Los niños de este grupo tienen un elevado riesgo de progresión de la enfermedad, y los marcadores de progresión un menor valor que en otras edades. La identificación precoz de los niños infectados (días o semanas después del nacimiento) permitirá iniciar pronto el tratamiento y las profilaxis. Sin embargo no existe experiencia en esta afirmación (16).
- C- En **los niños mayores de 12 meses con infección VIH asintomática** , con el fin de intervenir lo antes posible evitando la evolución de la enfermedad y el deterioro inmunológico. La historia natural de la infección VIH en niños demuestra que la mayor parte de los niños presentan síntomas y signos clínicos durante los primeros meses de vida y después del primer año un recuento de linfocitos CD4 < 25%. En el grupo de niños infectados por el VIH asintomáticos de edad superior a 1 año, el tratamiento antirretroviral puede diferirse si los parámetros clínicos y virológicos indican se trata de un progresor lento (ausencia de clínica, situación inmune conservada, baja carga viral). No obstante el paciente debe seguir un estrecho control.

El tratamiento antirretroviral debe iniciarse cuando estos pacientes presenten:

- Desarrollo de sintomatología clínica
- Disminución rápida del recuento o porcentaje de linfocitos CD4, hacia niveles de inmunosupresión (categoría 2).
- Aumento rápido de la carga viral (RNA-VIH) (>100.000 copias/ml). En los niños > 30 meses con carga viral entre 15.000 a 20.000 copias, o aumento entre 0,5 a 0,7 Log₁₀ en dos test repetidos.

La familia y el niño siempre que sea posible, deberán participar en la decisión del tratamiento (cuando, con que fármacos), debido a que el seguimiento y cumplimiento del mismo es fundamental para determinar su eficacia (22).

2.- ¿ Con que antirretrovirales?

El tratamiento antirretroviral en los lactantes, niños y adolescentes será siempre un **tratamiento combinado**, debido a que ofrece las siguientes ventajas respecto a la monoterapia:

- Menor progresión de la enfermedad y mejoría de la supervivencia.
- Mayor supresión de la viremia y más mantenida.
- Retraso en la aparición de mutantes resistentes.

Los niños identificados como infectados mientras reciben zidovudina como parte de la profilaxis de la transmisión vertical (quimioprofilaxis), deberán iniciar tratamiento antirretroviral combinado.

El tratamiento antirretroviral para la infección VIH por transmisión vertical debe ser precoz e intenso, recomendándose un régimen de 3 fármacos (2 análogos nucleosidos de la transcriptasa inversa (NITI) y 1 inhibidor de la proteasa (IP) (Tabla 2). No obstante debido a las dificultades para disponer de fármacos apropiados a la edad pediátrica y a la mayor complejidad del cumplimiento de las combinaciones de 3 fármacos, algunos autores recomiendan regímenes más conservadores que incluyen dos fármacos (2 NITI). A estos regímenes puede añadirse un inhibidor de la transcriptasa no nucleósido (NNITI) (nevirapina, delavirdina, loviride o efavirenz).

3.2-Tratamiento antirretroviral en los niños pretratados:

En la actualidad muchos de los niños infectados por el VIH, no han seguido las recomendaciones anteriores, debido a que la política en tratamiento antirretroviral ha variado en los últimos meses. En todos los casos el cambio de antirretrovirales deberá considerarse en las siguientes condiciones:

- 1.- Evidencia de fallo o no respuesta al tratamiento con progresión de la enfermedad, basada en parámetros clínicos, inmunológicos o virológicos.
- 2.- Toxicidad o intolerancia al régimen terapéutico seguido.

3.- Información contrastada que evidencie superioridad de un régimen nuevo frente el que sigue el paciente.

Cuando nos encontremos ante una falta de respuesta al tratamiento pautado, deberá evaluarse junto con la familia/y o cuidadores las posibles causas, en especial las derivadas de un mal cumplimiento. Es importante sensibilizar a las personas responsables de administrar la medicación al niño, la importancia de la adherencia para conseguir una respuesta óptima .

3.2.1-Consideraciones clínicas indicativas de cambio de tratamiento: La aparición de la siguiente sintomatología clínica en un niño afecto de infección por el VIH, en el curso de un régimen terapéutico, constituye un criterio para el cambio :

- 1- Deterioro neurológico progresivo. En la elección del nuevo régimen deberá incluirse al menos un antirretroviral que atraviese la barrera hematoencefálica.
- 2.- Estancamiento ponderoestatural, definido por la disminución de la velocidad de crecimiento (aumento ponderal esperado) con un aporte nutritivo adecuado y sin otras causas que los justifiquen.
- 3.- Progresión de la enfermedad por el VIH, definida por el paso a la categoría B y C.

3.2.2-Consideraciones inmunológicas para el cambio de tratamiento: Trabajos recientes vienen a demostrar que el recuento total o absoluto de linfocitos CD4 y el porcentaje de CD4, son predictores independientes de progresión y muerte en los niños con infección por el VIH (25). Antes de considerar un cambio de fármacos debido a un deterioro inmunológico, deberá validarse la disminución de linfocitos CD4 al menos con una nueva determinación, una semana después de detectarse la alteración. Se considerará un cambio del tratamiento antirretroviral atendiendo a las siguientes situaciones:

1. Cambio en la clasificación inmunológica del paciente. Sólo cambios bruscos e importantes.
2. En aquellos niños más inmunodeprimidos con $CD4 < 15\%$, cualquier disminución de 5 percentiles o superior (Ejemplo del 15 al 10%, o del 10% al 5%).
3. Una disminución rápida e importante del recuento absoluto de linfocitos CD4 (superior al 30% en 6 meses).

3.2.3-Consideraciones virológicas para el cambio de tratamiento antirretroviral. El objetivo final del tratamiento antirretroviral es conseguir una supresión hasta niveles no detectables de la replicación del VIH. La monitorización de la respuesta mediante la cuantificación de la carga viral en los niños infectados, cuenta con dos dificultades adicionales: 1ª los niños infectados por transmisión vertical tienen una elevada carga viral, durante las primeras semanas de vida, no olvidemos se trata de un caso especial de infección aguda; 2ª existe poca información acerca del efecto del tratamiento antirretroviral sobre la carga viral de los niños infectados. Actualmente las recomendaciones para evaluar la respuesta a los antirretrovirales en los pacientes infectados atendiendo a la cuantificación del ARN viral son: a).- Considerar cambio de terapia si no se ha conseguido disminuir al menos 10 veces la carga viral ($1.0 \log_{10}$ ARN VIH) después de 4 semanas de tratamiento, o b) descender hasta niveles no detectables el ARN circulante después de 4-6 meses de tratamiento. Sin embargo debido a que los niveles de ARN-VIH en plasma en los niños infectados por transmisión vertical son más elevados, el tiempo para conseguir una reducción de los mismos debe ser superior (entre 8 y 12 semanas), así mismo la reducción del ARN-VIH hasta niveles no detectables, aún utilizando un régimen potente, es menos frecuente que en el adulto. Por ello los criterios virológicos para evaluar la eficacia del tratamiento o falta de respuesta al mismo deben adecuarse a las características de la infección por el VIH en los niños.

* Los niños infectados por el VIH de edad superior a 3 años o carga viral < 100.000 copias/ml, seguirán los mismos criterios virológicos que los adultos, para valorar la eficacia o falta de respuesta al tratamiento antirretroviral. Cuando la carga viral es elevada ($> 1.000.000$ copias de ARN/ml), deben esperarse entre 8 y 12 semanas para evaluar la respuesta terapéutica. Posteriormente los niveles de ARN viral deberán controlarse cada 3 meses. Antes de considerar un cambio terapéutico atendiendo a la carga viral, deberá realizarse una segunda medición de la misma, separada al menos una semana de la anterior.

Las indicaciones virológicas para realizar cambio en el tratamiento antirretroviral de los niños infectados por el VIH incluyen:

1.- Una respuesta virológica apropiada después de 8-12 semanas de tratamiento. Para los niños que reciben tratamiento con 2 NITI y 1 IP, la reducción de la carga viral debe ser de 10 veces (1.0 Log_{10}) en relación a la carga viral de partida. Los niños en tratamiento antirretroviral menos potente (combinaciones de 2 NITI), la respuesta se define como una disminución de al menos 5 veces ($0,7 \text{ Log}_{10}$) los niveles de ARN plasmático basal.

2.- El tratamiento en curso será reevaluado cuando después de 4-6 meses no se ha conseguido disminuir el ARN viral hasta niveles no detectables. No obstante el cambio puede esperarse si se han conseguido una disminución considerable de la carga viral, entre 1.5 y 2 Log_{10} , aún cuando los niveles de ARN-VIH plasmático sean superiores a 10.000 copias/mL.

3.- La detección de ARN-VIH en plasma de aquellos niños con viremia plasmática previa no detectable, es sugestiva de resistencia, intolerancia, o problemas de cumplimiento del tratamiento pautado. Deberá ser considerado un aumento 5 veces superior al punto de corte de detección de la viremia ($> 0,7 \text{ Log}_{10}$), (varia según la técnica utilizada)

4.- Para aquellos niños que han respondido al tratamiento pero que no han conseguido descender el RNA viral hasta niveles no detectables, un aumento constatado de al menos 3 veces ($> 0,5 \text{ Log}_{10}$), por encima del nivel más bajo conseguido tras instaurar la pauta terapéutica. Para los niños < 2 años, se considerará un cambio terapéutico ante un aumento superior a 5 veces el nivel más bajo de la carga viral ($> 0,7 \text{ Log}_{10}$).

Si la falta de cumplimiento del tratamiento constituye la causa del fallo terapéutico, deberemos asegurarnos el seguimiento de la nueva pauta, facilitando los medios para hacerlo posible (soporte emocional, educadores, cuidadores) y controlando de cerca al paciente.

3.3-Elección de una nueva pauta terapéutica:

La elección de un nuevo régimen terapéutico viene determinada por los criterios que condicionaron el cambio (fracaso terapéutico o intolerancia) y por los fármacos antirretrovirales disponibles. La elección de los nuevos antirretrovirales deberá respetar al máximo futuras opciones terapéuticas (tabla 3). En aquellos pacientes cuya pauta incluye un inhibidor de la proteasa la efectividad de futuras combinaciones es dudosa, por lo cual debe evaluarse en profundidad la necesidad del cambio.

Los principios generales para cambiar de fármacos antirretrovirales en pacientes pediátricos pretratados, se resumen en los puntos siguientes:

1.- Cuando el cambio de antirretrovirales responde a toxicidad o intolerancia, siempre que sea posible, se escogerán fármacos con un perfil toxicológico diferente. En caso de intolerancia a uno de los fármacos en un régimen de tratamiento combinado, deberá cambiarse el fármaco, o reducir las dosis. La reducción de las dosis sólo puede realizarse cuando la disminución de la misma no afecte al rango terapéutico del fármaco en cuestión.

2.- Cuando no se objetiva una respuesta al tratamiento, debemos asegurarnos que la causa del fallo no sea secundario a la falta de cumplimiento.

3.- Si el fracaso terapéutico no puede achacarse a una falta de cumplimiento, debemos asumir que se ha desarrollado una resistencia, y deberemos proceder a cambiar los fármacos utilizados. A ser posible se cambiarán los tres fármacos antirretrovirales, y siempre como mínimo la nueva pauta contendrá dos nuevos fármacos. En la elección de la nueva pauta se tendrá en cuenta las potenciales resistencias cruzadas.

4.- Cuando se escoja una nueva combinación de fármacos, hay que realizar una exhaustiva historia de todos los fármacos que toma el paciente, atendiendo a las posibles interacciones entre ellos.

5.- Cuando el cambio terapéutico incluya un inhibidor de las proteasas, deben tenerse en cuenta las dificultades para el correcto cumplimiento. Se explicará al niño y a su familia, las características del fármaco y las condiciones para conseguir una correcta respuesta.

6.- Cuando el cambio de tratamiento antirretroviral se produzca por enfermedad VIH avanzada en el niño, se tendrá en cuenta la calidad de vida del paciente y la posible interferencia en la misma del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996;271:1582-6.
- 2.- Havlir DV, Richman DD. Viral dynamics of HIV: implications for drug development and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 1996;124:984-94.
3. Pizzo P, Eddy J, Fallon J, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988; 319:889-896.
4. Butler KM, Husson RN, Balis FM, et al. Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:137-144.
5. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, et al. Zidovudine, didanosine or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. *N Engl J Med* 1997;336:1704-12.
6. Pizzo PA, Butler K, Balis F, et al. Dideoxycytidine alone and in an alternating schedule with zidovudine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1990; 117:799-808.
7. Kline MW, Dunkle LM, Church JA, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) versus zidovudine (ZDV) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995;96:247-52.
8. Lewis LL, Venzon D, Church J et al. Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1996;174:16-25.
9. Sölder B, Wintergerst U, Notheis G, Eberle J, Gürtler L and Belohradsky. Effect of antiretroviral combination therapy (zidovudine/didanosine/lamivudine) on quantitative plasma human immunodeficiency virus-ribonucleic acid in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1997;130:293-9.
10. Kline MW, Blanchard S, Shenep JL, McKinney JR, Van Dyke RB et al. A phase I study of 1592U89 in HIV infected children. 5th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abst 269.
11. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, Cort S, Sullivan JL. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997;336:1343-9.
12. Luzuriaga K, Mcmanus M, Britto P, Lindsey J, Smith B, Mofenson L, Sullivan JL for the PACTG 356. Early combination antiretroviral therapy of vertical HIV-1 infection: viral kinetics and control of viral replication. 5th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abs 12.
- 13.- Sleasman J, Goodenow SM, Nelson R, Wilfert D, Hutson A. Health-Chiozzi M et Pizzo P. Reconstitution of memory (CD45RO) and naive (CD45RA) CD4+ cells following zidovudine therapy in HIV infected children with advanced disease. 5 th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abst.158.
- 14.- Pelton SI, Yogev R, Johnson D. Changes in viral load and immunologic markers in children treated with triple therapy including zidovudine. 5 th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abst.234.
- 15.- Recomendaciones del Consejo asesor del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento con antirretrovirales en el niño infectado por el VIH. Nº 11, Diciembre de 1997.
- 16.- Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Developed by the National Pediatric and Family HIV Resource Center (NPHRC) and Health resources and services administration (HRSA). December 1997 (<http://www.hivatis.org>).
17. Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B and Rudy B. Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *AIDS* 1997, 11:F107-F111.

18. Martel L, Valentine M, Perguson L, Muelenaer P, Katz SL, Mackinney RE. Virologic and CD4 response to treatment with nelfinavir in therapy experienced but protease naive HIV infected children. 5th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abst 233.
19. Krogstad P, Wiznia A, Luzuriaga K, Dankner W, Nielsen K, Kerr B, et al. Evidence of potent antiviral activity in a phase I/II study of nelfinavir mesylate (Viracept) in HIV infected children. 5th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abs 270.
20. Jankelevich S, Mueller B, Smith S et al. Long-term activity of indinavir/ZDV/3TC in HIV-1 infected children: results of phase I/II study. 5th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abst 231.
21. Burkhardt B, Perez EE, Mueller B, Pizzo P, Dunn BH, Sleasman JW and Goodenow MM. Emergence of genotypic resistance in HIV-1 protease in children with reduced virus burden and significant immune reconstitution in response to highly active retrovirus therapy (HAART). 5th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abst 168.
22. Watson DC, Farley JJ, Lovelace S and Vink. Efficacy and adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV infected children. 5th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abst. 230.
23. Kline MW, Fletcher CV, Harris AT, Brundage RC, Evans KD, Simon C and Calles NR. One-year follow-up of HIV infected children receiving combination therapy with indinavir, stavudine (d4T) and didanosine (ddI). 5th Conference on Retrovirus and opportunistic infections, February 1-5, 1998 Chicago. Abs 232
24. Working Group on Antiretroviral Therapy. National Pediatric Resource Centre. Antiviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatric Infect Dis J* 1993; 12:513-522.25. Mofenson L, Korelitz J, Meyer W et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1 infected children. *JID* 1997;175:1029-38.

Tabla 1: FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES:

<p>1.- INHIBIDORES DE LA TRASCRIPTASA INVERSA.</p> <p>A.- ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (NRTI):</p> <p>ZIDOVUDINA (AZT, ZDV, Retrovir[®]) DIDANOSINA (ddI, Videx[™]) ZALCITABINA (ddC, Hivid[®]) ESTAVUDINA (D4T, Zert[®]) LAMIVUDINA (3TC, EpiVir[®]) ABACAVIR (1562UB6)</p> <p>B.- NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS:</p> <p>DELAVIRIDINA (DLV, Rescriptor[®]) NEVIRAPINA (NVP, Viramune[®]) LOVIRIDE-EFAVIRENZ</p> <p>2.- INHIBIDORES DE LA PROTEASA:</p> <p>NELFINAVIR (Viracept[®]) RITONAVIR (Norvir[®]) INDINAVIR (Crivivan[®]) SAQUINAVIR (Invirase[®])</p>

Tabla 2: TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE INICIO EN NIÑOS INFECTADOS POR EL VIH

1ª Elección: 1 inhibidor de la proteasa (IP) + 2 nucleosidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI).

Inhibidor de la proteasa:

En lactantes y niños pequeños: *Nelfinavir*

Alternativas: *Ritonavir*

Indinavir (sólo en capsulas)

Saquinavir

Análogos de los nucleosidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTI):

- Asociaciones con más información: AZT+ddI

AZT+3TC*

- Asociaciones con menos información: ddI+ D4T

D4T+3TC*

AZT+ ddC**

2ª Elección o alternativas: Con menor probabilidad de reducir la carga viral de forma mantenida.

A.- *Nevirapina* + 2 NRTI (ver apartado anterior)

O

B.- 3 NRTI: *d4T+ddI+3TC* o *AZT+ ddI+3TC*

2 NRTI (ver listado anterior).

No se recomienda ninguna monoterapia en niños infectados por el VIH, ni las combinaciones siguientes: d4T+AZT, ddC+ddI, ddC+d4T, ddC+3TC.

Consideraciones: En la actualidad no esta aprobado ningún IP para niños menores de 3 meses. Atendiendo a las ventajas potenciales sobre posibles patrones de resistencias, el *Nelfinavir* se considera un IP de primera línea.

** La asociación AZT+ddC es menos recomendable que las otras asociaciones.

Tabla 3: OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LOS NIÑOS PRETRATADOS

TRATAMIENTO PREVIO	NUEVOS FÁRMACOS
2 NITI +	2 nuevos NITI +
NELFINAVIR	RIT, IND, o Saq+Rit, o Nev+Ind o Rit
RITONAVIR	Saq+Rit, Nel + Nev, Nel + Saq.
INDINAVIR	Saq+Rit, Nel + Nev o Nel + saq.
SAQUINAVIR	NEL, o RIT, Rit+Saq, o Nev+Ind
2 NITI + NEVIRAPINA	2 nuevos NITI + 1 I. proteasa
2 NITI	2 nuevos NITI + 1 I. proteasa 2 nuevos NITI + Saq + Rit 1 nuevo NITI + Nev + I. proteasa
1 NITI	2 nuevos NITI + 1 I. proteasa 2 nuevos NITI + Nevirapina 1 nuevo NITI + Nev + I. proteasa

SESIÓN PREFERENTE

AVANCES DIAGNÓSTICOS EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Introducción

Dr. Enrique González Pascual

“Introducción”

La Reumatología Pediátrica fue reconocida en Europa como una subespecialidad legítima en la década de 1940. En EE.UU., para los decenios de 1960 y comienzos de 1970, ya se desarrollaba bastante actividad en este campo, pero el nacimiento “oficial” corresponde a Marzo de 1976 en que se celebró la First American Rheumatism Association Conference on the Rheumatic Diseases of Childhood en Park City, Utah. Durante muchos años sirvió para los Pediatras como referencia primaria, las Memorias de esa conferencia. En nuestro país fue en el año 1991 cuando se le dio la “oficialidad” a la Reumatología Pediátrica por parte de la Asociación Española de Pediatría, y creo que hemos avanzado bastante desde entonces, hasta el punto que hoy en día es una Sección más de la AEP. Este año en el mes de Marzo se ha celebrado la IV Conferencia igualmente en Park City, y en ella se han revisado los temas de actualidad de esta subespecialidad.

Hay varias líneas de trabajo, y en diferentes campos, los intentos de buscar soluciones a problemas planteados desde hace mucho tiempo. Un problema de actualidad es el de englobar o clasificar una serie de enfermedades que en Europa se les denomina Artritis Crónica Juvenil (ACJ), y en América, Artritis Reumatoide Juvenil (ARJ). Ya empiezan a surgir voces en diferentes comités, como la International League of Associations for Rheumatology (ILAR), que están trabajando para modificar e intentar unificar el nombre genérico de estas enfermedades, unos las quieren llamar “artritis juvenil” (JA), otros hablan de “artritis idiopáticas en la infancia”, pero esto requiere tiempo y una valoración metódica y consensuada con series muy amplias de enfermos para que sea aceptado por todos.¹⁻²⁻³

Pero, ¿por qué ocurren estos problemas?, fundamentalmente porque no tenemos unos parámetros analíticos, inmunológicos y/o genéticos, que nos permitan identificar estas enfermedades como tal, y con las características propias de cada grupo, utilizamos criterios, cuya valoración fundamental son los parámetros clínicos. Así pues, esta línea de trabajo es importante, y como todas las investigaciones genéticas presenta sus dificultades. Es posible que con el tiempo se pueda demostrar, que la raza, juega un papel importante en estas enfermedades y condicione más que otras, la forma de presentarse de las mismas. Hay antígenos de histocompatibilidad, que son premonitorios de que el paciente, puede evolucionar de forma peor que otros. Es indudable que existe un factor genético, que condiciona para padecer unas determinadas enfermedades reumáticas, y estos factores son importantes conocerlos, estudiarlos e investigarlos, porque con el tiempo puede ser determinante, de cara a una terapéutica genética. Este tipo de terapéutica, tiene posibilidades interesantes, pero también puede generar problemas singulares. La geneterapia, que todavía no se intenta en niños con problemas reumáticos, posiblemente aminore y aplaque la enfermedad, por la inclusión de genes beneficiosos directamente en las células de la membrana sinovial⁴⁻⁵.

También existen novedades, para el seguimiento de estos pacientes, una de estas facetas es referente a las pruebas que disponemos para identificar el germen, que no está en el líquido articular, y que es el causante de aquella patología a distancia, como ocurre con las artritis reactivas.

Las artritis pueden ser: infecciosas, inflamatorias y reactivas. En las artritis sépticas, el germen está en el líquido articular, en las inflamatorias no hay germen y tampoco existe relación con un foco a distancia, y en las reactivas el germen está fuera de la articulación (siempre se pone de ejemplo la artritis que se da en la Fiebre Reumática). Pues bien, hay otros gérmenes que también pueden producir artritis reactivas y se debe buscar la identificación de estos gérmenes directamente o mediante la presencia de anticuerpos específicos en suero⁶. Es importante pensar en ellas para su diagnóstico, ya que en Pediatría se diagnostican pocas.

Dentro del capítulo de novedades, es interesante saber, como podemos utilizar y en qué casos es conveniente ayudarnos de la radioimagen. En los últimos años se han desarrollado profundamente las técnicas del diagnóstico por la imagen, y la reumatología, ha sido una de las que más se ha beneficiado. La comprensión de las virtudes y los defectos de los diversos métodos disponibles en relación con la patología del sistema musculoesquelético, es im-

prescindible para su manejo. A pesar de todas estas técnicas radiológicas, la radiografía simple sigue proporcionando una ayuda considerable, sobre todo cuando aparecen lesiones típicas. La resonancia magnética (RM) es de utilidad en las monoartritis, para detectar los cambios de las partes blandas y las lesiones esqueléticas mínimas, y puede utilizarse como parámetro de respuesta al tratamiento. La Ecografía (EG), cuya facilidad de utilización, comodidad y exenta de efectos secundarios, le da un soporte muy a tener en cuenta⁷⁻⁸. Podemos valorar su utilización en la patología tendinosa, en la de partes blandas, en las articulaciones y bolsas, etc.

Podríamos numerar otras muchas líneas de trabajo, pero como introducción a esta mesa nos parecen suficientes, y esperamos que los temas expuestos sean del interés del auditorio y se puedan debatir con tranquilidad las dudas y preguntas que puedan surgir, para sacar el mayor provecho posible.

Bibliografía

- 1- Cassidy JT. What's in name? Nomenclature of juvenile arthritis. A North American view. *J. Rheumatol* 1993;29 (sup 40): 4.
- 2- Prieur AM: What's in a name? Nomenclature of juvenile arthritis: A European view. *J. Rheumatol* 1993;20 (suppl 40):9.
- 3- Fink C W: Proposal for the Development of Classification Criteria for Idiopathic Arthritides of Childhood. *J.Rheumatol* 1995;22:8.
- 4- Elliot Mj, Maini RN: New directions for biological therapy in rheumatoid arthritis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994 ;104:112-125.
- 5- St Clare EW, Haynes BF: The future of rheumatoid arthritis treatment. *Bull Rheum Dis* 1993;42:1-4.
- 6- Brancós Cunill MA, Sammartí Sala R, Larrosa Padró M. Microbiología. Técnicas de exploración y diagnóstico en reumatología. Barcelona, Salvat, 1990; 27-32.
- 7- Weismann BN. Imaging of rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin Nort Am* 1991; 17;457-816.
- 8- O'Keeffe D, Mamtora H. Ultrasound in clinical orthopaedics. *J Bone Joint Surg* 1992;74: 488-494.

AVANCES DIAGNÓSTICOS EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Estado actual de las Artritis reactivas en la infancia
Inmaculada Calvo Penadés, Lucía Lacruz Perez.

Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Dr. Peset. Universidad de Valencia.

RESUMEN

La artritis reactiva en la infancia no es una entidad frecuente, debido a la dificultad en determinar no solo la artritis estéril sino además la presencia de conjuntivitis o mínima piuria, pocas series existen en cuanto a prevalencia y de seguimiento a diferencia del adulto. Al igual que señalar la tendencia en los últimos años a considerarla sinónima al síndrome de Reiter y parte del grupo de espondiloartropatías inflamatoria seronegativas y frecuentemente asociada al antígeno HLA B27.

Destacar en esta revisión el papel importante que desempeñan los agentes causales principalmente la forma disintérica y los mecanismos patogénicos por los cuales estos microorganismos inician la respuesta inmune y la implicación del HLA B27.

Se actualizan los criterios que definen a esta entidad y los problemas de diagnóstico diferencial con otras entidades.

Presentamos nuestra serie de 29 pacientes, de edades entre 4-16 años, con una media de 10.3 años, con relación M:F de 17:12 y un marcado predominio de la forma disintérica en los agentes causales que se aislan en el 72.4%. La afectación es oligoarticular en 23 casos y el HLA B27 es positivo en el 58.6%. En el seguimiento, realizado durante 30 meses el 65.5% de los pacientes presentan remisión.

PALABRAS CLAVE: Artritis reactiva, síndrome de Reiter, espondiloartropatía, HLA B27.

1.- DEFINICION

La artritis reactiva (AR) se define como una inflamación aséptica mono o poliarticular que aparece tras un proceso infeccioso (sospechado o demostrado) ubicado en cualquier parte del organismo tras un periodo de latencia variable, habitualmente mayor de 4 semanas. No es una artritis infecciosa, pero no es posible cultivar ningún microorganismo en la articulación (1).

Desde un punto de vista patogénico las AR se consideran enfermedades articulares inflamatorias que aparecen a distancia de un foco infeccioso. Ocurren tras un periodo de latencia y en ellas no se cultiva ningún agente infeccioso en el líquido sinovial. Sin embargo se piensa que la sinovitis debe de ser el resultado de la acción de componentes no infecciosos del organismo infectante actuando como mediadores inmunológicos o tóxicos, formados en el lugar primario de la infección y transportados posteriormente a la articulación a través del torrente sanguíneo (2).

Por otro lado, el término AR se utiliza también para designar una enfermedad o síndrome, en cuyo caso queda circunscrito a una entidad con clínica similar, desencadenada por varios gérmenes. El concepto de AR así entendido, es similar al síndrome de Reiter (SR), con la salvedad de que en este último a veces no somos capaces de identificar el germen inductor. Por eso utilizaremos como sinónimos ambos términos, como denominativos de la misma enfermedad o síndrome clínico.

Según los criterios modificados de la Asociación Americana de Reumatología los pacientes con SR generalmente tienen una artritis asimétrica, de localización preferente en articulaciones de los miembros inferiores, junto con uno o más de los siguientes hallazgos: uretritis, enfermedad inflamatoria ocular, úlceras orales, disentería, talalgia, sacroileítis, periostitis o espolones calcáneos (3).

2.- CLASIFICACION

Tanto la AR como el SR forman parte del grupo de espondiloartropatías inflamatorias seronegativas, caracterizándose por la presencia de una artritis periférica asimétrica, entesopatía, sacroilítis y frecuentemente asocia-

do al antígeno HLA B27.

El grupo de las espondiloartropatías, de forma especial en el niño, pueden tardar años en manifestarse de forma completa, por ello son de gran utilidad los criterios de clasificación propuestos por el Grupo Europeo de Estudio de las Espondiloartropatías (ESSG) (5) (Tabla I). Estos criterios fueron validados en los niños en el estudio multicéntrico que realizó Prieur en 1992, con sensibilidad y especificidad del 73 y 92.2% respectivamente (6). De esta manera, al inicio de la enfermedad, se puede hacer el diagnóstico de Espondiloartropatía juvenil (ESAJ) indiferenciada. Cuando aparezcan los síntomas o signos que nos permitan diagnosticar una de las enfermedades del grupo podremos hablar de ESAJ diferenciada.

Bajo el nombre de ESAJ se agrupan: La espondilitis anquilosante juvenil (EAJ), la artritis psoriásica juvenil (APJ), las artritis de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) y el síndrome de Reiter-artritis reactivas (SR-AR).

Petty y Rosenberg en 1982 describieron el síndrome de seronegatividad, entesopatía y artropatía (síndrome SEA), para poder diferenciar los síntomas iniciales de las ESAJ de la ACJ, observándose en el seguimiento de estos niños durante varios años que la mayoría de ellos desarrollan una EAJ (75%), otros presentan APJ, EII o SR (7,8). Así algunos autores lo consideran como una ESAJ diferenciada (8).

3.- EPIDEMIOLOGIA

Se desconoce la prevalencia de AR y el SR en niños, por la dificultad en determinar no solo la artritis estéril, sino además la presencia de conjuntivitis o mínima piuria. Según Bowyer y cols se estima entre 1.1 a 1.8% (8). En la serie descrita por Wrigth es del 0.67% de 739 casos en niños menores de 16 años (9).

Rosenberg y Petty en una serie de 37 pacientes con SR 30 son niños, aproximadamente cuatro veces más frecuente en varones y el rango de edad de inicio fue entre 1.8 a 16 años con una media de 9 años (11), mientras que para Denardo y cols la media de edad esta en 10 años y la relación de M:F es de 6:1 (12).

En nuestra serie de 29 pacientes el rango de edad es de 4-16 años con una media de 10.3 y respecto al sexo nuestra relación no fue tan significativa, 17 M/12F (Tabla II).

4.- ETIOPATOGENIA

Existen dos formas de presentación del síndrome, la disintérica más frecuente tanto en los niños como adultos y a su vez en Europa continental y la venérea que se puede presentar en adolescentes y en adultos más frecuente en EE.UU. y Reino Unido.

En las formas disintéricas destacan Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter y la Chlamydia trachomatis principalmente en el SR posvenéreo (tabla III) (13). En nuestra serie solo se consiguió positividad serológica en el 72.4% y el resto, en 8 pacientes fué negativo. Salmonella en un 34.5% y Yersina enterocolítica en un 17,3%. Los 2 casos de Chlamydia trachomatis se aislaron en los dos adolescentes de mas edad del grupo (Tabla II).

Se desconocen los mecanismos por los cuales estos microorganismos inician la respuesta inmune y su relación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. La investigación se dirige en tres direcciones: 1) búsqueda directa del germen causal; 2) estudio de la respuesta inmune de los pacientes con AR, y 3) estudio de las relaciones que existen entre el microorganismo inductor y el antígeno de histocompatibilidad (14).

4.1.-Búsqueda directa del germen causal

Hasta hace unos años, la identificación del germen causante de la AR se realizaba mediante métodos indirectos (serología, coprocultivo, cultivo de exudado uretral, etc). Los esfuerzos para aislar bacterias en cultivos de líquido sinovial han dado resultados negativos. En la actualidad, la identificación del agente causante de la AR puede lograrse de forma directa gracias a la detección de antígenos microbianos, tanto en la membrana como en el líquido sinovial. Desde que en 1986 se demostraron por primera vez antígenos de Chlamydia trachomatis (CT) en el líquido sinovial (15), se han realizado numerosos estudios que han demostrado antígenos no sólo de CT, sino también de YE (16), Shigella (17) y Salmonella (18).

Para la identificación de los antígenos bacterianos se han utilizado técnicas inmunológicas sofisticadas, como los anticuerpos monoclonales dirigidos a CT, YE, Salmonella y Shigella, utilizando microscopía de luz, electrónica, y estudios inmunohistoquímicos (15-18). Aunque se ha demostrado la existencia de antígenos bacterianos en la

membrana y líquido sinovial, no se ha podido constatar la presencia de gérmenes en las articulaciones. Mediante la técnica de la PCR se han intentado detectar plásmidos de ADN bacteriano en la AR a YE, Clamydia, tanto en los leucocitos del líquido sinovial como en muestras de sangre periférica (19), con conclusiones distintas que podrían ser consecuencia de errores de interpretación en el uso de la PCR para la detección de gérmenes (20).

4.2.-Estudio de la respuesta inmune en la artritis reactiva

El estudio de la respuesta inmune humoral y celular no solo sirve para la identificación del germen causante, sino además puede servir para aclarar los mecanismos patogénicos de la AR (21).

4.2.1.- Inmunidad humoral

Los estudios más extensos de la inmunidad humoral se han realizado en las AR a YE. Los pacientes con AR a YE tienen concentraciones más altas de IgA e IgG sérica que los que padecen yersiniosis no complicadas (22). Se han encontrado inmunocomplejos específicos de YE no sólo en suero, sino también en líquido sinovial de pacientes con AR a YE, hecho que refuerza la hipótesis de que el antígeno bacteriano es transportado a las articulaciones (23). Al igual se han evidenciado anticuerpos específicos IgA e IgG en AR inducidas por Salmonella y Shigella (24).

4.2.1.- Inmunidad celular

Los estudios de la inmunidad celular en la AR conllevan problemas metodológicos que hacen difícil la interpretación de sus resultados. Se ha examinado la proliferación de linfocitos en sangre periférica o en líquido sinovial de pacientes con AR cuando se les expone a diversos antígenos bacterianos: la variación de la dosis del antígeno, el número de células respondedoras en la muestra o el tiempo de respuesta pueden afectar al grado de proliferación celular. Así la hipótesis general apoya que las células T específicas de bacterias causantes de AR se reclutan en la articulación y expanden su respuesta a antígenos bacterianos locales; posteriormente, la sinovitis es amplificada por células T no específicas (25).

4.3.- Estudio de las relaciones existentes entre el microorganismo inductor y el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27

La relación que existe entre la AR y el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 indica que las características genéticas del huésped pueden estar implicadas en la patogenia de esta enfermedad, aunque se desconoce el mecanismo por el que el germen y el huésped interactúan, siendo posible la imbricación del HLA-B27 en la iniciación de la respuesta T linfocitaria por la presentación del antígeno a la CT.

Existen distintas teorías clásicas (26), pero la más actual es la denominada «teoría del péptido artrítogénico» según la cual el HLA-B27 sirve como un elemento restrictivo para las células T citotóxicas, inducida por péptido artrítogénico derivado de la bacteria causante de la AR. La preferencia por las articulaciones se explica por la persistencia del antígeno bacteriano en la articulación o por la existencia de un autoantígeno articular específico con reacción cruzada con el péptido. A pesar de lo atractivo de la teoría, hasta el momento no ha sido posible probar una restricción de células T mediada por antígenos de histocompatibilidad (27).

Con la llegada de la tecnología transgénica se ha desarrollado el estudio de las espondiloartropatías en los modelos animales, gracias a la creación de las ratas HLA B27+, las cuales desarrollan de forma espontánea inflamación intestinal, poliartritis, lesiones dérmicas y ungueales psoriasiformes y uveítis. Esta línea de trabajo merece especial atención en los próximos años.

5.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La fase aguda de la enfermedad comienza tras un periodo de latencia entre 3 y 4 semanas después de la enfermedad intestinal o, en su caso, venérea. Abarca un variado grupo de manifestaciones entre las que destacan las artritis, como el síntoma principal y más frecuente, la uretritis y la conjuntivitis, que conforman la tríada típica del SR. A pesar del valor diagnóstico de esta tríada solamente una minoría de SR la cumplen (28).

5.1.- Artritis

La encontramos en el 96% de los pacientes. La afectación suele ser oligoarticular y asimétrica, con predominio en miembros inferiores, sobre todo en rodillas aunque también puede incidir en sobre pequeñas articulaciones (7). En la infancia la afectación del esqueleto axial es poco frecuente, puede aparecer dolor en sacroiliacas de forma

unilateral. El cuadro inicial suele caracterizarse por la presencia de dolor intenso, hinchazón con aumento de calor en una o dos articulaciones. La artritis puede ser muy transitoria, pero muchos pacientes quedan con sinovitis persistente o recurrente.

5.2.- Entesitis

Se entiende por entesitis la inflamación de ligamentos y fascias en sus puntos de inserción. Las manifestaciones habituales son *tendinitis aquilea*, *fascitis plantar*, con formaciones de espolones calcáneos exuberantes, son las típicas manifestaciones entesopáticas, así como la lumbalgia y el dolor torácico (por la inflamación de la inserción tendinosa de los músculos intercostales) y el denominado dedo en salchicha solo observable en el SR y en la artritis psoriásica (AP) (13,28).

5.3.- Manifestaciones genitourinarias

El síntoma más frecuente es la *disuria*. En un 30% de los niños la *uretritis* está presente al inicio de la enfermedad, no es infrecuente la ausencia de sintomatología urinaria, en estas ocasiones es aconsejable centrifugar la orina para detectar la piuria estéril en el sedimento. En el adulto la uretritis estéril es frecuente en el SR posdisentérico, mientras que en el SR posvenereo puede aparecer una diarrea no infecciosa, caso poco frecuente en la infancia. La *balanitis o ulceración de labios mayores* es detectada en ocasiones (13). Otras manifestaciones frecuentes en el adulto; la prostatitis, la cistitis hemorrágica, estenosis uretral y epididimitis, no ocurren en el niño (28).

5.4.-Alteraciones oculares

La *conjuntivitis* suele ser la primera manifestación oftalmológica en un 75% de los casos, a menudo bilateral y tan leve y breve en ocasiones que puede pasar desapercibido. Usualmente la inflamación es moderada y se puede acompañar de ligera sensación de quemazón y cierta adhesividad de las pestañas al despertar. Se han descrito también: iritis, queratitis, ulceraciones corneales y neuritis óptica (13,30).

5.5.- Manifestaciones mucocutaneas

Las *ulcera bucales* varían entre un 3-33%, no son dolorosas, por lo que pueden pasar inadvertidas. La llamada *queratodermia blenorragica*, que es poco frecuente en la infancia pero característica, incluye una erupción papular de las plantas de los pies y palmas de las manos, que más tarde pueden volverse y exfoliativa y que es prácticamente idéntica a la psoriasis pustulosa, ambas guardan relación con el HLA B27 (13,31).

6.- LABORATORIO

En la fase de actividad la VSG suele estar elevada. También puede presentarse una leucocitosis moderada y anemia propia de los procesos inflamatorios. Es frecuente la aparición de alteraciones inespecíficas en el proteinograma, inmunoglobulinas y un incremento de los inmunocomplejos circulantes. El HLA-B27 debe de ser realizado por su alta positividad en estos enfermos. El liquido sinovial suele ser de características inflamatorias inespecíficas.

Es necesario investigar la presencia actual o previa del germen causante, aunque esta búsqueda es infructuosa en un número considerable de casos. Se deben realizar cultivos de exudado uretral, de la primera orina de la mañana, heces y liquido sinovial. Es frecuente que en el momento de producirse el cuadro clínico el germen no se encuentre ya en el organismo; en estos casos la detección de anticuerpos con seroconversión ascendente o descendente nos puede ser de gran utilidad para descubrir el germen causante, sobre todo en los SR posdisentéricos (7,13).

7.- ANATOMIA PATOLOGICA

La biopsia sinovial muestra cambios inflamatorios inespecíficos. Con la identificación reciente de antígenos microbianos y de partículas intra y extracelulares de clamydias, tanto mediante microscopio óptico como electrónico en membranas sinovial, lo que ha abierto nuevas expectativas en el terreno de la investigación de los mecanismos etiopatogénicos, así como en el diagnóstico, no sólo de la enfermedad, sino incluso del agente causante (31).

8.- RADIOLOGIA

8.1.-Articulaciones periféricas

En los estados iniciales de la enfermedad solo se aprecia aumento de las partes blandas en las articulaciones inflamadas. Posteriormente pueden observarse alteraciones inespecíficas de la artritis crónica, como pinzamiento

de la interlínea y erosiones y en ocasiones, a pesar de gran destrucción articular puede asociar una mínima osteoporosis. Es frecuente encontrar cerca de las articulaciones afectadas, sobre todo en la inserción de la fascia plantar y entre las falanges periostitis (6,13).

8.2.- Afectación axial

La sacroileítis suele ser asimétrica e incluso unilateral. Los grandes sindesmofitos y generalmente asimétricos, son característicos pero no patognomónicos. También las articulaciones interapofisarias pueden estar afectadas por erosiones y anquilosis.

9.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

No es difícil diagnosticar un SR que se presenta con la triada típica; sin embargo, lo habitual es que falte alguna de las características de dicha triada.

Para unificar criterios la ARA estableció que el SR consistía en un episodio de artritis periférica de más de un mes de evolución asociado a uretritis y/o cervicitis (3). Esta definición puede ser válida en EE.UU., donde la mayoría de los SR son posvenéreos, pero no es aplicable a Europa, donde predominan los casos posdisentéricos, por ello es preferible aplicar los criterios de Calin (tabla IV) (32).

Deberemos establecer el diagnóstico diferencial con respecto a las artritis sépticas, fiebre reumática, Artritis Crónica Juvenil, síndrome de Bheçet, sin embargo los siguientes procesos incluidos dentro de la clasificación de las espondiloartropatías son las más difíciles de diferenciar, ya que tienen muchas características en común: La artritis psoriásica (AS), la espondilitis anquilosante (EA) y la artropatía asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal.

10.- TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico para el SR. El reposo, el calor local, la fisioterapia y la higiene postural son medidas eficaces carentes de efectos secundarios.

Los AINES, fundamentalmente tolmetin sódico o el naproxen, suelen ser eficaces en un lapso de semanas o meses (7). También la indometacina y la sulfasalazina se han demostrado eficaces (29,34).

Las infiltraciones locales con glucocorticoides suelen ser eficaces en los casos en que afecten menos de tres articulaciones, así como en la tendinitis aquilea y en la fascitis plantar (13). Los glucocorticoides sistémicos no ofrecen ninguna ventaja, por lo que su uso no está justificado.

En los casos más graves, la azatioprina y el metotrexato pueden ser muy eficaces (35,36).

El concepto de que la terapia antibiótica era importante para las infecciones genitourinarias, pero no tenía influencia en el desarrollo o curso de las SR, está en revisión. La demostración de elementos bacterianos potencialmente viables dentro de las articulaciones ha renovado el interés por el tratamiento antibiótico en esta entidad. Dos estudios no controlados mostraron una aceptable efectividad de las tetraciclinas en las AR (37). Pero aún no se pueden obtener conclusiones definitivas sobre el uso de antibióticos en esta enfermedad, hasta que no se lleven a cabo ensayos controlados multicéntricos con un tamaño muestral adecuado.

11.-CURSO Y PRONOSTICO

La evolución del SR en la infancia se caracteriza por la resolución gradual de los síntomas y signos en un periodo de meses, siendo aproximadamente proporcional a la importancia de los signos generales y de la extensión de la afección articular en los primeros días de la enfermedad.

La evolución a medio plazo, durante el año siguiente al primer brote, el 80% de los paciente mayores de 15 años entran en remisión completa, con un periodo de calma aproximadamente de 4 años, al término del cual aparecen las primeras recaídas. Entre los 5 a 10 años siguientes al primer brote el 22% de los sujetos sufren nuevas afecciones articulares periféricas. Este tanto por ciento se eleva al 50% entre los 11 y 15 años y al 70% a partir de los 15 años (38).

En la edad pediátrica solo en la serie de Cuticca (39) realizan un seguimiento de 26 niños durante un periodo de 29 meses. Todos presentaron afectación articular 19 fueron forma oligoarticular y 7 poliarticular, solamente 9 pacientes asociaron conjuntivitis o uretritis. El 21% presentaron evidencia radiológica de sacroilitis. La remisión se comprobó en el 58% de los pacientes.

En nuestra serie de 29 pacientes, 23 pacientes presentaron una afectación oligoarticular y la articulación mayormente afectada fue la rodilla en 52%, seguida de los tobillos y sacroilíaca en un 13% cada una. Conjuntivitis presentaron 4 pacientes y uretritis en 6. El HLA B27 resultó positivo en el 58.6%. El seguimiento se ha realizado durante 30 meses y 10 pacientes del total presentaron recaídas, lo que supone un 43.5%, con una remisión del 65.55% , un poco mayor que la serie de Cuticca (Tabla V).

La evolución a largo plazo del SR y de las AR demuestran la validez del concepto de espondiloartropatía. Hay autores que piensan que el SR en niños es un episodio aislado y precoz en la historia natural de una espondiloartropatía (13).

12.- BIBLIOGRAFIA

1. Fink CW. Reactive arthritis. *Pediatr arthritis. Pediatr Infect Dis J* 1988;7:58-65
2. Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. *N Engl J Med* 1983;309:1606-1615.
3. Wilkens RF, Arnett FC, Bitter T, et al. Reiter's syndrome: evaluation of preliminary criteria for definite disease. *Arthritis Rheum* 1981;24:844-849.
4. Dougados M, Van Der Linden SM, Jhulin R, et al. The european Spondyloarthropathy Study Group. Preliminary criteria for spondyloarthropathy in children: a multicentre European cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 1991;34:1218-1227.
5. Prier AM, Dougados M, Lustrat V, Amor B. Evaluation of four sets of criteria for spondyloarthropathy in children: a multicentre European cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 1992;35 Supl:190.
6. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative entesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum* 1982;25:1041-1047.
7. Cabral DA, Oen KG, Petty RE. SEA syndrome revisited: a longterm followup of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. *J Rheumatol* 1992;19:1282-1285.
8. Rotés I. Espondiloartropatias juveniles. *Rev Esp Reumatol* 1995;22:221-229.-
9. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric Rheumatology clinic populations in the United states: Results of a 3 year survey. *J Rheumatol* 1996;23:1968-1974.
10. Whrighth V. Reiter's disease. In Scott JT (ed): *Copeman's . Textbook of Rheumatic disease*, 5th ed. London, Longmans Green, 1978; 549-570.
11. Rosenberg AM, Petty RE. Reiter's disease in children. *Am j Dis child* 1979;133:394-398.
12. DeNardo BA, Tucker LB, Miller LC, Szer IS, Schaller LG. Demography of regional pediatric rheumatology patients population. *J Rheumatol* 1994;21:1553-1560.
13. Cassidy JT, Petty RE. Spondyloarthropathies. Cassidy JT, editor. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Filadelfia. WB Saunders,1995;224-259.
14. Povedano J, García I, De la Iglesia JL. Artritis reactivas: Estado actual del conocimiento. *Rev Esp Reumatol* 1995;22: 205-211.
15. Ishikawa H, Ohno O, Yamasaki K, et al. Arthritis presumably caused by chlamydia in Reiter's syndrome. Case report with electron microscopic studies. *J Bone Joint Surg* 1986;68:777-779.
16. Hammer M, Zeidler H, Klimsa S, Heeseman J. *Yersinia enterocolitica* in the synovial membrane of patients with *Yersinia*-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1795-1800.
17. Granfors K, Jalkanen S, Toivanen P, Koski J, Linderberg A. Bacterial lipopolysaccharide in synovial fluid cells in shigella triggered reactive arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:500-508.
18. Granfors K, Jalkanen S, Linderberg A. *Salmonella* lipopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet* 1990;335:665-688.

19. Wordsworth BP, Hughes R, Allan I, Keat A, Bell J. Clamydia DNA is absent from the joint of patients with sexually acquired reactive arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29:208-210.
20. Skunir M, Viitanen AM. Potential interpretational error in the use of the polymerase chain reative to detected Yersinia in clinical specimens (carta). *Arthritis Rheum* 1992;35:126.
21. Keat ACS, Hughes R. Infectious agents in reactive arthritis. *Current Op Rheumatol* 1993;5:414-419.
22. Granfors K, Toivanen A. IgA anti yersinia antibodies in yersinia triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:561-565.
23. Lahesma-Rantala R, Granfors K, Isomaki H. Yersinia specific inmune complexes in the synovial fluid of patients with yersinia-triggered reactive arthritis. *Ann rheum dis* 1987;46:510-514.
24. Trull A, Eastmond C, Panayi G . Salmonella reactive arthritis: serum and secretory antibodies after a large outbraek. *Br J Rheumatol* 1986;25:13-19.
25. Kingsley G, panayi G. Antigenic responses in reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North am* 1992;18:49-66.
26. Ebringer A. La spondyloarthritis ankylosante, HLA B27 et la théorie de la tolerance croisée. *Rev Rhum Mal Osteoart* 1983;50:763-769.
27. Hassel AB, Pilling D, Reynolds D, Life P, Bacon P, Gaston J. MHC restriction of synovial fluid lymphocite response to the triggering organism in reactive arthritis: Absence of a class I-restricted response. *Clin Exp Immunol* 1992;82:442-447.
28. Lockie GN, Hunder GG. Reiter's syndrome in children. A case report and review. *Arthritis Rheum* 1971;14:767-772.
29. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:569-598.
30. Jacobs JC: HLA-B27 associated spondyloarthritis and entheopathy. *Rheumatology*. En Jacobs JC, editor. *In Pediatricas Rheumatology for the practiciones*. New York, Springer-Verlag, 1993;360-348.
31. Calin A. Reiter's Syndrome. En Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editor. *Textbook of Reumatology*. Filadelfia, WB Saunders 1989;1038-1052.
32. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Thomas BJ, Keat ACS. Detection of clamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reation. *Lancet* 1992;340:81-82.
33. Calin A, Fox R, Gerber RC, Gibson DJ. Prognosis and natural history of Reiter's syndrome. *Ann rheum Dis* 1979;38:29-31.
34. Clegg D, Reda D, Weisman MH, Cush J, Vasey F, Schumacher H, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). *Arthritis Rheum* 1996;39:2021-2027.
35. Calin A: A placebo controlled, crossover study of azathioprine in Reiter's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986;54:653-655.
36. Lally E, Ho G. A review of metotrexate therapy in Reiter's syndrome. *Sem arthritis Rheum*1985;15:139-145.
37. Prunzanski W, Vadas P. Should tetracyclines be used in arthritis?. *J Reumatol* 1992;19:1495-1497.
38. Fos R, Calin A, Gerber RC, Gibson D. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome: An anlysis of 131 consecutive patients. *Ann Intern Med* 1979;91:190-193.
39. Cittaa RJ, Scheines EJ, Garay SM, Romanelli MC, Maldonado-Cocco JA: Juvenile onset Reiter's syndrome. A retrospective study of 26 patients. *Clin exp rheumatol* 1992;10:285-288.

Tabla I. Criterios de clasificación del Grupo Europeo para el estudio de las Espondiloartropatías (ESSG)

Raquialgia
o
Sinovitis (asimétrica o predominante en miembros inferiores)
+
Uno o más de los siguientes:
Historia familiar positiva
Psoriasis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes antes de la artritis
Dolor alterno en zona glútea
Entesopatía
Sacroileitis

Tabla II. Características más relevantes de las Artritis Reactivas de la Unidad de Reumatología pediátrica del Hospital Dr. Peset de Valencia

<i>Edad (años)</i>	<i>Sexo</i>	<i>Aislamiento Gérmen</i>
4-16 (media 10,3)		Total:21
4-8 = 9	17M/12F	Salmonella = 10
9-12 =13		Yersinia = 5
3-16 = 6		Campylobacter = 1
		Clamidia = 2
		Mycoplasma* = 3
 <i>Nº pacientes = 29</i>		

*Asociación no definitiva

Tabla III. Artritis reactivas :gérmenes implicados

<i>Posdisentérica</i>	
Yersinia:	enterocolitica pseudotuberculosis
Salmonella:	enteritidis typhimurium
Shigella:	flexeneri disenteriae
Campylobacter:	jejuni
 <i>Posveneréa</i>	
Chlamydia	trachomatis

Tabla IV. Definición de SR (Calin 1979)

Artropatía asimétrica seronegativa (predominantemente de miembros inferiores), MAS uno ó más de los siguientes:

Uretritis/cervicitis

Diarrea

Enfermedad ocular inflamatoria

Enfermedad mucocutánea: aftas orales o queratodermia

Exclusiones

EA

Artropatía psoriásica

SEA

Otras enfermedades reumáticas

Tabla V. Características más relevantes de las Artritis Reativas de la Unidad de Reumatología pediátrica del Hospital Dr. Peset de Valencia

<i>Localización</i>	<i>Signos</i>	<i>HLA B27</i>	<i>Remisión%</i>
<i>Articular</i>	<i>Extraarticular</i>		<i>(30 meses)</i>
Poliarticular: 6	Diarrea 12	Positivo 17	65.5
Oligoarticular: 23	Aftas bucales 9	Negativo 12	
Rodilla 12	Uretritis 6		
Tobillo 3	Conjuntivitis 4		
Sacroiliaca 3			
Codo 2			
Cadera 2			
MTF 1			

AVANCES DIAGNÓSTICOS EN REUMATOLOGÍA

Marcadores Genéticos en Reumatología Pediátrica

C. Modesto. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra.

RESUMEN

La base genética de las enfermedades inflamatorias que afectan al tejido conectivo constituye hoy un amplio campo de investigación al que se aplican las nuevas técnicas de biología molecular. La ACJ (artritis crónica juvenil) es la causa más frecuente de artritis crónica en la infancia. La búsqueda de la base genética de esta enfermedad se puede dividir en dos grandes áreas: el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) y los genes no-HLA. La forma mejor estudiada es la oligoarticular. En ella se conoce desde hace tiempo la asociación a determinados alelos DR. Los alelos DQ presentes en esta forma comparten una secuencia de aminoácidos común no presente en los demás alelos DQ. Este hecho da especial fuerza a la importancia de la presentación del antígeno por el complejo HLA en la patogénesis de la enfermedad. Dentro de los genes no-HLA, el estudio del promotor de las distintas citoquinas presentes en la ACJ (IL-1, IL-6 y TNF- α) puede tener especial importancia para su ulterior aplicación clínica.

Palabras clave: JRA, genetics, MHC, cytokine gene polymorphism

Introducción. La Reumatología Pediátrica es una disciplina clínica que incluye el estudio de las afecciones del tejido conectivo en los niños. No hay fronteras claramente delimitadas para la R. Pediátrica, y si bien lo que constituye su núcleo es la patología inflamatoria del tejido conectivo, el diagnóstico diferencial de estas entidades obliga a un amplio conocimiento de todos aquellos cuadros (congénitos, infecciosos, metabólicos) con los que puede haber elementos comunes (1).

Muchas de las enfermedades del tejido conectivo, o que afectan al tejido conectivo secundariamente, están determinadas genéticamente y se expresan ya en la edad pediátrica. Esto es especialmente claro en las alteraciones congénitamente determinadas del hueso y del cartilago. El síndrome de Marfan, por ejemplo, que comporta desde el punto de vista articular hipermotilidad, dolor y derrame articular junto con aracnodactilia, está determinado por la existencia de diferentes mutaciones en el gen de la fibrilina-1, situado en el cromosoma 15 (2,3). El comportamiento genéticamente determinado de enfermedades como la hemofilia o las mucopolisacaridosis que conllevan clínica articular es bien conocido en Pediatría. Sin embargo, la influencia genética sobre la enfermedad inflamatoria es menos clara. La asociación más fuerte de una entidad patológica a determinado alelo del sistema de histocompatibilidad se da en la espondilitis anquilosante, en donde el 90% de los pacientes son HLA B27(+). Aproximadamente en el 10% de los casos la enfermedad se inicia en la edad pediátrica.

El estudio detallado de lo conocido hasta hoy sobre la influencia genética de cada una de las entidades comprendidas en la R. Pediátrica queda fuera del alcance de esta revisión. Nos centraremos en la investigación llevada a cabo en la ACJ (artritis crónica juvenil; ARJ en la literatura anglosajona), como causa más frecuente de artritis crónica en la infancia.

ACJ y sistema HLA. La presencia de ACJ en gemelos, en los que la enfermedad comenzaba prácticamente a la misma edad (± 3 años) y bajo la misma forma clínica, fue interpretado por Ansell y col. (4) como una muestra evidente de la carga genética de la enfermedad. Nueve de los 11 pares de gemelos idénticos en su presentación clínica compartían los dos alelos HLA-DR. De las tres formas de comienzo de ACJ, el mayor número de publicaciones sobre varios miembros de una misma familia afectados (no gemelos) se da en la forma oligoarticular, aunque hay casos descritos para las otras dos formas (Tabla I). La experiencia clínica sugiere por tanto que existe una susceptibilidad genética a padecer la enfermedad, quizá ligada a determinados alelos HLA.

La forma oligoarticular ha sido la más extensamente estudiada desde el punto de vista genético, debido probablemente a dos razones: a) es la forma más frecuente, afectando al 50% de los niños con ACJ; b) es un grupo relativamente homogéneo de enfermos, en los que las variaciones de uno a otro no son tan acusadas como en la forma poliarticular. Los primeros estudios, utilizando técnicas serológicas para el tipaje HLA, pusieron de manifiesto la asociación de la forma oligoarticular con los alelos A2 para HLA de clase I y con DR5, DR8 para HLA de clase II (1).

La introducción de la PCR (polymerase chain reaction) e hibridación con oligonucleótidos han permitido diferenciar múltiples alelos dentro de cada uno de los grupos serológicos, tanto para clase I como para clase II. De los 200 pacientes estudiados por Haas y col.(5) más del 25% presentaba el alelo DRB1*1104 (perteneciente al serogrupo DR5), de tal forma que el riesgo relativo (RR) de padecer la enfermedad si se lleva este alelo es seis veces superior a la población normal. Tanto los pacientes como los controles poseían la misma proporción del alelo DRB1*1201(DR5). La asociación a DR8 se debe prácticamente siempre a la presencia de DRB1*0801 (RR=10). De los 200 pacientes, 80 padecían una uveítis crónica anterior dentro del contexto clínico de la enfermedad. En ellos la distribución de los alelos para DR5 y DR8 fué similar a los pacientes sin uveítis, siendo la presencia de DRB1*01(DR1) en cierto modo protectora frente a la afectación ocular. La asociación a los alelos DR varía ligeramente dependiendo de la zona geográfica estudiada. Así, tanto en los EEUU (6) como en el norte de Europa (7) se encontró una asociación con DR6 (DRB1*1301) que no estaba presente en las poblaciones alemana y checa.

El estudio de HLA de clase II tiene un especial interés en la enfermedad inflamatoria, en donde existe una reacción inmune exagerada frente a antígenos que nos son hoy por hoy desconocidos. Dicho antígeno (extra-celular) debe ser presentado a la célula B unido a la molécula HLA-II. En la etiopatogénesis de la enfermedad quizá sea más importante, no qué antígeno se presenta al linfocito B, si no cómo se presenta, dependiendo de la molécula específica del complejo HLA-II.

La determinación de HLA-DQ en la ACJ oligoarticular, reveló la existencia de una asociación a los alelos DQA1*0401, DQA1*0501 y DQA1*0601 (8). Estos tres alelos comparten una secuencia de aminoácidos común en la posición 42-53, que no está presente en los demás alelos DQ. El 86% de los pacientes estudiados con la forma oligoarticular llevaban esta secuencia. Este hecho apoya la hipótesis inmunopatogénica de la enfermedad que, como hemos dicho, atribuye un papel esencial a la presentación del antígeno por parte del HLA-II. La forma oligoarticular se asocia también significativamente a DPB1*0201.

Con respecto a la forma poliarticular, en los pacientes FR(+), como en la artritis reumatoide del adulto, existe una clara asociación a DR4. En la forma FR(-), los alelos asociados se asemejan más a la forma oligoarticular, siendo DR8, DR1 y DQA1*0401-DQB1*0402 (7). Hay que tener en cuenta, sin embargo que, la forma poliarticular presenta una gran variabilidad clínica, y que la separación en subgrupos dependiendo de la positividad del FR y de los anticuerpos antinucleares (ANA) no asegura de forma absoluta la homogeneidad de los mismos.

En la forma sistémica, no se han obtenido resultados homogéneos. Uno de los estudios más recientes que incluía 108 niños, no pudo demostrar la asociación con ninguno de los serotipos para HLA A, B o DR (9). Quizá la presencia de DR4 vaya unida a una mayor agresividad de la enfermedad.

Como en cualquier otro gen, la expresión de HLA-II depende de la regulación de su promotor por los diferentes factores de transcripción. El estudio de las sustituciones en las secuencias reguladoras del promotor ha abierto un nuevo campo en la investigación. Los cambios en una sola base de la secuencia hacen que el promotor sea más o menos susceptible a la regulación. Como hemos señalado, DQA1 tiene una especial importancia en la forma oligoarticular. Pues bien, DQA1 difiere de todos los demás HLA-II en la secuencia consenso de la zona reguladora Y (Y-box) de su promotor, lo que da lugar a una menor afinidad para el factor de transcripción NF-Y. La presencia de una nueva sustitución en esta secuencia reguladora (pos -119 A por G) incrementa de forma importante la susceptibilidad para presentar ACJ oligoarticular (10).

ACJ. Susceptibilidad genética unida a genes no-HLA.

Otra de las hipótesis inmunopatogénicas sostiene que quizá no sea el complejo HLA en sí mismo el que asocie una mayor tendencia a padecer la enfermedad, si no otro gen que se sitúe en la proximidad de HLA y que sea en realidad el responsable de la misma. A favor de esta hipótesis está el hecho de que en ningún subtipo de ACJ se precisa un determinado HLA para padecerla.

HLA-I y HLA-II, están separados por un tercer componente denominado HLA-III (sistema complemento) y por los genes de distintas proteínas que intervienen en la patogénesis del proceso inflamatorio (Fig 1). Por su situación en el mismo cromosoma 6, estas proteínas eran los primeros candidatos a suponer relacionados con la patogénesis de ACJ. Nos fijaremos en dos de ellas: TAP1-TAP2 y TNFalpha-TNFbeta. TAP1 y TAP2 (transporter associated with antigen processing genes) fueron analizados por Ploski y col (11) en 285 pacientes con ACJ de los

distintos subtipos. Los pacientes presentaban una marcada elevación de los alelos TAB1B y TAP2C, comparados con el grupo control. Sin embargo, la diferencia se debía a la alta proporción de DR8 en el grupo de pacientes, con el que los alelos de TAP encontrados mantienen un elevado desequilibrio de ligamiento. Después de la estratificación para DR8, la diferencia sólo se mantiene para TAP1B. En opinión de los autores, no se puede decir que los diferentes alelos de TAP sean determinantes de la susceptibilidad a padecer ACJ.

TNF alpha es una citoquina esencial en el proceso inflamatorio, cuyo gen pertenece al complejo HLA-III. Es producida por los linfocitos T activados, macrófagos, monocitos y osteoblastos. TNF alpha promueve la proliferación de linfocitos B y T, la diferenciación de los linfocitos B, aumenta la acción de las células NK y la producción de colagenasa y PGE2. Se ha demostrado la elevación de los niveles de TNF alpha en todos los subtipos de ACJ, especialmente en la forma sistémica (12). Eppelen y col. (13) estudiaron mediante la utilización de microsatélites (secuencias altamente polimórficas situadas en la proximidad de los genes de interés) el potencial incremento de la susceptibilidad a padecer ACJ oligoarticular asociado a diferentes receptores de membrana de la célula T y diversas citoquinas entre las que se encontraba TNF alpha. De todos los factores estudiados, sólo las variaciones en el gen TNF alpha indirectamente estudiadas mediante microsatélites, junto con la presencia de los alelos HLA-II ya conocidos, establecen una mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad. La frecuencia relativa de estos microsatélites ha sido determinada en pacientes con la forma oligoarticular y la población sana en U.K.(14). Se describieron algunos alelos más frecuentes en los pacientes, como A2, A10, C2. El significado patogénico de este hallazgo no ha sido aún establecido.

Wilson y Duff publicaron en 1992 el primer polimorfismo descrito en el promotor de TNF alpha. Un año más tarde, este polimorfismo, en el que la base -308 sufre una sustitución de guanina por adenosina, se ponía en relación con el haplotipo extendido de HLA A1 B8 DR3 (15). Muchas enfermedades inflamatorias se asocian con este haplotipo, que podríamos llamar "autoinmune", entre ellas la enfermedad celíaca y el lupus eritematoso sistémico. En los siguientes años, diversos autores han estudiado este polimorfismo en entidades tan diversas como: DMID, alopecia areata, espondilitis anquilopoyética, LES, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide del adulto y sepsis meningocócica en niños (16,17,18,19). Recientemente, un nuevo polimorfismo, esta vez en la posición -238 ha sido descrito en la artritis psoriásica del niño (20). TNF alpha está siendo estudiado por un grupo de trabajo multicéntrico español que incluye al Hospital Infantil La Paz, Hospital de Cruces y Clínica Universitaria de Navarra.

Citoquinas y ACJ

En la forma sistémica de la enfermedad, diversos autores han demostrado cómo, los niveles de IL-6 y IL-1ra varían de forma prácticamente especular con los picos de fiebre. IL-6 e IL-1 han sido otras dos citoquinas cuyos genes han captado la atención de los investigadores en los últimos años.

McDowell y col.(21) describieron la asociación de la ACJ oligoarticular con un determinado polimorfismo, de nuevo en un gen promotor, esta vez de IL-1a. IL-1A2, que presenta una sustitución en la base -889, se presentaba más frecuentemente en pacientes con ACJ oligoarticular, ACJ de comienzo oligoarticular y curso poliarticular y especialmente en aquellos pacientes que asocian uveítis (89.3%; OR:6.2). El punto de sustitución se encuentra en la proximidad del receptor para los glucocorticoides.

El mismo grupo de trabajo (22), estudió la relación entre la presencia de IL-1A2 y los diferentes alelos HLA asociados a la forma oligoarticular. DP2 (DPB1*0201) interacciona con los distintos alelos para DR3, DR5 y DR6, pero no para DR8. A su vez, IL-1A2 se asocia a DP2, pero no a la presencia de DR8. Los autores especulan que los mecanismos que desencadenan la enfermedad asociada a DR5, DR6 y DP2 son potenciados por la presencia del polimorfismo en IL-1, pero no los mecanismos asociados a DR8. Por tanto existiría una heterogeneidad en la patogenia de la forma de la ACJ clínicamente más homogénea.

Los resultados sobre IL-6 no han sido aún publicados, aunque sí presentados como comunicación personal (23). Como hemos señalado ya, esta citoquina parece jugar un papel especialmente importante en la forma sistémica. Los pacientes con esta forma, presentan con más frecuencia una sustitución en la base -174 del promotor de IL-6. De nuevo esta posición se encuentra en la proximidad del receptor para glucocorticoides.

Conclusión. En opinión de muchos autores, parece que estaríamos más próximos a la verdad al afirmar que un complicado complejo genético y no un gen individual es el que constituye la condición previa necesaria para la manifestación de la enfermedad. El estudio, no sólo de los polimorfismos descritos, si no de su regulación por factores celulares o farmacológicos, abre un campo diferente a la intervención terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Cassidy JT, Petty RE. An introduction to the study of the rheumatic diseases. En: Textbook of Pediatric Rheumatology. WB.Saunders Company, Philadelphia 1995: 1-15.
2. Colod-Beroud G, Beroud C, Ades L, y col. Marfan Database (second edition): software and database for the analysis of mutations in the human FBN1 gene. *Nucleid-Acid-Res* 1997,25(1):147-50.
3. Ades L-C, Haan EA, Colley AF, Richard RI. Characterization of four novel fibrillin-1 (FBN1) mutations in Marfan syndrome. *J Med Genet* 1996, 33(8):665-671.
4. Clemens LE, Albert E, Ansell BM. Sibling pairs affected by chronic arthritis of childhood: evidence for a genetic predisposition. *J Rheumatol* 1985, 12:108-11.
5. Haas JP, Truckenbrodt H, Paul C, Hoza H, Scholz S, Albert ED. Subtypes of HLA-DRB1*03, *08, *11, *12, *13 and *14 in early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA) with and without iridocyclitis. *Clin Exp Rheumatol* 1994, 12 sup 10;S7-S14.
6. Fernández-Viña M, Fink CW, Stastny P. HLA associations in juvenile arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994, 12:205-214.
7. Ploski R, Vinje O, Ronningen KS y col. HLA Class II alleles and heterogeneity of juvenile rheumatoid arthritis. DRB1*0101 may define a novel subset of the disease. *Arthr Rheum* 1993, 36(4):465-472.
8. Hass JP, Andreas A, Rutkowski B. A model for the role of HLA-DQ molecules in the pathogenesis of juvenile chronic arthritis. *Rheumatol Int* 1991, 11:191-97.
9. Desaymard C, Kaplan C, Fournier C y col. Etude des marqueurs du système majeur d'histocompatibilité et de l'hétérogénéité de la forme systémique d'artrite chronique juvénile. A propos de 108 patients. *Rev.Rhum (Ed.Fr.)* 1996,63(1):11-18.
10. Haas JP, Kimura A, Truckenbrodt H y col. Early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA-JCA) is associated with a mutation in the Y-box of the HLA-DQA1 promoter. *tissue antigens* 1995, 45(5):317-21.
11. Ploski R, Undlien D, Vinje O y col. Polymorphism of human MHC encoded transporter associated with antigen processing (TAP) genes and susceptibility to juvenile rheumatoid arthritis. *Human Immunol* 1994, 39:54-60.
12. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S y col. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthr Rheum* 1995, 2:211-220.
13. Epplen C, Rumpf H, Albert E y col. Immunoprinting excludes many potential susceptibility genes as predisposing to early onset pauciarticular juvenile chronic arthritis except HLA class II and TNF. *Eur J Immunogenet* 1995, 22(4): 311-22.
14. Donn RP, Hajeer A, Kennedy LJ y col. TNF microsatellite allele frequencies in UK early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis (EOPA-JCA). Comunicación personal al 4th European Conference on Pediatric Rheumatology, Helsinki 1996.
15. Wilson AG, de Vries N, Pociot F y col. An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor a promoter region is strongly associated with HLA A1, B8 and DR3 alleles. *J Exp Med* 1993,177:557-560.
16. Pociot F, Wilson AG, Nerup J, Duff GW. No independent association between a tumor necrosis factor-a promoter region polymorphism and insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 1993,23:3043-3049.
17. Tomita Y, Hashimoto S, Yamagami K, Sawada S, Horie T. Restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis in the TNF genes of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Rheumatol* 1993, 11:533-536.
18. Verjans GMGM, Brinkman BMN, Van Doornik CEM y col. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF-a) at position -308 in relation to ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 1994, 97:45-47.
19. Wilson AG, de Vries N, van de Putte LBA, Duff GW. A tumor necrosis factor a is not associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995, 54:601-603.
20. Hohler T, Kruger A, Schneider PM y col. A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997, 109(4):562-65.
21. McDowell TL, Symons JA, Ploski R y col. A genetic association between juvenile rheumatoid arthritis and a novel interleukin-1a polymorphism. *Arthr Rheum* 1995, 2:221-228.
22. Ploski R, McDowell TL, Symons JA y col. Interaction between HLA-DR and HLA-DP, and between HLA and interleukin 1a in juvenile rheumatoid arthritis indicates heterogeneity of pathogenic mechanisms of the disease. *Human Immunol* 1995, 42:343-347.
23. Woo P. Cytokine Gene Polymorphism. Comunicación personal al 5th European Conference on Pediatric Rheumatology. Garmisch-partenkirchen, 1997.

TABLA I. INCIDENCIA FAMILIAR EN LA ACJ

Presentación en gemelos	12
Oligoarticular	10
Poliarticular	1
Familias	
Varios miembros forma oligoarticular	15
Varios miembros forma poliarticular	5
Varios miembros forma sistémica	1
Forma de comienzo oligoarticular/curso poliarticular	3

TABLA II. CITOQUINAS EN ACJ

citoquina	célula productora	célula diana	función
Interleuquina 1 (IL-1)	macrófagos, monocitos, células epiteliales y endoteliales, sinoviocitos, condrocitos, osteoblastos.	Linfocitos T y B	Estimula la activación de linfocitos B y T, y la secreción de IL-2, IFN γ y anticuerpos; estimula los fibroblastos y osteoclastos; aumenta la acción de células NK; promueve la producción de reactantes de fase aguda; pirógeno.
Interleuquina 2 (IL-2)	células T helper (Th1)	Linfocitos T y B, células NK macrófagos.	Promueve el crecimiento y diferenciación de células T y B; activa los LT citotóxicos y macrófagos.
Interleuquina 6 (IL-6)	células T helper (Th2), monocitos, macrófagos, fibroblastos, sinoviocitos, condrocitos, osteoblastos	Linfocitos B, algunos linfocitos T	Estimula la maduración de la célula B y la producción de anticuerpos; potencia la producción de IL-2 por las células T; regula células no linfoides (PMN); reactantes de fase aguda; pirógeno
Tumor necrosis factor alpha (TNFα)	linfocitos T activados, macrófagos, monocitos, osteoblastos	Fibroblastos, condrocitos, PMN	Promueve la proliferación de linfocitos B y T, y la diferenciación de linfocitos B; potencia células NK; estimula la producción de colagenasa y PGE2.

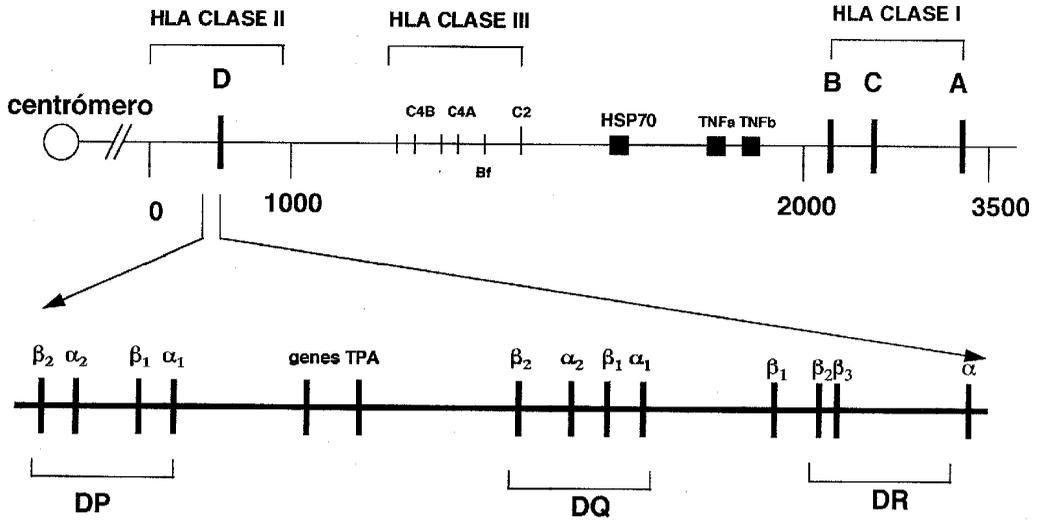


Fig.1. Esquema del complejo HLA humano, cromosoma 6.

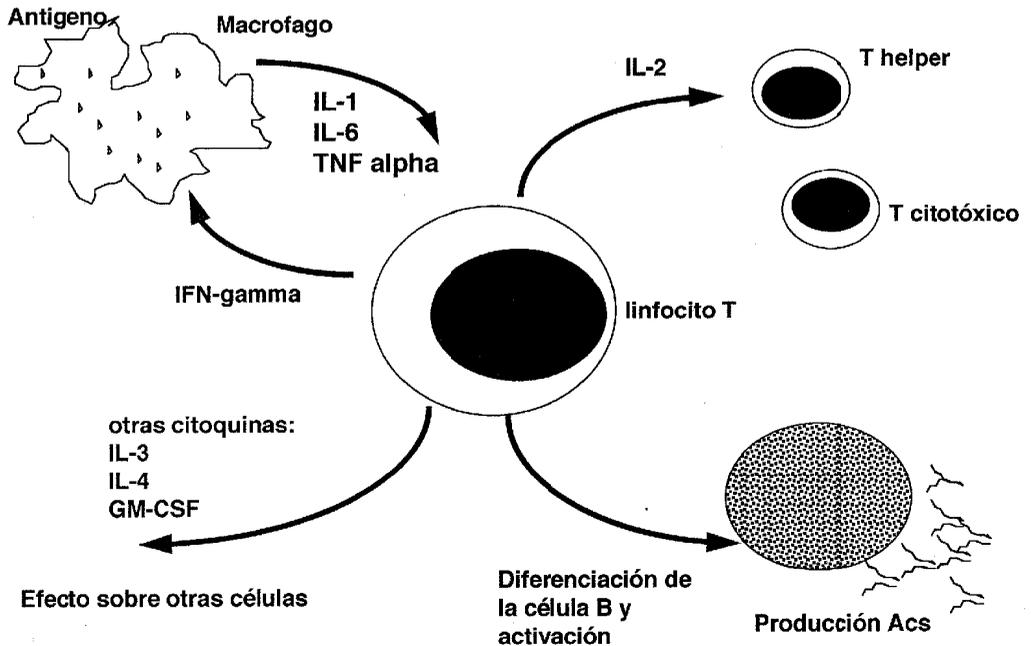


Figura 2. Esquema de la presentación del antígeno, producción de las principales citoquinas.

AVANCES DIAGNÓSTICOS EN REUMATOLOGÍA

Valor del Ultrasonido en la Artritis Crónica Juvenil

Dra. L. Ceres Ruiz (Málaga)

La artritis crónica juvenil se ha definido como un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por una inflamación crónica de la sinovia de una ó más articulaciones .

La enfermedad comienza antes de los 16 años y continua al menos durante 3 meses sin interrupción.

Es la enfermedad reumática más frecuente en la infancia, la rodilla es la articulación más afectada.

En la artritis crónica juvenil (ACJ) el tejido diana es la sinovial. La inflamación o sinovitis produce una proliferación de la sinovia o pannus que se extiende a través del cartílago . El pannus se cree que es el factor principal en la destrucción cartilaginosa y del hueso. Otros factores incluyen la hiperemia que va a dar lugar a un crecimiento acelerado del centro epifisario y el dolor que condiciona a un espasmo muscular y aparición de contracturas. El proceso puede dejar inestabilidad, subluxaciones y anquilosis resultando una deformidad de la articulación e invalidez.

Se diferencian 3 grandes grupos o tipos:

Oligoarticular, que afecta de una a cuatro articulaciones.

Poliarticular, afecta a más de cuatro.

Sistémica, donde predominan los síntomas generales además de los articulares.

El diagnóstico por la imagen ayuda a estadiar la enfermedad en cuanto a los cambios inflamatorios existentes en las articulaciones afectas, tanto en el momento del diagnóstico inicial y como en el seguimiento y monitorización de la respuesta al tratamiento.

Se han descrito varios métodos no invasivos para detectar la presencia del engrosamiento sinovial antes de que se desarrollen los cambios óseos tardíos apreciables en la radiografía convencional.

Los Radioisótopos y la Termografía son métodos limitados para detectar el grado y actividad de afectación de la sinovial, solo traducen si está o no afectada la articulación.

Se ha descrito la excelente aportación de la Resonancia Magnética (RM) para mostrar los cambios que ocurren en la ACJ. La demostración del pannus requiere la administración de medio de contraste (gadolinio) y cuando los pacientes son pequeños es necesaria la sedación ya que es una serie con tiempos muy largos que difícilmente toleran los pacientes pediátricos .

El Ultrasonido (US) es un método más asequible y barato que puede detectar los cambios más iniciales en la articulación afectada tanto a nivel sinovial como en el cartílago. El US es una técnica excelente para demostrar la afectación de las partes blandas de la articulación como son: las colecciones, engrosamiento sinovial , cambios en el cartílago articular y la existencia o no de quistes de Baker. También se puede estudiar la afectación tendinosa y muscular de la enfermedad.

La aplicación del Doppler Color en el estudio ecográfico de las articulaciones afectadas es de gran ayuda pues traduce el grado de hiperemia o vascularización que existe en interior del engrosamiento sinovial. Este parámetro es de singular importancia en la monitorización del tratamiento.

La vascularización disminuye notablemente o desaparece cuando no existe actividad inflamatoria, y se incrementa cuando aparece un nuevo brote.

En el tratamiento de la enfermedad el Doppler Color nos ayuda en demostrar la eficacia del mismo demostrando la disminución del numero de vasos así como de las velocidades sistodiastólicas de del flujo en el pannus.

También el Doppler es valioso en la valoración del grado de hiperemia inflamatoria de los ganglios adyacentes a la articulación, que pueden aparecer en el cortejo de la enfermedad y distinguirlos así de los quistes de Baker.

En cuanto a los hallazgos ecográficos podemos diferenciar:

Engrosamiento o Proliferación Sinovial.

La membrana sinovial es una fina membrana, hipocócica respecto a la grasa circundante cuyo espesor no sobrepasa los 2 mm.

La proliferación sinovial aparece como un engrosamiento hipocócico o heterogéneo, con mala definición de los contornos y un espesor entre 3 a 10 mm. El ensanchamiento puede ser uniforme o polipoideo, villonodular. Esta inflamación de la sinovia, en la fase aguda de la enfermedad, está ricamente vascularizada y en su interior se ven los vasos mediante el Doppler Color. El Angio-Doppler puede mejorar la sensibilidad para detectarlos. La vascularización siempre es patente en el momento de actividad aguda de la enfermedad.

Las medidas del engrosamiento sinovial deben compararse siempre con el lado contralateral tanto si es sano como si está afectado.

Como la articulación más frecuentemente lesionada es la rodilla, esta se debe explorar en distintos grados de flexión. La sinovia inflamada ha de medirse en la bursa suprapatelar con compresión lateral y con la pierna ligeramente flexionada.

En el seguimiento, control del tratamiento y reactivación de la enfermedad, un dato importante es la variación del espesor y la hiperemia de la sinovia.

Colección Articular.

Suele estar presente en los pacientes con ACJ sobre todo en la bursa suprapatelar. El contenido líquido puede ser de distinta cuantía. Las dimensiones de la bursa alcanzan entre 8 a 30 mm., en el diámetro anteroposterior. Esta colección se comporta en la ecografía como una banda anecóica. Los márgenes pueden ser irregulares y excepcionalmente aparecen estructuras lineares, probablemente relacionadas con tractos fibrosos o sinequias secundarias a punciones repetidas de la articulación.

Afectación del Cartílago.

El cartilago se identifica en la ecografía como una banda de bordes lisos, hipocogénica, entre la sinovia y la zona osificada del núcleo epifisario. La afectación cartilaginosa se representa como un ensanchamiento de esta banda con borrosidad de los márgenes, además de un aumento de vascularización en el interior del cartilago engrosado, explorado con el Doppler. Estos signos se visualizan tanto en el cartilago medial como en el lateral con predominio del primero.

Quistes de Baker.

Se originan en la bolsa común gastrocnemio-semimembranosa, en el cóndilo femoral interno. El paciente ha de colocarse en prono para su exploración. Se visualizan como colecciones anecóicas de bordes lisos o irregulares, dependiendo del engrosamiento sinovial de la pared que los rodea. Puede demostrarse una comunicación con la bursa articular. Los quistes pueden extenderse distal y superficialmente. Los planos fasciales pueden ser disecados por pequeñas colecciones de líquido que provienen de una rotura del quiste. La rotura suele ir acompañada de edema subcutáneo y dolor que puede confundir clínicamente con una tromboflebitis.

En el interior de los quistes pueden existir cuerpos libres calcificados.

El Doppler nos ayuda a diferenciar los quistes de adenopatías que pueden aparecer en la ACJ, localizadas en el hueco poplíteo, lugar donde se desarrollan estos quistes. También se diferencian de los aneurismas de la arteria poplítea que pueden presentarse como masas en esta región.

En la evolución de la enfermedad puede no observarse grandes cambios respecto al engrosamiento sinovial, que permanece sin modificarse en los periodos de remisión y con cambios insignificantes en las fases de reactivación.

En un estudio realizado en nuestro centro sobre 35 pacientes pediátricos con ACJ hemos podido comprobar que el aumento de las velocidades de flujo sistólicas y sobretodo diastólicas es el parámetro que indica mejor la aparición de un nuevo brote.

Respecto a los cambios que ocurren evolutivamente en el cartílago,

la valoración del ensanchamiento es un dato poco específico y existen escasas modificaciones respecto al momento agudo o de remisión de la ACJ. El parámetro más útil para valorar la afectación del cartílago es la borrosidad e irregularidad de la superficie cartilaginosa de los cóndilos, También aquí la aplicación del Doppler Color es muy útil para detectar la reactivación de la enfermedad.

Las colecciones aparecen más rápidamente que el engrosamiento sinovial, tanto en la fase aguda como en los brotes, por lo que la reaparición de líquido en las bursas junto al aumento de velocidades del flujo sinovial y cartilaginoso son unos excelentes parámetros para el diagnóstico inicial, seguimiento y respuesta al tratamiento de la ACJ

Concluyendo, aunque la Resonancia Magnética proporciona una excelente resolución con imágenes precisas de la articulación de la rodilla en las alteraciones que ocurren en la ACJ, el Ultrasonido ha demostrado ser una técnica de imagen con fiabilidad diagnóstica para esta enfermedad y sobretodo útil en el seguimiento cuando está apoyada en los datos que aporta la técnica de Doppler Color.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alisen A.M., McCune WJ, McGuire A, et al . Sonographic evaluation of the cartilage of the Knee . Radiology 1984;153:781-784.
- 2.- Beltran . MRI musculoskeletal system. New York, NY: Gover Medical,1990
- 3.- Eich GF.,Halle F.,HodlerJ.,Seger R, Willi U.V. Juvenile chronic arthritis : imaging of the knees and hips before and after intraarticular steroid injection. Pediatr. Radiol. (1994) 24:558-563.
- 4.- Fornage BD. Soft-tissue changes in the rheumatoid arthritis: evaluation with US. Radiology1989;173:735-737.
- 5.- Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: MR evaluation withGd-DOTA; Radiology 1992; 182:93-98
- 6.- Jacobs JC Juvenile rheumatoid arthritis.In Jacobs JC (ed) Pediatric rheumatology for the practitioner. Springer. Berlin Heidelberg New York, pp 231-359.
- 7.- Laine HR, Harjula A. Peltokaillo P. Ultrasound in the evaluation of the knee and patellar regions. J. Ultrasound Med.1997;173:735-737.
- 8.- Sureda D, Quiroga S, Arnal C, Boronat M, Andreu J, Casas L. Juvenile rheumatoid arthritis of the knee: Evaluation with US. Radiology 1994,190:403-406.
- 9.- Van Holsbeeck M, van Holsbeeck K.Gevers S et al. Staging and follow-up of rheumatoid arthritis of the knee: comparison of sonography, thermography, and clinical assessment. Ultrasound Med. 1988;7:561-566.

SESIÓN PREFERENTE

PROBLEMÁTICA DE LOS DERECHOS DEL NIÑO

Introducción

A. Romanos. Catedrático de Pediatría. Córdoba

El concepto de derechos del niño, se considera una extensión de los Derechos Humanos, y tiene un origen antropológico en los albores de la Humanidad, a partir de lo que podría llamarse “DERECHOS ELEMENTALES”. Éste concepto ha sido y sigue siendo objeto de pensamiento y debates numerosos, progresando en su extensión y desarrollo a medida que progresa la cultura de los pueblos.

En el plano de la sociología jurídica deberíamos afirmar que los menores, especialmente los niños y más cuanto más pequeños son los seres más indefensos de la humanidad, a diferencia de lo que acontece con las otras especies biológicas, incluso con mamíferos superiores, en que el neonato a poco de serlo ya puede moverse y valerse por sí, buscando la ubre materna, es decir, que si el niño recién nacido fuese abandonado a sus propios medios, irremediablemente moriría. Tal niño, en su absoluta indefensión, tiene ya su personalidad -a las veinticuatro horas consolidadas de vida-; es ya sujeto de derechos, el primero de los cuales es el derecho a la vida. Él, en su fragilidad, es ya titular de lo que, en la terminología penalista, llamaríamos el bien jurídico protegido. De ahí que haya un innegable derecho a la protección de la sociedad que contrarreste el amplio y potencial ámbito de agresión de que es susceptible.

En principio, se pueden considerar como “DERECHOS ELEMENTALES”, los que figuran en la tabla siguiente, y aunque pudiera ser indiscutible su respeto de acuerdo con la Ley Natural, siguen conculcándose frecuentemente.

DERECHOS ELEMENTALES

<ul style="list-style-type: none">- VIDA- SALUD- ALIMENTACIÓN- CUIDADOS	<ul style="list-style-type: none">- EDUCACIÓN- SINGULARIDAD- AMOR
--	---

1.- El DERECHO A LA VIDA, corresponde con sus limitaciones biológicas a la propia definición del hombre como ser vivo, de modo que cualquier limitación en su desarrollo es en origen *contra natura*.

2.- En directa relación con el derecho a la vida, está el DERECHO A LA SALUD, entendida esta como “un estado de completo bienestar físico, psicológico y social”, concepto, por tanto, *sensu lato* inalcanzable.

3.- Como ser vivo que es el hombre necesita y tiene DERECHO A LA ALIMENTACIÓN para mantener sus constantes biológicas. La alimentación, junto con la vivienda y el vestido, constituyen elementos fundamentales situados en el ambiente del niño e imprescindibles para el desarrollo somático, psicológico y social, en el tiempo y lugar en que le corresponda vivir.

Tal Derecho natural, viene consagrado en el derecho positivo en el art. 142 del Código Civil:

Art. 142 CC: Se entiende por alimentos todo lo que es indispensable para el sustento, habitación, vestido y asistencia médica.

Los alimentos comprenden también la educación e instrucción del alimentista mientras sea menor de edad, y aún después, cuando no haya terminado su formación por causa que no le sea imputable.

Entre los alimentos se incluirán los gastos de embarazo y parto, en cuanto no estén cubiertos de otro modo .

4.- En línea con lo anteriormente expuesto destaca el DERECHO A RECIBIR CUIDADOS, tanto por parte

del padre, como por parte de la madre, cada uno con sus matices peculiares según la biología. El niño es un ser en desarrollo, frágil y de alto riesgo, que precisa de cuidados de todo orden incluso desde antes de nacimiento, y hasta la edad adulta. Son numerosos los agentes que amenazan la integridad del niño, hombre en desarrollo y no hombre pequeño, por lo que este principio aparece protegido en la gran mayoría de las culturas.

5.- DERECHO A LA EDUCACIÓN: el hombre es un ser con una constante capacidad de aprendizaje, al que puede acceder por caminos distintos desde el nacimiento. El desarrollo de esta capacidad contribuye sustancialmente al desarrollo de la persona y con ello a mejorar la calidad de vida aunque con numerosas limitaciones. Desde la Edad de Piedra hasta nuestros días los progresos parecen incommensurables.

6.- DERECHO A LA SINGULARIDAD: el niño tiene derecho a su propia identidad que comienza desde el nacimiento con el derecho a un nombre y a un respeto al propio yo, de tal manera que cualquier agresión a estas condiciones del ser humano en desarrollo pueden provocar respuestas físicas y psicológicas de mucho peligro para el bienestar y desarrollo presentes y futuros.

7.- DERECHO AL AMOR: independientemente de las numerosas definiciones y el uso y abuso a que se ve sometida esta palabra es indudable que el niño necesita dar y recibir el sentimiento y el comportamiento que se contempla en todas las culturas bajo el concepto expresado por la palabra amor, en un mecanismo de dar y de recibir lo mejor de sí mismo preferentemente desarrollando una escala de valores.

Siendo, aparentemente tan naturales los principios anteriormente expuestos están presentes en nuestro ambiente numerosas frustraciones y faltas de respeto a los principios elementales expuestos.

En 1902 Ellen Key definió al siglo XX como “el siglo del niño”. Sin embargo se calcula que entre 50.000.000 y 100.000.000 de niños menores de 15 años son trabajadores manuales. En España, se han calculado 300.000 menores explotados, y aparecen constantemente en los medios de comunicación informaciones sobre el abuso sexual a niños por parte de personas adultas, no siendo infrecuente el abuso dentro del propio entorno familiar.

El progreso y desarrollo de los Derechos Humanos surge a partir del 28 de agosto de 1789, en que tiene lugar en Francia “La declaración de los Derechos del Hombre y del ciudadano”, seguida de numerosos desarrollos de este concepto. El 10 de diciembre de 1948 tiene lugar la Declaración Universal de los Derechos Humanos. De todos modos, tanto en el Tratado de París de 1951 como en el Tratado de Roma de 1957, no se encuentra mención explícita a ellos.

A continuación presentamos referencias legislativas en relación con los Derechos del Niño, diferenciando previamente y para una mejor comprensión los conceptos de “Declaración” y de “Convención”.

“Declaración” hace referencia a una “ley blanda”, en la que aparecen principios generales que tienen posibilidad de ser aceptados sin comportar obligaciones específicas. Se trata por tanto de una normativa más universal.

“Convención” es una “ley dura” en la que existen una decisión activa y un compromiso formal que quedan limitados a los firmantes, frente al carácter universal de la Declaración.

NORMATIVA INTERNACIONAL SOBRE DERECHOS DEL NIÑO

- Declaración de Ginebra, 26.09.1924, aprobada por la Sociedad de Naciones, y que consta de cinco puntos.
- Declaración Universal de los Derechos Humanos, de 10.12.1948, aprobada por la O.N.U.
- Declaración de los Derechos del Niño, 20.11.1959, aprobada por la O.N.U, que consta de diez puntos, superada por la Convención de Derechos del Niño.

PRINCIPIOS DE ESTA DECLARACIÓN

Principio I. El niño disfrutará de todos los derechos enunciados en esta declaración. Éstos derechos serán reconocidos a todos los niños sin excepción alguna, ni distinción o discriminación por motivos de raza, color, sexo, idioma, religión, opiniones políticas o de otra índole, origen nacional o social, posición económica, nacimiento u otra condición ya sea del propio niño o de la familia.

Principio II. El niño gozará de una protección especial y dispondrá de oportunidades y servicios, dispensados todo ello por la Ley y por otros medios, para que pueda desarrollarse física, mental, moral y socialmente en forma saludable y normal, así como en condiciones de libertad y dignidad. Al promulgar leyes con éste fin, la consideración fundamental a que se atenderá será el interés superior del niño.

Principio III. El niño tiene derecho desde su nacimiento a un nombre y a una nacionalidad.

Principio IV. El niño debe gozar de los beneficios de la Seguridad Social. Tendrá derecho a crecer y desarrollarse en buena salud; con este fin deberán proporcionarse, tanto a él como a su madre, cuidados especiales, incluso atención prenatal y postnatal.

El niño tendrá derecho a disfrutar de alimentación, vivienda y recreo y servicios médicos adecuados.

Principio V. El niño física o mentalmente impedido o que sufra algún impedimento social debe recibir el tratamiento, la educación, y los cuidados especiales que requiere su caso particular.

Principio VI. El niño, para el pleno y armonioso desarrollo de su personalidad, necesita amor y comprensión. Siempre que sea posible, deberá crecer al amparo y bajo la responsabilidad de sus padres y, en todo caso, en un ambiente de afecto y de seguridad moral y material; salvo circunstancias excepcionales, no deberá separarse al niño de corta edad de su madre. La sociedad y las autoridades públicas tendrán la obligación de cuidar a los niños sin familia o que carezcan de medios adecuados de subsistencia. Para el mantenimiento de los hijos de familias numerosas conviene conceder subsidios estatales o de otra índole.

Principio VII. El niño tiene derecho a recibir educación, que será gratuita y obligatoria por lo menos en las etapas elementales. Se le dará una educación que favorezca su cultura general y le permita, en condiciones de igualdad de oportunidades, desarrollar sus aptitudes y su juicio individual, su sentido de responsabilidad moral y social, y llegar a ser un miembro útil de la sociedad.

El interés superior del niño debe ser el principio rector de quienes tienen la responsabilidad de su educación y orientación; dicha responsabilidad incumbe en primer término a sus padres.

El niño debe disfrutar plenamente de juegos y recreaciones, los cuales deben estar reorientados hacia los fines perseguidos por la educación; la sociedad y las autoridades públicas se esforzarán en promover el goce de éstos derechos.

Principio VIII. El niño debe, en todas las circunstancias, figurar entre los primeros que reciben protección y socorro.

Principio IX. El niño debe ser protegido, contra toda forma de abandono, crueldad y explotación. No será objeto de ningún tipo de trata.

No deberá permitirse al niño trabajar antes de una edad mínima adecuada; en ningún caso se le dedicará ni se le permitirá que se dedique a ocupación o empleo alguno que pueda perjudicar su salud o su educación, o impedir su desarrollo físico, mental o moral.

Principio X. El niño debe ser protegido contra las prácticas que puedan fomentar la discriminación racial, religiosa o de cualquier otra índole. Debe ser educado en un espíritu de comprensión, tolerancia, amistad entre los pueblos, paz y fraternidad universal, y con plena conciencia de que debe consagrar sus energías y aptitudes al servicio de sus semejantes.

CONVENCIÓN SOBRE LOS DERECHOS DEL NIÑO, DE 20.11.1989, APROBADA POR LA O.N.U., QUE EN DEFINITIVA ES LA NORMA VIGENTE.

La Convención de los Derechos del Niño, en su primera redacción se inició en 1989 a cargo de la Comisión de Derechos Humanos de la O.N.U., siendo objeto de varias revisiones hasta su paso a la Asamblea General que la aprobó el 20.11.1989

En su estudio y desarrollo intervinieron representantes de 43 Estados en un trabajo de 7 años, siendo de

destacar la labor de numerosas agencias nogubernamentales. También intervinieron la F.A.O. (alimentación, 1945); U.N.I.C.E.F (asistencia, 1946); O.M.S. (salud, 1946), UNESCO (educación y cultura, 1946).

La Convención sobre los Derechos del Niño es un estándar de protección aceptado al menos teóricamente de forma universal. Su soporte básico es lograr un futuro más sano y seguro para la defensa del niño y la familia y el desarrollo de programas que lo faciliten.

En su planteamiento primero se establecen diversas preguntas:

1ª ¿Por qué el niño tiene derechos especiales? La respuesta es que junto a los derechos humanos en general el niño tiene condiciones especiales que le hacen tributario de los referidos derechos.

2ª ¿Qué derechos? Todos los derechos, civiles, políticos, económicos, sociales, culturales, etc. Se trata de establecer un apoyo mutuo de la familia y el niño con otras familias protegiendo la supervivencia, el desarrollo y la participación.

3ª ¿Qué carácter? Se resalta su aspecto universal como ya ha sido expuesto.

Insistiendo en los caracteres de la Convención, se destacan los siguientes:

1.- Afectará a todos los niños. Se precisa por tanto el compromiso de los Estados.

2.- Siempre su objetivo será el mejor interés del niño, considerado este de forma primaria y destacando el apoyo principalmente a la supervivencia, desarrollo, defensa de la identidad, respeto a la opinión, prevención del abuso, normativa sobre adopción, protección de la salud, normativa de instituciones, criterios sobre educación, protección contra la drogadicción, problemas de privación de libertad, normas sobre rehabilitación, derechos y medios de información, etc. Se destaca el compromiso para el más perfecto cumplimiento y la mejor cooperación en torno a los acuerdos firmados.

Los 54 artículos que integran la Convención de Derechos del Niño, se presentan tras un Preámbulo en tres partes, apareciendo la primera formada por los arts. 1 al 41, donde se exponen las distintas obligaciones; la segunda (arts. 42-45); y la tercera (arts. 46-54) tienen una naturaleza de carácter administrativo, como: compromiso de Estados, normas para el futuro, así como la forma de depósito de la Convención a cargo del Secretario General de la ONU, en seis idiomas, a saber, árabe, francés, chino, inglés, español y ruso.

Fue objeto de gran controversia la redacción del art. 38 donde se permite la participación en conflictos armados de adolescentes a partir de los 15 años.

En esta mesa vamos a discutir problemas fundamentales de los derechos del niño hospitalizado con una referencia general a los derechos en la Unión Europea y una revisión del problema concreto del consentimiento informado.

IV) BIBLIOGRAFÍA:

FOSAR BENILLO, E.: *Estudios de Derecho de Familia*. Editorial Bosch, Barcelona, 1981

ASOCIACIÓN DE LETRADOS. JUNTA DE ANDALUCÍA. *Protección Jurídica del Menor*. Granada, 1997

MARTÍNEZ PEREDA, J.M.; DE LORENZO, R.; ÁLVAREZ CIENFUEGOS, J. M., : *Legislación Sanitaria de España*, Editorial Colex, Madrid, 1997

PANTOJA, F.: *Algunas notas y comentarios a la Ley Orgánica 1/95, de Protección Jurídica del Menor, y su aplicación práctica*. Editorial Colex, Madrid, 1997

MATA, F. y CAVERO, G.: *La Ley Orgánica de Protección Jurídica del Menor*. Editorial COLEX, Madrid, 1997

GARCÍA CABALLERO, C.: *Pediatría social*. Díaz de Santos, Madrid, 1995

GONZÁLEZ PORRAS, J.M.: *La tutela de los derechos del menor*. Junta de Andalucía, Córdoba, 1994.

PROBLEMÁTICA DE LOS DERECHOS DEL NIÑO

Los derechos del niño en Europa

*Ignacio Gómez de Terreros **, *Luis Pérez-Prat Durbán ***

**Profesor Titular de Pediatría. Hospital Universitario «Virgen del Rocío». Universidad de Sevilla.*

***Profesor Titular de Derecho Internacional Público. Universidad Autónoma de Madrid.*

RESUMEN

Los derechos de los niños en Europa debe ser contemplado en estrecha conexión con la Convención sobre los Derechos del Niño de las Naciones Unidas (1989) y desde la perspectiva de las políticas sobre la infancia de los Estados.

A salvo de la reciente Convención Europea sobre el Ejercicio de los Derechos de los Niños (1996), no existen instrumentos internacionales específicos relativos a los derechos de los niños y el mencionado sólo tiene un alcance limitado (los derechos procesales en el marco de la familia).

Existe necesidad de políticas globales sobre la infancia proyectadas desde ámbitos supranacionales como el de la Comunidad Europea, así como una carta específica de derechos de los niños, que atienda a los problemas que plantea su tradicional falta de capacidad jurídica. En ese sentido se sitúa la presión creciente de los órganos del Consejo de Europa y de la Unión Europea de base parlamentaria (la Asamblea Parlamentaria y el Parlamento Europeo), manifestada a través de sus disposiciones entre las que destaca la Carta Europea sobre los Derechos de los Niños (1992), surgida en respuesta a la adaptación de la Convención de las NU, que aporta su atención a problemas especiales de los niños de la UE, derivados del mercado único y de la libertad de movimientos de las personas (migración, seguridad social, reunificación familiar, etc.).

Finalmente las recomendaciones de la denominada «Declaración de Estocolmo» (1995) sobre la aplicación en Europa de la Convención de las Naciones Unidas son expuestas.

PALABRAS CLAVES: Derechos del niño. Derechos humanos. Derechos del niño en Europa. Convención sobre los Derechos del niño de las Naciones Unidas.

INTRODUCCION

A raíz de que saliesen a la luz pública acontecimientos tan dramáticos como la red de pederastia descubierta en Bélgica ha vuelto a revelarse de acuciante necesidad llevar a cabo una revisión del estatuto jurídico propio y de la protección autónoma de los derechos del niño en Europa. En este sentido, es palpable la insuficiencia de los instrumentos jurídicos generalistas sobre derechos humanos, desde la Declaración Universal de Derechos Humanos de 1948 a la Convención Europea de 1950 para la salvaguardia de los derechos humanos y libertades fundamentales. Estos instrumentos no contemplan un tratamiento específico ni responden a las peculiaridades de un colectivo como el de los niños, necesitados de voz propia con que transmitir sus intereses y ejercitar sus derechos, trascendiendo la tradicional opacidad del medio familiar. Por eso, en el ámbito universal, la adopción en 1989 de la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño, auténtica Carta Magna de la infancia, ha constituido un hito, aún con sus limitaciones.

No cabe duda de que el marco normativo y de acción política que vamos a abordar resulta fuertemente mediatizado por esta Convención, de la que son Estados partes más de ciento ochenta países. En lo que respecta a nuestro continente, todos los miembros de la UE la han ratificado junto con gran parte de los restantes Estados miembros del Consejo de Europa. Es la citada Convención, sin duda, el instrumento más fuerte que existe en la actualidad dentro del campo de la protección legal de la infancia. Verhellen (1) resalta dentro de la misma los siguientes aspectos: ser un instrumento comprensivo en el que se incluyen la primera y segunda generación de los derechos humanos; el reconocimiento de la ciudadanía del niño y su protección preferencial; contener obligaciones vinculantes para los Estados partes; el requerimiento de la difusión/sensibilización de los derechos de los niños

dentro del deber de los Estados de la promoción de los mismos; y, finalmente, el establecimiento de un mecanismo de vigilancia para supervisar su aplicación: el Comité de Derechos del niño.

Como advierte Fernández Sola (2), la proclamación por la Convención del «interés superior del niño» como principio que debe guiar la aplicación de la misma, proyecta a éste, bien que limitadamente, en la dirección de alcanzar la condición de sujeto de derecho y no de mero objeto de los mismos.

La protección de la infancia descansa fundamentalmente en las manos de los Estados, que despliegan sus políticas autónomamente, sin perjuicio de dar cumplimiento a los compromisos internacionales que hayan asumido y, desde luego, inmersos en la perspectiva generalmente aceptada de que el respeto de los derechos humanos, incluidos los de los niños, interesa a la comunidad internacional y no es meramente un asunto de la competencia doméstica. Pero en un mundo como el actual, de imparable interdependencia y en el que la mundialización de los problemas exige soluciones globales, la cooperación interestatal resulta ineludible para abordar cuestiones que trascienden las fronteras, como las de la adopción internacional, el tráfico internacional de menores, la prestación de la deuda alimentaria o el turismo sexual que afecta a los niños.

El carácter nacional de las políticas sobre la infancia no queda desmentido en el caso de la UE puesto que, a despecho de las autorizadas voces que (como la del Parlamento Europeo) se han alzado en favor de la afirmación de una política comunitaria específica, ni siquiera con ocasión de la última Conferencia Intergubernamental de 1996 ha adquirido carta de naturaleza la afirmación de competencias comunitarias respecto de la infancia. Como el Tratado de Maastricht y los anteriores textos normativos constitutivos de las Comunidades, el futuro Tratado de Amsterdam nacerá, en el momento de su entrada en vigor, huérfano de referencias específicas a la protección de los niños. No obstante lo dicho, y teniendo en cuenta que las políticas comunitarias existentes sí tienen incidencia sobre su situación en variados ámbitos, la Comunidad Europea ha venido desplegando una significativa actividad normativa al respecto.

En Europa hablar de protección de derechos requiere una inexcusable mención al Consejo de Europa, tanto a los convenios que sobre el particular ha propiciado (entre otros, el avanzado sistema instaurado por el Convenio de Roma de 1950 para la protección de los derechos humanos; o la Carta Social Europea, de 1961; y, más recientemente, la Convención Europea sobre el ejercicio de los Derechos de los Niños, adoptada el 25 de enero de 1996, todavía no en vigor), como al activismo de sus Instituciones principales, fundamentalmente la Asamblea Parlamentaria. Más aún cuando la Declaración adoptada al término de la segunda cumbre de los Jefes de Estado y de Gobierno del Consejo de Europa, reunida en Estrasburgo el 10 y 11 de octubre de 1997, marca la voluntad de intensificar la cooperación entre los miembros con vistas a reforzar la protección jurídica de los niños y la necesidad de elaborar un programa para la infancia que promueva los intereses de los menores. En particular, han decidido examinar las legislaciones nacionales para adoptar normas comunes de protección de los niños víctimas de tratamientos inhumanos y para prevenir toda forma de explotación de los niños.

Así que nos proponemos efectuar un conciso repaso de la situación de los derechos del niño en Europa, ámbito regional en el que confluyen los logros del Consejo de Europa con la acción tangencial de la Unión Europea en una materia como la de los derechos humanos en la que los Estados miembros de esta última conservan la titularidad de las políticas sobre la infancia, en el cumplimiento de la Convención de Naciones Unidas de 1989.

EL NIÑO Y LA ACCION DEL CONSEJO DE EUROPA

Creado en 1949, con sede permanente en Estrasburgo, el Consejo de Europa es una organización intergubernamental que promociona la unidad entre los Estados miembros fomentando la cooperación en un amplísimo abanico de temas: derechos humanos, asuntos económicos, sociales, culturales, científicos y administrativos, cooperación judicial, etc. Actualmente tiene 40 Estados miembros. Trabaja principalmente a través de dos órganos: El Comité de Ministros (formado por los ministros de asuntos exteriores) y la Asamblea Parlamentaria (compuesta por miembros de los parlamentos nacionales de los Estados). La competencia del Consejo de Europa es bastante limitada, ya que no tiene carácter supranacional, y la obligatoriedad de las decisiones que adoptan sus órganos depende enteramente de la aceptación por parte de cada uno de los Estados miembros. Ha propiciado un ámbito particularmente favorable para la adopción de tratados internacionales por los Estados miembros sobre materias de su competencia.

Una de las cimas de la actividad del Consejo de Europa fue la adopción de la Convención Europea sobre Derechos Humanos y Libertades Fundamentales, adoptada en Roma en 1950 y que entró en vigor en 1953. De carácter genérico, contiene muy escasas referencias explícitas a los niños: a la detención legal del menor, decidida con el propósito de educarlo sometido a vigilancia o con el fin de hacerle comparecer ante la autoridad competente (art. 5.1.d); y a la prohibición de acceso a la prensa y al público, en interés de los menores, cuando sean hechas públicas sentencias (art. 6.1). Ahora bien, en la medida en que el art. 1 de la Convención extiende sus derechos y libertades a toda persona, esto reza a “fortiori” en favor de los niños. Estos, por lo tanto, gozarán de derechos como el derecho a la vida (art. 2), a no ser sometido a tratos inhumanos o degradantes (art. 3), ni a esclavitud o servidumbre (art. 4), el derecho a la libertad y a la seguridad (art. 5), el derecho al respeto a su vida privada y familiar (art. 8), Los derechos de los niños también se mencionan en el Art. 2 del Primer Protocolo referido al derecho a la educación.

El disfrute de tales derechos por los niños es, pues, incuestionable. Así lo ha puesto de manifiesto, en más de una ocasión, la propia jurisprudencia del Tribunal Europeo de Derechos Humanos (sentencia Nortier de 1993, entre otras). En este sentido, los menores tienen expedito el camino para recurrir al sistema de protección instaurado por la Convención y por el que, tras la reforma aportada por el Protocolo 11, va a regir a partir de noviembre de 1998; de esta manera, y a partir de esa fecha, aunque lo usual es que sean los progenitores o sus representantes legales los que incoen las demandas ante el Tribunal Europeo, después de agotar la vía interna en el Estado de que se trate, nada impide que lo hagan directamente los menores.

En lo que respecta a los derechos sociales y económicos, la labor del Consejo de Europa no ha sido tan fructífera como en el campo de los derechos humanos. La Carta Social Europea, adoptada en 1961, no cuenta ni con un número tan alto de ratificaciones como la Convención de Roma, ni con un sistema tan depurado para garantizar el cumplimiento de los derechos que proclama, abierto a las denuncias de los particulares. Aunque, eso sí, contiene algunas menciones a los niños: el art. 7 desglosa pormenorizadamente el derecho de los niños y adolescentes a protección, que incluye, entre otros aspectos, referencias a la edad mínima de admisión al trabajo; el derecho a un salario equitativo; la prohibición de que los niños en edad escolar sean empleados en trabajos que les priven de los beneficios de su educación; la prohibición del trabajo nocturno; la obligación de proporcionar una protección especial contra los peligros físicos y morales, etc; el art. 17 consagra el derecho de los niños, junto con el de las madres, a una protección social y económica.

En cambio, el Consejo de Europa sí ha propiciado la adopción de un convenio específico en el ámbito regional sobre derechos de los niños. Se trata de la Convención Europea sobre el ejercicio de los Derechos de los Niños, cuyo diseño inicial realizó el Comité de Expertos en Derecho de Familia (3) y finalmente adoptada en Estrasburgo el 25 de enero de 1996 que, desafortunadamente, no parece contar con la aceptación de los Estados miembros, puesto que en enero de 1998 sólo había sido firmada por doce Estados miembros, entre ellos España, y ratificada únicamente por dos, Grecia y Polonia. La Convención Europea no se refiere a los derechos sustantivos, sino a los procedimentales, reforzando y creando derechos procesales, que pueden ser ejercidos por los mismos niños. En este sentido, por lo tanto, facilita el ejercicio de los derechos sustantivos y constituye un paso fundamental hacia el reconocimiento de la creciente capacidad legal de los niños. Sin embargo, el alcance de la Convención Europea, como establece su art. 1.3, se encuentra limitado a un tipo de procedimientos, los familiares, en particular los relativos al ejercicio de las responsabilidades de los padres (residencia y derecho de visita).

Otros convenios adoptados en el marco del Consejo de Europa y relativos a los derechos de los niños son: la Convención Europea sobre la adopción de los niños, de 1967; la Convención europea sobre el estatuto jurídico de los niños nacidos fuera del matrimonio, de 1975; o la Convención Europea sobre la custodia del niño, de 1980.

Aparte de los convenios elaborados en el marco del Consejo de Europa, este organismo internacional, que cuenta con un mandato explícito para preparar políticas relativas a los derechos y la protección de los niños, despliega diversas líneas de actuación. De 1992 a 1996 ha desarrollado un Proyecto sobre políticas de infancia que se ha centrado en el niño y su inserción familiar y societaria y ha aportado distintas recomendaciones sobre políticas relativas a la participación de los niños, a los derechos de los que viven al cuidado de instituciones, etc.

Digna de encomio es la activa militancia que ha desplegado la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa en este terreno. En 1991 adoptó la Recomendación 1121 dirigiendo propuestas concretas al Comité de Ministros

(obligada referencia debe hacerse al denominado Informe Ekman que lo propició) (4), la mayoría de las cuales, es preciso reconocerlo, han caído en saco roto; entre ellas, el estudio: 1) de la posibilidad de elaborar un protocolo adicional a la Convención europea de derechos humanos relativo a los derechos de los niños (sección B de la Recomendación); 2) de la posición de los niños ante los tribunales y sobre los actos que un menor está en condiciones de realizar antes de llegar a la mayoría de edad (sección D de la Recomendación); y, 3) de las vías para que los niños puedan ejercer los derechos fundamentales que les han sido otorgados por los instrumentos internacionales, como la Convención de Roma o la Carta Social Europea (sección E de la Recomendación). Como puede deducirse la Recomendación 1121 se encuentra en el origen del proceso que dio lugar a la adopción de la mencionada Convención Europea sobre el ejercicio de los Derechos de los Niños, aunque el alcance de ésta sea más modesto que el querido por la Asamblea Parlamentaria.

La Asamblea, en colaboración con la UNICEF, ha adoptado en 1996 una Estrategia Europea sobre Derechos de los niños, en virtud de su Recomendación 1286 (1996) que incluye una batería de interesantes propuestas dirigidas al Comité de Ministros para que inste éste a los Estados miembros a hacer de los derechos de los niños una auténtica prioridad política. Entre otras medidas, cabe citar la necesidad de: 1) políticas dinámicas sobre la infancia, en los ámbitos locales y estatales, mediante una aproximación global, coherente y coordinada; 2) la figura de un Defensor del menor; 3) asegurar cuando se adopten decisiones políticas que se tengan en cuenta los intereses de los niños mediante la evaluación de la incidencia de tales decisiones sobre la infancia; 4) hacer de los niños una prioridad presupuestaria para que se garanticen la existencia de fondos que cubran sus necesidades; 5) que quede garantizado el derecho de todos los niños a una educación gratuita y de calidad en la enseñanza preescolar, primaria y secundaria; 6) promover la información a los niños sobre sus derechos a través de la escuela, la televisión, etc.; 7) dar a los niños informaciones sobre los medios o vías de recurso que se encuentran a su alcance en el caso de que se produzca una violación de sus derechos fundamentales, etc.

La Recomendación 1286 (1996) pretende también que se constituya en el seno del Consejo de Europa una estructura permanente, de composición intergubernamental competente para tratar las cuestiones relativas a los niños, así como que se elabore un informe anual sobre la situación de los niños en Europa para que sea sometido a discusión en la propia Asamblea Parlamentaria y analice el impacto sobre los niños de determinadas políticas. Así mismo, se insta a la creación de la figura de un Defensor del niño.

Otras Recomendaciones adoptadas por la Asamblea Parlamentaria que merecen nuestra consideración son: la 1019 (1985) sobre la participación política de los jóvenes; 1065 (1987) sobre la prohibición del trabajo infantil y resoluciones sobre Carta Europea de los niños Hospitalizados (1984) y AP (84) 3 sobre los niños disminuidos.

Finalmente, en cuanto al Comité de Ministros, también ha adoptado Recomendaciones específicas y Resoluciones, siendo de interés reseñar las siguientes: Entre las Resoluciones: (72) 29, sobre la disminución de la edad de plena capacidad legal; (77) 33, sobre la atención residencial infantil. Y en cuanto a las Recomendaciones: R (79)3 sobre el trabajo juvenil; R (79)1, sobre la protección del maltrato infantil; R (84)4, sobre la responsabilidad parental; R (85)4, sobre la protección de la violencia doméstica; R (87)20, sobre las reacciones sociales a la delincuencia juvenil; R (90)2, sobre las medidas concernientes a la violencia dentro de la familia; R(91)2 sobre la explotación sexual, la pornografía y la prostitución infantil, y el tráfico de niños y jóvenes; R(93)2 sobre aspectos médico-sociales del maltrato infantil.

LOS DERECHOS DE LOS NIÑOS EN EL AMBITO DE LA UNION EUROPEA

El momento presente de la integración europea es más bien parco en lo tocante a la consagración de derechos fundamentales de la persona, debido al limitado alcance de las competencias transferidas por los Estados miembros a las Comunidades en este ámbito concreto. Tan parco es que, recientemente, el Tribunal de Justicia de la CE con sede en Luxemburgo ha recordado, en su dictamen 2/94 la falta de competencias de la Comunidad Europea para ser parte en la Convención de Roma de 1950 sobre derechos humanos y libertades fundamentales. Es lógico deducir de ello, que los derechos del niño no encuentran base jurídica en el Tratado de la Unión Europea y por ende tampoco en los tratados constitutivos de las Comunidades; y, además, que éstas en tanto que organizaciones con competencias limitadas, carecen de poderes normativos en este ámbito de los derechos humanos. Circunstancia que ni siquiera variará en el futuro Tratado de Amsterdam, surgido tras Conferencia Intergubernamental de 1996 que ha revisado el Tratado de Maastricht (TUE).

En esta Conferencia naufragaron los intentos promocionados tanto por el Parlamento Europeo como por organizaciones no gubernamentales tendentes a consagrar menciones específicas del niño en los textos jurídicos fundamentales de la UE. El Parlamento Europeo ha sostenido la necesidad de insertar en el Tratado de Amsterdam un capítulo que contenga las disposiciones de los derechos humanos relativas a los niños, así como una mención al principio de no discriminación por razón de la edad. Sobre la base de un informe elaborado por la parlamentaria E. Zimmermann, el Parlamento Europeo también defendió la necesidad de que la protección de los niños fuese elevada a principio fundamental y como tal plasmado en el TUE. Propuestas relativas a la no discriminación por razón de la edad o a la necesidad de que la CE y los Estados miembros presten una atención particular a los intereses de los niños en el ámbito de la salud y de la cultura y a la necesidad de que se beneficien de los derechos inherentes a la ciudadanía europea, con exclusión de los que no son propios de los menores fueron avanzadas por European Forum for Child Welfare, una ONG.

En definitiva, siguen siendo los Estados miembros de la UE los que deben dar cumplimiento a los derechos reconocidos en sus constituciones, a los compromisos internacionales asumidos en los convenios internacionales de los que sean partes y, finalmente, los competentes para elaborar políticas sobre la infancia. Eso sí, a veces, por la índole de la materia, se impone la cooperación intergubernamental que en asuntos de justicia e interior, constituye el conocido como Tercer Pilar de la UE. En este ámbito, los Ministros de Justicia e Interior han adoptado, por ejemplo, acciones comunes relativas al tráfico de seres humanos, especialmente el de mujeres y niños con fines sexuales. Además, debe mencionarse la Comunicación de la Comisión sobre la lucha contra el turismo sexual que afecta a los niños (COM (96) 0547).

No obstante lo dicho, las políticas desplegadas por la Comunidad Europea tienen repercusión directa sobre la situación de los niños en muy variadas cuestiones. Piénsese en la repercusión que tiene la progresiva desaparición de las fronteras intracomunitarias, con la libre circulación de personas en marcha, lo que ya rige en el espacio Schengen, o incluso en el fenómeno de la inmigración en la UE y la proliferación de parejas mixtas, con la acuciante necesidad de protección social para los niños, siendo además, la política social de la UE de una profunda precariedad, como ha analizado Madrigal de Torres (5); pero también repercute en otros ámbitos, como en el de la política audiovisual (véase la Comunicación de la Comisión COM (96) 0483, sobre el Libro Verde relativo a la protección de los menores y de la dignidad humana en los nuevos servicios audiovisuales y de información)

Teniendo en cuenta el impacto comunitario, aunque sea tangencial, sobre la situación de los niños, las instituciones comunitarias que más activamente postulan su defensa han pretendido, todavía con escasa fortuna, que se adoptaran enfoques globales.

La adopción de la Convención de las Naciones Unidas de 1989 constituyó un gran acontecimiento que condujo a resoluciones del Parlamento Europeo relacionadas con su adaptación a la especial situación de la UE. El 13 de diciembre de 1991 aprobó una Resolución sobre los problemas de los niños en la Comunidad Europea, que analizaba las acciones comunitarias en materia de asistencia y protección a los niños, acompañándolas de propuestas concretas para impedir que, por ejemplo, la libre circulación de los padres perjudicara a los hijos en ámbitos como el educativo. Posteriormente el Comité de Asuntos Jurídicos y de Derechos de los Ciudadanos del Parlamento Europeo comenzó sus trabajos encaminados a la preparación de una Carta Europea sobre Derechos de los niños que finalmente se adoptaría sobre la base del informe Bandrés-Molet (6), gracias a la Resolución del Parlamento Europeo de 8 de julio de 1992. Sin embargo, la Carta propuesta añadía muy poco a la Convención de las NU y todavía menos a la Recomendación 1121 del Consejo de Europa citada anteriormente. La única novedad fue la atención, lógica por otra parte, a los problemas especiales de los ciudadanos de la CE, sobre todo como resultado del mercado común y de la libertad de movimiento de las personas (migración, seguridad social, reunificación familiar, etc.).

DECLARACIÓN DE ESTOCOLMO SOBRE LA APLICACIÓN EN EUROPA DE LA CONVENCIÓN DE LAS NU (1995)

La Convención de las NU sobre los Derechos de los Niños de 1989, constituye claramente, como hemos dicho, el instrumento internacional más importante en Europa. Mucho depende, naturalmente, del funcionamiento eficiente y efectivo de sus mecanismos de seguimiento. Fruto de la conferencia celebrada en el Parlamento

Sueco, organizada por la Red Sueca de Parlamentarios por el Derecho del Niño y las ONGs Rabdda Barmen/ Swedish Save the Children y el Forum Europeo por el Bienestar del Niño (EFCW), en la que estuvieron representados la mayoría de los Estados Miembros de la U.E. fue el estudio del status político y legal de la Convención en diez países de la U.E. más Noruega, reflejada en las tablas I y II (mantenemos el idioma original en favor de su riqueza informativa) y la denominada Declaración de Estocolmo con cuyo contenido finalizamos nuestra exposición (7).

La Conferencia tras expresar su preocupación sobre el inadecuado nivel de voluntad política requerida en todos los niveles para aplicar totalmente la Convención, acuerda las siguientes RECOMENDACIONES:

El Consejo de Ministro de la UE deberá adoptar una declaración conjunta, sobre la implementación de la Convención teniendo en cuenta los estándares mínimos establecidos por todos sus Estados Miembros.

La Comisión Europea deberá sistemáticamente examinar toda propuesta de Reglamento, Directivas y Decisiones, para evaluar los posibles impactos en niños y familias. Cada vez que se vean comprometidos los intereses de los niños y de sus padres deberán ser propuestas medidas compensatorias.

La Comisión y el Consejo de Ministros deberán crear un ombudsperson para derechos humanos con explícita competencia para cuestiones de derechos del niño.

De acuerdo con el Artículo 4 de la Convención la Comisión y el Consejo de Ministro deben alentar con fuerza la distribución incrementada de recursos en los ámbitos nacionales y europeos, que permita cumplir con sus obligaciones a los Estados partes en la Convención.

El Consejo de Ministros deberá promover una política de la infancia, consecuente con los derechos establecido por la Convención, principalmente a través del Tratado de Maastricht, incluyendo una base jurídica para su desarrollo.

Al notarse, además, una falta de información apropiada realmente disponible sobre las disposiciones de la Convención:

Se insta a los Estados a respetar su obligación de suministrar tal información a niños y adultos por igual.

Se insta a la Comisión y el Consejo de Ministros a establecer un Observatorio Europeo sobre política de la infancia.

Se insta al Comité de Ministros del Consejo de Europa a adoptar la Recomendación 1121, unánimemente aprobada por la Asamblea Parlamentaria el 1 de Febrero de 1990, por la que se solicitó un protocolo adicional a la Convención Europea de Derechos Humanos concerniente al niño, y el establecimiento de Defensores del Menor en el ámbito nacional.

En este sentido, se debe prestar particular atención a los niños que se enfrentan con dificultades especiales, entre las que se encuentran la adopción ilegal o la retención en el extranjero; la explotación sexual; falta de acceso al sistema educativo de los niños extranjeros y/o con necesidades especiales, así como el derecho al aula y al tratamiento apropiado de los menores refugiados no acompañados y las diversas ramificaciones propias de conflictos armados.

Con vistas a promover y facilitar la aplicación de todas las recomendaciones precedentes se propone:

- Establecer consultas en el ámbito nacional sobre las medidas tomadas para la aplicación de la Convención, que se deben celebrar todos los años, así como por lo menos cada tres años a escala europea, asegurando la participación genuina de niños y personas jóvenes en todo el proceso de la consulta.
- Parlamentarios y ONGs, individualmente y colectivamente, deberán desarrollar mecanismos de colaboración y promover políticas y legislaciones que correspondan a los Estados parte en la Convención.
- Los Estados deben asegurar que se lleva a cabo una política de la infancia en todos los ámbitos de gobierno (nacional, regional y local) en colaboración con todas las organizaciones competentes e interesadas. Con este fin, los Estados no debe fallar en movilizar la efectiva participación de los niños por ellos mismo.

BIBLIOGRAFIA

1. Verhellen E. Los Derechos de los Niños en Europa. Una visión global en un marco para su comprensión. *Bienestar y Protección Infantil* 1997; 3 (2): 163-190.
2. Fernández Sola, N. La protección internacional de los derechos del niño. Zaragoza: El Justicia de Aragón 1994.
3. Committee of expert on family law. Council of Europe, European Committee on Legal Cooperation. Interim Report. 1994.
4. Ekman . Report on the rights of children. Doc. 6142 Council of Europe, Parliamentary Assembly, Legal Affairs Committee. 1989.
5. Madrigal de Torres P. Síntesis de la Legislación comunitaria sobre derechos y protección social de los niños. *Revista de Estudios Europeos*. 1993. 5:109-121.
6. Bandres J. Informe presentado sobre una Carta Europea sobre los Derechos de los Niños. Parlamento Europeo, Comité de Asuntos Legales y Derechos de los Ciudadanos. 1992.
7. Olsson Al. Comparative Study on the Political and Legal Status of the UN Convention on the Rights of the Child in Europe. Rabdda Barnen. 1997

Overview of the Legal and Political Status of the CRC in Eleven Countries,
According to the Assessment of the UN Committee on the Rights of the Child.

Country and Date of submission of State Report	Status in Domestic Law	Can the CRC be Invoked in National Courts?	Allocation of Resources (comments by the UN Committee)	Reservations and Declarations	Important National Fora (Governmental & NGO) regarding Children's Rights
Belgium 12 July 1994	Direct applicability of the CRC, which takes precedence over national law.	Yes	Attention has been paid by the authorities to ensure the resources for the social welfare, among, for ex., children.	Articles 2, 13, 14, 15, and 40	- Planned expert-group on implementation of CRC. - In French and Flemish communities a kind of ombudsman exist.
Denmark 14 September 1993	Harmonisation of national law in accordance with the CRC. CRC is a guide when interpreting national law.	Yes	Monitoring mechanisms are needed. Development assistance should focus more on vulnerable groups.	Article 40	- Ministerial Committee on Children (politicians) - Inter-ministerial Committee (civil servants) - Children's Council (similar to ombudsman)
Finland 12 December 1994	Direct applicability of the CRC, which forms part of national law. In case of conflict of law the CRC takes precedence over national law.	Yes	In the light of recent budgetary cuts it is unclear whether appropriate measures in regards of Art. 4 have been taken.	No reservations	- Ministry of Social Affairs and Health (not a co-ordinator)
France 8 April 1993	In principle direct applicability of the CRC, which takes precedence over national law.	Yes, in principle, but doubts have been raised in the light of a judgement by the Court of Cassation.	Active participation in the area of development assistance.	Articles 6, 30, and 40	- NGO-network (COFRADIE)
Germany 30 August 1994	Harmonisation of national law in accordance with the CRC.	No	Disparities in living standards between different Länder; Art. 4 needs to be emphasized. Strong commitment of structural assistance to third countries	Articles 18, 38, and 40, plus a declaration concerning national immigration laws.	- Commission for the Interests of Children in the German Parliament - Children's Commissions (sort of regional and local ombudspersons)

Table I

Country and Date of submission of State Report	Status in Domestic Law	Can the CRC be Invoked in National Courts?	Allocation of Resources (comments by the UN Committee)	Reservations and Declarations	Important National Fora (Governmental & NGO) regarding Children's Rights
Italy 11 October 1994	Direct applicability of the CRC, which forms part of national law. In case of conflict of law the CRC takes precedence over national law.	Yes	Insufficient expenditure allocated to the social sector, both nationally and internationally.	No reservations	- Dep. of the Family and Social Affairs - Nat. centre for Protection of Children (data collector) - Nat. Observatory for the Problems of Minors (reports)
Norway 30 August 1993	Harmonisation of national law in accordance with the CRC. CRC is a guide when interpreting national law.	Yes	Strong emphasis has been put on the social sector, both nationally and internationally. An annex to the national budget regarding children's expenditure.	Article 40	- Ministry of Children and Family Affairs (co-ordinator) - Commissioner for Children (ombudsman)
Portugal 17 August 1994	Direct applicability of the CRC, which forms part of national law. In case of conflict of law the CRC takes precedence over national law.	Yes	Economic, social and cultural rights are not yet fully implemented. International cooperation policies ought to focus more on children.	No reservations	- Proveda de Justiça (ombudsperson)
Spain 10 August 1993	Direct applicability of the CRC, which forms part of national law.	Yes	A balanced distribution of resources at all levels has to be ensured. The development assistance should focus on the poorest countries.	Articles 21 and 38	- Inter-ministerial Commission for Youth and Childhood (co-ordinator)
Sweden 7 September 1992	Harmonisation of national law in accordance with the CRC. CRC is a guide when interpreting national law.	No	Monitoring mechanisms are needed. International aid given follows the spirit of the CRC.	No reservations	- Ministry of Health and Social Affairs (co-ord.) - Children's ombudsman - Network of MPs - NGO-network
U.K. 15 March 1994	Harmonisation of national law in accordance with the CRC.	No	Insufficient expenditure allocated to the social sector, both nationally and internationally.	Articles 32 and 37, plus a declaration regarding national immigration laws.	- Ministry of Health (co-ordinator)

Tomado del Informe Comparative Study on the Political and Legal Status of the UN Convention on the Rights of the Child in Europe. 1997. Räkda Barnen, Swedish Save the Children. Art no.97-935. Con autorización

Table II

PROBLEMÁTICA DE LOS DERECHOS DEL NIÑO

Los derechos del niño hospitalizado

G. Galdó Muñoz

Catedrático de Pediatría. Jefe de Servicio H. Clínico S. Cecilio. Granada

La hospitalización del niño supone con separación de éste de su madre, puede ocasionar tanto trastornos somáticos como psíquicos, siendo causa de los que se ha denominado *hospitalismo*. Hace dos siglos Armstrong decía: «Separar a un niño enfermo de su madre le destrozaría el corazón» y señalaba los peligros infecciosos derivados de amontonar niños en el mismo cuarto. Los estudios recientes de Durfee, Wolf, Spitz y Bakwin y otros, han corroborado el papel que juega la separación madre-hijo.

La incapacidad del niño para vivenciar el tiempo le hace que la separación de la madre sea enormemente angustiosa. No puede comprender cuando se le dice: «ahora vuelve, mañana vendrá a verte tu madre». Para el niño una hora corresponde a la eternidad. Tampoco sirve al niño la comparación con otros niños.

Las relaciones interpersonales, sus lazos afectivos con el ambiente familiar, muy particularmente con la madre, juegan un importante papel para el desarrollo de su personalidad y, para algunos autores, incluso para la inteligencia. Los estudios recientes confirman la aparición de reacciones del niño en forma de depresión, regresión y ansiedad. Estas reacciones pueden ser breves si ha sido breve la separación. Pero los niños menores de 4 años sufren dichas reacciones de manera más profunda. Hay que tener en cuenta igualmente las reacciones que sufren tras su hospitalización, al regreso al hogar donde tenderá a asegurarse del amor de los suyos, ya que el niño puede vivir la hospitalización como rechazo de sus padres. La imagen de éstos puede derrumbarse al ver que durante la hospitalización no hacen nada por cambiar las cosas ni evitarle situaciones penosas (1). El estrés en un niño se manifestará, por tanto, de distintas maneras y grados que dependerán del tipo de personalidad, de sus experiencias anteriores, del modo como éstas hayan sido integradas, así como de la forma de recibir la información sobre su enfermedad y de cuanto le va a suceder. Los niños que reaccionan de manera turbulenta e hiperactivamente, pese a las dificultades que plantean, son mejores que aquellos que se expresan por un aislamiento o mutismo, depresión o repliegue.

La hospitalización de un niño supone también para los padres un choque emocional más o menos duradero e intenso, que dependerá de diversas circunstancias e incluso de la personalidad de los mismos. La ansiedad de los padres tendrá trascendencia para el niño y aún para el medio hospitalario. Las circunstancias que condicionan la mayor o menor repercusión emotiva en los padres y su reacción angustiosa son: a) La gravedad del niño: A mayor gravedad mayor ansiedad, que se hará más acentuada ante la posibilidad de muerte; b) Rapidez de presentación de la enfermedad; c) La presencia de dolores fuertes en el niño; d) La posibilidad de que una vez pasada la enfermedad puedan quedar secuelas; e) La separación del hijo a la entrada en el hospital por tratarse de una enfermedad infecciosa; f) La presencia de ansiedad en el propio niño, si éste es mayorcito y vive la enfermedad como peligro inmediato. Otro tipo de sentimiento de culpa es el que se produce cuando consideran la enfermedad del hijo como un castigo divino, castigo por pecados en la esfera sexual. Una variante de este sentimiento es el de que Dios puede castigar con una enfermedad, por carencia de otros sentimientos y que se concreta en la frase: «No podía ser, éramos demasiado felices, algo teníamos que tener».

Como consecuencia de todo lo mencionado anteriormente surge en el siglo XX, el **siglo del niño** la necesidad de establecer para el niño sus derechos, si bien ellos están implícitos en la proclamación por las Naciones Unidas de la «**Declaración Universal de los Derechos Humanos**» de 1948. Todo ser humano, el niño también, nace libre e igual en dignidad y en derechos, entre los que se encuentran el derecho a la vida, a la libertad y a la dignidad de su persona. ¿Por qué pues confeccionar una declaración diferente destinada a menores? Junto a las causas biosociales señaladas tal vez es preciso buscar otras, como afirma J. Massión (2), más recientes, en las consecuencias desastrosas que para la humanidad, y en especial para los niños, han tenido y tienen las guerras. Por este motivo, en 1923 la Unión Internacional para el Socorro de los Niños redactó una primera «**Declaración de los Derechos del Niño**», adhiriéndose a la misma la Sociedad de Naciones, la cual promulga el 26 de enero de 1924 la «**Declaración de Ginebra**». Posteriormente, las Naciones Unidas, considerando que «el niño, por su inmadurez física e intelectual, necesita una protección y unos cuidados especiales», proclaman en Ginebra el 20 de noviembre de

1959 la **«Declaración de los Derechos del Niño»** (3). Treinta años después, el 20 de noviembre de 1989, la Asamblea de las Naciones Unidas aprueba la **«Convención de los Derechos del Niño»** (4), cuyo texto había sido redactado tras siete años de trabajo realizado por representantes de 43 Estados. Aunque no tuvo demasiado eco en los medios de comunicación social, la Convención significó un acontecimiento de primera magnitud. Romanos (5) afirma que la promulgación de estos derechos supone un compromiso que completa los derechos de la infancia, considerados como elementales (vida, salud, educación, alimentación, etc.) y el ordenamiento jurídico específico de cada país (en España la Constitución, los Ley de enjuiciamiento civil(BOE de 17-1-1966) y Penal, Ley orgánica sobre protección jurídica del Menor, de 1996 y otras Leyes nacionales y autonómicas (tanto administrativas como laborales).

Según Romanos, la Convención se diferencia de la Declaración porque, fundamentalmente, presenta un carácter más preciso y supone un verdadero compromiso para todos los países que la han firmado. Su objetivo no es otro que lograr unos estándares de protección universalmente aceptados, con los que se pueda defender al niño y a su familia, cubriendo unos derechos civiles, políticos, culturales, sociales y económicos acordes con las peculiaridades y características de cada edad del ser humano. La Convención fue firmada por diferentes países, entre ellos España, en el transcurso de la Cumbre Mundial de la Infancia (New York, 29-30 de septiembre de 1990).

Por su parte la Comunidad Europea (6), como consecuencia de la Resolución de 19 de enero de 1984 relativa a la **«Carta Europea de los Derechos del Paciente»**, basada en las recomendaciones del Comunidad Hospitalario de la CEE de 1979, emite en 1987 la **Carta Europea de los derechos de los niños hospitalizados** con una serie de recomendaciones destinadas a los grupos de personas especialmente relacionadas con el niño durante su hospitalización: componentes de la dirección y gestión del hospital, integrantes del equipo médico-sanitario que atiende y trata al niño, padres o tutores de éste.

En ella se dice:

Vista la propuesta de resolución del Sr. Collins (documento 2-1256/84), visto el apartado 5 de su Resolución, de 19-1-84 sobre una «Carta europea de los derechos del paciente», en el que se pide que los derechos de los niños enfermos sean considerados en el marco de una Carta especial (Diario Oficial de las Comunidades Europeas, 13 mayo 1986), el dictamen de la Comisión de Medio Ambiente, Salud Pública y Protección del Consumidor, y las opiniones de la Comisión de Asuntos Jurídicos y de Derechos Cívicos y de la Comisión de Juventud, Cultura, Educación, Información y Deporte (doc. 2-25/84)

A. Reafirmando la pertinencia de los considerandos, contenidos en esta Carta y, en particular, de los considerandos A y E que destacan la dimensión comunitaria del problema:

1. Insiste en que el derecho a la mejor asistencia médica posible constituye un derecho fundamental, especialmente para los niños durante los primeros años de su existencia.

2. Muestra su inquietud ante el hecho de que las reducciones presupuestarias practicadas por numerosos Estados miembros afectan en primer lugar al sector de la salud pública, provocando repercusiones inevitables en las condiciones sanitarias de la población y, por consiguiente, de los niños.

3. Pide a la Comisión que presente lo antes posible una propuesta de Carta Europea de los derechos del paciente, así como una propuesta de **«Carta Europea de los derechos de los niños hospitalizados»**, de modo que se dé un sentido concreto al año de la juventud, carta que se emite por la resolución C 148/37 de 16-6-1986.

4. Pide que la Carta de los niños hospitalizados proclame, es especial, los siguientes derechos:

a) Derecho del niño a que no se le hospitalice, sino en el caso de que no pueda recibir los cuidados necesarios en su casa o en un ambulatorio y si se coordine oportunamente, con el fin de que la hospitalización sea lo más breve y rápida posible.

b) Derecho del niño a la hospitalización diurna, sin que ello suponga una carga económica adicional a los padres.

c) Derecho a estar acompañado de sus padres o de la persona que los sustituya, el máximo tiempo posible, durante su permanencia en el hospital, no como espectadores pasivos, sino como elementos activos de la vida hospitalaria, sin que eso comporte costes adicionales; el ejercicio de este derecho no debe perjudicar en modo

alguno ni obstaculizar la aplicación de los tratamientos a los que hay que someter al niño.

d) Derecho del niño a recibir una información adaptada a su edad, su desarrollo mental, su estado afectivo y psicológico, con respecto al conjunto del tratamiento médico: al que se le somete y a las perspectivas positivas que dicho tratamiento ofrece.

e) Derecho del niño a una recepción y seguimiento individuales, destinándose en la medida de lo posible los mismos enfermeros y auxiliares para dicha recepción y los cuidados necesarios.

f) El derecho a negarse (por boca de sus padres o de la persona que los sustituya) como sujetos de investigación y a rechazar cualquier cuidado o examen cuyo propósito primordial sea educativo o informativo y no terapéutico.

g) Derecho de sus padres o de la persona que los sustituya a recibir todas las informaciones relativas a la enfermedad y al bienestar del niño, siempre y cuando el derecho fundamental de éste al respecto de su intimidad no se vea afectado por ello.

h) Derecho de los padres o de la persona que los sustituya a expresar su conformidad con los tratamientos que se aplican al niño.

i) Derecho de los padres o de la persona que los sustituya a una recepción adecuada y a su seguimiento psicosocial a cargo de personal con formación especializada.

j) Derecho a no ser sometido a experiencias farmacológicas o terapéuticas. Sólo los padres o la persona que los sustituya, debidamente advertidos de los riesgos y de las ventajas de estos tratamientos, tendrán la posibilidad de conceder su autorización, así como de retirarla.

k) Derecho del niño hospitalizado, cuando está sometido a experimentación terapéutica, a estar protegido por la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial y sus subsiguientes actualizaciones.

l) Derecho a no recibir tratamientos médicos inútiles y a no soportar sufrimientos físicos y morales que puedan evitarse.

m) Derecho (y medios) de contactar con sus padres o con la persona que los sustituya en momentos de tensión.

n) Derecho a ser tratado con tacto, educación y comprensión y a que se respete su intimidad.

o) Derecho a recibir, durante su permanencia en el hospital, los cuidados prodigados por un personal cualificado, que conozca perfectamente las necesidades de cada grupo de edad, tanto en el plano físico como en el afectivo.

p) Derecho a ser hospitalizado junto a otros niños, evitando todo lo posible su hospitalización entre adultos.

q) Derecho a disponer de locales amueblados y equipados, de modo que respondan a sus necesidades en materia de cuidados, de educación y de juegos así como a las normas oficiales de seguridad.

r) Derecho a proseguir su formación escolar durante su permanencia en el hospital, y a beneficiarse de las enseñanzas de los maestros y del material didáctico que las autoridades escolares pongan a su disposición, en particular en el caso de una hospitalización prolongada, con la condición de que dicha actividad no cause perjuicios a su bienestar y/o no obstaculice los tratamientos que se siguen.

s) Derecho a disponer, durante su permanencia en el hospital de juguetes adecuados a su edad, de libros y medios audiovisuales.

t) Derecho a poder recibir estudios en caso de hospitalización parcial (hospitalización diurna) o de convalecencia en su propio domicilio.

u) Derecho a la seguridad de recibir los cuidados que necesita, incluso en el caso de que fuese necesaria la intervención de la justicia, si los padres o la persona que los sustituya se los niegan por razones religiosas, de retraso cultural, de perjuicios, o no están en condiciones de dar los pasos oportunos para hacer frente a la urgencia.

v) Derecho del niño a la necesaria ayuda económica y moral, así como psicosocial; para ser sometido a exámenes y/o tratamientos que deban efectuarse necesariamente en el extranjero.

w) Derecho de los padres o de la persona que los sustituya a pedir la aplicación de la presente Carta en el caso de que el niño tenga necesidad de hospitalización o de examen médico en países que no forman parte de la Comunidad Europea.

5. Pide además a la Comisión que presente propuestas con la finalidad de que los datos estadísticos nacionales en materia de salud y de hospitalizaciones se uniformen por grupos de edad, de manera que puedan ser comparados.

6. Valora la contribución que pueden aportar las asociaciones benéficas en cuanto a la aplicación de un buen número de los derechos mencionados, así como en cuanto a la realización de tareas complementarias insertas en el marco de la ayuda a los pequeños enfermos hospitalizados.

7. Encarga a su Presidente que transmita esta resolución a la Comisión, al Consejo, al Consejo de Europa, a la UNICEF y a la Organización Mundial de la Salud.

Análisis del contenido de la Carta Europea. Podemos hacer una valoración en conjunto de todos estos puntos en relación al ingreso hospitalario, acogida e información, consentimiento, estancia en el hospital y privacidad (7):

1. Respecto al ingreso hospitalario, el niño tiene derecho a ser hospitalizado solamente en aquellas ocasiones precisas y por causa médica (no social), siempre y cuando no existan otras posibilidades de tratamiento, dando prioridad a la hospitalización durante el día y permitiendo que el niño vuelva a su casa con su familia, su entorno habitual, por la noche. De lo anterior, surge una primera recomendación destinada a médicos, sanitarios y padres: cuando sea posible, evitar la hospitalización de los niños.

2. Cuando el niño deba ser hospitalizado, debe prestársele una atención individualizada, para lo que es fundamental la existencia de un contacto previo entre los padres, el niño y el hospital, especialmente con el equipo que va a cuidar directamente al niño; ello redundará favoreciendo el conocimiento mutuo, tanto de las características del hospital como de las costumbres del niño. La entrega de unos folletos de acogida en forma de comics o tebeos facilitaría esta tarea de familiarización del niño con el hospital y el conocimiento del desarrollo de la vida diaria en el mismo, incluso antes de su ingreso informando de forma adecuada y adaptada a su edad, a su desarrollo mental y a su estado afectivo y psicológico, lo que se favorecerá mediante el conocimiento previo antes señalado. De otra parte en esta Resolución se reconoce el derecho de información a padres o tutores, siempre y cuando no se afecte otro derecho fundamental del niño: su intimidad. La relación entre niño y médicos y sanitarios debe ser completamente personal, situación que, a veces, conlleva no compartir las intimidades relatadas por los niños con otras personas, incluidos los padres. Es, pues, necesario, recordar en todo momento la cautela, reserva y delicadeza en la transmisión de la información dada a los menores.

3. El consentimiento es objeto de especial tratamiento y desarrollo en la Carta, demostrando con ello la gran preocupación que ha suscitado en los expertos del tema. El niño tiene derecho a expresar, a través de sus padres o tutores, su conformidad con los tratamientos que se le aplican, rechazar, por medio de sus padres o tutores, el ser objeto de investigación y de cualquier otro cuidado o examen cuyo propósito primordial, educativo o informativo, no sea terapéutico, denegar ser objeto de experiencias farmacológicas y terapéuticas (si ésto ocurriera, a estará protegido por la Declaración de Helsinki, de la Asamblea Médica Mundial), no recibir tratamientos médicos inútiles y no soportar sufrimientos físicos o morales que puedan evitarse. En algunos casos excepcionales en niños mayores sería preciso obtener el permiso y la conformidad de los propios pacientes. Por tanto, los directores de los hospitales y el personal asistencial deberán poner todos los medios necesarios a su alcance para garantizar estos derechos, e incluso constituir un Comité de Ética en cada hospital, en el que tuvieran cabida y representación todos los estamentos del centro.

4. Los derechos relativos a una estancia adecuada del niño en el hospital requiere, ante todo, un cambio de mentalidad en el personal que los atiende, principalmente en lo concerniente a los siguientes aspectos: derecho a recibir cuidados y asistencia por personal cualificado, que conozca perfectamente las necesidades de los niños

(peculiares para cada grupo de edad), tanto en el aspecto físico como en el plano afectivo, derecho a estar acompañado el máximo tiempo posible, durante su estancia en el hospital, por sus padres o por las personas que les sustituyan, actuando como elementos activos de la vida hospitalaria sin que les comporte costes adicionales y sin perjudicar ni obstaculizar la aplicación de los tratamientos médicos, derecho a ponerse en contacto con sus padres en momentos de tensión y estrés elevado, así como a que le faciliten los medios precisos para lograrlo. La aplicación práctica de estos derechos es imprescindible para progresar en la adjudicación y en el respeto de aquellos derechos. En relación con las salas de hospitalización, los niños tienen derecho a disponer de locales amueblados y equipados de manera adecuada a sus edad y necesidades (cuidados, educación, juego) y que cumplan las normas oficiales de seguridad, proseguir su formación escolar durante la permanencia en el hospital, beneficiándose de las enseñanzas de los maestros y del material didáctico que las autoridades escolares pongan a su disposición (sobre todo cuando la hospitalización es prolongada, sin que cause perjuicios a su bienestar ni obstaculice los tratamientos médicos o los cuidados sanitarios). La seguridad de recibir los cuidados precisos, incluso en el caso de que fuera necesaria la intervención de la Justicia siempre que los padres o personas que les sustituyan los nieguen (por razones religiosas, culturales, etc). Que sus padres o personas que les sustituyan pidan la aplicación de la presente Carta en el caso de que el niño precise hospitalizarse o realizar un examen médico en países ajenos a la Comunidad Europea.

5. En la Carta también se pone de manifiesto, y se recuerda, que la dignidad humana sólo es posible respetando la libertad, la intimidad y la vida privada. Este respeto a la vida privada del niño es difícil de conseguir y requiere generosidad para dedicarle al niño tiempo extra, fuera del trabajo habitual cambiando las costumbres laborales, haciéndolas muchas veces más incómodas, voluntad para ejecutar muchas acciones y para transformar las estructuras organizativas del hospital, pensando fundamentalmente en el bienestar del niño. Su logro representaría una forma de proyectar hacia el futuro unos valores humanos dignos, éticos y elevados por parte del personal hospitalario que beneficiarían a la actual infancia hospitalizada en momentos difíciles de su existir.

Siguiendo a García Caballero (7), podemos decir que: Es evidente que la sociedad es responsable de la salvaguarda de estos derechos, aunque de manera muy especial están implicados en esta tarea los que realizan el trabajo de atender y cuidar a los niños hospitalizados (personal sanitario, gestores del hospital, autoridades sanitarias), las asociaciones de padres y usuarios y los líderes políticos y sociales de la comunidad.

Con esta finalidad -posibilitar la ejecución práctica de los principios contenidos en la Carta Europea- deberían establecerse, de manera general, las acciones y los cauces precisos a seguir, lo que requiere un análisis previo, en profundidad, de la situación hospitalaria actual, tras haber realizado un balance detallado de las necesidades y de los recursos existentes.

Destaca la importancia que tienen para la vida del niño en el hospital pediátrico el juego, la puesta en práctica de nuevas formas de atención para niños con enfermedades crónicas y terminales, la creación de Comités de Ética y Humanización. Sería recomendable, por no decir que necesario, incluir o ampliar los estudios de pediatría Social y de Ética en los programas de pregrado de las Facultades de Medicina e, igualmente, confeccionar un «registro» con los casos detectados de incumplimiento de los derechos del niño. La hospitalización infantil requiere un análisis y un tratamiento muy especiales, ya que se presentan con gran frecuencia situaciones de riesgo para su salud, además de todas las que acontecen durante su estancia y en dos momentos clave: durante la acogida y al ser dado de alta e integrarse de nuevo en el seno de la familia.

Todo el personal sanitario y parasanitario que atiende a niños hospitalizados deberá extremar los cuidados y medidas para no perjudicar o interferir en la salud de aquellos, evitando situaciones de regresión o de paro en su habitual desarrollo psicosocial. Para prevenirlas, siguiendo los criterios de A. Díez López (8), la Administración Sanitaria debería adoptar diversas medidas tendentes a:

1. Crear un diseño humano adecuado al que debería ajustarse el personal que vaya a trabajar en el área de la asistencia pediátrica hospitalaria.
2. Evitar el rechazo que presentan los niños (preescolares, escolares y adolescentes) ante la soledad, aconsejándose la hospitalización en grupo.
3. Realizar campañas educativas para prevenir los accidentes dentro del hospital. Defender los derechos del

niño, a través de las acciones emprendidas por sus padres o tutores.

4. Procurar que una persona, o el menor número de ellas, se responsabilicen de los cuidados del niño.

5. Facilitar las visitas de hermanos y amigos con la adecuada frecuencia, además de la estancia permanente y activa de los padres.

6. Promocionar el ajuste psicosocial de los niños con largas estancias hospitalarias y el de sus familiares, para lo que la Administración Sanitaria debería vincular a su terapia, en estas situaciones, la participación de personal de trabajo social y psicólogos.

Toledo Ortiz (9) dice que todo acto médico o sanitario conlleva, estrechamente emparejados y más que en cualquier otra situación, la asistencia profesional y la atención y consideración humanas. Una buena y calurosa acogida al paciente y a sus familiares, la afabilidad y la cordialidad en el trato, la presencia de un marco físico adecuado y atractivo en el que puedan establecerse las relaciones humanas precisas, la idónea y puntual información sobre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados o sobre los resultados obtenidos, la exquisita consideración hacia el niño y su familia, las muestras de satisfacción y confianza que presentan los niños y sus familiares hacia el servicio médico donde está ingresado y hacia todo su personal constituyen, en definitiva, las bases en las que se debe cimentar el necesario proceso de la «hogarización» del hospital.

La **Carta de los Derechos del Niño Hospitalizado** no debería constituir una mera declaración de intenciones, sino el mecanismo encargado de posibilitar el acceso a una serie de condiciones y circunstancias imprescindibles para una adecuada promoción de la salud infantil. Entre estos requisitos encontraremos, según Henar Sastre (10), los siguientes:

1. Construir hospitales pediátricos con una arquitectura idónea tendente a satisfacer las necesidades bio-psico-sociales del niño, posibilitando además la estancia de sus padres.

2. Adecuar los recursos precisos, materiales y humanos, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo.

3. Informar a los gestores y autoridades sanitarias sobre las bases conceptuales que definen y caracterizan al niño.

4. Explicar y facilitar el tipo de modelo sobre el que se va a cimentar la atención hospitalaria a los niños, evitando

los modelos denominados «despersonalizados» y posibilitando la puesta en práctica de los modelos basados en la «interrelación» o en la «suplencia-ayuda», en los que el personal de enfermería trata de cubrir las necesidades del niño y, además, ayudar a su familia a lo largo del proceso de restauración de la salud del menor.

Parece imprescindible, por tanto, si pretendemos alcanzar los objetivos señalados, realizar a corto plazo una serie de gestiones y acciones generales, entre las que se encuentran las siguientes (García Caballero) (7):

1. Revisar los programas destinados a humanizar la asistencia hospitalaria, llegando hasta la modificación de su marco legal si fuera preciso.
2. Asumir la problemática global del niño hospitalizado más allá del aspecto puramente terapéutico, cubriendo también sus restantes necesidades sociales y psíquicas.
3. Incorporar al sistema de salud, como agentes activos del mismo, a los propios miembros de la población.
4. Adecuar los aspectos arquitectónicos y sociales que presentan los hospitales pediátricos.
5. Fomentar o incluso exigir, si llega el caso, la formación idónea y específica de todo el personal médico, sanitario y parasanitario, que trabaja en la atención pediátrica hospitalaria.
6. Difundir ampliamente entre todos los estamentos hospitalarios (gestores, directores, médicos, personal sanitario y parasanitario) y entre la población el texto de la Carta Europea de los Derechos del Niño Hospitalizado.
7. Constituir en todos los hospitales pediátricos o en los generales con Servicio de Pediatría, diversos Comités (Ética, Humanización, etc)(11), cuyo objetivo no es otro que asesorar a la Administración Sanitaria y a los gestores hospitalarios en todos los aspectos reseñados, evaluando al mismo tiempo el grado en el que se encuentra la puesta en vigor de los Derechos de los Niños en el hospital.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mesa Redonda sobre Problemas psicológicos de la hospitalización del niño. Carlo Erba. Barcelona, 1968.
- 2.- Massion J.- Los derechos del niño hospitalizado. Acción emprendida a nivel europeo. Jornadas Nacionales sobre los Derechos del Niño Hospitalizado. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987.
- 3.- Instrumento de ratificación de la Convención de los Derechos del niño, adoptada por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 20 de noviembre de 1989. BOE de 31-XII-1990.
- 4.- Diario Oficial de las Comunidades Europeas. 13 de mayo de 1986.
- 5.- Romanos A, Rodríguez Serrera S.- Los Derechos del Niño. En: C.García Caballero (dir): Pediatría Social. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 1994, ppgs:431-436.
- 6.- Díez López A.- Situación actual y perspectivas de los Derechos del niño en los hospitales de España. Jornadas Nacionales sobre los Derechos del Niño Hospitalizado. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987.
- 7.- García Caballero C.- Carta Europea de los derechos del niño hospitalizado. En Documentos técnicos de salud pública nº 22: Maltrato infantil: Prevención, diagnóstico e internamiento desde el ámbito sanitario. Imprenta de la Comunidad de Madrid. Madrid, 1995 pps: 225-237.
- 8.- García Caballero C.- Servicio de Atención al Paciente y Pediatría Social. Plan de Gestión. Hospital Infantil La Paz. 1994.
- 9.- Toledo Ortíz F.- Humanización de los Servicios de Atención Pediátrica. En: C. García Caballero (dir): Pediatría Social.Ed. Díaz de Santos. Madrid, 1994, ppgs:263-271.
- 10.- Sastre Domingo H.- Situación actual y perspectivas de los Derechos del niño en los hospitales de España. Jornadas Nacionales sobre los Derechos del Niño Hospitalizado. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987.
- 11.- Jornadas sobre Humanización de la Atención Sanitaria en la Red Asistencial del Insalud.- Instituto Nacional de la Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1985.
- 12.- Miguel JM del.- Aspectos éticos y sociales. Los derechos de los niños y las niñas ante las Instituciones Sanitarias. Jornadas Nacionales sobre los Derechos del Niño Hospitalizado. Ministerio de Sanidad y Consumo,

PROBLEMÁTICA DE LOS DERECHOS DEL NIÑO

El consentimiento informado en Pediatría *S. Rodríguez Serrera. Córdoba.*

Uno de los primeros cuerpos legales conocidos, el Código de Hammurabi (a. 1775 a.C.) ya recogía preceptos dedicados a la regulación de la responsabilidad de los médicos. Conocida es de igual manera la extensa atención dedicada por el derecho romano a la actividad de los médicos. No es nuevo, por lo tanto, el asunto que nos ocupa. Eso sí, en los últimos años nos encontramos, y basta para ello con echar una ojeada a los índices de los repertorios de jurisprudencia, frente a un número tal de demandas, tanto en el ámbito de lo civil como de lo criminal, con origen en actos médicos que hacen necesario prestar atención al asunto.

No parece adecuado en el seno de una reunión de médicos entrar en consideraciones de técnica jurídica y plantear la difícil cuestión de la naturaleza jurídica del consentimiento informado. Ello nos llevaría, de manera inevitable, a plantear previamente las diferencias entre el contrato de arrendamiento de servicios y el de arrendamiento de obra, incluso a tratar de engranar la institución que nos ocupa en el seno del contrato de mandato y por qué no a tratar de justificar la relación jurídica médico paciente como una categoría jurídica singular ajena al tráfico mercantil convencional. Esto último en base a la particular relación de confianza que debe existir entre el médico y el paciente.

No podemos, sin embargo, dejar de hacer algunas consideraciones de carácter jurídico, que sitúen la cuestión en sus justas proporciones y nos permitan a todos, médicos y juristas, trabajar sobre bases sólidas siempre en beneficio del bienestar que proporciona la salud de los demás.

La jurisprudencia norteamericana se convierte en el punto de arranque de la moderna doctrina del consentimiento informado. Diversas son las sentencias que plantean cuestiones relacionadas con el consentimiento informado. Citemos la Sentencia de California (1957) *Salgo* contra *Leland Stanford J.R. University Board of Trustees*, en la que el Tribunal consideró que:

«un médico viola sus deberes hacia el paciente y queda sujeto a responsabilidad si omite circunstancias que son necesarias para formar la base de un consentimiento informado por parte del paciente para el tratamiento propuesto. Del mismo modo, el médico no puede minimizar los riesgos conocidos de un procedimiento u operación con el fin de inducir al consentimiento de su paciente».

Y la Sentencia de Kansas (1960) *Natason* contra *Kline*, el Tribunal estableció que:

«el médico está obligado a proporcionar una razonable explicación al paciente acerca de la naturaleza y consecuencias probables del tratamiento de radiaciones de cobalto que le había recomendado y también está obligado a proporcionarle una información razonable acerca de los peligros que, según su conocimiento, podía previsiblemente o posiblemente suceder en el tratamiento que recomendó administrar».

Interesa destacar, por tanto, tal como hace De LORENZO que existe una profunda diferencia entre las acciones basadas en la falta de consentimiento en las que al paciente demandante sólo le sería necesario probar que la intervención practicada fue sustancialmente diferente de la que se le expuso, y las basadas en la falta de información o consentimiento informado, acciones por negligencia en las que siguen aplicándose los principios básicos de la culpa, y que requieren acreditar la relación de causalidad entre la falta de información y el daño.

Habrà que diferenciar aquellas situaciones en las que el paciente conoció y entendió la técnica médica de la que iba a ser objeto pero, a pesar de ello, era desconocedor de determinados riesgos inherentes al proceso, de aquellos otros en los que el juicio de reproche contra el médico se basa en la ausencia de información al paciente de los caracteres del tratamiento a realizar. No perdamos de vista que nos movemos en un terreno particularmente resbaladizo por varias razones. La medicina no siempre tiene un componente de programación que permita disponer de tiempo para dedicarlo a informar con todo detalle a los pacientes de las características de la actividad médica de la que van a ser objeto.

Evidentemente la cuestión no es tan pacífica como sería deseable. Una vez informado el paciente, éste necesi-

tará de un periodo de reflexión acerca de la información recibida. Cabe incluso plantearse qué ocurriría si el paciente asesorado prefiere recibir un tratamiento diferente del que se le ofrece. Y no sólo ello sino que quedaría fuera de éste campo toda la medicina de urgencia en la que en esencia es imposible recurrir al expediente jurídico del consentimiento informado e incluso todas aquellas situaciones que se plantean sobre la marcha sin que hubiese posibilidades razonables de haberlas podido prever en el momento de la información al paciente de su enfermedad.

Quedan planteadas estas cuestiones simplemente como referentes que nos permitan hacernos una idea de la complejidad del asunto así como del conjunto de valores médicos, jurídicos y éticos en juego.

El consentimiento en la legislación y la doctrina española

El artículo 43 de la Norma Fundamental del Estado, la Constitución de 1978 dice:

- 1.- Se reconoce el derecho a la protección de la salud.
- 2.- Compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública, a través de las medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios. La Ley establecerá los derechos y deberes de todos al respecto.
- 3.- Los poderes públicos fomentarán la educación sanitaria, la educación física y el deporte. Asimismo, facilitarán la adecuada utilización del ocio.

En desarrollo del precepto constitucional, la Ley 14/1986, de 25 de Abril, General de Sanidad tiene por objeto la regulación general de todas las acciones que permitan hacer efectivo el derecho a la protección de la salud, regulando los derechos de los usuarios de los servicios públicos sanitarios, pero reconociendo, en el art. 88, el derecho al ejercicio libre de las profesiones sanitarias, y en el art. 89, la libertad de empresa en el sector sanitario.

La esencial autonomía de la voluntad del hombre se sitúa como punto de partida de la doctrina del consentimiento informado. La particular capacidad del ser humano para a través de su libertad disponer de sus actos reclama necesariamente de los poderes públicos el reconocimiento necesario de la concurrencia de la voluntad del paciente a la hora de la aplicación de algo tan trascendente como un tratamiento médico. A ello debemos añadir en el marco de un estado democrático social y de derecho la particular implicación estatal en la promoción y la defensa de la salud, no ya como en tiempos remotos derivada de la caridad bajo la forma de beneficencia sino como un verdadero derecho subjetivo cuya responsabilidad compete en último término al Estado.

De esta manera se entra en la línea marcada por la doctrina norteamericana que considera como inadmisibles la práctica tradicional del « *doctor knows best* ». El paternalismo que se desprende del uso de este tipo de consideraciones parece, a todas luces incompatible con las exigencias de las nuevas sociedades. El pluralismo existente en estas sociedades caracterizado por la ausencia de un único sistema de valores, lleva a la necesidad de tener que reconocer a los pacientes como ciudadanos enfermos. El pluralismo moral e ideológico presente en el mundo se hace también presente en la medicina.

En este marco será a ellos, o en su caso a quien deba suplir su consentimiento, a quienes les corresponda, como un derecho y siempre en el ámbito de la autonomía de la voluntad tomar la última decisión. Vemos como trata de hacerse bascular el peso de la decisión médica desde el ámbito del técnico, el médico, al del paciente receptor del tratamiento. La cuestión dista mucho de tener una solución fácil.

Nos encontramos frente al riesgo de que el desmesurado individualismo presente en nuestras sociedades desborde el sentido de la medicina y convierta al profesional médico en un mero asesor médico encargado de plantear alternativas de tratamiento.

La Ley General de Sanidad desarrolla en su artículo 10 este derecho a la protección de la salud. El artículo 10 establece un catálogo de derechos concretos que vinculan a las administraciones públicas sanitarias frente a todos los pacientes.

- Al respeto a su personalidad, dignidad humana e intimidad, sin que pueda ser discriminado por razones de raza, de tipo social, de sexo, moral, económico, ideológico, político o sindical.
- A la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso y con su estancia en instituciones sanitarias públicas y privadas que colaboren en el sistema público.

- A ser advertido de si los procedimientos de pronóstico, diagnóstico y terapéuticos que se le apliquen pueden ser utilizados en función de un proyecto docente o de investigación, que, en ningún caso, podrán comportar peligro adicional para su salud. En todo caso será imprescindible la previa autorización y por escrito del paciente y la aceptación por parte del médico y de la dirección del correspondiente Centro Sanitario.

- Que se le dé en términos comprensibles a él y a sus familiares o allegados, información completa y continuada, verbal y escrita, sobre su proceso, incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento.

- A la libre elección entre las opciones que le presente el responsable médico de su caso, siendo preciso el previo consentimiento escrito del usuario para la realización de cualquier intervención, excepto en los siguientes casos:

Quando la intervención suponga un riesgo para la salud pública.

Quando no esté capacitado para tomar decisiones, en cuyo caso, el derecho corresponderá a sus familiares o personas a él allegadas.

Quando la urgencia no permita demoras por poderse ocasionar lesiones irreversibles o existir peligro de fallecimiento.

A que se le asigne un médico, cuyo nombre se le dará a conocer, que será su interlocutor principal con el equipo asistencial. En caso de ausencia, otro facultativo del equipo asumirá su responsabilidad.

A negarse al tratamiento, excepto en los casos señalados en el apartado 6, debiendo, para ello, solicitar el alta voluntaria, en los términos que señala el apartado 4 del artículo siguiente.

A que quede constancia por escrito de todo su proceso. Al finalizar la estancia del usuario en una Institución hospitalaria, el paciente, familiar o persona a él allegada recibirá su informe de Alta.

Sin embargo, como señala De LORENZO : «el objeto del tratamiento médico no es hacer efectivo ningún pretendido derecho a la salud del paciente, sino sólo protegerlo, ya que ni la Constitución ni ningún otro texto legal consagran otro derecho que no sea el de proteger la salud, derecho que, aunque comprende prestaciones individuales al paciente, no obliga al médico a sanar en todo caso.»

Es necesario dejar sentado que la obligación jurídica que nace para los poderes públicos y por extensión para los facultativo, es una obligación de medios no de resultado. El médico habrá de desplegar todo sus conocimientos científicos par tratar de curar al paciente erradicando la enfermedad o disminuyendo sus efectos, en todo caso teniendo presente la posibilidad de un conflicto de intereses entre el posible resultado obtenido y la probabilidad existente de causar algún daño inevitable para la pretendida obtención del resultado esperado. A esto se refiere nuestro Tribunal Supremo en sentencia de 25 de Abril de 1994

«Utilizar cuantos remedios conozca la ciencia médica y estén a disposición del médico en el lugar en que se produce el tratamiento, de manera que, como recogen, entre otras, las Sentencia de 7 de Febrero y 26 de Junio de 1989, 11 de Marzo de 1991 y 23 de Marzo de 1993, la actuación del médico se rija por la denominada *lex artis ad hoc*, es decir, en consideración al caso concreto en que se produce la actuación en intervención médica y las circunstancias en que la misma se desarrolle, así como las incidencias inseparables en el normal actuar profesional, teniendo en cuenta las especiales características del autor del acto médico, de la profesión, de la complejidad y trascendencia vital del paciente y, en su caso, la influencia de otros factores endógenos, estado e intervención del enfermo, de sus familiares, o de la misma organización sanitaria, para calificar dicho acto como conforme o no a la técnica normal requerida, pero, en cualquier caso, debiendo hacerse patente que, dada la vital trascendencia que, en muchas ocasiones, reviste para el enfermo la intervención médica, debe ser exigida, al menos en estos supuestos, la diligencia que el derecho sajón califica como propia de las obligaciones del mayor esfuerzo.»

Informar al paciente, o en su caso, a los familiares del mismo, siempre, claro está, que ello resulte posible, del diagnóstico de la enfermedad o lesión que padece, del pronóstico que de su tratamiento puede normalmente esperarse, de los riesgos del mismo, especialmente si éste es quirúrgico, pueden derivarse y, finalmente, y en el caso de que los medios de que se disponga en el lugar donde se aplica el tratamiento puedan resultar insuficientes, debe hacerse constar tal circunstancia, de manera que, si resultase posible, opte el paciente o sus familiares por el

tratamiento del mismo en otro centro médico más adecuado.

Continuar el tratamiento del enfermo hasta el momento en que éste pueda ser dado de alta, advirtiéndolo al mismo de los riesgos que su abandono le pueda comportar, y en los supuestos no infrecuentes de enfermedades o dolencias que puedan calificarse de recidivas, crónicas o evolutivas, informar al paciente de la necesidad de someterse a los análisis y cuidados preventivos y que resulten necesarios para la prevención del agravamiento o repetición de la dolencia.

Nos encontramos por lo tanto frente a un derecho autónomo que obligará, tal como señala el tenor literal del artículo 10.5 de la Ley General de Sanidad, a las Administraciones Públicas a proporcionar al paciente y a sus familiares información completa y continuada, verbal y escrita, sobre su proceso incluyendo diagnóstico, pronóstico y alternativas de tratamiento.

El consentimiento requiere, necesariamente, el conocimiento del objeto consentido. Habrán, por tanto, de ponerse a disposición del paciente los datos suficientes para que éste pueda libremente, en el seno de la autonomía de la voluntad decidir lo que mejor convenga a sus intereses. Ello, y queremos decirlo expresamente, puede comportar el riesgo de convertir al médico en un mero asesor técnico que se limita a plantear al paciente una serie de opciones para que sea éste quien asuma el riesgo de decidir la más apta. El panorama legal español remite al paciente la toma de la decisión de entre las diferentes opciones que se le presenten, tal como indica el artículo 10.6 de la Ley General de Sanidad.

Evidentemente por vía de exclusión quedarán eximidos de este previo consentimiento aquellos actos médicos que por su propia naturaleza no lo permitan por cuanto no debemos perder de vista que el bien jurídico prioritario a proteger es la propia vida humana. De conformidad con lo dispuesto en el artículo 10.6 de la Ley General de Sanidad quedan al margen del régimen general aquellas actuaciones médicas caracterizadas por la necesidad de atención urgente por cuanto de no actuar de este modo pudieran ocasionarse lesiones irreversibles o incluso producirse la muerte de la persona, así como aquellas situaciones en las que el paciente no se encuentra capacitado para tomar decisiones y en aquellas en las que la no intervención suponga un riesgo para la salud pública.

Por supuesto que todo derecho conferido provoca un inmediato deber que acude a rellenar el contenido del derecho correlativo. El derecho del paciente al consentimiento informado abre, natural y correlativamente un deber por parte del médico, como se ha dicho en la sentencia del Tribunal Supremo de 24 de mayo de 1995:

«Deontológica y legalmente, todo facultativo de la medicina, especialmente si es cirujano, debe saber la obligación que tiene de informar de manera cumplida al enfermo acerca de los posibles efectos y consecuencias de cualquier intervención quirúrgica y de obtener su consentimiento al efecto, a excepción de presentarse un supuesto de urgencia que haga peligrar la vida del paciente o pudiere causarle graves lesiones de carácter inmediato».

Sí es verdad que el articulado de la Ley General de Sanidad deposita en las Administraciones Públicas Sanitarias la obligación de responder a los derechos consagrados a los pacientes. Por extensión y, sobre todo al amparo del artículo nº 3 del Código Civil (donde se contienen las reglas de interpretación de las normas jurídicas ordenando que se haga de acuerdo con el sentido propio de sus palabras, el contexto, los antecedentes históricos y legislativos y la realidad social del tiempo en que han de ser aplicadas, atendiendo fundamentalmente al espíritu y finalidad de aquellas) debemos entender que la obligación de informar se localiza en los médicos al servicio de las administraciones públicas sanitarias.

Se examinan a continuación determinados requisitos para la validez del consentimiento informado.

1.- Sujetos

A- El médico

El objeto del consentimiento tal como lo configura la legislación vigente y lo interpreta la jurisprudencia es de carácter dual, de un lado el tratamiento, la suma de actos y técnicas médicas que se llevarán a cabo en el paciente y de otra la persona cualificada técnicamente que ha de llevarlo a cabo. Se consiente de manera inescindible tanto sobre el *qué* como sobre el *quién*. Partiremos por lo tanto de la base de considerar al médico como el profesional habilitado legalmente, de acuerdo con los requisitos exigidos por la normativa estatal, para el ejercicio de la medi-

cina.

Mayor dificultad se planteará a la hora de determinar la posibilidad de la delegación de la obligación de informar en otro facultativo o incluso en personal auxiliar. No parece en cambio difícil asumir la prestación de la información y la recepción del consentimiento por parte del jefe de un equipo o incluso de alguno de los miembros del mismo designado al efecto; ello porque las particulares circunstancias de la medicina en los tiempos actuales exige en la mayoría de los casos que la asistencia quede en manos no de un facultativo individual sino de todo un equipo.

B- El paciente.

Los problemas que plantea el estudio el paciente como sujeto del consentimiento son mucho mayores.

El consentimiento constituye un acto personalísimo, en coherencia con su fundamento ético y con su construcción jurídica que lo hace derivar directamente del derecho a la dignidad humana y a la libertad personal. La Ley General de Sanidad deposita en el paciente la toma de decisión que configura el consentimiento. Evidentemente era necesario que la norma tomara la precaución de prever la posibilidad de que el paciente, primer titular del derecho a ser informado y a manifestar su voluntad, no se encontrase en condiciones legales o materiales de realizarlo. Cuando no se encuentre capacitado para tomar decisiones el consentimiento debe prestarse por familiares o allegados, sin establecer ningún orden de preferencia entre ellos. Sin embargo, al tratar la información la Ley no la refiere sólo al paciente, sino a él y a sus familiares o allegados, sin prescribir con claridad que los últimos no tengan derecho a ser informados más que en defecto del primero.

¿Quiénes son los familiares o allegados a los que se refiere la Ley?. La expresión no parece lo suficientemente flexible como para no identificar a los familiares o allegados que deben recibir información o prestar el consentimiento en defecto del titular a ningún orden de preferencia, ni siquiera el establecido por el Código civil para organizar el orden de los llamamientos a la herencia, a la tutela o a la obligación de alimentos, y ni siquiera a la existencia de familia legítima

2.2. Menores

El artículo 10 de la Ley General de Sanidad configura el derecho a la información como un derecho de «todos».

Para la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, los menores tienen capacidad de obrar ante los servicios sanitarios. Además de quienes la ostentan con arreglo a las normas civiles, los menores de edad la tienen para el ejercicio y defensa de aquéllos de sus derechos e interés de cuya actuación esté permitida por el ordenamiento jurídico sin la asistencia de la persona que ejerza la patria potestad o tutela, excepto los menores incapacitados cuando la extensión de la incapacitación afecte al ejercicio y defensa de aquellos derechos e intereses.

Por otro lado, los artículos 154.3 y 162.1 del Código civil, al regular la patria potestad, exceptúan del ámbito de la representación legal de los hijos aquellos actos relativos a los derechos de la persona y otros que el hijo, de acuerdo con las leyes y con sus condiciones de madurez, pueda realizar por sí mismo. Sin embargo, la determinación de las condiciones de madurez bastantes o del suficiente juicio del menor no pueden ponderarse más que en relación con las circunstancias concretas y con la importancia de la decisión que se le exige.

Los problemas jurídicos pueden plantearse tanto por dejar de obtener el consentimiento de los representantes legales, como por prescindir del consentimiento del menor y, sobre todo, de la información suficiente al menor o incapacitado con suficiente juicio.

La Ley Orgánica de Protección Jurídica del Menor de 11 de Enero de 1996 se ha orientado hacia una mayor protección de los derechos de los menores de edad, recalcando que los menores gozan de los derechos que les reconocen la Constitución y los Tratados Internacionales, y refiriéndose especialmente a algunos de estos derechos que como hemos visto, están más íntimamente ligados al objeto material del derecho al consentimiento informado. Así cita expresamente el derecho a la intimidad, el derecho a la libertad religiosa, de conciencia y de religión, y el derecho a ser oído.

En el ejercicio de estos derechos, la especial protección del menor se traduce en la autorización a las autoridades y servicios públicos para actuar en el ámbito de sus competencias en situaciones de riesgo y desamparo para los

menores, bien por propia iniciativa, bien poniendo los hechos en conocimiento del Ministerio Fiscal. A pesar de lo dicho el ordenamiento jurídico español no contiene ningún precepto de derecho necesario que determine de manera general los parámetros para valorar el grado de madurez que denominaríamos, tal como hace la doctrina francesa, de «mayoría médica».

La práctica jurídica comparada nos ofrece interesantes elementos de referencia. Así, para el derecho británico la edad de dieciséis años es la frontera que marca el Acta sobre Derecho de la Familia para dotar de validez el consentimiento otorgado. Para los menores de esta edad se establece la obligación genérica de informar y obtener su consentimiento si son capaces de entender la finalidad, la naturaleza y los riesgos de la intervención. De hecho la Cámara de los Loes, en el ejercicio de su función jurisdiccional consideró en una célebre Sentencia como válido el consentimiento de un menor de dieciséis años. Podemos entender que el derecho inglés establece una presunción de capacidad de entender a los menores, pero mayores de dieciséis años. En cambio para los menores de esta edad habrá de comprobarse caso por caso.

En los Estados Unidos comienza a vislumbrarse la necesidad de reconocer que los adolescentes, de catorce años en adelante, pueden tener unos criterios de decisión tan desarrollados como los adultos y por lo tanto ser aptos para recibir la información referida a su proceso y por supuesto, manifestar su consentimiento.

El Informe explicativo del Convenio de Oviedo se sitúa en esta línea y tiende a trasladar, en la medida de lo posible, a la voluntad del menor la toma de la decisión vinculante del consentimiento.

En todo caso el ordenamiento jurídico español siempre permite el recurso a las instancias judiciales para que como terceros imparciales y en atención a los mandatos constitucionales referidos a la protección de la salud y de los hijos, se pronuncien de manera definitiva.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- INFORMED CONSENT,PARENTAL PERMISSION, AND ASSENT IN PEDIATRIC PRACTICE. En *PEDIATRICS*. vol.95. n.º.2. February 1995.
- 2.- DE LORENZO,R. SANCHEZ CARO,J. *CONSENTIMIENTO INFORMADO*. En plan de formación en responsabilidad legal profesional. Unidad didáctica n.º2. Asociación Española de Derecho Sanitario.
- 3.-PELAYO GONZALEZ-TORRE,A. *LA INTERVENCION JURIDICA DE LA ACTIVIDA MEDICA: EL CONSENTIMIENTO INFORMADO*. DIKINSON. Madrid. 1997.
- 4.- *LEGISLACION SANITARIA DE ESPAÑA*. 1ª ed. COLEX.Madrid. 1997.
- 5.- JIMENEZ DE ASUA,L. *LIBERTAD DE AMAR Y DERECHO A MORIR*. LOSADA.Buenos Aires. 1946.
- 6.- DIEZ-PICAZO,L. GULLON,A. *SISTEMA DE DERECHO CIVIL*. Vol.I. TECNOS. Madrid. 1975.

SESIÓN PREFERENTE EL TIROIDES EN PEDIATRIA

Introducción
Manuel Pombo Arias. La Coruña.

INTRODUCCION

Unidad de Endocrinología y Crecimiento. Departamento de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario. Universidad de Santiago. Santiago de Compostela.

Ya próximos al fin del milenio sería imperdonable omitir dentro de una mesa que lleva por título “El tiroides en Pediatría” que España se está olvidando de cumplir con un compromiso, el de la erradicación de las disfunciones por deficiencia de yodo para el año 2000.

El bocio en España ha sido una patología frecuente (1). Entre los factores que favorecieron la endemia se encontrarían: bajo contenido de yodo en las aguas, déficit de comunicaciones, aislamiento de grupos y alimentación monótona (2). En la actualidad el cretinismo, la consecuencia más grave de la deficiencia de yodo, ya no se observa en nuestro medio y la frecuencia del bocio ha disminuido. Frente a esto no debemos ignorar que la deficiencia de yodo puede llevar también a un amplio espectro de trastornos, a veces subclínicos, que colocan al niño en situación de desventaja, ya que la manifestación más común es la disminución de la inteligencia. El valor medio del coeficiente de desarrollo mental de los niños escolarizados de poblaciones con carencia de yodo es más bajo de lo normal, de tal forma que un niño de zona sin carencia de yodo, con un coeficiente medio (CI = 100%) puntúa más alto que el 82% de los escolares de zonas carentes de yodo. Como éstas son, en general, zonas rurales y económicamente más deprimidas, se podría argüir que la disminución del desarrollo mental se debe a otros factores, y no a la carencia de yodo. Pero se ha demostrado que otra disfunción característica de la deficiencia de yodo, la pérdida de audición bilateral atribuible a daño neurológico, también se da en zonas de carencia moderada.

Además del problema de definir la necesidad de aumentar el aporte de iodo a una población y del análisis de sus costes económicos hay que considerar también los riesgos, en términos sanitarios, de un aporte excesivo de iodo. Por lo que se refiere a nuestro país acaba de aparecer una excelente revisión (3) en la que se justifica sobradamente la necesidad de consumir sal yodada, ya que, en cualquier caso, los beneficios de la corrección de la deficiencia sobrepasarían con creces a las posibles complicaciones. Afortunadamente, en España existen programas adecuados para prevenir la subnormalidad debida a hipotiroidismo congénito, pero no se está haciendo nada para erradicar esta plaga oculta, la carencia de yodo, que afecta al desarrollo de un número muy superior de niños, y que puede evitarse con muy poco gasto (3).

Esta última consideración nos lleva a otra, también crítica, en este caso referida al seguimiento del niño diagnosticado por screening neonatal, tema que va a ser tratado por el Presidente del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. Una de las quejas que venimos formulando es la de que si bien se está mejorando en la dinámica de la selección cada vez más precoz de los pacientes, se está fallando, de una forma en ocasiones ostensible, en lo que se refiere a su seguimiento. Por ello el referido grupo ha considerado de utilidad elaborar el documento que figura como **anexo1** a continuación de esta introducción.

El problema de la actitud ante un nódulo tiroideo estimamos que, según se ha ido incrementando la edad pediátrica, constituye algo que nos afecta cada vez más. Será tratado por el profesor Rivas Crespo, un profundo conocedor del tema. Pensamos que puede facilitar nuestro proceder disponer de unas normas actualizadas que nos permitan afrontar con garantías el diagnóstico y, sobre todo, el tratamiento, un aspecto que ha generado indudable controversia.

Por último, consideramos que la revisión del tratamiento del hipertiroidismo también puede resultar de mucho interés, ya que si bien constituye una patología no muy habitual, debemos emplear medicamentos a los que estamos poco habituados y no exentos de secundarismos. El profesor Casado de Frías ha tratado el tema en repetidas ocasiones y, por ello, tiene una más que comprobada experiencia al respecto.

BIBLIOGRAFIA

Pombo M. Bocio endémico. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (eds.) Patología Tiroidea. Barcelona: J & C, S.L. (En prensa).

Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Yodación universal de la sal: un derecho humano de la infancia. *Endocrinología* 1998; 45:3-24.

Gonçalves Sobrinho J. Deficiencia de iodo. En: Pombo M (ed). Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: Díaz de Santos, 1997:581-589.

ANEXO 1

UNIDADES DE SEGUIMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO: CONCEPTO Y CARACTERÍSTICAS QUE DEBEN REUNIR.

Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría.

El Programa de detección precoz del hipotiroidismo congénito mediante "screening" sistemático neonatal se puso en marcha en las diversas Comunidades Autónomas entre los años 1978 y 1982 y tiene una cobertura actual de, prácticamente, el 100% de la población.

El objetivo del Programa es evitar el retraso mental de los niños afectos (1/3000 recién nacidos españoles, aproximadamente). Este objetivo sólo se puede conseguir si se instaura el tratamiento sustitutivo con L-tiroxina en los primeros días de vida, y si se realiza un riguroso control evolutivo de los casos detectados.

Los dos pilares básicos del Programa lo constituyen las Unidades de Detección o Centros de Diagnóstico, a los que compete la identificación, localización y envío de los casos TSH positivos, y las Unidades de Seguimiento que deben realizar, coordinando un equipo multidisciplinario, el estudio de confirmación diagnóstica, la instauración del tratamiento, el control evolutivo que permita un exquisito equilibrio terapéutico, la adopción de medidas preventivas y/o rehabilitadoras, y la evaluación de los resultados obtenidos.

Las Unidades de Detección fueron perfectamente integradas en la estructura del Programa, y definidas y diseñadas como Unidades de Referencia en el ámbito de cada Comunidad Autónoma, cumpliendo una serie de requisitos de calidad entre los que se encuentra el agrupamiento de una población suficientemente amplia. Las Unidades de Seguimiento, por el contrario, no han sido integradas adecuadamente en la estructura del Programa, no se han definido como tales, ni se ha establecido su estructura y ámbito de competencia.

Se sabe que muchas Unidades de Endocrinología Pediátrica controlan un número importante de niños hipotiroideos detectados precozmente, y se conoce cual es su infraestructura, su forma de actuación protocolizada y la evolución que llevan sus pacientes.

Los datos referentes al cociente intelectual están señalando que los niños tienen, globalmente, un CI normal, pero que muchos de ellos no están alcanzando su verdadero potencial completo, e incluso que algunos tienen un CI inferior a 80. Ello supone un handicap para el rendimiento escolar y para el mundo sociolaboral competitivo en el que se desenvolverán.

Desgraciadamente, y ello puede agravar la situación, se desconoce todavía qué otros profesionales ajenos a la Endocrinología Pediátrica están controlando a un número no menos importante de pacientes hipotiroideos detectados en el Programa, cuál es su cualificación profesional y estructura organizativa, y cómo están evolucionando sus pacientes.

En base a lo antedicho se estima necesario intensificar las medidas de optimización del Programa al máximo, para lo cual sería conveniente que las Autoridades Sanitarias de las diversas Comunidades Autónomas integren a las Unidades de Seguimiento en la estructura del Programa de detección precoz del hipotiroidismo congénito, definiéndolas como Unidades de Referencia cumpliendo una serie de requisitos que a juicio de este Grupo de trabajo son los siguientes:

1.- Las Unidades de Seguimiento del hipotiroidismo congénito deben ser coordinadas por Pediatras-endocrinólogos en el seno de las Unidades-Servicios de Endocrinología pediátrica de los hospitales terciarios de referencia de cada Comunidad Autónoma. Dichas unidades, deben tener una cobertura que incluya tanto a los niños afectos como a los Centros hospitalarios de su ámbito de referencia, tanto para la confirmación diagnóstica como para el seguimiento de los casos detectados, lo que permitiría el agrupamiento adecuado de los pacientes.

2.- Las Unidades de Seguimiento deben estar perfectamente coordinadas con las Unidades de Detección para las que debieran tener una disponibilidad continua e inmediata.

3.- Las Unidades de Seguimiento deben coordinar y disponer, en sus Centros hospitalarios correspondientes, de un equipo multidisciplinario de profesionales y servicios que incluya: personal médico especializado (pediatras-endocrinólogos); personal sanitario especializado; Medicina Nuclear; Laboratorio de determinaciones hormonales; Neuropediatra, Psicólogo, Cardiólogo, Radiólogo, Oftalmólogo y Neurofisiólogo.

Esta estructura organizativa permitiría:

- Una coordinación eficaz con las Unidades de Detección, imprescindible para obtener una respuesta urgente ante la detección de un caso positivo.
- Disponibilidad inmediata o rápida de los resultados analíticos y de las pruebas funcionales necesarias para el diagnóstico y tratamiento adecuado.
- Minimizar la ansiedad inevitable de los padres o familiares del recién nacido con la información adecuada del personal experto, evitando las consecuencias psicológicas adversas que produce el “caso único”.
- Uniformidad de criterios siguiendo el Protocolo elaborado por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P., que se va modificando periódicamente de acuerdo con las necesidades, o el protocolo propio de la Comunidad Autónoma.
- Experiencia suficiente para proporcionar a su vez un tratamiento individualizado que se ajuste a las características y factores de riesgo de los pacientes.
- Posibilidad de realizar un seguimiento integrado dentro de un equipo multidisciplinario en aras a adoptar las medidas preventivas, estimuladoras y/o rehabilitadoras precisas.
- Elaborar un Registro real de los pacientes existentes, con diagnóstico etiológico 3definitivo, en cada Comunidad Autónoma, y en todo el País que permita conocer con exactitud los datos epidemiológicos del hipotiroidismo congénito.
- Evaluar periódicamente los resultados y contribuir a adoptar las medidas oportunas de optimización del Programa, para lo cual es imprescindible disponer de una casuística suficiente.

EL TIROIDES EN PEDIATRIA

Seguimiento del niño diagnosticado por Screening neonatal

*Dr. E. Mayayo Debesa, A. Ferrández Longas, J.I. Labarta Aizpun
Hospital Infantil "Miguel Servet". Zaragoza*

Resumen

El Programa de «screening» neonatal del hipotiroidismo congénito, que se puso en marcha en España a partir de 1978, tiene el objetivo de evitar el retraso mental de los niños afectos. El método «screening» determina primariamente el nivel de TSH en papel de filtro a los 3 días de vida. El seguimiento comprende: a) Confirmación diagnóstica: TSH elevada y T4 baja o normal en suero; cálculo del índice clínico de Letarte et al. que suele ser normal o estar algo elevado en las agencias; gammagrafía-ecografía tiroidea y tiroglobulina sérica que permiten el diagnóstico provisional; y, evaluación de la maduración ósea (superficie de la epifisis distal del fémur en mm₂) que está globalmente retrasada e indica la antigüedad prenatal del hipotiroidismo. b) Instauración del tratamiento urgente con dosis adecuadas de L-tiroxina (10-15 µgr/Kg/día). c) Reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad que permite el diagnóstico definitivo (Ectopias: 40,3%, agencias: 36,7%, dishormonogénesis: 11,8%, hipoplasia: 3,4%, e hipotiroidismo transitorio: 7,7%). d) Control evolutivo en aras a conseguir un equilibrio terapéutico mediante dosis de L-tiroxina, relativas al peso, decreciente con la edad e individualizadas en base a la clínica, monitorización analítica (T4 y/o T4 libre, TSH sérica), desarrollo psicomotor y crecimiento-desarrollo somático. e) Evaluación periódica de los resultados en aras a adoptar medidas de optimización, si procede. La edad de detección confirmación diagnóstica, y tratamiento continúan siendo prolongadas aunque han mejorado (Desde el año 1991, la edad media respectiva ha sido de 13,2; 16,9 y 17,8 en 567 niños). El crecimiento y desarrollo físico está siendo normal en relación a los controles y óptimo para sus familias. La evolución del cociente intelectual indica que los niños están alcanzando globalmente un CI normal (X: 101,3+13,8, n: 318), aunque un 8,2% tienen un CI <80, y muchos niños no están consiguiendo alcanzar su verdadero potencial intelectual completo, especialmente los niños con nivel de T4 total sérica ≤ 2 mcg/dl.

Los resultados obtenidos obligan a intensificar más las medidas de optimización del programa tanto postnatales como prenatales.

Palabras clave: Hipotiroidismo congénito. «Screening neonatal». TSH, T4 total, T4 libre, Maduración ósea Etiología, Cociente intelectual, Talla, Edad ósea, Pubertad.

Se ha demostrado experimental y clínicamente que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo cerebral del niño durante toda la etapa prenatal y durante los primeros años de la etapa postnatal. También se ha constatado que existe transferencia placentaria madre-feto de T4 durante la gestación que protege el desarrollo cerebral de la mayoría de los fetos hipotiroideos. Tras el nacimiento se produce un intensísimo desarrollo cerebral, sobre todo durante los primeros meses de vida, que se completa a los 3 años; Estudios experimentales en ratas han confirmado el papel regulador de las hormonas tiroideas en los procesos de sinaptogénesis, neurogénesis y gliogénesis (1) (2).

Numerosos estudios epidemiológicos y clínicos han señalado que si el diagnóstico y tratamiento se realiza más tarde del tercer mes de vida, el 80% de los niños tienen retraso mental irreversible (3). La ausencia de sintomatología clínica durante los primeros meses de vida imposibilita la identificación de los niños hipotiroideos; Por ello, se idearon métodos de screening sistemático en los RN que fueron operativos en Norteamérica y en Europa en el año 1974 (4) (5).

El programa de detección precoz del hipotiroidismo congénito por screening neonatal, que tiene el objetivo de evitar el retraso mental de los niños afectos, se ha desarrollado en las diversas Comunidades Autónomas de nuestro País entre los años 1978-1982. Hasta 1992, inclusive, se habían estudiado 4.325.431 RN y se habían detectado 1.366 casos (prevalencia 1/3.166 RN); Hasta ese mismo año se había estudiado en el mundo unos 50 millones de recién nacidos, y se había confirmado el diagnóstico en 1/3000-1/4000 de ellos (6). Estos datos señalan la magnitud del Programa y su gran repercusión.

El método screening que se utiliza en Norteamérica determina primariamente el nivel de T4; confirmándose los casos con la medida de TSH (7); Con dicho método no se detectan los casos con T4 normal y TSH elevada, que son relativamente comunes en Europa. En Europa, Japón, Australia y Cuba se determina primariamente la TSH; tiene el inconveniente de que detecta exclusivamente los hipotiroidismos primarios, pero no los hipotálamo-hipofisarios, ni los déficits de TBG, ni las elevaciones tardías de TSH (3).

En España se mide la concentración de TSH en sangre total, extraída del talón de los recién nacidos, el 3º día de vida, en los centros maternos, y depositada en cartulinas de papel de filtro («dry spot»). Recientemente se ha bajado el nivel de corte de TSH a 10, $\mu\text{U/ml}$; Con el corte anterior, de 20 $\mu\text{U/ml}$. se han observado 3 casos de 567 niños hipotiroideos (0,6%) falsos negativos. El nivel medio de TSH de esos 567 niños fue de $249,1 \pm 189,4 \mu\text{u/ml}$, a la edad media de $14,7 \pm 10,7$ días (8).

Los dos pilares básicos del Programa de screening del hipotiroidismo congénito lo constituyen las Unidades de Detección o Centros de Diagnóstico, a los que compete la detección y envío de los casos TSH positivos, y las Unidades de Seguimiento, que son las encargadas de, mediante la coordinación de un equipo multidisciplinario, llevar a cabo todos los aspectos relacionados con el seguimiento de los casos positivos; Ello se realiza de forma protocolizada. En la fig. 1 se resume el Algoritmo del protocolo elaborado por el Grupo de Trabajo de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P. (9).

El seguimiento de los niños empieza en el mismo momento en que se recibe un caso TSH positivo; Consta de los siguientes apartados: a) Confirmación diagnóstica b) Instauración del tratamiento c) Reevaluación diagnóstica d) Control evolutivo e) Evaluación periódica de los resultados.

a) Confirmación diagnóstica.

El estudio de confirmación diagnóstica consiste en la realización de una anamnesis familiar y personal; búsqueda de síntomas y signos clínicos; determinaciones analíticas; valoración de la maduración ósea; y, estudio morfológico del tiroides.

En la anamnesis familiar se recogen los antecedentes de enfermedades tiroideas y autoinmunes, consanguinidad, partos anteriores, y otras enfermedades. En la anamnesis personal, datos sobre el embarazo relativos a enfermedades intercurrentes, administración de fármacos conteniendo yodo, u otros fármacos, exposición al yodo, edad gestacional, posición y modo de parto, test de Apgar, complicaciones; y otros datos perinatales sobre alimentación, existencia de ictericia prolongada, bilirrubina, fototerapia y exanguinotransfusión. En nuestra experiencia es frecuente observar gestación prolongada; la edad media gestacional de nuestros primeros 30 pacientes fue de $40 \pm 1,5$ semanas y el 33% de las gestaciones fueron de 41 a 43 semanas (10).

La búsqueda de síntomas y signos clínicos se realiza mediante el cálculo del índice clínico de hipotiroidismo ideado por Letarte et al (11), que se basa en la comparación, mediante cálculo logarítmico, de la frecuencia de síntomas y signos clínicos de los niños hipotiroideos, y de los niños recién nacidos sanos, lo que da un índice numérico de impacto clínico. Los signos y síntomas clínicos y su puntuación es la siguiente: Problemas de alimentación, Estreñimiento, inactividad, hipotonía, hernia umbilical, macroglosia y piel moteada: 1 punto, respectivamente; piel seca y fontanela posterior $>5 \text{ mm}^2$: 1,5 puntos, respectivamente; Facies típica: 3 puntos. La puntuación máxima que se puede obtener es de 13, y se considera patológico, y por tanto sugestivo de hipotiroidismo a partir de 4. La puntuación obtenida en nuestros pacientes (Tabla I) prácticamente normal, indica la ausencia de sintomatología clínica en el período neonatal y la necesidad del «screening». Sólo las agenesias tienen una puntuación algo elevada (Tabla I).

Las determinaciones analíticas, constituyen la parte fundamental de la confirmación diagnóstica. La determinación de las concentraciones séricas de T4 y/o T4 libre y de TSH permiten establecer la existencia o no de hipotiroidismo. Otras determinaciones, que también se recomiendan como el nivel sérico de tiroglobulina, anticuerpos antitiroideos clásicos, yoduria y anticuerpos bloqueantes (TBII) proporcionan una orientación etiológica sobretodo para los hipotiroidismos transitorios.

La elevación de la TSH es el parámetro más fidedigno; La T4 total o libre, aunque suelen estar descendidas, pueden ser normales (Tabla I) (8) (12). En nuestra experiencia las agenesias tienen mayor severidad bioquímica (TSH más elevada, y T4 más descendida) que el resto de los grupos etiológicos (Tabla 1) (12).

Es imprescindible, para interpretar correctamente los resultados tanto en la confirmación diagnóstica, reevaluación y control evolutivo, tener en consideración que los valores normales de referencia varían con la edad. Asimismo, es conveniente disponer de los valores normales del propio laboratorio y de la población autóctona (13).

La evaluación de la maduración ósea se lleva a cabo mediante el cálculo de la superficie de la epifisis distal del fémur en mm². Es el indicador de la antigüedad prenatal del hipotiroidismo. Aunque globalmente está retrasada en los RN hipotiroideos, puede ser normal en relación a los controles (8) (12) (Tabla 1).

El estudio morfológico del tiroides se realiza con la ecografía y la gammagrafía tiroidea. La ecografía no es fiable como técnica única en el periodo neonatal; El estudio gammagráfico se lleva a cabo con Tc99: permite realizar el diagnóstico provisional etiológico de agenesia, ectopia, y tiroides «in situ». En nuestro país el diagnóstico más frecuente es la ectopia (40,7%) seguido de la agenesia (30,8%) y del tiroides «in situ» (28,4%) (8).

b) Instauración del tratamiento.

El tratamiento con L-tiroxina debe administrarse inmediatamente tras la detección de un caso positivo, el mismo día en que se toma la muestra de suero para la confirmación diagnóstica, antes de disponer de los resultados, sin permitir que la realización de algún examen complementario como la gammagrafía postpongan la terapéutica. obviamente si el caso posteriormente no se confirma se suspende el tratamiento al recibirse los resultados.

De la precocidad del diagnóstico y tratamiento dependerá en gran medida el cociente intelectual futuro del niño porque la protección de la T4 materna desaparece tras el nacimiento. Se ha comunicado la influencia de la edad de comienzo del tratamiento en la evolución del CI de los niños hipotiroideos, que empeora cuanto más se prolonga (14). Aunque se han realizado esfuerzos en nuestro País y se ha ido acortando progresivamente la edad de comienzo del tratamiento, que desde el año 1991 es de $17,8 \pm 8,9$ días, resulta todavía muy prolongada para muchos niños (8), siendo la edad de detección en 567 casos de $13,2 \pm 8,9$ días y la de confirmación $16,9 \pm 8,0$ días (8).

Otro aspecto muy importante de este apartado es el de administrar una dosis inicial adecuada. Se ha discutido cuál es dicha dosis, llegándose a la conclusión de que debe ser aquella que permita una rápida normalización de los niveles plasmáticos de T4. Se ha comprobado la repercusión de la dosis inicial administrada en el CD/CI futuro de los niños; Cuando se administraban dosis de 7,9 mcgr/Kg/día, el nivel de T4 se normalizaba a los 74 días; Cuando se aumentó a 8-10 mcgr/Kg/día se normalizaba en 31 días, lo que supuso una mejoría del CD/CI en 4-S puntos; Actualmente se recomienda, y así lo hacemos nosotros desde el año 1990, iniciar el tratamiento en el período neonatal a la dosis de 10-15 mcgr/Kg/día, lo que permite elevar la concentración sérica de T4, por encima de 10 µgr/dl. antes de las 2 semanas de tratamiento. Se ha señalado que con esta dosis inicial elevada, si se instaura muy precozmente, puede ser reversible el daño prenatal neurológico, de haberse producido (15).

El tratamiento debe administrarse 30 minutos antes de la toma de alimento. Desgraciadamente en España no se dispone de formulación en gotas y en comprimidos de 25 mcgr. que facilitarían la correcta dosificación; Sólo se dispone de comprimidos de 50 y 100 mcgr. Los comprimidos pueden triturarse y disolverse en agua o leche.

c) Reevaluación diagnóstica:

La existencia de hipotiroidismos transitorios puestos de manifiesto, sobretodo, desde la puesta en marcha del Programa de «screening» neonatal obliga a hacer una reevaluación diagnóstica que establezca el carácter permanente o no del hipotiroidismo y el diagnóstico etiológico definitivo. La reevaluación se lleva a cabo a los 3 años de edad, tras la suspensión del tratamiento durante 4 semanas, realizando a continuación el estudio tiroideo que incluye T4 y TSH séricas, ecografía y gammagrafía tiroideas. Se incluye en la reevaluación diagnóstica a todos los casos, excepto a las ectopías, si se hubieran detectado en la confirmación diagnóstica. La razón de incluir también a las agenesias es la existencia de casos en los que el paso transplacentario de anticuerpos bloqueantes TBII pueden impedir la captación del radioisótopo en el recién nacido y simular una falsa agenesia. No obstante, la constatación de niveles indetectables de tiroglobulina en la confirmación diagnóstica indica ya en ese momento la inexistencia de tejido tiroideo.

El diagnóstico definitivo que se establece tras la reevaluación es el de hipotiroidismo permanente (agenesia, ectopia, hipoplasia y dishormonogénesis) o de hipotiroidismo transitorio (normalización de T4 y TSH sérica, con tiroides «in situ» normal). En España, al igual que en otros países europeos la etiología más frecuente es la ectopia (40,3%), seguida de la agenesia (36,7%), dishormonogénesis (11,8%) e hipoplasia (3,4%); El hipotiroidismo transito-

rio representa un 7,7% y su causa más probable es la manipulación con yodo, especialmente por utilización de povidona yodada como agente antiséptico en la preparación de la región perineal en el parto y de la piel abdominal en las cesáreas (8).

Todo hipotiroidismo permanente con tiroides «in situ» es por definición una dishormonogénesis y el consejo genético es el mismo según patrón de herencia autosómica recesiva; No obstante, en la actualidad se está recomendando la realización del diagnóstico diferencial entre los diversos trastornos: insensibilidad a la TSH, defecto de captación transporte de yoduro, defecto de síntesis y secreción de tiroglobulina, defecto de organificación, y déficit de yodotirosina-deyodinas; La reevaluación diagnóstica puede ser un momento idóneo para realizar los estudios pertinentes (16). En la actualidad, los estudios de biología molecular están permitiendo conocer la causa exacta de estos trastornos: mutaciones en el gen del receptor de TSH (TSH-R) que está demostrando ser el causante de algunos casos de disgenesia tiroidea (hipoplasia); alteraciones del gen NIS (Na^+ -I-Symporter), proteína de membrana que ha sido recientemente identificada responsable de la concentración de yoduro; mutaciones en el gen de la tiroglobulina (Tg) localizado en el cromosoma 8q24; trastornos del gen de la tiroperoxidasa (TPO) responsable de la oxidación, del yodo, yodación de la Tg y acoplamiento, localizado en el Cromosoma 2; y alteraciones en los factores de transcripción de los genes TSH-R, Tg y TPO: TTF1, TTF2 y Pax 8.

d) Control evolutivo.

Con las premisas de iniciar el tratamiento muy precozmente, y de administrar una dosis inicial adecuada, del control evolutivo riguroso depende el desarrollo psicointelectual y físico de los niños hipotiroideos. El objetivo del control evolutivo es el de conseguir un exquisito equilibrio terapéutico basado en el control clínico, la monitorización analítica o control bioquímico, el control del desarrollo psicomotor, y la detección de otras anomalías.

La dosis de mantenimiento con L-tiroxina son decrecientes, en relación al peso con la edad pero individualizadas según los parámetros aludidos. Las dosis administradas a nuestros primeros 42 pacientes se representa en la Fig. 2.

En el control clínico se buscan signos y síntomas que sugieran hipo o sobredosificación. Habitualmente suelen ser muy sutiles. El control clínico incluye somatometría en cada visita y valoración de la edad ósea de forma anual. La velocidad de crecimiento ha de ser normal y las dosis administradas han de proporcionar una progresión adecuada de la edad ósea evitando, sobretodo, aceleraciones inadecuadas que puedan repercutir negativamente en la talla final.

El control bioquímico consiste en la monitorización de los niveles séricos de T4 y/o T4 libre, y de TSH por métodos ultrasensibles. La edad condiciona la «filosofía» de la terapéutica; Durante la lactancia e infancia, sobretodo durante el primer año de vida, cuando el desarrollo cerebral es muy intenso, es conveniente administrar la dosis de L-tiroxina necesaria para mantener el nivel de T4 en el limite superior de la normalidad, y la TSH en rango normal. Se ha comunicado que los niños con niveles de T4 total por debajo de 10 $\mu\text{gr}/\text{dl}$. y niveles de TSH por encima de 10 uU/ml. durante el primer año de vida tienen un CD/CI mas bajo que los pacientes que tienen concentraciones normales (6). En edades superiores, en especial en la edad escolar es conveniente administrar dosis relativamente más reducidas, siempre manteniendo los niveles de T4 y TSH normales, puesto que se ha constatado influencia negativa de los niveles altos y mantenidos de T4 en las capacidades de atención memoria y aritmética (17). No obstante, durante el primer año de vida existen casos de niños que presentan concentraciones séricas de TSH entre 10-20 $\mu\text{U}/\text{ml}$. a pesar de tener niveles de T4 en la mitad superior de la normalidad por alteraciones en el umbral de retroalimentación hipofisotiroidea (6); en tales casos si se intentara disminuir mas el nivel de TSH se produciría una sobredosificación indeseable.

El primer control clínico y analítico se realiza a las 2 semanas de iniciado el tratamiento y el segundo a las 4 semanas. Posteriormente los controles se llevan a cabo cada 1-2 meses durante el primer semestre, cada 2-3 meses durante el segundo semestre, cada 3 meses hasta los 3 años de edad, y cada 4 meses con posterioridad; o con más frecuencia si se duda del cumplimiento o se modifica la dosis (a las 4 semanas tras el cambio).

Control del desarrollo psicomotor.

El cociente de desarrollo (CD)/cociente intelectual (CI) se evalúa de forma anual o al menos a los 1,2,4,6,8 años y al final de la escolaridad. Los tests recomendados son el test de Brunnet-Lezine hasta los 2 años de edad que valora las áreas parciales de control postural, coordinación oculomotriz, lenguaje y sociabilidad; el test de McCarthy de los 3-6 años que evalúa las áreas verbal, perceptivomanipulativa, numérica, general cognoscitiva, memoria y motricidad; y el test de WISC a partir de los 7 años que consta del CI verbal, manipulativo y total.

Con objeto de estudiar otros factores extratiroideos que pueden influir en el CD/CI de los niños hipotiroideos es conveniente evaluar el CI de los padres, y los factores socioeconómicos, socioemocionales, y de riesgo perinatal y la patología asociada.

Búsqueda de anomalías asociadas: Durante los 2 primeros años de edad es conveniente programar un examen oftalmológico que incluye el test de estrabismo, que se produce en algunos niños hipotiroideos como consecuencia de su inmadurez neurológica. Las anomalías congénitas cardiovasculares: estenosis pulmonar, comunicación interauricular y comunicación interventricular son más frecuentes en los niños hipotiroideos (10%) que en la población general.

e) Evaluación periódica de los resultados: Evaluación de los pacientes detectados.

El seguimiento de los niños debe incluir este apartado con objeto de conocer el grado de consecución del objetivo principal del programa de screening, y en aras a adoptar, analizando la influencia de los factores implicados, las medidas de optimización pertinentes.

Desarrollo intelectual: Los datos aportados por diferentes programas señalan que los niños tienen inteligencia normal, y que se está consiguiendo el objetivo de evitar el retraso mental; Sin embargo, el CI total, aunque normal, suele ser inferior al de los controles en su confrontación estadística (16), y se ha comunicado retraso en algunas áreas parciales como lenguaje y habilidades perceptivas (17) (18). El Grupo Colaborativo de Nueva Inglaterra (19) publicó resultados excelentes en el rendimiento escolar, pero otros grupos han detectado alteraciones en el razonamiento matemático en la enseñanza primaria y secundaria, y un mayor porcentaje de repetidores de curso que en la población general (20). En general los resultados obtenidos sugieren que los niños detectados por screening neonatal, aunque tienen inteligencia normal, no están alcanzando, quizás, su verdadero potencial intelectual.

Se está estudiando en diferentes programas la posible influencia en el CD/CI de los factores que pueden estar involucrados. El factor tiroideo más influyente suele ser el nivel bajo de T4 al diagnóstico; La maduración ósea, la etiología, la edad de comienzo del tratamiento, el índice clínico, el nivel de TSH y el índice socioeconómico han mostrado influencia variable y parcial en los diversos programas (16) .

Tras la primera evaluación realizada sobre los 10 primeros años del programa en el Hospital «Miguel Servet», en 26 pacientes y en un estudio multicéntrico sobre 124 pacientes realizado por el Grupo de trabajo de tiroideos de la SEEP (21) que dieron lugar a la adopción de diversas medidas de optimización, se han realizado otros 2 estudios que engloban la experiencia de 17 años: El primero corresponde a una reciente encuesta realizada por el Real Patronato de prevención y atención a personas con minusvalía (8), que ha recogido datos transversales de 318 pacientes, de edad media $7,0 \pm 4$ años (rango 6 meses - 18 años). El CI medio de dichos niños es de $101,3 \pm 13,8$, pero un 8,2% de ellos no han alcanzado un CI superior a 80. El segundo estudio corresponde al Hospital Miguel Servet (22) e incluye a 36 pacientes que han sido seguidos longitudinalmente; La edad media de comienzo del tratamiento fue de $14,2 \pm 5,9$ días; La etiología corresponde a 21 casos de agenesia, 14 de ectopia y 1 de dishormonogénesis; El CD/CI total expresado en desviaciones estandar con respecto a los controles (SDS) (Fig 3a) evoluciona en rango normal, entre -0,5 y 0,4 SDS hasta los 2 años; entre -0,3 y 0,4 SDS de los 3 a los 6 años; y entre -0,04 y -1,1 SDS desde los 7 a los 17 años. La confrontación estadística pacientes vs controles señaló menor CI (puntuación total) en los pacientes desde los 6 a los 14 años de edad (Fig. 3b); El factor tiroideo más influyente resultó ser el nivel de T4 total al diagnóstico inferior a 2 ug/dl; Mientras los niños con nivel superior a 2 evolucionan por la línea de 0 SDS, los de nivel inferior lo hacen en torno a -1 SDS, y tienen una puntuación inferior a los 2, 4, 6, 9, 10 y 11 años ($p < 0,05 - 0,001$) afectando sobretodo las áreas parciales verbal y manipulativa; El estudio de correlaciones confirmó la influencia de éste parámetro al ser significativa a los 3, 4, 6, 10 y 11 años ($r: 0,47$ a $0,74$). El factor extratiroideo o genéticoambiental más influyente fue el CI materno que se correlaciona con el CI de los niños durante casi todos los años de observación ($r: 0,41$ a $0,78$); el resto de parámetros estudiados (maduración ósea, índice clínico, etiología, nivel de TSH, edad de comienzo del tratamiento, dosis inicial de LT4 y factor socioeconómico) tuvieron influencia parcial o nula.

Recientemente se ha publicado que, administrando dosis iniciales altas de LT4 (dosis media $11,6 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$), precozmente, el CI de los niños con hipotiroidismo severo es similar al CI de los niños con hipotiroidismo moderado (23).

Crecimiento y desarrollo somático. El efecto que las hormonas tiroideas ejercen sobre el crecimiento y desarrollo físico hace que estos parámetros deban ser incluidos en el control evolutivo del hipotiroidismo con objeto de evaluar si las dosis administradas de L tiroxina son adecuadas bajo este prisma. Los estudios longitudinales parciales

realizados señalaban que el crecimiento se realizaba con normalidad (24). Recientemente se ha realizado una segunda evaluación del programa del Hospital «Miguel Servet» (25): La talla media de los 42 casos incluidos evoluciona longitudinalmente con normalidad, prácticamente superpuesta a la línea 0 SDS con respecto a los controles (Fig. 4), y es muy superior a la talla diana genética durante los 17 años de observación. La edad ósea que al año de edad está relativamente retrasada (-0,7 SDS) experimenta una lenta y adecuada recuperación (Fig. 5). Los datos sobre pubertad señalan que el comienzo de la telarquia está adelantada en las niñas hipotiroideas con respecto a las niñas control (10,0±0,6 años vs 10,7±1,0 años, respectivamente), pero la edad de la menarquia es similar (12,2±0,7 años vs 12,4±0,8 años, respectivamente).

En la actualidad, los resultados obtenidos en el Programa (8) (9) (21) nos permiten extraer las conclusiones siguientes: 1) El Programa de «screening» neonatal del hipotiroidismo congénito ha evitado y está evitando, globalmente, el retraso mental de los niños detectados 2) El Programa garantiza en los niños que su crecimiento y desarrollo somático sea normal 3) La cobertura actual del Programa es de, prácticamente el 100% 4) Existe uniformidad de criterios diagnósticos, terapéuticos y de control evolutivo entre los pediatras endocrinólogos implicados.

No obstante, algunos problemas no están resueltos en su totalidad: 1) Muchos niños no están alcanzando su verdadero potencial intelectual completo y algunos niños tienen un CI \leq 80 2) Siguen siendo prolongadas las edades medias de detección, confirmación diagnóstica y comienzo del tratamiento 3) Persisten casos de hipotiroidismos e hipertiropinemias transitorios tanto por déficit de yodo como por exceso de yodo (povidona yodada) 4) No existe la diversificación adecuada de las formas de presentación de L-tiroxina 5) Actualmente se está debatiendo si es pertinente o no el tratamiento con L-tiroxina en RN prematuros con hipotiroxinemia, a qué edad gestacional y con qué dosis 6) No está instaurada de forma sistemática la monitorización de las hormonas tiroideas en la mujer embarazada así como su yoduria.

En consecuencia: Es necesario intensificar las medidas de optimización del Programa de «screening» del hipotiroidismo congénito. Se estima conveniente para ello, integrar adecuadamente a las Unidades de Seguimiento del hipotiroidismo en la estructura del Programa, definiéndolas como Unidades de Referencia en el seno de las Unidades de Endocrinología Pediátrica de los hospitales terciarios de cada CC.AA., cumpliendo los requisitos adecuados de infraestructura. Las medidas a adoptar se pueden dividir en postnatales y prenatales. Las medidas de optimización postnatales incluyen: 1) Envío diario y urgente de las muestras en papel de filtro desde los centros maternos a las Unidades de detección de referencia mediante un adecuado sistema de transporte; Ello permitiría empezar el tratamiento durante la primera semana de vida 2) Erradicación del déficit de yodo y del exceso de yodo (povidona yodada) 3) Diversificación de las formas de presentación de L-tiroxina principalmente en gotas y comprimidos de 25 mcgr 4) Mejora de las condiciones ambientales y educacionales de la madre 5) Método screening TSH + T4 en papel de filtro si el incremento del costo fuera asumible 6) obtención de las muestras en sangre de cordón si los resultados obtenidos con las medidas antedichas no fueran satisfactorias.

Entre las medidas de optimización prenatales se consideran necesarias: 1) Erradicar el déficit de yodo mediante el consumo de sal yodada ya antes de la concepción y controlar la ingesta de yodo en la mujer embarazada (200-300 μ g/día) 2) Evitar contrastes yodados y fármacos conteniendo yodo durante la gestación 3) Identificar las disfunciones tiroideas antes de la gestación y durante el 1º trimestre y monitorizar la función tiroidea materna durante toda la gestación, manteniendo, si se detecta hipotiroidismo materno, una concentración máxima normal de T4 materna durante el embarazo. En la actualidad no existe un método screening sistemático prenatal. Se han diagnosticado por cordocentesis y tratado intrauterinamente casos puntuales de hipotiroidismos debidos a dishormonogénesis sospechados por bocios grandes mediante ecografía.

Agradecimiento a Isabel Zuriaga por su labor secretarial.

BIBLIOGRAFIA

1. Morreale de Escobar G, Escobar del Rey F. «Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: Comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal». En: Tratado de Endocrinología Pediátrica, 2a Edición. (Ed: M. Pombo Arias) 1997: 125-152.
2. Porterfield SP, Hendrich CH E. «The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development. Current perspectives». *Endocr Rev* 1993; 14-1: 94-106.
3. Bucher H, Illig R. «Intellectual school and occupational performance in patients with idiopathic hypotalamo pituitary hypothyroidism and primary hypothyroidism». *Helv Paediatr. Acta* 1980; 35: 489-500.
4. Klein AM, Agustin AV, Foley TP Jr. «Succesful Laboratory Screening for congenital hypothyroidism». *Lancet* 1974; 2: 77-79.
5. Rochiccioli P, Dutau G, Bayard F, Auger D. «Neonatal detection of hypothyroidism by radioimmunoassay of tyroxine in the evaluation of dried blood». *Paediatr Res* 1975; 9: 685.
6. Delange F. «Neonatal screening for Congenital Hypothyroidism: Results and Perspectives». *Horm Res* 1997; 48: 51-61.
7. American Academy of Pediatrics. American Thyroid Association. «New born screening for congenital hypothyroidism: Recommended guidelines». *Pediatrics* 1987; 80 (5): 745-749.
8. Mayayo E y Grupo Colaborativo. Encuesta 1996 del Real Patronato de prevención y atención a personas con minusvalía sobre hipotiroidismo congénito: Datos de 567 pacientes detectados por screening neonatal. XX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P. Barcelona 30 Abril - 1 y 2 de Mayo de 1998.
9. Grupo de Trabajo del tiroides. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría (Coordinador E. Mayayo).
«Recomendaciones para optimizar los resultados de los programas de screening neonatal del hipotiroidismo congénito (HC)». *An Esp Pediatr* 1995; 43: 53-58.
10. Mayayo E. «Aspectos clínicos diagnósticos, terapéuticos y evolutivos del hipotiroidismo primario». Tesis doctoral. Zaragoza. Junio 1990.
11. Letarte J, Dussault JH, Guyda H, Fouron JC. «Clinical and Laboratory investigation of early detected hypothyroid infants». En: *Pediatric Endocrinology*, Coll R et al. (eds) Raven Press, New York 1981: 433-461.
12. Mayayo E, Labarta JI, Ferrández Longás A. «Hipotiroidismos infantiles». En: Cuadernos de Endocrinología Pediátrica (ed. Serono). n° 13: 1-25.
13. Guallar AM, Mayayo E, Cortés A, Labarta JI, Ferrández Longás A. «Concentración sérica basal de T3 total, T4 total, T4 libre, TSH y tiroglobulina en la población sana de 0-14 años de edad residente en el área urbana de Zaragoza, según edad, sexo y estadio puberal. XX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Barcelona 30 Abril-1, 2 de Mayo 1998.
14. Illig R, Largo RR, Qing Q, Torresani T, Rochiccioli P, Ferrández A. «Cociente de desarrollo (CD) / Cociente intelectual (CI) en niños con hipotiroidismo congénito». *An Esp Pediatr* 1988; 285: 389-394.
15. Fisher D. «Management of Congenital hypothyroidism». *J Clin Metab.* 1991; 72,3: 523-529.
16. Mayayo E. «Hipotiroidismo». En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. (Eds. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F) 1995: 479-499.
17. Rovet JF, Ehrlich RM, Donher F. «Long-term neurodevelopment correlates of treatment adequacy in screening hypothyroid children». *Paediatr Res* 1993; 33 (S 5): 91.
18. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DC. «Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyroidism. Etiological and treatment factors affecting outcome». *JPediatrPhycol* 1992; 17: 187-213.

19. New England Congenital Hypothyroidism Collaborative. «Elementary school performance of children with congenital hypothyroidism». J Pediatr 1990; 116: 27-32.

20. Rochiccioli P, Roge B, Alexandre F, Tauber MT. «School achievement in children with hypothyroidism detected at birth and search for predictive factors». Horm Res 1992; 38: 236240.

21. Mayayo E, Oyarzabal M, Puga B, Labarta JI, Ferrández A y Grupo de trabajo de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica de la A.E.P. «Evaluación del cociente de desarrollo (CD) / Cociente intelectual (CI) y de los factores implicados en niños con hipotiroidismo congénito (HC) detectados por screening neonatal». An Esp Pediatr 1995; 43: 128-134.

22. Mayayo E, Puga B, Valle A, Labena C, Labarta JI, Ferrández A. «17 años de screening neonatal del hipotiroidismo congénito (HC). Evolución longitudinal del CD/CI. Análisis de los factores implicados». An Esp Pediatr 1996; S 79: 51.

23. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CH L, Dussault JH, Van Vuet G. «Outcome of severe congenital Hypothyroidism: closing the Developmental Gap with Early High Dose Levothyroxine treatment». J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 222-227.

24. Mayayo E, Antón R, Labarta JI, Alvarez I, Ferrández A. «Crecimiento y desarrollo en el hipotiroidismo primario». Endocrinología 1994; 41 (S 1): 40-46.

25. Valle A, Mayayo E, Labarta JI, Marco M, Sánchez MT, Ferrández Longás A. «Crecimiento y desarrollo somático en el hipotiroidismo congénito (HC) detectado por screening neonatal. Estudio longitudinal». An Esp Pediatr 1997 (S 93): 49.

Fig. 1

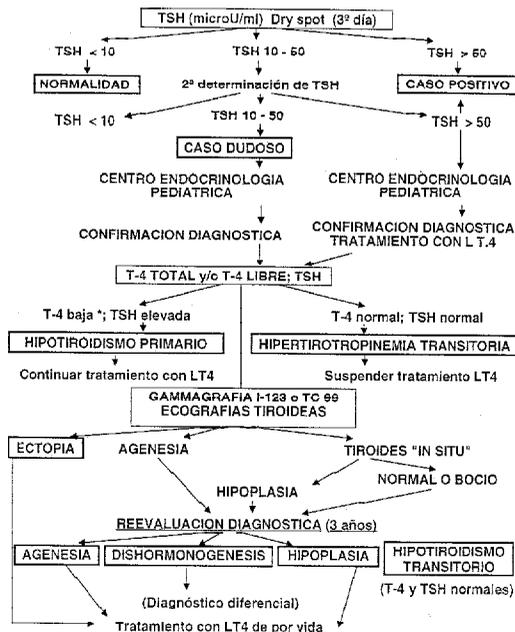


Figura 2

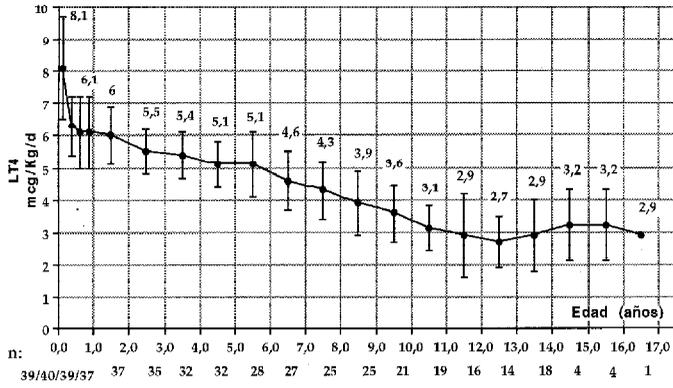


Figura 3 a

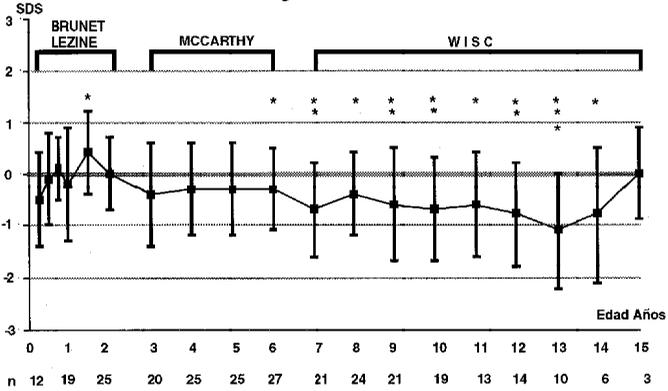


Figura 3b

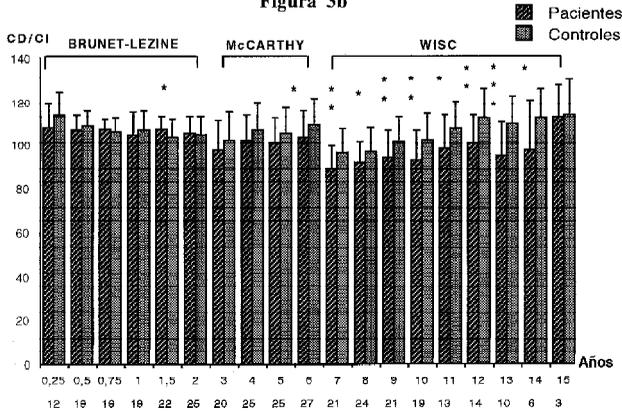


Figura 4

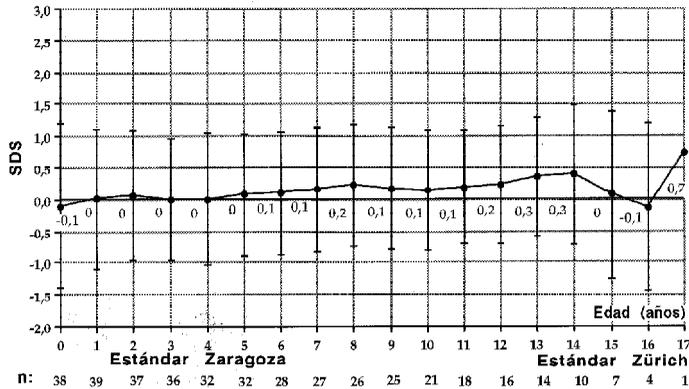
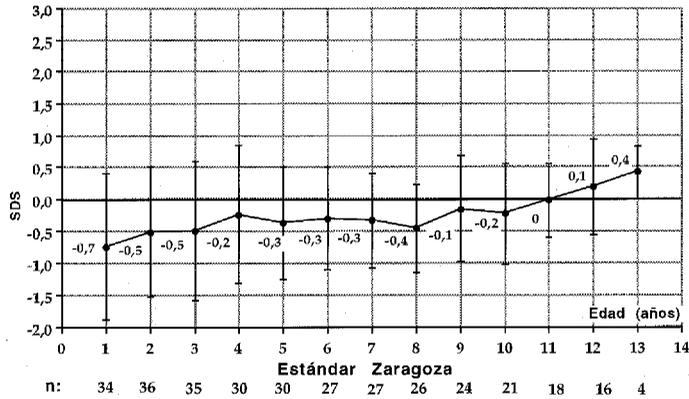


Figura 5



DATOS CLINICOS, ANALITICOS Y DE MADURACION OSEA EN LA CONFIRMACION DIAGNOSTICA DEL HIPOTIROIDISMO CONGENITO DETECTADO POR "SCREENING" NEONATAL

PARAMETRO	HOSPITAL "MIGUEL SERVET"					E.MULTICENTRICO (Ref.8)
	G.TOTAL	AGENESIA	ECTOPIA	DISHORMONOGENESIS	TRANSITORIO	G. TOTAL
EDAD (días)	X	16,5				20,6
	DE	15,1				16,4
	n	43				567
INDICE CLINICO	X	4,6	6,0	3,5	5,0	4,3
	DE	2,5	2,3	2,3	0,0	1,7
	n	43	19	15	1	6
TSH (µU/ml)	X	210,4	289,0	128,9	56,0	107,6
	DE	119,4	234,5	125,4	0,0	67,0
	n	43	19	15	1	6
T4 TOTAL (µg/dl)	X	3,4	2,0	5,0	1,2	3,7
	DE	2,5	1,4	2,0	0,0	1,7
	n	43	19	14	1	6
T4 LIBRE (pg/ml) (A)	X	3,6 (A)	0,5	6,0	2,4	2,4
	DE	4,9	0,7	6,5	0,0	2,2
	n	19	6	8	1	3
T3 TOTAL (ng/dl)	X	116,9	92,2	119,0	51,0	189,0
	DE	62,5	54,3	44,3	0,0	79
	n	42	19	14	1	6
EPIFISIS DISTAL FEMUR (mm2)	X	13,9	7,9	18,8	0,0	27,6
	DE	13,9	10,3	16,3	0,0	4,1
	n	40	19	15	1	6

* Controles: 26,0±7,3 mm² (n:15)

Tabla I

EL TIROIDES EN PEDIATRIA

Actitud ante un nódulo tiroideo

M.Francisco Rivas Crespo.

Hospital Central Universitario de Asturias. Universidad de Oviedo.

RESUMEN.

Los nódulos tiroideos son raros en los niños. Su incidencia es en gran modo dependiente de dosis relativamente bajas de radiación ionizante (a la que el niño es sensible en relación directa a su juventud) que también condiciona una mayor proporción de formas malignas que en el adulto. Entre éstas, la mayoría son carcinomas papilares y foliculares; pero también se encuentran las formas familiares, dominantes, de carcinoma medular. La necesidad de administrar radioterapia cervical a niños con enfermedades oncológicas obliga a mantener la vigilancia sobre estos pacientes a muy largo plazo, pues las complicaciones malignas nodulares son tardías y pueden alcanzar hasta 40 años.

El antecedente de radiación, con algunos signos clínicos, como el crecimiento rápido de un nódulo no funcionante, que aparece fijo a otras estructuras, orientan a la etiología maligna. Sin embargo, no hay signos clínicos definitivos; como tampoco lo es ninguna de las exploraciones complementarias (a la espera de que se disponga de marcadores de genética molecular, como ocurre en el carcinoma medular). La citología aspirativa con aguja fina parece la más segura y adecuada para conducir la mecánica diagnóstica. No obstante, en los niños tiene más falsos negativos que en adultos, a lo que debemos añadir que algunos tumores pueden iniciarse por adenomegalias cervicales (tampoco específicas de malignidad) sin anomalía tiroidea aparente. La información complementaria que ofrece la ecografía y, en su caso, la escintigrafía, deberán administrarse adecuadamente para tratar al paciente de una forma suficientemente segura, sin exploraciones o actuaciones innecesarias.

Palabras clave: Thyroid nodule, Thyroid carcinoma, Fine needle aspiration biopsy, Thyromegaly, Childhood.

Un nódulo tiroideo (NT) es una masa firme, palpable y localizable en el tiroides, diferenciada de una glándula que frecuentemente es de aspecto normal. Puede tener muy diversos orígenes, estructura y pronóstico, desde una malformación hasta un carcinoma. Por tanto, el NT no es una entidad nosológica, sino un concepto semiológico, inicialmente clínico. En el transcurso de los años, no obstante, se ha aplicado este concepto a los hallazgos quirúrgicos, necrópsicos y ecográficos, por lo que al aceptarse los diversos puntos de vista en su estudio, se ofrecen resultados muy dispares en su valoración epidemiológica.

Un abordaje pragmático del NT debe considerar adecuadamente los factores etiológicos y las características clínicas, a fin de establecer estrategias tanto preventivas como diagnósticas. Esto, junto con el necesario conocimiento de las características de las exploraciones complementarias disponibles permitirá establecer la estrategia diagnóstica adecuada. Ésta debe conseguir, superada la fase preventiva, un diagnóstico eficaz y precoz, sin abuso de exploraciones innecesarias.

APROXIMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA: Los NT son muy frecuentes en la población adulta (3-5%) (1), especialmente en el sexo femenino, y su prevalencia, que aumenta con la edad, depende de la perspectiva que lo estudie: se detecta en el 30 % de las autopsias o ecografías hechas a personas de 40 años, cuando son palpables en menos del 5%(2). La mayoría son lesiones benignas, aunque se detectan frecuentes microcarcinomas, que evolucionan de forma silente y con poca trascendencia clínica. Se diagnostica cáncer tiroideo en el 0.004% de la población (1,3).

Los NT son raros en niños, en los que se ve menos del 1.5% de todos los nódulos (1), la mayoría después de los 10 años. No obstante, algunos refieren prevalencias de hasta el 1.8% (4, 5), que son exageradas para España actualmente: en Asturias, durante esta década, no alcanza el 0.5%, entre los pacientes de endocrinología pediátrica, disponiendo de ecografistas expertos y scan isotópico. Asumiendo la dificultad objetiva de detectar un NT silente y de pequeño tamaño en el niño, las elevadas cifras referidas proceden de poblaciones probablemente afectas de desviaciones en la ingesta de yodo o expresamente afectas por factores tan decisivos, como la radiación o la antigüedad de estudios, referidos a niños nacidos en los años 50-60, cuando se administraba generosamente radiación ionizante.

Las formas uninodulares aparecen en relación 2/1 con las multinodulares(4,5). Como la exploración física, aun cuidadosa, no siempre determina si un nódulo es solitario o pertenece a un tiroides multinodular, este aspecto es subsidiario de exploración complementaria.

La preponderancia de los NT en el género femenino, independientemente del diagnóstico final, es aun mayor que en adultos, superando la relación 3/1 (6) o incluso 6/1 (7).

ETIOPATOGENIA: Tanto la incidencia, como la naturaleza de los NT se ve muy influenciada por eventuales factores externos que actúan sobre factores genéticos determinantes.

La radiación ionizante es una grave agresión para el tiroides. Ya en los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki se apreció un riesgo de cáncer 5 veces mayor en menores de 5 años que en chicos mayores y 8 veces superior que en adultos. El riesgo es elevado y proporcional a la dosis: tan solo 200 cGy sobre el tiroides tienen potencialidad cancerígena, creciendo el riesgo hasta los 2000 cGy. Con dosis elevadas, como 5000 cGy, no hay riesgo tumoral: se destruye la glándula (8,9). Por ello, cuando en las décadas 50 a 70, se administraban “pequeñas dosis” de radiación para tratar la hiperplasia tímica, adenoidea o amigdalal, creció intensamente la incidencia de nódulos, la mitad de los cuales, eran CARCINOMA. Este factor se reproduce actualmente cuando se irradian algunos angiomas cavernosos de laringe y en la radioterapia oncológica de cabeza, cuello o tórax. Casi todos sufren una elevación de su TSH en el curso del primer año post-radiación. En 10 años, el 30% tienen nódulo o nódulos tiroideos benignos, cuya tercera parte (37%) serán carcinoma papilar o mixto a partir de los 15-25 años de la radiación (1,10). Contando con el efecto carcinogénico a largo plazo (hasta 40 años) la perspectiva temporal permite ver que la frecuencia del cáncer en la actualidad es mucho menor, aproximándose al 15-18%, en favor de los adenomas y otras causas (3,7).

De acuerdo con Norton (9), actualmente, el mayor riesgo de cáncer en relación a radiación lo configuran los siguientes hechos: a) la recibe un niño pequeño. b) la dosis se situó entre 300 y 1200 cGy. c) se elevó la TSH subsecuentemente (meses después) y d) ha transcurrido un intervalo largo de tiempo.

La apreciación de un nódulo incidentalmente, en un niño sin antecedente alguno de radiación supone un riesgo de malignidad del 2% (1).

El Factor Común Tirotropina: La tirotropina (TSH) es estimulante secretorio de tiroxina y el factor principal de crecimiento celular de los folículos tiroideos. La estimulación tiroidea por una actividad TSH prolongada y suprafisiológica induce hiperplasia focal tiroidea, seguida o no de hemorragia y necrosis y el desarrollo de nuevos focos hiperplásicos. Este efecto es el que se acaba de invocar en los pacientes radiados y es común a otras patologías tiroideas, como la tiroiditis linfocitaria, el bocio dishormonogénico o el carencial, en todos los cuales pueden desarrollarse nódulos. La clave radica en la posibilidad de transformación de una hiperplasia TSH-dependiente en maligna. La mayoría de los carcinomas son TSH-dependientes. En este punto participan diversos oncogenes, como determinantes.

Factores Genéticos: La mutación de diversos oncogenes puede ser la causa o estar involucrada, tanto en la génesis nodular como en su transformación maligna. El oncogén **gsp** codifica la subunidad alfa de la proteína Gs que transmite la señal del receptor de TSH a la adenilato-ciclase. Una mutación en el mismo puede ser responsable de la activación constitutiva de dicho enzima. Es decir, éste se mantendrá activo, aun sin señal del receptor: incluso con TSH suprimida induce la proliferación celular folicular (10). La mutación con activación constitutiva del dominio intracelular del receptor de TSH (**TSHR**) tiene efecto semejante (11). Se halla en el 48% de los NT y es el mecanismo molecular más frecuente, de entre los conocidos en su etiopatogenia (12). La malignización nodular se relaciona con la mutación de otros oncogenes, como la familia **ras** (H-ras, K-ras y N-ras) detectada en el 50% de los carcinoma foliculares secundarios a radiación, con una consecuencia semejante sobre la proteína Gs a la referida para el oncogén **gsp**. Otros oncogenes involucrados en la carcinogénesis son el **TRK**, **ret** y **ptl**. Estos y otros marcadores pueden ser de innegable utilidad en la identificación inmunohistoquímica de cáncer.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA: Se esquematiza en la Tabla I, con el criterio mayor de separar causas benignas de malignas y no difiere, esencialmente, entre las distintas fuentes (4,6,7,13). La prevalencia actual de cada una de las causas, no puede ser precisada a partir de series basadas en pacientes nacidos antes de los 70, y en las que no se ha descartado la deficiencia de yodo, la radiación o acción bociógena. La mayoría de las disponibles están

afectas por estas circunstancias y su información tiene otro interés. Las proporciones indicadas en la tabla, corresponden a datos recientes de niños mediante biopsia por aspiración con aguja fina (3).

VALORACIÓN CLÍNICA: El primer objetivo es diferenciar si es una situación benigna o maligna para establecer las medidas de manejo oportunas. En cualquier caso debe plantearse sobre la mayor frecuencia de casos malignos en niños que en adultos, entendiéndose que todo nódulo es un proceso hiperplásico, que puede malignizarse.

El hallazgo fortuito del nódulo (solo se perciben los mayores de 1cm de diámetro) requerirá precisar en la historia algunos datos que pueden perfilar su pronóstico. Constará si hubo o no irradiación cervical o en áreas vecinas, la procedencia geográfica del paciente (si es un área endémica), la eventual ingesta de alimentos o sustancias bociógenas y los posibles signos de hipo o hipertiroidismo, incluyendo los datos somatométricos previos para conocer la velocidad de crecimiento. La asociación de NT con sordera congénita orienta a síndrome de Pendred. Familiares con carcinoma medular o feocromocitoma orientan a neoplasia endocrina múltiple: MEN 2A y 2B, de herencia dominante (1,4).

La exploración general buscará signos de hiper o hipofunción tiroidea y la posibilidad de nódulos blanquecinos (neuromas) en la lengua, comisuras labiales y conjuntiva palpebral en un paciente de fenotipo marfanoide y labios prominentes (MEN 2B). Seguiremos con una exploración minuciosa del cuello, glándula tiroidea, ganglios linfáticos (laterocervicales, supra y retrosternales) y glándulas salivares. La inspección del nódulo dará la localización, movilidad y tamaño; pero esto último puede ser engañoso si el cuello es muy delgado o grueso. Se hará una palpación de toda la glándula para conocer su tamaño y características (si está inflamada). La palpación del nódulo, haciendo pinza con una mano, pidiendo al paciente que degluta, podrá comprobar el tamaño del nódulo y si es solidario al tiroides en el movimiento deglutorio. Si con la otra mano se moviliza lateralmente la tráquea, podemos conocer si está adherido a la misma o no (1,4,13).

Los nódulos lisos, bien definidos, firmes o blandos son casi siempre benignos (quistes coloides o adenomas foliculares); pero el 10% son malignos. Un NT doloroso indica inflamación o hemorragia. Si se palpa una glándula inflamada, seguramente es una tiroiditis. Probablemente es maligno un nódulo que asienta en una glándula normal, sin alteraciones funcionales, es duro, irregular, pétreo (más de la mitad lo son), si ha crecido rápidamente, está fijo a otras estructuras (no se mueve al deglutir) o produce tos, disfonía o ronquera (se hará laringoscopia) o disfagia (requiere también endoscopia)(1). La presencia de adenopatías regionales es muy importante: las tiene el 67-85% de los niños con cáncer e incluso pueden detectarse antes de que el nódulo sea palpable (14). La Tabla II es una aproximación diagnóstica clínica.

DIAGNÓSTICO: La impresión clínica puede perfilar un diagnóstico; pero no es definitiva. Es obligado el recurso a exploraciones complementarias que configuren una información completa de la situación, desde sus diversas perspectivas. Ninguna de ellas es suficiente en sí, requiriendo un recurso experto de las mismas, según se ordenará posteriormente.

La Ecografía tiroidea es inocua y muy útil pues detecta nódulos menores de 1cm, desapercibidos clínicamente (14), por lo que es el medio oportuno para el seguimiento precoz de pacientes con riesgo (radiados). También puede medir exactamente el tamaño del nódulo (de gran importancia evolutiva) y descubre si es una lesión única o hay más y, en este caso, si es la predominante. Nos puede informar también de la constitución física de la lesión (diferencia NT quísticos, sólidos y mixtos), la posible infiltración de tráquea, ganglios o carótida y, finalmente, puede ser la guía para la práctica de punciones diagnósticas. Toda esta valiosa información tiene dos condicionantes mayores: depende de la experiencia y habilidad del explorador y no permite diagnóstico específico. En efecto, la mayoría de los quistes son benignos; pero en torno al 10% son carcinoma. Los NT mixtos o sólidos son en su mayoría benignos; sin embargo ésta es la presentación mayoritaria de los cánceres. Por tanto, la ecografía aumenta la información disponible; pero no supone criterio diagnóstico alguno (1,5,8,14).

Otros estudios de imagen: Las calcificaciones tiroideas o linfáticas detectadas en la radiografía lateral de cuello son indicativas de carcinoma. La radiología simple solo detecta el 60% de las metástasis pulmonares o mediastínicas, que tiene el 14% de los niños con neoplasia, (la escintigrafía es mucho más precoz). Sin embargo, una placa simple de tórax puede evidenciarlas como patrón micronodular (pseudomiliar) o como sombra mediastínica o desviación traqueal respectivamente (5,14). También más tardíamente que los radioisótopos, la radiología de huesos largos puede detectar metástasis óseas. Tanto TAC como la RNM aportan poco en el diagnóstico inicial de un NT; pero tienen su papel en el seguimiento de un posible carcinoma con metástasis.

Evaluación Bioquímica: Se determinará la TSH sérica, por método ultrasensible, T3 y T4 o T4L para conocer el estado funcional tiroideo. Es excepcional que un NT responsable de hipo o hipofunción tiroidea sea maligno;

pero no lo descarta. El 85 % de las tiroiditis linfocitarias tienen tasas elevadas de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea; pero ambas lesiones pueden coexistir (4). Se podrá incluir la determinación de calcitonina, que es obligada en el diagnóstico de carcinoma medular, en caso de índice familiar. La tiroglobulina puede estar elevada en los cánceres diferenciados; pero su utilidad está después de la exéresis, para controlar mediante su elevación, una eventual recaída (4,14). Determinar las endotelinas (factores de crecimiento tiroideo) séricas no parece útil como marcador patogénico (15).

Análisis molecular: La deseable disponibilidad de marcadores genéticos, detectables por técnicas moleculares en sangre, como el protooncogen para el MEN 2A es la única forma de identificar a los candidatos a carcinoma, pudiendo practicar la tiroidectomía a tiempo: la elevación de la calcitonina es tardía. Otras formas de carcinoma medular también se confirman con análisis de ADN (5). La deseable disponibilidad de marcadores para los carcinomas más frecuentes, hará su diagnóstico fácil y precoz.

Scanning con radioisótopos: El ^{131}I es inaceptable como radiotrazador hoy para un niño puesto que emite radiación α con el que radia innecesariamente del orden de 100 veces más que con el ^{123}I (1,9). Éste es el preferible en niños, pues además es rápido e indica la capacidad de transportar y organificar el yodo. Sin embargo el más usado es el ^{99}Tc , por su menor coste. También es rápido e inocuo; pero solo refleja la capacidad de transportar el radiotrazador por lo que puede mostrar como *caliente* o *templado* (hiper o normocaptante) un nódulo que es *frio* cuando capta yodo (3,4,9). Un escintiscan puede dar falso negativo si el nódulo es pequeño o se solapa con suficiente tejido tiroideo captante.

Esta exploración en realidad no identifica nódulos, informa de la captación y función de la zona explorada, por lo que puede mostrar bocios asimétricos, lóbulos hipertroficados que parecían nódulos y masas retro-esternales desconocidas(2,3). Un nódulo se identifica, por comparación con la captación del resto del parénquima, como *frio*, *templado* o *caliente*, tal como se acaba de indicar, informando también de la situación funcional del resto de la glándula (p.e., si está suprimida en presencia de un nódulo caliente), si hay otros nódulos no palpables o si hay tejido ectópico captante. Ninguno de los patrones nodulares es específico de malignidad o benignidad y menos de una histología determinada. En pediatría, un nódulo caliente solo es maligno en el 4% , frente al 5-9% de los templados y el 30-50% de los frios (1,9). En la práctica la mayoría son frios y solo el 10 % son suficientemente calientes como para descartar definitivamente malignidad: así, la α -grafía solo descarta malignidad en el 10% de los casos, dejando sin resolver el 90% restante. No vale, por tanto, como clave en la decisión diagnóstico-terapéutica y, genéricamente, no es imprescindible(3,9). Algunos protocolos no la utilizan (2). Otros, (1,4) la mantienen como determinante primero del proceso diagnóstico, sin permitir que la citología la desplace. Sin embargo es insustituible cuando la citología ofrece resultados indeterminados o no es realizable y, como estudio secundario, en pacientes con TSH suprimida (para identificar nódulos autónomos) (2,3).

Punción-Aspiración con aguja fina (PAAF): Actualmente sabemos que tiene la misma capacidad diagnóstica que en otras edades (6,7). El estudio morfológico es la única vía para conocer la naturaleza morfológica de un nódulo y por ello, el determinante diagnóstico básico, una vez recogidos los datos clínicos, en perjuicio de la ecografía (14) o la α -grafía (1,4) que lo fueron en años previos. Tiene como inconvenientes, la humana necesidad de justificarla cuando la sensación de benignidad es grande (pero nódulos funcionantes pueden ser carcinomatosos), la necesidad de sedar al niño y sobre todo de experiencia y destreza, para la punción y para el estudio citológico. Su mayor inconveniente es la característica heterogeneidad de algunas situaciones lesivas, en la que conviven zonas benignas con otras malignas (origen policlonal), entre otras, la tiroiditis con neoplasia o el raro bocio multinodular. Otro inconveniente es la obtención de una muestra acelular, especialmente al aspirar un quiste. Ambas situaciones, que suponen el mayor número de errores diagnósticos, pueden evitarse con guiado ecográfico, que permite la aspiración de las distintas áreas interesantes en un caso y la aspiración de la periferia del quiste o de una zona sólida para obtener muestra celular, en el otro.

La citología expresa tres tipos de resultados:

a) Citología negativa: no es cancerosa ni es indeterminada y la celularidad ha sido suficiente. Hay falsos negativos en el 1-6%: al confundir una tiroiditis de Hashimoto (16) o porque la primera y única manifestación de un carcinoma puede ser una adenopatía. La mayor parte de las veces se debe a una muestra hipocelular (evitable)(2): el citopatólogo debe informar siempre de la celularidad de la muestra.

Si ésta es escasa, en un quiste, se puncionará en su periferia. Si aun así falla, se hará con guiado ecográfico, buscando un componente sólido de la lesión.

b) citología positiva: en 15-18% de los casos son carcinomas, la mayoría papilares (3). No hay falsos positivos o son mínimos (confusión con Hashimoto): en realidad la PAAF ha reducido las actuaciones quirúrgicas innecesarias.

rias. Diagnostican carcinoma la presencia de invaginaciones citoplasmáticas intranucleares o de psamomas.

c) Citología indeterminada: Entre el 10 y 20% de las muestras son indeterminadas o sospechosas, por dificultad objetiva en diferenciar lesiones benignas y malignas. En estos casos suelen ser hipofuncionantes.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA: Según lo anteriormente apuntado tomará como base para decisiones, preferentemente, los resultados de la PAAF. En este planteamiento, tal como indica la AACE, no conviene dogmatismo alguno, debiendo adecuar la estrategia a los medios disponibles y a las circunstancias del caso. No obstante, en ausencia de citopatólogo experimentado, conviene remitir al paciente a un centro con la adecuada dotación. La generalización actual de la ecografía, procedimiento inocuo y poco oneroso, recomienda su utilización (siempre que se disponga de explorador experto), junto a los datos clínicos y una analítica sanguínea básica, por su información y si fuese necesario, como guía para una adecuada técnica de la PAAF. Pueden seguirse distintos procedimientos aunque, en general, la complejidad en el recurso a medios diagnósticos (1) no lo hace más eficaz. Por el contrario, si es excesivamente esquemático, obvia algunas informaciones que pueden ser orientadoras, suponiendo una conducta más agresiva, como ocurre con el propuesto por LaQuaglia (8), que plantea biopsia abierta directamente a los pacientes con nódulos mayores de 4 cm de diámetro. Se propone, en la Figura 1, un procedimiento diagnóstico fundamentado en la PAAF y apoyado con los datos clínicos, ecográficos y funcionales.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- SALAS M. Thyroid nodules in childhood and adolescence. En Lifshitz F (ed.) *Pediatric Endocrinology*. Second Edition. 1990. Marcel Dekker. New York pp: 501-11.
- 2.- MAZZAFERRI EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-9.
- 3.- The American Association of Clinical Endocrinologists and The American College of Endocrinology. AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* 1995; 1:54-62.
- 4.- FOLEY T, MALVAUX P, BLIZZARD R. Thyroid disease. Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds.). *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. Fourth edition. 1994. Thomas CC. Springfield. pp:459-532.
- 5.- CORRALES JJ. Nódulos Tiroideos. En Pombo Arias M (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Segunda edición. 1997. Díaz de Santos. Madrid. pp:591-607.
- 6.- HUNG W, ANDERSON KD, CHANDRA RS, KAPUR SP, PATTERSON K, RANDOLPH JG, AUGUST GP. Solitary Thyroid Nodules in 71 Children and Adolescents. *J Pediatr Surg* 1992;27:1407-9
- 7.- RAAB SS, SILVERMAN JF, ELSHEIKH TM, THOMAS PA, WAKELY PE. Pediatric Thyroid Nodules: Disease Demographics and Clinical Management as Determined by Fine Needle Aspiration Biopsy. *Pediatrics* 1995;95:pp 46-9.
- 8.- LA QUAGLIA MP, TELANDER RL. Differentiated and Medullary Thyroid Cancer in Childhood and Adolescence. *Sem Ped Surg* 1997;6:42-9.
- 9.- NORTON JA, LEVIN B, JENSEN RT. Cancer of the Endocrine System. En DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Principles and Practice of Oncology*. 1993. Lippincot. Philadelphia. pp1333-45
- 10.- AKSLEN LA, MYKING AO, SALVSEN H et al. Prognostic impact of egf-receptor in papillary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1993;69:808-12
- 11.- PARMA J, DUPREZ L, VAN SANDRE J et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature*, 1993;365:649-51.
- 12.- FUHRER D, HOZAPFEL HP, WONEROW P, SCHERBAUM WA, PASCHKE R. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3885-91.
- 13.- SCHNEIDER AB, BEKERMAN C, LELAND J et al. Thyroid Nodules in the Follow-Up of Irradiated Individuals: Comparison of Thyroid Ultrasound with Scanning and Palpation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4020-7.

EL TIROIDES EN PEDIATRÍA

Tratamiento del Hipertiroidismo

E. Casado de Frías, J.L. Ruibal Francisco y G. Bueno Lozano

Resumen

Con el objeto de discutir las diferentes opciones terapéuticas del hipertiroidismo en la infancia, se ha realizado un estudio retrospectivo de nueve pacientes pediátricos con hipertiroidismo, siete mujeres y dos varones. El seguimiento clínico de esta población ha oscilado entre uno y diecisiete años. Los resultados obtenidos han sido: (1) La edad media al diagnóstico fue de 9,5 (2,6) años (4,7-12,4). (2) Se ha comprobado una preponderancia de mujeres sobre varones, siendo ésta de 3,5/1,3. (3) Ocho de los nueve pacientes tenían antecedentes familiares de patología tiroidea. (4) El intervalo de tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico ha sido de 0,6(0,4) años. (5) La sintomatología predominante fué la cardiocirculatoria, así como la presencia de bocio (100% de los casos), seguida de la oftalmológica (77%), la relacionada con el sistema nervioso (66%), y la digestiva (55%). (6) Se han detectado anticuerpos antitiroideos en el 88% de los casos. (7) Con las drogas antitiroideas empleadas se ha conseguido remisión en el 50% de los casos, siendo los enfermos con grandes bocios los que han recaído. (8) Se han realizado tres hemitiroidectomías parciales y una ablación con radioyodo-131.

PALABRAS CLAVE. Carbimazol. Hemitiroidectomía. Hipertiroidismo. Infancia. Radioyodo.

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo en una entidad clínica poco frecuente en la infancia y cuya incidencia es difícil de precisar. Se estima que tan sólo un 5% de todos los casos diagnosticados son pacientes infantiles^(1,2). Para hacernos una idea de su frecuencia relativa, puede servirnos el comparar, como se ha hecho en Dinamarca, las frecuencias del hipertiroidismo y de la diabetes mellitus insulín-dependiente. Estas se sitúan en el 0,8 y 22 por 100.000 niños y año respectivamente⁽³⁾.

Durante la edad pediátrica, la mayor parte de los casos se diagnostican en la pubertad. Las mujeres lo sufren con mucha más frecuencia que los varones y su etiología es predominantemente autoinmune. En este caso, mientras que unos pacientes se etiquetan como enfermedad de Graves-Basedow, otros lo hacen como tiroiditis.

Esta misma ha sido la experiencia de nuestro grupo, donde se han revisado retrospectivamente las características clínicoanalíticas de nueve pacientes (7 mujeres y 2 varones) diagnosticados de hipertiroidismo entre los años 1978 y 1998. La edad media al diagnóstico fué de 9,5(2,6) años, oscilando entre un mínimo de 4,7 y un máximo de 12,4 años. El intervalo de tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico osciló entre quince días y un año, con una media de seis meses.

En ocho de los nueve pacientes se detectaron anticuerpos frente a distintas fracciones del folículo tiroideo (AMA y ATA positivos en 6 de los 9 casos y TBII positivos en 2 de los 9 pacientes) por lo que podemos concluir que la etiología del proceso era autoinmune. Una anamnesis clínica detallada reveló que tan sólo UIIO de los niños no presentaba antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y que, cuando estos existían, fueron pacientes del sexo femenino. Una de nuestras pacientes asociaba a su bocio un Síndrome de Down. Los anticuerpos TBII fuertemente positivos por lo que fué etiquetada de Enfermedad de Graves-Basedow (Tablas I y II).

Desde un punto de vista clínico, la sintomatología predominante fué la inestabilidad cardiocirculatoria y la existencia de bocio en todos los casos. El exoftalmus estuvo presente en siete de los 9 pacientes. Menos frecuentes fueron los síntomas relativos al sistema nervioso y al digestivo. Una de las pacientes debutó con un cuadro de tormenta tiroidea, hecho excepcional en la infancia (Tablas II y III).

El diagnóstico definitivo se sustentó en la clínica y en unas cifras elevadas de T3 y T4 coincidentes con una TSH descendida por debajo del rango de normalidad del laboratorio de referencia. La gammagrafía tiroidea resultó ser anodina en todos los casos (Tabla I)(4).

El resto de datos en relación al tratamiento y evolución de estos pacientes serán reflejados en los apartados siguientes.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

El tratamiento del hipertiroidismo ha resultado ser un tema fuertemente debatido. Existen tres posibilidades terapéuticas: **drogas, radioyodo y cirugía.**

1.- Drogas antitiroideas

Se conocen desde los años cuarenta. Todas ellas son derivados del grupo tionamidas o tioureas. En la actualidad se utilizan únicamente tres; otras, que fueron empleadas hace tiempo, han sido desechadas por su alta toxicidad. En Europa, la mayoría de autores recomienda el tratamiento farmacológico como la primera opción terapéutica. Con esta terapia, se mantiene controlado el cuadro esperando que, siendo este proceso un trastorno autolimitado, se llegue a una recuperación «ad integrum»^(5,6,7). De hecho, se han comunicado índices de remisión del 25% cada dos años⁽⁸⁾.

Las tioureas empleadas son el propiltiouracilo (no comercializado en España), *el metimazol y el carbimazol*. Este último se transforma en el organismo en metimazol por lo que ambos son equivalentes a todos los efectos.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los fármacos antitiroideos no es del todo bien conocido aunque parece que combina efectos intra y extratiroideos.

Entre los primeros, cabe ser citado el hecho de que interfieren a diversos niveles la síntesis de hormonas tiroideas. A nivel de las peroxidases bloquean la oxidación del yodo e inhiben, en consecuencia, su incorporación a los residuos de tirosina. Además, impiden la unión de los diversos compuestos yodados a la molécula de tiroglobulina con lo que se agota la producción de T_3 y de T_4 . Sin embargo, es interesante recordar que no son operativos sobre los productos ya sintetizados y dispuestos para ser vertidos al torrente sanguíneo; de ahí que exista un periodo de latencia entre el inicio del tratamiento y los primeros resultados que suele ser de unos dos meses^(7,9).

En lo que concierne a las referidas acciones extratiroideas, el propiltiouracilo inhibe la transformación periférica de T_4 a T_3 , hecho que no realizan las otras dos drogas^(7,9).

Otros efectos terapéuticos son debidos a sus acciones inmunomoduladoras ya que disminuyen la producción de linfocitos cooperadores, mientras que favorecen la acción de los T supresores, controlando los fenómenos autoinmunidad⁽⁷⁾.

Dosificación

La dosis inicial recomendada para el propiltiouracilo es de 5 a 7 mgrs/kg/día. De carbimazol y de metimazol se utilizan unas cantidades diez veces menores, es decir de 0,5 a 0,7 mgrs/kg/día⁽¹⁰⁾. No obstante, y si se trata de adolescentes, algunos autores recomiendan redondear la dosis a unos 30 mgr/día de carbimazol o de 300 mg de propiltiouracilo, independientemente del peso del individuo. Estas dosis son mantenidas durante unos dos meses por término medio. Es en ese momento cuando se reevalúa al paciente, reduciéndose normalmente la dosis a la mitad⁽⁷⁾. Con estos tratamientos hay quien procura, simplemente, bloquear el tiroides, llevándolo a una situación de eutiroidismo. Otros autores, lo que intentan es llevar la glándula a una situación de reposo o hipofunción, siendo en este caso preciso suplementar al paciente con L-tiroxina exógena para normalizar la función tiroidea. Con esta segunda pauta parecen obtenerse mejores resultados, dado que la L-tiroxina actúa también como fármaco inmunomodulador⁽¹¹⁾. Esta última ha sido también la actitud de nuestro grupo en el tratamiento antitiroideo.

Vía de administración

Aunque existen preparaciones para su empleo por la vía rectal, lo habitual es hacerlo por la oral. No existen para la vía endovenosa, por lo que en cuadros de gravedad extrema, como ocurre en las tormentas tiroideas, se administrará el medicamento a través de una sonda nasogástrica.

Clásicamente, la dosis diaria se ha venido repartiendo en tres tomas, puesto que la vida media del propiltiouracilo es de una hora y la del metimazol y carbimazol de unas seis. No obstante, parece que el tiroides atrapa estos compuestos durante cerca de veinticuatro horas, por lo que recientemente se ha indicado que el metimazol y el carbimazol se pueden administrar también en una sola toma diaria, mientras que el propiltiouracilo lo sería en dos⁽⁷⁾.

Duración del tratamiento y resultados

La duración de este tratamiento es absolutamente empírica. La mayoría de autores los recomiendan usar durante 1 ó 2 años, reevaluando al paciente al finalizar este tiempo. Con estas pautas, se consiguen remisiones que oscilan entre el 30 y el 70% de los casos tratados^(9,12). Aumentando las dosis y el tiempo de tratamiento se eleva este porcentaje, pero a costa de incrementar el número de reacciones tóxicas^(8,13).

Debido a la disparidad de los resultados que se obtienen con el tratamiento farmacológico, se ha intentado establecer si existen indicadores para predecir una futura remisión tras el tratamiento o una posible recaída al interrumpirlo. Ninguno de ellos es absolutamente fiable, pero el menor tamaño tiroideo, la negatividad de los anticuerpos antitiroideos, la disminución del índice T_3/T_4 , y la normalidad del test de TRH, entre otros, se han relacionado con una buena respuesta al tratamiento^(7,10,14,15,16,17).

Toxicidad

Estos fármacos son poco tóxicos en general, ocasionando reacciones desfavorables poco importantes tanto cualitativa como cuantitativamente. En general, se pueden utilizar sin problemas durante muchos años. No obstante, se han publicado reacciones graves, incluso mortales, en forma de hepatitis fulminantes, por lo que a pesar de lo indicado hay que ser cautos en su empleo y suspenderlos ante cualquier reacción tóxica mayor⁽⁷⁾.

Entre otras complicaciones graves deben citarse: la agranulocitosis, que no es predecible realizando recuentos sanguíneos seriados pues aparece bruscamente, el llamado síndrome insulino-autoinmune, en el que se producen cuadros de hipoglucemia debido a la presencia de anticuerpos circulantes frente a la insulina. La frecuencia de reacciones graves es del 3 por mil⁽¹¹⁾.

Hay finalmente reacciones tóxicas menores como son los siguientes: exantemas cutáneos pruriginosos, ageusias, vértigos, y síndromes parecidos al lupus eritematoso sistémico. Suelen ser de carácter transitorio y no precisan retirar el fármaco.

Elección de las drogas antitiroideas

Cualquiera de las tres drogas son equiparables en cuanto a resultados y reacciones tóxicas, por lo que la elección de cada una de ellas dependerá de la experiencia clínica de cada médico. Quizás, la única ventaja en favor de usar el propiltiouracilo sea la de poder emplearlo en situaciones de extrema gravedad debido a su acción suplementaria de inhibir la transformación periférica de T_4 a T_3 . También puede considerarse de elección durante el embarazo y durante la lactancia porque pasa en menores cantidades al feto y a la leche respectivamente⁽⁷⁾.

Para concluir, se han citado las siguientes como *ventajas* en el uso de las drogas antitiroideas:

(1) La posibilidad de mantener al enfermo en eufunción tiroidea. De esta forma, actuarían como un tratamiento de control hasta que el hipertiroidismo remitiera. (2) Su coste económico es muy bajo, situándose en una peseta por cada 10 mg de carbimazol, lo que equivaldría a un coste medio de 500 pesetas/año. (3) El hecho de que sus efectos tóxicos sean poco frecuentes.

Entre sus *inconvenientes* se encuentran: (1) La alta tasa de recidivas, por lo que es menester a menudo el empleo de otras alternativas terapéuticas. (2) El importante número de visitas médicas, la larga duración del tratamiento, y la posibilidad, aunque remota, de efectos tóxicos importantes. (3) La falta de adherencia al tratamiento de algunos pacientes, dada la duración del mismo.

En nuestro grupo de nueve pacientes con hipertiroidismo, todos fueron tratados con carbimazol. Los dos primeros meses con dosis que oscilaron entre los 0,5 y 1 mg/Kg/día, repartidas en tres tomas orales. Posteriormente, se estableció una dosis de mantenimiento entre los 0,3 y los 0,5 mg/Kg/día durante un tiempo variable que osciló entre los tres y los 5 años. Como único efecto secundario, cabe reseñar que una de nuestras pacientes presentó una leucopenia de 3900 células/mm³, pero que reversionó al disminuir la dosis del antitiroideo a la mitad. El índice de remisiones en nuestra casuística ha sido del 50% (4 de los 9 pacientes), presentándose todas las recaídas durante el primer año tras suspender el tratamiento; parece por tanto, que pasado este tiempo dicha posibilidad es menor. Además, han sido los cuatro pacientes con bocio más grande los que han recaído. La paciente con Síndrome de Down presentó el bocio mayor, recayendo hasta tres veces, siempre al intentar suspender el tratamiento farmacológico (Tabla 11)⁽⁴⁾.

2.- Radioyodo- 131

El segundo tratamiento efectivo en esta enfermedad es el radioyodo-131. Para muchos autores, constituye el tratamiento de primera elección tanto en pacientes adultos como en adolescentes y niños. El seguimiento de numerosos niños tratados con I131 y controlados durante muchos años, ha demostrado que es un tratamiento inocuo. No obstante, hay que ser precavidos, y como en todo tratamiento en el que se emplean radiaciones ionizantes, parece prudente esperar a que pasen más años y se confirme su absoluta seguridad.

Mecanismo de acción

El radioyodo como todo isótopo radiactivo, produce diferentes radiaciones ionizantes que destruyen las células. Al ser captado por el tiroides, emite entre otras, radiación β , que daña las células tiroideas. Su vida media es de unos ocho días, eliminándose el 99% a los 56 días⁽⁹⁾.

Dosificación

No existe acuerdo total sobre la misma. Algunos autores dan una dosis estandar según el tamaño del tiroides que oscila entre los 3 y los 30 milicurios (mCi), con una media de unos 10^(18,21). Otros estiman el tamaño del tiroides mediante palpación o ecografía y posteriormente lo someten a una captación previa del radioisótopo que se valora a las 6 y las 24 horas; la cifra mayor obtenida es la utilizada para el cálculo, eligiéndose una dosis que transporte unos 150 $\mu\text{Ci}/\text{gr}$ de tejido. Para los tiroides muy grandes esa dosis es de 200 $\mu\text{Ci}/\text{gr}$ y para los pequeños 100 $\mu\text{Ci}/\text{gr}$ (10).

Vía de administración

Normalmente se utiliza la vía oral tras disolver el producto en un vaso de agua, que resulta ser insípido, lo que no deja de ser una ventaja.

Reacciones tóxicas

La posibilidad de un aumento, a largo plazo, de la incidencia de tumores en estos pacientes, o la de malformaciones congénitas en sus descendientes, ha sido el argumento esgrimido para que no se haya prodigado más su empleo y para que no sea el tratamiento de primera elección. Sin embargo, existe una amplia experiencia tanto en el número de niños tratados, como en el número de años de seguimiento, que parecen haber disipado estos temores^(18,20,22,23). En adultos, y en relación a su uso, tan sólo se ha encontrado un leve incremento de los cánceres de estómago⁽²⁴⁾.

Últimamente se ha descrito su asociación a mayor riesgo de osteoporosis lo que se ha tratado de explicar a través de que favorece la destrucción de las células parafoliculares productoras de calcitonina⁽²⁵⁾.

Como efectos tóxicos a corto y medio plazo se han descrito, vómitos importantes, tiroiditis postradiación e hipotiroidismo permanente⁽²²⁾.

Resultados

El índice de remisiones que se consigue con el radioyodo se aproxima al 98%, necesitándose tan sólo en algunos pacientes el repetir una segunda dosis. Tiene como efecto indeseable la alta tasa de hipotiroidismo permanente que oscila entre el 45% y el 90%. Este último se produce habitualmente durante los tres primeros meses tras el tratamiento, al ser difícil calibrar la dosis exacta a administrar para lograr el estado de justo eutiroidismo^(18,20,22).

Las principales *ventajas* del uso del radioyodo son: (1) Es un fármaco que parece bastante inocuo, fácil de administrar que generalmente no precisa hospitalización, rápido en su actuación, y con un alto índice de éxitos terapéuticos. (2) Su coste económico es relativamente barato, pues un milicurio cuesta unas mil pesetas, lo que equivaldría a un coste medio de unas 20.000 pesetas.

Entre sus *inconvenientes* se encuentran: (1) La alta tasa de hipotiroidismos permanentes lo que supondría tener que suplementar con L-tiroxina de por vida a los pacientes. (2) La falta de certeza absoluta de que a más largo plazo no se produzcan neoplasias.

En nuestra experiencia, tan sólo una paciente (Caso nº 4) fué tratada con 10 mCi de radioyodo, al recaer en su hipertiroidismo tras la suspensión durante el quinto año del tratamiento con antitiroideos y rehúsar voluntariamente a un segundo ciclo farmacológico. El radioyodo se administró tras una hemitiroidectomía, precisando a partir de entonces tratamiento con L-tiroxina para controlar su hipotiroidismo permanente.

3.- Cirugía

Constituye la tercera opción terapéutica en el tratamiento del hipertiroidismo. En la actualidad, queda reservada para niños que no acepten el tratamiento con drogas antitiroideas, sufran graves reacciones con ellas, y en los que no sea posible administrarles radioyodo. También, en sujetos con tiromegalias muy importantes que produzcan compresiones de estructuras vecinas, hecho excepcional, por otra parte, en esta patología en la infancia. En la actualidad, se prefieren las tiroidectomías amplias prácticamente totales, dejando solo una mínima cantidad de I ó 2 gramos de tejido tiroideo^(26,27).

Mecanismo de acción

Es obvio; al resecar tejido tiroideo dejan de segregarse sus productos hormonales, bloqueándose de forma indirecta la reacción inmunitaria sobre esta glándula.

Complicaciones

Dependen de los cirujanos; en manos expertas la mortalidad se aproxima virtualmente al 0%. Las tormentas tiroideas han desaparecido desde que se realiza una adecuada preparación. Entre las principales complicaciones inmediatas se han reseñado: las parálisis de los nervios recurrentes (4% de los casos) y los hipoparatiroidismos transitorios o permanentes (menos del 5% de los intervenidos)^(26,27).

Resultados

Dependiendo fundamentalmente de la cantidad tejido tiroideo reseca, presentan hipotiroidismo permanente de un 30 a un 75% de los casos. Las recaídas del hipertiroidismo se cifran en alrededor de un 10%^(26,27).

Entre las *ventajas* de la cirugía cabe mencionar que, en manos expertas, es una técnica segura, con pocas complicaciones inmediatas y baja tasa de recurrencias. Sus *inconvenientes* son: precisar hospitalización, el riesgo de una anestesia general y el que resultan elevados los porcentajes de hipotiroidismo permanente.

En nuestra cauística, se realizaron tres hemitiroidectomías parciales (casos n° 4,7 y 9). Todas ellas eran pacientes con bocios de gran tamaño y que habían recaído al menos en una ocasión tras interrumpir el tratamiento COII antitiroideo (Tabla II) . El caso n° 9 era la paciente con Síndrome de Down que recayó en dos ocasiones y que, en la tercera de ellas, refería además de su clínica de hipertiroidismo, dolor cervical ocasional y disfagia. En dos de los casos (caso 7 y 9), hubo que suplementar con calcio el postoperatorio inmediato por evidenciarse hipocalcemia que resultaron ser transitorias. No hubo afectación de laríngeos recurrentes. Las tres pacientes han quedado en situación de hipotiroidismo permanente que se controla con L-tiroxina en el momento actual.

4.- Drogas coadyuvantes

Debido a la importante sintomatología cardiocirculatoria de estos pacientes, en relación con la acción de las catecolaminas, potenciadas a su vez por las hormonas tiroideas, y dado que los fármacos antitiroideos tardan bastante tiempo en actuar, es preciso en ocasiones administrar **b-bloqueantes** para controlar aquellos síntomas; es claro, no obstante, que estos fármacos no tienen efecto sobre el hipertiroidismo en sí. En la infancia, el preparado más utilizado es el propranolol a dosis que deben ser individualizadas, pero que oscilan entre los 2 y los 10 mg/kg/día como dosis total, repartidas cada seis horas, con un máximo de 120 mg/día⁽²⁾. En las tormentas tiroideas se puede emplear por vía endovenosa, comenzando con una dosis de 1 a 3 mg y aumentando 0,5 mg cada minuto hasta que la frecuencia cardíaca se normalice, en cualquier caso ésta debe ser estrechamente monitorizada (28), La inestabilidad hemodinámica fué la causa de que tres de nuestros pacientes recibieran al diagnóstico 2 mg/kg/día de propranolol intravenoso, interrumpiéndose dicho tratamiento aproximadamente a las 48 horas que fué cuando la frecuencia cardíaca se estabilizó.

En la preparación para la cirugía, además de los fármacos antitiroideos, se emplean la *solución de lugol* al 5% por vía oral, dando tres gotas cada 8 horas (6 miligramos), los días anteriores al acto quirúrgico. También se pueden utilizar *contrastes yodados* como el ipodato sódico a dosis de 500 a 1.000 miligramos repartidos dos veces al día y durante tres días antes⁽²⁹⁾. El caso n° 2 que debutó con tormenta tiroidea recibió un contraste yodado (Omnigrafin®) en el momento de su diagnóstico, consiguiéndose revertir su gravedad a las 48 horas del mismo.

HIPERTIROIDISMO NEONATAL

De especial relevancia por su gravedad es el hipertiroidismo que se produce durante el periodo neonatal. Representa tan sólo el 1% de todos los casos de hipertiroidismo infantil. Este cuadro suele remitir en un periodo de tres a seis meses cuando se han "aclorado los anticuerpos maternos" del recién nacido.

El tratamiento se hace con fármacos antitiroideos, a las dosis comentadas, junto a soluciones de yoduro potásico a unos 2 mg ó 1 gota de Lugol al 5% cada 8 horas, y propranolol a 2 mgrs/kg/día(30). Otra alternativa es utilizar contrastes yodados por vía oral como el ipodato sódico a dosis de 500 miligramos una vez al día cada tres días durante 2 meses. Esta opción terapéutica tiene ventajas sobre las drogas antitiroideas en hipertiroidismos transitorios como el neonatal, pues consigue una reducción de las hormonas tiroideas más rápidamente, no induce hipotiroidismo y carece de efectos tóxicos conocidos⁽³¹⁾.

TABLA I. SINTOMATOLOGIA, GAMMAGRAFIAS, Y EDAD AL DIAGNOSTICO DE LA POBLACION HIPERTIROIDEA ESTUDIADA.

N.	SEXO.	SINTOMAS	DUR SINT.	BOCIO.	GAMMAGRAFIA.	E. DTO.
1	VARON	Cardiocir. Exoftalmos Pérdida de peso.	1 año.	Moderado.	Cap. regular.	7.80.
2	MUJER.	Tormenta tiroidea. S.N.C. Cardiocir.	15 días.	Minimo.	Cap regular.	12.40.
3	MUJER.	Cardiocir. Exoftalmos Digestivos	1 año.	Moderado.	Cap. irregular	8.26.
4	MUJER.	Cardiocir. Digestivos Temblor. Exoftalmos	5 meses.	Severo.	Cap. irregular	12.22.
5	MUJER.	Cardiocir. Exoftal.	1 mes.	Moderado	Cap. regular.	7.35.
6	MUJER.	Cardiocir. Digestivos Temblores irritabil. Exoftalmos	11 meses	Severo.	Cap. regular.	4.70.
7	MUJER.	Cardiocir. Diarrea. Temblores. Exoftalmos	1 año.	Severo.	Cap. regular.	10.00.
8	VARON.	Cardiocir. Exoftalmos	3 meses.	Moderado	No realizada.	11.67.
9	MUJER. S. DOWN	Cardiocirc. Temblor. Exoftalmos	10 meses	Severo.	Cap. regular.	11.00.

Dur. Sintomas. Intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Cap. Captación del isótopo. Cardiocir. Sintomas cardiocirculatorios.

TABLA III. ANTECEDENTES FAMILIARES. INMUNOLOGIA, TRATAMIENTO Y SITUACION ACTUAL DE LA POBLACION HIPERTIROIDEA ESTUDIADA.

ORDEN	ANT. FAMIL. PATOLOG. TIROIDEA	INMUNOLOGIA	TTO. FARM DURACION	RECAIDAS	OTROS TTOS.	SITUACION ACTUAL.
1.	MADRE.	AMA POS. ATA POS.	5 AÑOS.	NO	NO	EUTIROI DEA. 12 AÑOS SIN TTO
2.	MADRE.	AMA. POS. ATA. POS. TBII NEG.	3 AÑOS.	NO	NO	EUTIROI DEA. 9 AÑOS SIN TTO
3.	MADRE.	AMA. POS. ATA. POS. TBII NEG.	4 AÑOS.	NO	NO	EUTIROI DEA. 6 AÑOS SIN TTO
4.	TIA PATER- NA.	AMA. POS. ATA. POS. TBII POS.	5 AÑOS.	SI. 4 MESES.	CIRUGIA PARCIAL RADIO- YODO	HIPOTI ROIDEA (L-T4)
5.	NO	AMA. NEG. ATA. POS. TBII NEG.	4 AÑOS.	NO.	NO	EUTIROI DEA. 7 AÑOS SIN TTO
6.	TIA MATER- NA.	ATA. NEG. AMA. POS. TBII NEG.	5 AÑOS.	SI. 8 MESES.	2º CICLO TTO FARM 4 AÑOS	3º CICLO TTO FARM
7.	TIA MATER- NA.	ATA. POS. AMA. POS. TBII NEG.	5 AÑOS.	SI. 11 ME- SES.	CIRUGIA	HIPOTI ROIDEA (L-T4).
8.	MADRE. ABUELA MATERNA.	AMA NEG. ATA. NEG. TBII NEG.	1 AÑO.	NO.	1º CICLO	EUTIROI DEA 4 AÑOS
9.	ABUELA PATERNA.	AMA NEG. ATA. NEG. TBII POS.	3 AÑOS.	SI 6 MESES 2/5 AÑOS	3º CICLO TTO FARM CIRUGIA	HIPOTI ROIDEA (L-T4)

ATA. ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA. AMA. ANTICUERPOS ANTIMICOSOMALES.
TBII. ANTICUERPOS INHIBIDORES UNIDOS AL RECEPTOR DE TSH.

TABLA III. SINTOMATOLOGIA DE LA POBLACION HIPERTIROIDEA ESTUDIADA.

HIPERQUINESIA CIRCULATORIA. Taquicardia. Pulso saltón. Soplos cardiacos etc.	9/9. 100%
BOCIO. Leve Moderado. Severo.	9/9. 100% 1/9. 11% 4/9. 44% 4/9. 44%
EXOFTALMOS. Bilateral. Unilateral.	7/9. 77% 6/9. 66% 1/9. 11%
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL O AUTONOMO. Temblores. Alteraciones del sueño. Sudoración profusa. Movimientos anormales. Hiperpirexia.	6/9. 66% 6/9. 66% 2/9. 22% 1/9. 11% 1/9. 11% 1/9. 11%
DIGESTIVOS. Diarrea crónica. Pérdida de peso. Dolores abdominales.	4/9. 44% 3/9. 33% 3/9. 33% 3/9. 33%
OTROS. Crecimiento exagerado. Tormenta tiroidea.	1/9. 11% 1/9. 11%

REFERENCIAS

- 1.- Fisher D.A. The Thyroid. En Kaplan, S. *Clinical Pediatric Endocrinology*. W.D. Saunders Company. Philadelphia. 1990; 87-126.
- 2.- Dallas J.S, Foley T.P. Hyperthyroidism. En Lifshitz F. *Pediatrics Endocrinology*. Marcel Dekker, Inc. New York. Second Ed. 1990; 483-500.
- 3.- Lavard L, Ranlov I, Perrild H, Brock Jacobssen B; Andersen O. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark 1.982-1.988. *Eur J Endocrinol* 1994; 1 30: 565-568.
- 4.- Ruibal JL, Bueno G, Villamor E, Reverte F, Casado de Frías E. Estudio clínico analítico, crecimiento y maduración ósea en niños hipertiroides. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 163-169.
- 5.- Barnes H.V, Blizzard R.M. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves' disease), Thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr* 1977; 91: 313-320.
- 6.- Binimelis J, Codina M. Utilización de los antitiroideos en la enfermedad de Graves. *Endocrinología* 1987; 34, 2: 64-68.
- 7.- Cooper D.S. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med* 1984; 311, 21: 1353-1362.
- 8.- Lippe B.M, Landaw E.M, Kaplan S.A. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64, 6: 1241-1245.
- 9.- Haynes R.C., Murad F. Drogas tiroideas y antitiroideas. En: *Goodman y Gilman*. 6ª Ed. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana. México. 1982, 1365-1385.
- 10.- Zimmerman D, Gan-Gaisano M. T-hyperthyroidism in children and adolescents. *Pediatr-Clin-North-Am* 1990; 37, 6: 1273-1295.
- 11.- Franklin JA. The management of hyperthyroidism *N Eng J Med* 1994; 330, 24: 1.731-1.738.
- 12.- Gorton C, Sadeghi-Nejad A, Senior B. Remission in children with hyperthyroidism treated with propylthiouracil. Long-term results. *Am J Dis Child* 1987; 141, 10: 1084-1086.
- 13.- Romaldini J, Bromberg N, Werner R.S, Tanaka L.M, Rodrigues H.F Werner M.C, Farah C.S, Reis L.C.F. Comparison of effects of high and low dosage regimens of antithyroid drugs in the management of Grave hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 563-570.
- 14.- Buckingham B.A, Costin G, Roe T.F, Weitzman J.J, Kogut D. Hyperthyroidism in children. A reevaluation of treatment. *Am J Dis Child* 1981; 135: 112-117.
- 15.- Lauberg P.I Buchholtz P.E, Iversen E, Jensen E.S, Weeke J. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves disease. *Acta Endocrinologica* 1986; 11: 139-43.
- 16.- Edan G, Massart C, Hody B, Poirier J.Y, Ié Reun M, Hespel J.P Leclech G, Simon M. Optimum duration of antithyroid drug treatment by assay of thyroid stimulating antibody in patients with Graves disease. *BMJ* 1989; 298: 359-361.
- 17.- Yamaguchi Y, Inukai T, Iwashita A, Nishino M, Yamaguchi T, Shohda Y, Shimomura Y, Ohshima K, Kobayashi S, Kobayashi I. Changes in thyroid volume during antithyroid drug therapy for Graves' disease and its relationship to TSH receptor antibodies, TSI and thyroglobulin. *Acta Endocrinologica* 1990; 123: 411-415.
- 18.- Safa A.M, Schumacher P.I, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up in children and adolescents treated with radioactive iodine- 131 for hyperthyroidism. *N Eng J Med* 1975; 292: 167-171
- 19.- Halnan K.E. Radio-iodine treatment of hyperthyroidism a more liberal policy? *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 14; 2: 467-489.
- 20.- Hamburger J.I. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60; 5: 1019-1024.

- 21.- Shober B, Cohen P, Lentle E. Optimal iodine-131 dose in Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60; 5: 1019-1024.
- 22.- Clark JD, Gelfand MJ, Elgazzar AH. Iodine-131 therapy of hyperthyroidism in pediatric patients. *J Nucl Med* 1995; 36: 442-445.
- 23.- Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. *JAMA* 1968; 205: 147-154.
- 24.- Holm LE, Hall P, Wilklund K, «et al». Cancer risk after iodine therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1.072-1.077.
- 25.- Perrild H, Jacobsen BB. Thyrotoxicosis in childhood. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:678-679.
- 26.- Rudberg C, Johansson H, Akeström G, Tuvemo T, Karlsson FA. Graves disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 710-715.
- 27.- Soreide JA, van Heerden JA, Lo CY, Grant CS, Zimmerman D, Ilstrup DM. Surgical treatment of Graves disease in patients younger than 18 years. *World J Surg* 1996; 20: 794-800.
- 28.- Marks J.F. Thyrotoxic crisis and sick thyroid syndrome. En *Essential of Pediatric Intensive Care*. Levin D.L, Morriss F.C. Ed *Quality Medical Publishing, Inc.* 1990: 428-429.
- 29.- Reed Larsen P, Ingbar S. 1. The Thyroid Gland. En *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders Ed. 8^a Ed. 1992; 357-487.
- 30.- Fisher D.A. Pathogenesis and therapy of neonatal Graves disease. *Am J Dis Child* 1976; 130. 133-134.
- 31.- Ransue D, Chan J, Kaplan M. Management of neonatal Graves disease with iopanoic acid. *J Pediatr* 1992; 121: 472-474.

SESIÓN PREFERENTE

INFECCIONES EN NIÑOS ONCOLÓGICOS EN ESTADO DE INMUNOSUPRESIÓN

Introducción

Dr. J. Sánchez de Toledo Codina. Unidad Oncológica Pediátrica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Resumen.-

El enfermo pediátrico afecto de cáncer es susceptible al riesgo de infección en base a su propia patología y a la neutropenia condicionada por el tratamiento quimioterápico. El manejo del niño afecto de neutropenia febril es motivo de controversia en diversos aspectos que van desde el tratamiento empírico inicial a la duración del mismo o bien en cuanto al uso de factores hematopoyéticos o el uso de medidas profilácticas. La vacunación del niño afecto de cáncer también requiere de claros conceptos e indicaciones.

Palabras Clave.- Cáncer, Neutropenia, Fiebre, Inmunosupresión.

La fagocitosis de los microorganismos invasivos es una de las funciones fundamentales de los *neutrófilos*. La médula ósea es su reservorio natural y su movilización a sangre periférica es consecuencia del estímulo secundario a la inflamación o a la infección aguda. La alteración fundamental que afecta a los neutrófilos es la *cuantitativa*, o sea la reducción en el número de neutrófilos circulantes. El límite bajo de la normalidad se sitúa en los 1.500/mm³ y por debajo de los 500/mm³ aumenta de forma importante el riesgo de infección. Es fundamental en cuanto al riesgo de infección, la *intensidad* de la neutropenia y la *duración* de la misma, las neutropenias aunque intensas pero de duración inferior a la semana comportan menor riesgo de infección.

Como causas de neutropenia deben de contemplarse algunas causas hereditarias, trastornos hematológicos como la anemia aplásica y principalmente la secundaria al tratamiento antineoplásico. Otros factores contribuyen también en el riesgo de infección del paciente neutropénico y entre ellos deben de considerarse alteraciones en los mecanismos de inmunidad celular o humoral del huésped atribuibles a la propia enfermedad neoplásica, a la quimioterapia o a la propia terapéutica inmunosupresora. Por otra parte el uso de catéteres y la alteración de las barreras naturales, piel o mucosas también aumentan el riesgo de infección.

La fiebre superior a 38°, habitualmente el único signo, en el niño neutropénico debe de considerarse como signo de infección. La ausencia de foco febril en la exploración no descarta la presencia de infección y debe de iniciarse tratamiento antibiótico empírico. Los bacilos Gram-negativos fueron los causantes de la mayoría de infecciones en pacientes neutropénicos hasta mediados de los ochenta cuando los organismos *Gram-positivos* y en concreto los *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativos* toman preponderancia etiológica.

Las infecciones fúngicas primarias no son frecuentes, pero las micosis invasivas comportan alta mortalidad y morbilidad en pacientes con neutropenias prolongadas. *Candida* y *Aspergillus* constituyen la causa de la mayor parte de infecciones fúngicas. Aunque la neutropenia no predispone a las infecciones víricas, su presencia comporta riesgo importante. *Citomegalovirus*, *Herpes simple* y *Varicella-Zoster* son causantes de infección en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y quimioterapias intensivas.

La antibioticoterapia empírica en el paciente neutropénico febril debe de ser decidida en función de los organismos prevalentes en la unidad de tratamiento. La asociación inicial entre aminoglucósidos y Penicilinas antipseudomona o B lactámidos resulta una de las óptimas combinaciones empíricas de resultados eficaz y ejemplo de la terapia combinada; la monoterapia basada en Carbapenem o Cefalosporinas de amplio espectro resulta otra alternativa. Existen controversias sobre el uso inicial de Vancomicina. La duración del tratamiento empírico es objeto de diferentes aproximaciones. Especial interés despierta el tratamiento antifúngico y antivírico de los pacientes inmunodeprimidos, así como el uso de factores de crecimiento hematopoyético.

Es objeto de esta mesa redonda el profundizar en los aspectos de actualidad en el manejo del paciente pediátrico afecto de cáncer en estado de inmunosupresión y riesgo de infección a la vez que analizar las controversias existentes

y valorar nuevas tendencias como puedan ser el tratamiento antibioticoterápico a domicilio en el paciente neutropénico febril de bajo riesgo.

Bibliografía.-

- 1 Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. N.Engl. J. Med 1993;328:1323-1332
- 2 Pizzo PA. Tratamiento de las infecciones en los pacientes neutropénicos.Hospital Practice (ed esp) 1990; 5 : 45-46.
- 3 Villa M, Benito A, Madero L.Infecciones en el paciente oncológico. En: L.Madero y A. Muñoz, de Hematología y Oncología Pediátricas.Editorial Ergon. 1997; 335 - 352.
- 4 Vose JM, Armitage JO. Clinical applications of hemtopoietic growth factors J Clin Oncol 1995; 13: 1023-1035.

INFECCIONES EN NIÑOS ONCOLÓGICOS EN ESTADO DE INMUNOSUPRESIÓN

Epidemiología y Etiopatogenia de la Infección en el paciente inmunodeprimido

Dr. L. Sierrasesúmaga. Dpto de Pediatría. Unidad de Oncología Pediátrica.

Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

La infección continúa siendo un problema significativo en los pacientes con cáncer a pesar de los grandes avances realizados en el tratamiento antitumoral, terapia antimicrobiana y en cuidados generales de soporte. La asociación entre cáncer, inmunocompromiso y morbi-mortalidad de causa infecciosa está bien establecida (1). Los procesos infecciosos son la causa más frecuente de morbi-mortalidad en pacientes pediátricos afectos de cáncer; son con frecuencia la razón del ingreso y se relacionan directamente con la muerte de hasta un 30% de casos (2).

Con gran frecuencia el tipo de infección que aparece está relacionado con los propios organismos que colonizan al paciente. Más del 80% de los procesos tienen su origen microbiológico en la flora endógena y hasta en un 50% el patógeno es adquirido por el paciente tras el ingreso en el hospital. A lo largo de los últimos años estamos asistiendo a un cambio en el patrón de colonización; mientras que en los años 60 existía un predominio de bacilos Gram negativos, en la actualidad, hay un marcado incremento en la proporción de estafilococos además de Gram negativos tipo *K.pneumoniae* y *E.coli*. (3)

Incremento de la susceptibilidad a la infección: Factores responsables.

Este riesgo de infección grave en el paciente oncológico es consecuencia tanto de la propia enfermedad maligna como de la iatrogenia secundaria a los tratamientos, que determinan alteraciones en las barreras naturales cutáneo mucosas, alteraciones de la inmunidad celular y humoral, deficiencias nutricionales y una fagocitosis anormal. Algunos de dichos factores tienden a asociarse con determinados tipos de infección, como es el caso de determinados tumores (Hodgkin, leucemia aguda, etc) que se asocian a déficits específicos inmunes y predisponen a infecciones por patógenos particulares (Tabla I). Incluso, múltiples factores pre-disponentes pueden coexistir en un mismo paciente, ampliando el espectro de potenciales infecciones.

a) **Alteración de la barrera mucosa:** En los niños que reciben tratamiento antitumoral, los micro-organismos que residen en la piel o que colonizan las mucosas adquieren carácter de patógenos dando lugar a infecciones graves. El organismo se defiende estableciendo una serie de barreras naturales, de carácter físico y químico, que determinan un sistema de defensa inespecífico: presencia física de barreras estructurales (piel y mucosas, epiglotis, esfínteres), procesos químicos (acidez gástrica, enzimas pancreáticas, lisozimas) y eliminación física de los micro-organismos (peristaltismo, descamación, flujo urinario). La integridad de estos mecanismos puede verse alterada por la invasión local de tumor, cirugía, radioterapia o quimioterapia. A nivel gastrointestinal las frecuentes mucositis, inducidas por el tratamiento, favorecen la infección por bacterias que residen en la mucosa. Muchos de los procedimientos habituales como lavenopunción, aspirados de médula ósea, inserción de catéteres venosos, alteran la barrera siendo puerta de entrada de la infección.

Tanto en pacientes como en el personal sanitario la frecuencia y densidad del *Staphylococcus aureus* en piel y nasofaringe es elevada. También es muy elevada la presencia en piel de bacilos Gram negativos. La presencia de piel de *Candida* y dermatofitos es común y se consideran como flora normal. Respecto a la flora intestinal, en condiciones normales está formada por aerobios Gram positivos y gérmenes anaerobios. La utilización de antibióticos junto con la colonización por la flora hospitalaria induce cambios en la flora normal facilitando el predominio de bacilos Gram negativos (*Escherichia coli*) (4)

b) **Neutropenia:** Es el factor que con mayor frecuencia predispone a la infección en el paciente con cáncer. Excepcionalmente algunos procesos hematológicos, en una mayoría de casos es consecuencia de la acción del tratamiento. Una mayoría de citostáticos inducen profundas neutropenias entre los días 7 y 15 desde su administración. Existe una estrecha relación entre el grado y duración de la neutropenia y la prevalencia de infección. El riesgo de infección se inicia con cifras de neutrófilos inferiores a 1000/mm³, es moderado en neutropenias < de 500/mm³ y resulta máximo con cifras < de 100/mm³. Las localizaciones más frecuentes de infección son el pulmón, orofaringe, sangre, tracto urinario, piel y partes blandas, incluida el área perirectal. Generalmente son causadas por organismos que ya colonizaban al paciente o bien fueron adquiridos durante las primeras 24-72 horas de ingreso hospitalario. Neutropenias prolongadas (> a 10 días) favorecen la infección por hongos.

Algunos pacientes, bien como consecuencia de la enfermedad de base o por el tratamiento, muestran una alteración de la función de los neutrófilos (capacidad migratoria, de fagocitosis o bactericida), asociándose a un riesgo elevado de infección oportunista.

Son pacientes de especial riesgo de infección aquellos en los que a la neutropenia se añade una mala evolución de la enfermedad de base y/o trombocitopenia con sangrado, insuficiencia respiratoria, fallo cardíaco congestivo o afectación del sistema nervioso central (5)

c) **Inmunidad Celular y Humoral:** El adecuado funcionamiento de la inmunidad celular y humoral requiere del normal funcionamiento de los diferentes grupos de linfocitos y de su interacción con monocitos/macrófagos. En niños afectos de linfomas, leucemias o bien sometidos a glucocorticoides, citostáticos o tratamiento inmunosupresor severo, se produce un fallo de la inmunidad celular, favoreciendo las infecciones por citomegalovirus, Herpes simplex, Varicella-zoster y sarampión, protozoos (*Toxoplasma gondii* y *Cryptosporidium*), algunos hongos (*Cryptococcus*, histoplasmosis y *Coccidiomycosis*) así como Micobacterias, *Listeria monocytogenes* y *Pneumocystis carinii*.(6)

La inmunidad humoral, mediante la acción de las inmunoglobulinas formadas por los linfocitos B, opsoniza y destruye las bacterias capsuladas. En niños con cáncer las bacterias capsuladas más frecuentes son el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* y *Neisseria meningitidis*. (7)

d) **Sistema reticuloendotelial y bazo:** El complemento es importante en la quimiotaxis, opsonización, destrucción bacteriana y neutralización viral. Las enfermedades o tratamientos que afectan la síntesis de sus componentes en el hígado, que alteran la función monocito/macrófago o bien la integridad de mucosas gastrointestinal o genitourinaria, pueden alterar la producción del complemento y hacer al huésped vulnerable a un amplio espectro de agentes infecciosos.

El bazo y el SRE juegan un papel principal en el aclaramiento de microorganismos del torrente circulatorio. Además el bazo es el principal productor de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos. La resección quirúrgica del bazo o su disfunción inmune implica un elevado riesgo de infección grave de carácter fulminante por bacterias capsuladas tipo *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes*.(8).

e) **Nutrición:** La malnutrición se asocia con alteraciones en la mucosa gastro-intestinal, alteraciones en la respuesta inmune y una mayor susceptibilidad a la invasión por gérmenes oportunistas. El mantenimiento de un estado nutricional adecuado implica una mejor reparación de tejidos dañados, en la inmunidad celular y en la capacidad de quimiotaxis de las células fagocíticas.

f) Factores relacionados con el tratamiento:

- Cateteres centrales, intraventriculares o reservorios venosos subcutáneos (9): Con objeto de tener un acceso venoso fácil, se utilizan de forma sistemática en todos los pacientes en fase de tratamiento. Dan lugar a infecciones a tres niveles diferentes: en el punto de entrada, en la zona subcutánea tunelizada o bien en la parte distal, intravascular del catéter. Son responsables de un alto porcentaje de bacteriemia o fungemias. Los gérmenes responsables más frecuentes son los Gram positivos (*Staphylococcus aureus* o *epidermidis*) y con menor frecuencia los bacilos Gram negativos. Las fungemias suelen ser por *Candida* spp.

Respecto a los catéteres intraventriculares, hasta en un 50% de casos es el *S. epidermidis* el germen responsable de la infección, seguido del *P. acne*. En pacientes con cáncer, portadores de derivación la incidencia de infección oscila entre el 5% y el 30% siendo más frecuentes durante los primeros 2 meses desde la cirugía.

- Quimioterapia: Los citostáticos inducen profundas neutropenias unidas a mucositis del tracto gastrointestinal. Ambos factores son responsables del desarrollo de infecciones locales, puerta de entrada para septicemias. Además muchos de ellos inducen reducciones importantes en el número y funcionalismo de los linfocitos y del sistema monocito/macrófago. Estas alteraciones facilitan las infecciones virales y todo tipo de infección oportunista.

- Radioterapia: El tejido hematopoyético es muy sensible a la acción de la radioterapia. Las radiaciones ionizantes inducen una depleción prolongada en el número y función de los linfocitos T cuando el campo de irradiación es extenso. Así mismo induce importantes neutropenias y monocitopenias, que se inician hacia el día 7 del tratamiento alcanzando su nadir para el día 20. También se han descrito alteraciones en la capacidad bactericida secundarias a radiación. La irradiación de las mucosas origina importantes mucositis con infección local y alto riesgo de bacteriemia.

- Trasplante de Médula Osea: La infección es una de las mayores complicaciones asociada al trasplante de médula ósea. Durante el período inicial de neutropenia, que comprende desde una semana antes de la infusión medular hasta 3 semanas después, los pacientes tienen un elevado riesgo de infección por Gram negativos, Gram negativos y hongos. Son factores determinantes durante esta fase además de la neutropenia, la intensa mucositis y otras alteraciones iatrogénicas secundarias al tratamiento y la utilización de cateteres venosos centrales. El riesgo disminuye en una segunda fase intermedia (día +30 a día +100), con la recuperación del número de neutrofilos, si bien la recuperación completa de la función inmune es más tardía. Las infecciones características de esta fase son por CMV y por *Pneumocystis carinii*. En los trasplantes alogénicos, la recuperación de la inmunidad celular es más tardía por lo que el riesgo de infecciones por herpes virus (HSV, CMV, VZV y EBV), adenovirus, protozoos (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma*) y bacterias tales como la *Legionella* spp y el *S.pneumoniae*, es elevado. La recuperación de la inmunidad guarda una estrecha relación con la presencia o no de enfermedad crónica del injerto contra el huésped. En pacientes con enfermedad crónica son frecuentes las infecciones por bacterias encapsuladas y por Herpes virus.

Problemas infecciosos específicos en el niño oncológico (Tabla II):

Fiebre

Definimos la fiebre como la elevación de la temperatura oral por encima de 38° C en dos o tres ocasiones a lo largo de 24 horas o bien una sola determinación superior a 38,5° C. la presencia de neutropenia incrementa la probabilidad de la infección sea la causa de la misma. En niños neutropénicos un 52% de las fiebres son de origen infeccioso. Otras causas comunes de elevación de la temperatura corporal son la administración de quimioterapia, transfusiones sanguíneas, reacciones alérgicas o la propia enfermedad maligna.

En el paciente no neutropénico la actitud frente a un episodio de fiebre debe ser la habitual en pediatría, realización de una historia clínica y examen físico completo. No es necesario iniciar un tratamiento antibiótico inmediato. El abordaje del paciente neutropénico febril es más complejo. Debido a la alta mortalidad siempre debe ser considerado como un paciente en riesgo de padecer una septicemia. La propia neutropenia puede disminuir la expresión clínica de la infección. Estos pacientes requieren ser evaluados con rapidez, instaurándose a la mayor brevedad un tratamiento empírico antibiótico. Se debe explorar con especial atención piel, cavidad oral, vías respiratorias bajas y región perianal. Debe realizarse un estudio analítico básico con hemocultivos y urocultivo además de toma de muestras de cualquier otra localización de sospecha. Actuando adecuadamente es posible identificar el proceso infeccioso en un 65% de casos con microbiología positiva en un 40% aproximadamente (10)

Infección del tracto respiratorio (11,12):

Son las infecciones graves más frecuentes en el niño oncológico. Un 50% de fallecimiento en procesos hematológicos se asocian con neumonía. Aunque una mayoría de complicaciones pulmonares del paciente inmunosuprimido se asocian con infección, hay que tener presentes otras alteraciones no infecciosas en el diagnóstico diferencial (neumonitis intersticial descamativa, fibrosis, carcinomatosis, neumonitis postradiación, toxicidad por drogas y hemorragia pulmonar).

Es útil clasificar la patología respiratoria infecciosa en base a la radiografía de torax y el grado de neutropenia del paciente. Según este criterio existen cuatro posibilidades diferentes:

a) Infiltrado localizado en un paciente no neutropénico. Es comparable a la población normal. La etiología más frecuente es la viral (VRS, adenovirus), bacteriana (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Pseudomona*) y micoplasma. Si el paciente recibe un tratamiento inmunosupresor concomitante hay que pensar en la *Legionella* y en mycobacterias.

b) Infiltrado localizado en paciente neutropénico: Además de los anteriores debemos considerar gérmenes oportunistas. En neutropenias prolongadas hay que valorar la posibilidad de infección por hongos (*Aspergillus*, *Candida*).

c) Infiltrado difuso en paciente no neutropénico: La causa más frecuente son las infecciones virales (VRS, adenovirus, HSV, VZV, CMV, influenza) y los protozoos (*Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*). Los pacientes sometidos a corticoterapia y afectos de leucemia o linfoma son los más sensibles a *P.carinii*. Si el paciente no está neutropénico las infecciones por hongos y bacterias de estas características no son frecuentes, excepto la infección por *Legionella*. Los pacientes sometidos a trasplante son especialmente sensibles a infecciones por virus.

d) Infiltrado difuso en paciente neutropénico: Todo tipo de germen es posible en esta situación. Dada la gravedad del cuadro, la biopsia pulmonar abierta es probablemente el mejor abordaje diagnóstico.

Infecciones del tracto digestivo (13-16)

Mucositis: Son muy frecuentes tras la administración de algunos citostáticos. Habitualmente las lesiones se sobreinfectan con *Candida albicans*. Con menor frecuencia se desarrollan gingivitis necrotizantes por anaerobios. En pacientes inmunosuprimidos es frecuente observar estomatitis herpéticas.

Esofagitis: La esofagitis es frecuente en el paciente neutropénico. Los gérmenes responsables más frecuentes son la *Candida*, los virus (HSV y CMV) y con menor frecuencia las bacterias.

Intestino: La diarrea es una complicación común en el niño con cáncer y habitualmente es secundaria a la quimioterapia. La lesión de la barrera epitelial puede dar lugar a infecciones graves por gérmenes de la propia flora. Cuando la diarrea es causada por agentes infecciosos, los patógenos responsables son los de la población general. En pacientes neutropénicos debemos considerar gérmenes no habituales como los *Clostridium* (*difficile*, *perfringens*, *septicum*). También la incidencia de *Salmonella* y de parásitos tipo *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* o *Isospora hominis*, es superior a la de la población general.

La tiflitis es un proceso casi exclusivo del paciente neutropénico. hasta un 70% de casos cursan con un cuadro de septicemia. La etiología más frecuente son los Gram negativos, especialmente la *Pseudomonas*. También se ha descrito por clostridios.

Infección perianal: En el paciente neutropénico pequeñas lesiones de la mucosa anorectal pueden ser causa de celulitis perianal. Los gérmenes más frecuentes son los bacilos aeróbicos Gram negativos y bacterias anaerobias. Es una infección grave que puede evolucionar hacia la necrosis extensa de tejidos del suelo de la pelvis con una elevada mortalidad. Es importante evitar maniobras rectales innecesarias en el paciente neutropénico.

Infección hepática: Los pacientes oncológicos con cierta frecuencia presentan procesos infecciosos hepáticos por los virus de la hepatitis A, B, C, y delta, por virus sistémicos tipo VZV, CMV, EBV, HSV o Coxsackie B y por otros agentes infecciosos sistémicos como la *Candida albicans*. La candidiasis hepatoesplénica es un cuadro bien conocido que se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes neutropénicos por largos períodos y que desarrollan las típicas lesiones en “ojo de buey” evidenciables mediante TAC.

Infección urinaria (17)

Son frecuentes en el paciente oncológico, especialmente en aquellos con alteraciones de la función vesicoureteral, sondados, que estén recibiendo radioterapia sobre campos urológicos o reciban quimioterapia que lesione el urotelio. Los gérmenes más frecuentes son los Gram negativos (*E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*) y los enterococos. En pacientes inmunosuprimidos son frecuentes las infecciones por hongos (*Candida*) y por adenovirus.

Infección del Sistema Nervioso Central (18)

El paciente neutropénico puede desarrollar meningitis por Gram negativos (*E.coli*, *Pseudomonas*). Los pacientes afectos de leucemia o linfoma son susceptibles a meningitis por *Listeria monocytogenes* y al *Cryptococcus neoformans*. En pacientes esplenectomizados son frecuentes las meningitis fulminantes por *S.pneumoniae*, *H.influenzae* y *N.meningitidis*.

También se ha descrito en el paciente neutropénico el desarrollo de abscesos cerebrales, secundarios o no a infecciones pulmonares siendo los gérmenes más frecuentes las bacterias aerobias y anaerobias, *Nocardia* y hongos.

Las causas más frecuentes de encefalitis son los herpes virus y el virus del sarampión. Además de los virus, el *T.gondii* tiene un especial tropismo por el S.N.C.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N.Engl.J.Med.* 1993;328:1323-1332.
- 2 Villa M, Benito A, Madero L. Infecciones en el paciente oncológico. En: L. Madero y A. Muñoz, de. *Hematología y Oncología Pediátricas*. Madrid. Editorial Ergon, 1997; 335-352.
- 3 Freifeld AG, Pizzo PA, Walsh TJ. Infections in cancer patient. En: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Fifth Edition, edited by V.T. DeVita, J.S.Hellman, S.A.Rosenberg. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1997.
- 4 Armstrong D.: Epidemiologic and clinical aspects of opportunistic infection. En: *Infections in the immunocompromised host*. P.Actor, A.Evangelista. Plenum Press, New York, 1986.
- 5 Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assesment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J.Clin.Oncol.* 1992;10:316-322
- 6 Royer HD, Reinherz EL. T lymphocytes: ontogeny, function and relevance to clinical disorders. *N.Engl.J.Med.* 1987;317:1136-1142
- 7 Cooper MD. B lymphocytes: normal development and function. *N.Engl.J.Med.* 1987;317:1452-1457
- 8 Buchanan GR, Holtkamp CA. Splenic reticuloendotelial function in children with cancer. *J.Pediatr.* 1985;160:239-242.
- 9 Raad II, Bodey GP Infectious complications of indwelling vascular catheters. *Clin.Infect Dis* 1992;15:197-202
- 10 E.O.R.T.C. International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with gram negative bacteriemia. *Am.J.Med.* 1980;68:643-648.
- 11 Zucker JR, Goldman DA. Nosocomial bacterial pneumonia. En: Shelhamer J, Pizzo PA, Parrillo JR, Masur H. *Respiratory disease in the immunosuppressed host*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: 255.
- 12 Welliber RC. Dealing with pneumonia in immunocompromised children. *J.Resp.Dis.* 1984;7: 30-39.
- 13 Walsh TJ, Belitsos N, Hamilton SR. Bacterial esophagitis in immuno-compromised patients. *Arch.Int.Med.* 1986;146:1345-1348.
- 14 Skibber JM, Matler GJ, Lotze MT, Pizzo PA. Right lower quadrant complications in young patients with leukemia. *Ann.Surg.* 1987;206:711-715.
- 15 Sloas M, Flynn P, Kaste S. Typhlitis in children with cancer: a 30 year experience.*Clin.Infect.Dis.* 1993;17:484-490.
- 16 Shamberger RC, Weinstein HJ, Delorey MJ, Levey RH. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 1986;57:603-609
- 17 Shields A, Hackman R, Fife K. Adenovirus infection in patients undergoing bone marrow transplantation. *N.Engl.J.Med.* 1985;312:529-533.
- 18 Clifford DB. Neurologic opportunistic infections. *Curr.Opin.Neurol.* 1995;8:175-180.

Tabla I. Asociación entre Enf. Maligna, defecto del sistema inmune e infección predominante.

Alteración	Enf. Maligna asociada o Tratamiento	Infección predominante
Celular (Cél. T)	Hodgkin, Irradiación corporal total, T.M.O., Quimioterapia, Corticoides.	Listeria monocytogenes, Salmonella, Nocardia asteroides, Cryptococcus neoformans, Mycobacterium tuberculosis o avium, herpesvirus, Citomegalovirus, Pneumocystis carinii, Toxoplasma Gondii.
Humoral o Cél. B	Leucemia Crónica, T.M.O., Hodgkin, Esplenectomía.	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis.
Granulocitopenia	Leucemia Aguda, Tumor sólido avanzado, Quimioterapia.	Cocos Gram +, bacilos Gram -, Candida, Aspergillus, Fusarium, Trichosporon.
Obstrucción orgánica	Tumor sólido.	Flora del órgano obstruido.
Cuerpo extraño	Cualquier tumor.	S.aureus, S. epidermidis, bacilos Gram -, hongos.

Tabla II. Organismos más frecuentes en infecciones de localización específicas

Localización	Tipo de Germen	Germen
Septicemia	Gram negativo	Pseudomona E.Coli Klebsiella
	Gram positivo	Staph. aureus/epidermidis Streptococcus Corynebacterium Listeria
	Aneobios	Bacteroides / Clostridium
Pulmón	Bacterias	Strep. pneumoniae H.Influenzae Klebsiella Pseudomona Staph. aureus CMV, RSV
	Virus	Pneumocystis Carinii
	Protozoos	Candida / Aspergilosis
	Hongos	Streptococcus
Mucosa Oral		Streptococcus
Periodontal	Anaerobios	Bacteroides
	Hongos	Candida
Esofago	Hongos	Candida
	Virus	Herpes simplex
Intestino	Bacterias	Pseudomona
	Anaerobios	Clostridium perfringens, septicum, difficile
	Protozoos	Giardia Lamblia
Perianal	Bacterias	Pseudomona Klebsiella E.coli Strep. grupo D E.Coli
		B.proteus Klebsiella Pseudomonas Enterococci
	Hongos	Candida
Tracto Urinario	Bacterias	Streptococcus/staphylococcus Pseudomonas Aspergillus/Candida/mucor. Herpes simplex/zoster
	Hongos	Cryptococcus Listeria
Piel	Bacterias	H.Influenzae Neisseria meningitidis Meningococcus
		Staph. aureus
Abceso cerebral	Bacterias	Nocardia /Asperg. /Candida
Encefalitis	Hongos	
	Virus	H. simplex / varicela /saramp.
	Protozoo	Toxoplasma Gondii

INFECCIONES EN NIÑOS ONCOLÓGICOS EN ESTADO DE INMUNOSUPRESIÓN

Profilaxis y antibioterapia empírica. Controversias.

*Prof. L. Madero. Hospital Niño Jesús. Universidad Autónoma de Madrid.
Servicio de Oncología. Madrid*

RESUMEN

En los últimos años han aumentado las complicaciones infecciosas como consecuencia de una mayor intensidad terapéutica.

Durante la última década, se ha observado un incremento en la prevalencia de las bacterias Gram positivas. Además y como consecuencia de la intensidad del tratamiento cada vez son más frecuentes las infecciones fúngicas.

En el momento actual se plantean regímenes antibióticos en forma de monoterapia y la utilización de formulaciones de Anfotericina B que conllevan una menor toxicidad con la misma eficacia terapéutica.

Palabras clave: Neutropenia, Monoterapia, Terapia antibiótica combinada, Anfotericina B, Formulaciones lipídicas de Anfotericina B.

INTRODUCCION

Es indiscutible la necesidad de un tratamiento antibiótico empírico e inmediato ante un cuadro de neutropenia febril. Se utilizan diferentes esquemas secuenciales basados en la asociación de los antibióticos que se consideren necesarios según la evolución clínico-analítica de cada enfermo concreto (1).

La utilización empírica de un tratamiento antibiótico en el niño neutropénico al primer síntoma de infección ha reducido la mortalidad de estos pacientes a menos de un 10% de los casos.

Los antibióticos utilizados deben ser bactericidas, de amplio y espectro y producir un efecto sinérgico. La pauta antibiótica elegida debe cubrir el mayor espectro de gérmenes posible. En este sentido continua siendo imprescindible la cobertura empírica de los bacilos Gram negativos aerobios y de la *Pseudomonas aeruginosa* (2).

Es controvertida en el momento actual, la cobertura empírica de los gérmenes Gram (+) aerobios, incluso en aquellos pacientes portadores de catéteres centrales (3,4). Existen algunos estudios que no demuestran mayor morbimortalidad al no añadir vancomicina al protocolo empírico inicial, por lo que se reserva la asociación de vancomicina para las siguientes circunstancias:

- a) Infección por gérmenes Gram (+) que no responde al tratamiento empírico inicial.
- b) No mejoría clínica a las 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico empírico.
- c) Infección por un germen Gram (+) resistente a los antibióticos utilizados.
- d) Afectación cardíaca u osteoarticular en un enfermo portador de catéter venoso central.

Incremento en la prevalencia de las bacterias Gram positivas

Durante la década de los cincuenta y principios de los sesenta, las infecciones más frecuentes fueron las producidas por bacterias Gram positivas, sobre todo *Staphylococcus aureus*. Posteriormente sin embargo, hasta finales de la década de los setenta, los microorganismos más prevalentes fueron las bacterias Gram negativas, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. Desde los ochenta, los microorganismos Gram positivos son de nuevo la causa más frecuente de las infecciones en los pacientes neutropénicos, aunque en lugar de *S. aureus* destacan los estafilococos coagulasa negativos, generalmente *S. epidermidis* (1,5).

El tratamiento empírico inicial debe incluir antibióticos del amplio espectro y con gran poder bactericida. Así mismo el régimen empleado debe ser lo menos tóxico y más fácil de administrar posible. La gran virulencia de las bacterias Gram negativas y la emergencia de cepas de bacterias Gram positivas resistentes a algunos de los nuevos Á-lactámicos son los principales problemas a los que nos enfrentamos a la hora de elegir el régimen antibiótico inicial (6).

Controversias en el tratamiento del paciente neoplásico con neutropenia febril.

Monoterapia versus antibioterapia combinada.

En la tabla I se señalan las principales ventajas e inconvenientes que al menos teóricamente tienen ambos modos de tratamiento en este tipo de pacientes.

TABLA I. MONOTERAPIA VERSUS ASOCIACIÓN ANTIBIÓTICA.

	Monoterapia	Asociación antibiótica
VENTAJAS	<ul style="list-style-type: none"> - Menos toxicidad - Menor coste - Menor manipulación 	<ul style="list-style-type: none"> - Sinergismo - Mayor espectro antimicrobiano - Mayor actividad - Menor inducción de resistencias. - Posibilidad de reducir la dosificación y con ello la toxicidad - Mayor rapidez de acción. - Mayor penetración tisular.
INCONVENIENTES	<ul style="list-style-type: none"> - Menor espectro antibicrobiano - Mayor inducción de resistencias. - Riesgo de sobreinfección. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mayor coste - Más manipulación. - Posibilidad de antagonismo. - Mayor toxicidad

Con la aparición de las cefalosporinas de 3ª generación estables frente a betalactamasas, se han desarrollado un conjunto de antimicrobianos que reúnen muchas de las ventajas sin los inconvenientes de las asociaciones antibióticas (7,8).

La comparación de monoterapia con ceftazidima frente a diversas pautas de asociación antibiótica en el tratamiento empírico del paciente neoplásico con neutropenia y fiebre, tanto en los casos de infección documentada clínica (I.C.D.) como microbiológica (I.M.D.), fiebre de origen desconocido, infección por *Pseudomonas aeruginosa*, incluso en condiciones de severa neutropenia inferior a 100 NT, la muestran igualmente eficaz que las asociaciones antibióticas habituales, inclusive superior a la asociación «cefotaxima/gentamicina» y equiparable a la asociación «modelo» ceftazidima/amikacina.

En consecuencia, la ceftazidima, por su mayor actividad frente a los bacilos Gram negativos multirresistentes (*Pseudomonas* sp, *Serratias*, *Citrobacter* etc) por su mayor capacidad de penetración en el LCR y por carecer prácticamente de toxicidad, es una opción como monoterapia del paciente pediátrico neoplásico con fiebre y neutropenia, superior a otras cefalosporinas de 3ª generación (9).

Otras formas de Monoterapia.

Imipenem y Meropenem

El imipenem pertenece a un grupo de β -lactámicos denominados carbapenemes en los que se sustituye un átomo de azufre por un grupo metileno. Su mecanismo de acción es similar al de otros β -lactámicos (inhibición de la síntesis de proteínas de la pared bacteriana), pero su espectro de acción es el más amplio de los antibióticos actuales gracias a su capacidad de penetración a través de las paredes bacterianas, su resistencia a la β -lactamasas y a su unión preferente

a las PBP2. Es activo frente a Gram positivos (Strep, grupos A, B, C y G, Strep pneumonia, Staph aureus meticilín-sensibles, Listeria y Bacillus sp); Gram-negativos (todas las enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter, Campylobacter y Yersinia) y anaerobios (Bacteroides fragilis, Clostridium, fusobacterias). No es activo frente a Clostridium difficile ni frente a Staph meticilín-resistentes. Tampoco es activo frente a Pseudomonas maltophilia ni a Pseudomonas cepacea. Para evitar la inactivación del imipenem se añade cilastina, un inhibidor enzimático sintético en proporción 1:1. La cilastina no tiene actividad antimicrobiana ni altera la del imipenem. En un estudio realizado un tercio de los pacientes en los que se empleó imipenem refiere náuseas y vómitos significativos que hicieron cambiar el antibiótico en un tercio de los casos. Si se utilizan dosis altas y/o el paciente tiene insuficiencia renal o lesión previa del SNC, puede producir neurotoxicidad (mioclonías, confusión, convulsiones), por lo que debe ser evitado en estos pacientes (10,11).

El imipenem ha demostrado ser tan eficaz como la ictidazidima en el tratamiento empírico con monoterapia en pacientes neutropénicos con fiebre, aunque dada su toxicidad, quizá este especialmente indicado como cobertura antibiótica inicial en pacientes neutropénicos en los que exista infección por anaerobios (celulitis perirrectal, tiflitis, gingivitis...). En algunos estudios clínicos se ha descrito la inducción de resistencias en cepas de Pseudomonas aeruginosa, por lo que en el caso de infecciones serias por este germen, se deberá añadir un aminoglucósido al tratamiento antibiótico.

El tratamiento de infecciones producidas por Enterobacter, Citrobacter y Serratia con ceftazidima o con otro β -lactámico induce la producción de β -lactamasas por lo que se puede considerar una alternativa válida en el tratamiento de infecciones graves producidas por estos gérmenes y debe ser considerado en el tratamiento empírico inicial en pacientes graves, previamente tratados con antibióticos en los que sea probable la existencia de cepas resistentes.

El meropenem es un carbapenem dehidro-peptidasa-I-estable que, a diferencia del imipenem, no requiere la adición de cilastina para evitar su inactivación. Es mejor tolerado por el SNC que el imipenem y su espectro de acción es similar, teniendo quizá mayor actividad frente a aerobios Gram negativos y menor frente a Staphylococcus y Streptococcus. Es una alternativa válida en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos con fiebre.

Tratamiento empírico combinado

El tratamiento antibiótico combinado tiene algunas ventajas frente a la monoterapia. Posee un mayor espectro de acción, alta actividad bactericida, efecto sinérgico frente a algunos gérmenes, es un tratamiento óptimo para Pseudomonas aeruginosa y en general produce menos desarrollo de resistencias. La monoterapia es más sencilla de aplicar, más económica y tiene menor toxicidad con una eficacia similar. Entre las opciones para el tratamiento antibiótico empírico combinado encontramos: 1) cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) + aminoglucósido (amikacina), 2) β -lactámico antipseudomónico (piperacilina) + aminoglucósido (amikacina), 3) 1 ó 2 + vancomicina; 4) β -lactámico antipseudomónico (piperacilina) + cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) si se quiere evitar la toxicidad de un aminoglucósido 5) aztreonam + vancomicina en pacientes alérgicos a los β -lactámicos. En los centros en los que se aíslan con frecuencia cocos Gram positivos, así como en pacientes muy graves, puede utilizarse un antibiótico estafilocócico como vancomicina en la pauta inicial (12).

La experiencia acumulada en los últimos años en el tratamiento antibiótico empírico del paciente oncológico que desarrolla un episodio de fiebre y neutropenia, ha llevado a considerar a la asociación antibiótica ceftazidima/amikacina como la pauta de referencia en el tratamiento de este grupo de enfermos.

Con la creciente utilización de accesos venosos permanentes en el tratamiento de los pacientes oncológicos y especialmente en los casos pediátricos, se está observando el resurgir de los gérmenes Gram (+) y particularmente de los estafilococos coagulasa negativos, representados por el Staphylococcus epidermidis, como los microorganismos que con más frecuencia infectan al paciente neutropénico febril.

Actualmente hay acuerdo respecto a no emplear en el tratamiento antibiótico empírico inicial del paciente neoplásico neutropénico con fiebre los glicopéptidos activos frente a Gram (+), vancomicina y teicoplanina.

La asociación a las 72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico empírico de vancomicina resuelve el episodio febril en la mitad de los casos, sin que al menos en los pacientes pediátricos haya evidencia de una mayor nefrotoxicidad.

El glicopéptido más utilizado para el tratamiento de las infecciones por Gram (+) en los pacientes neutropénicos

en la vancomicina. La vancomicina es un antibiótico que actúa sobre la pared bacteriana (aunque en distinto locus que los β -lactámicos), bactericida frente a todos los Gram (+) salvo para algunas cepas de enterococos y con capacidad de penetrar meninges inflamadas.

La vancomicina es activa contra la práctica totalidad de las cepas de los gérmenes aerobios Gram (+) en contraste a unos índices de actividad del 60% para las nuevas quinolonas o del 20% para los aminoglucósidos. Sin embargo y aunque sin significado clínico, se están describiendo cepas de estafilococos tolerantes a vancomicina.

Controversias en el tratamiento del paciente pediátrico neoplásico con fiebre y neutropenia.

La Tabla II resume los puntos más controvertidos en el tratamiento de los pacientes oncológicos que desarrollan un episodio febril durante un periodo de neutropenia.

TABLA II

1. Régimen antibiótico empírico ideal: ¿Existe?
2. Duración del tratamiento en los casos de F.O.D.
3. ¿Es necesario el diagnóstico microbiológico de los infiltrados pulmonares para su tratamiento?
4. El cambio en el espectro microbiológico causal de los episodios de neutropenia febril ¿Debe modificar la filosofía del tratamiento antibiótico empírico de los mismos?
5. Infección relacionada con el uso de CVCP.
6. Nuevos antimicrobianos, nuevas pautas de administración de aminoglucósidos y perspectivas futuras.

Infecciones fúngicas en el paciente neoplásico con fiebre y neutropenia

El único factor de riesgo independiente para el desarrollo de una fungemia es la duración de la neutropenia, con un riesgo/día de 0-1% si dura menos de 20 días hasta un 70% si sobrepasa los 35 días. Otros factores condicionantes de fungemia son la presencia de un CVCP y la administración previa de antibióticos superior a 10 días (13).

Aunque se describen con cierta frecuencia micosis profundas por hongos distintos a la *Candida albicans* (*Torulopsis*, *Parapsilosis*, *Candida tropicalis* etc) sigue siendo la *Candida albicans* bien como patógeno único, bien asociado a *Aspergillus* el hongo responsable del 50-90% de las micosis sistémicas en el paciente oncológico. Le sigue en frecuencia el *Aspergillus fumigatus* si bien cualquier hongo puede ser agente causal de un episodio febril en un paciente neutropénico. Salvo para la *Candida albicans*, la colonización previa es un factor indispensable en el desarrollo de una micosis invasiva. Por eso es esencial una correcta higiene cutáneo-mucosa y de los alimentos, vigilancia de los filtros de aire, impedir que el paciente neutropénico esté en contacto con plantas, polvo casero, obras etc. que limiten la adquisición exógena de estos microorganismos (14).

La presentación clínica de una micosis invasiva o profunda es inespecífica y el diagnóstico de certeza bastante complejo. Solamente el 20-30% de las candidemias tendrán hemocultivos positivos y prácticamente nunca las aspergilemias. Lo mismo ocurre con el diagnóstico de la afectación visceral por hongos; lo que hace que por una micosis documentada haya tres sospechas de infección fúngica invasiva y por ello se recurra generalmente a la administración empírica de anfotericina B, pues un 30-50% de las colonizaciones fúngicas desarrollarán infección profunda o invasiva.

Tratamiento antifúngico empírico

a) Anfotericina B. A principios de la década de los 80 se publicaron diferentes estudios no experimentales que sugerían que la anfotericina B beneficiaba a los pacientes que persistían neutropénicos y con fiebre después de 4-7 días de tratamiento antibiótico: lo que fue confirmado poco tiempo después en dos ensayos clínicos aleatorios coordinados respectivamente por el National Cancer Institute y la EORTC (15).

b) Azoles. Ni el ketoconazol ni el miconazol son una buena alternativa a la anfotericina B para este fin; tampoco el itraconazol, pues los enfermos neutropénicos no suelen absorber el fármaco en su actual presentación en cápsulas. El fluconazol se ha comparado con anfotericina B en un ensayo clínico bien diseñado pero con escaso número de pacientes.

c) Formulaciones lipídicas de anfotericina B. En un ensayo clínico aleatorio publicado recientemente se ha demostrado que la anfotericina B liposómica es tan eficaz como la anfotericina B convencional y menos tóxica (16).

Tratamiento de la infección confirmada

La anfotericina B sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de casi todas las micosis oportunistas en el paciente neutropénico. La anfotericina B es un fármaco que presenta con frecuencia efectos indeseables. Entre los efectos indeseables dependientes de la dosis destacan la insuficiencia renal y la acidosis tubular con hipopotasemia e hipomagnesemia. Se estima que hasta el 60% de los pacientes que reciben el fármaco presentan algún grado de toxicidad renal.

En los últimos años se ha conseguido reducir la toxicidad renal por este antifúngico combinándolo con lípidos (Abelcet y Amphocil) o envolviéndolo en liposomas (Ambisome). El principal obstáculo para el uso de estas preparaciones lipídicas de anfotericina B es su coste y por ello conviene limitar sus indicaciones a toxicidad importante o fracaso con el preparado tradicional, tratamiento concurrente con ciclosporina (17).

BIBLIOGRAFIA

1. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A et al. The child with cancer and infection. Empiric therapy for fever and neutropenia and preventive strategies. *J Pediatr* 1991;119:679-694.
2. The EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 1978;137:14-29.
3. Karp JE, Dick JD, Angelopoulos C et al. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia. Randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1986;81:237-242.
4. Del Favero A, Menichetti F, Guercioli R et al. Prospective randomized clinical trial of teicoplanin for empiric combined antibiotic therapy in febrile, granulocytopenic acute leukemia patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1126-1129.
5. Pizzo PA. Tratamiento de las infecciones en los pacientes neutropénicos. *Hospital Practice (ed esp)* 1990;5:45-46.
6. Kattan J, Droz JP, Ribrag V et al. Non-nephrotoxic empiric antimicrobial therapy in febrile neutropenia cancer patients. *Enr J Cancer* 1992;28A:867-870.
7. Schimpl SC. Overview of empiric antibiotic therapy for the febrile neutropenic patient. *Rev Infect Dis* 1985;7(supple 4):5734-5740.
8. The EORTC International Antimicrobial therapy Cooperative Group: Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy, gramnegative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987;317:1692-1698.
9. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz JW et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552-558.
10. Sobel J. Imipenem and aztreonam. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:613-624.
11. Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP et al. A comparison of imipenem with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992;152:283-291.
12. European Organization for Research on Treatment of Cancer. International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenia patients with gramnegative bacteremia. *Am J Med* 1980;68:643-648.
13. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with phasis on *Candida* Species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-1530.
14. Walsh TJ, Pizzo PA. Nosocomial fungal infections: A classification for hospital-acquired fungal infections and mycoses arising from endogenous flora or reactivation. *Annual Review of Microbiology* 1988;42:517-545.
15. Buchner T, Roos N. Antifungal treatment strategy in leukemia patients. *Ann Hematol* 1992;65:153-161.
16. Prentin HG, Ham IM, Herbrecht R et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of piroxia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711-718.
17. Jauknecht R, Marie S. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. Clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1992;23:279-291.

INFECCIONES EN NIÑOS ONCOLÓGICOS EN ESTADO DE INMUNOSUPRESIÓN

Nuevos aspectos terapéuticos y vacunaciones

José Carlos Garín Valle

Hospital Materno Infantil. Oncología Infantil. Málaga.

Resumen: El estado de inmunosupresión secundario a la toxicidad medular, es quizás el mas importante factor limitante de dosis en quimio-radioterapia. A pesar de ello se han realizado avances muy importantes en los últimos años que han permitido la intensificación de las dosis empleadas.

Con mayor impacto y eficacia en la terapia de apoyo al tratamiento del cáncer se encuentran los factores de crecimiento hematopoyético o factores estimulantes de las colonias (Colony stimulating factors, CSF en la nomenclatura inglesa). Junto a esto aparecen sustancias citoprotectoras que tratan de minimizar la toxicidad de los quimioterápicos y radioterápicos sobre células normales, con su implicación en el control de la neutropenia siendo quizás la mas conocida la Amifostina e incluso terapias abandonadas como la transfusión de granulocitos vuelven a ser contempladas.

Palabras clave: Factores de crecimiento hematopoyético. Factores estimulantes de las colonias. Inmunodeprimidos. Citoprotectores. Amifostina. Vacunas.

En el abordaje del paciente neutropénico se han producido una serie de avances importantes tanto terapéuticos, que comentaremos mas ampliamente, como de manejo global. En esta línea, el alta precoz hospitalaria para casos de bajo riesgo, aun sin alcanzar cifras de neutrófilos consideradas de garantía, es una práctica de utilidad y seguridad contrastadas (1). Incluso, siguiendo la tendencia natural a disminuir el tiempo de hospitalización del paciente pediátrico, sobre todo en el paciente crónico, se preconiza el tratamiento antibiótico en casa en pacientes febriles neutropénicos seleccionados (2). La adecuación de nuestra maquinaria hospitalaria a estos procedimientos de cuidados domiciliarios es una necesidad sobre todo desde el punto de vista humano, pero también desde el nada desdeñable enfoque del gasto sanitario.

Factores de crecimiento hematopoyético ó factores estimulantes de las colonias:

Su desarrollo se produce al estudiar el sistema hematopoyético donde es conocido que todas las estirpes celulares proceden de una célula madre o tronco, «stem cell», que aunque en muy baja proporción en el estroma medular, tiene dos características diferenciales:

- Es capaz de proliferar y producir mas «stem cell».
- Es capaz de diferenciarse en al menos nueve tipos de células maduras altamente especializadas.

La gran potencia de estas «stem cell» puede ser valorada si tenemos en cuenta que con todas las contenidas en la médula normal de un ratón, podríamos reconstituir las médulas dañadas de 10.000 ratones.

Junto a esto se conoce la existencia de unas glicoproteínas naturales, capaces de inducir la proliferación y diferenciación de estas células pluripotenciales que son los factores estimulantes de las colonias naturales.

A partir de los trabajos de Metcalf se profundizó en el estudio de estas glicoproteínas y con el advenimiento de las técnicas de análisis proteicos y la tecnología del DNA recombinante, se consigue clonar la Eritropoyetina en 1.983 y el G-CSF en 1.986, sintetizándolas en grandes cantidades y profundizando en sus características moleculares, fisiológicas, farmacológicas y terapéuticas (3).

Dos son los factores de aplicación clínica usual. El factor estimulante de los granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de los granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Existen otros factores de uso no protocolizado como IL-3 (multi-CSF), el factor PIXY321, que es una proteína de fusión de IL-3 + GM-CSF y el Stem-cell factor (4).

El G-CSF natural es codificado por un gen localizado en 17q11-21. Es producido por c. endoteliales, monocitos, macrófagos, neutrófilos, c. epiteliales y fibroblastos. Actúa en los estadios mas avanzados de la hematopoyesis y es el mayor regulador de la producción de granulocitos. Sus niveles en suero normalmente son indetectables, salvo en R.N., y se libera ante estímulos infecciosos o en presencia de otras citoquinas.

Actualmente existen dos presentaciones para el G-CSF, el Filgrastim (GranulokineR y NeupogenR) para la forma no glicosilada producto recombinante que se obtiene del E.Coli, y el Lenograstim (GranocyteR) para la forma glicosilada. Esta forma glicosilada se obtiene de c. de ovario de hámster y parece ser que la glicosilación le confiere una mayor estabilidad frente a proteasas séricas.

Tras su administración los granulocitos aumentan a las 4-5 horas, a expensas de aumentar el nº de granulocitos producidos y de acelerar su maduración. Los granulocitos obtenidos tras el uso de G-CSF sintético son funcionalmente normales con actividad quimiotáctica y fagocítica normal o aumentada.

No es activo por vía oral, debiendo ser administrado por vía S.C. o I.V. en bolo o P.C. La vía S.C. es la de elección salvo en casos de trombopenias intensas. Tras su administración alcanza pico en sangre a las 4 horas y mantiene niveles durante 8-16 horas.

Las dosis recomendadas son de 5-10 (gr/kg/día (230 µgr/m2) para el Filgrastim y algo menos para el Lenograstim (150 µgr/m2), comenzando 24 horas después de finalizar la quimioterapia. El tratamiento se mantiene 7-14 días y se interrumpe su administración al alcanzar una cifra de neutrófilos de seguridad que la recomendación de la casa comercial establece en 10.000, aunque no está probado que sea preciso alcanzar esta cifra, siendo otra práctica habitual suspenderlo cuando se obtienen contajes de neutrófilos superiores a 1.000 durante tres días seguidos y en muchos casos se basa en la práctica clínica al alcanzar 500-1.000 (5). Esta misma información establece un efecto rebote con descenso del 50% en el contaje de neutrófilos al suprimir el medicamento.

Como efecto secundario más referenciado está el dolor óseo que es leve y no obliga a suprimir el medicamento descrito con dosis altas, junto a esto síntomas similares a un cuadro gripal con mialgias, fatiga, debilidad...

No se ha descrito el desarrollo de anticuerpos frente al G-CSF, ni pérdida de actividad, con su uso prolongado en neutropenias crónicas durante más de cuatro años.

No se ha encontrado que sea capaz de estimular el crecimiento de células malignas, ni en las leucemias de la serie mieloide, ni en los tumores sólidos, cuya tasa de respuesta al tratamiento es igual con y sin G-CSF.

El gen que codifica el GM-CSF natural está localizado en el brazo largo del cromosoma 5, 5q21-32. Estimula el crecimiento y diferenciación de los granulocitos y macrófagos, actuando sobre células con un estado de maduración intermedio entre las más inmaduras sobre las que actúa IL-3 y las más maduras sobre las que actúa G-CSF.

Es producido en el organismo por macrófagos, monocitos, fibroblastos, c. endoteliales y linfocitos T y B. Sus niveles en condiciones normales son indetectables, y no se encuentra aumento frente a la aplasia post-QTX como ocurre con el G-CSF.

La forma recombinante se obtiene de E. Coli y se llama Molgramostim (LeucomaxR). Se debe administrar por vía S.C. o I.V. La dosis recomendada es de 5-10 (gr/kg/día (250 µgr/m2) iniciando su administración a las 24 horas del fin de la quimioterapia durante 7-14 días. Su efecto por vía I.V. es mayor si se usa en perfusiones prolongadas de 2 horas que si se usa en bolo.

Presenta algunos efectos secundarios como fiebre y mialgias, y se recogen otros mas intensos que determinan un menor uso clínico del GM-CSF frente al G-CSF (6).

Las indicaciones para el uso de estos factores fueron definidas por un panel de expertos de la ASCO tras revisar toda la literatura existente en 1.994 (7) y posteriormente revisadas en 1.996 (7,8). Estas recomendaciones están diseñadas para adultos siendo extrapoladas por el panel de expertos a los niños.

Administración primaria: (Uso de los CSF antes de ocurra cualquier proceso de neutropenia febril o no como resultado de la QTX). Está comprobado que el uso de CSF reduce en un 50% el riesgo de neutropenia febril en ciclos de probada toxicidad.

1. Cuando la incidencia esperada de neutropenia febril con el ciclo usado es mayor del 40%.
2. En situaciones de riesgo como; a) Compromiso de médula ósea previo debido a la enfermedad, QTX previa intensa o RT extensas. b) Enfermedad infecciosa activa, mucositis o afectación del estado inmunitario. c) Historia de neutropenia febril con un ciclo anterior de igual o menor intensidad. d) Pacientes con enfermedad muy avanzada y estado general deteriorado.

Administración secundaria: (Cuando se usan para proteger de nuevos episodios de neutropenia o para evitar reducir las dosis de QTX).

1. Cuando existe la evidencia clínica de que es preciso mantener la dosis de un ciclo que causó anteriormente fiebre más neutropenia.

2. Si en ausencia de fiebre la prolongación de la neutropenia causa un retardo excesivo en la administración de un ciclo o si obliga a descender la dosis cuando existe la evidencia clínica de que es preciso mantener la dosis.

Su uso en pacientes neutropénicos afebriles su uso de forma rutinaria no es aconsejado, pues aunque acorta el tiempo de neutropenia no parece aportar beneficios clínicos globales (9). En las neutropenias febriles tampoco se indican asociados a los antibióticos salvo en algunos pacientes en circunstancias especiales que hagan previsible un deterioro clínico como neumonía, infección fúngica, hipotensión o disfunción multiorgánica por cuadro séptico. No obstante algún trabajo en niños apoya su uso aun fuera de estas circunstancias al encontrar que disminuye el tiempo de neutropenia, el tiempo de ingreso, el número de días de antibióticos y el gasto económico (10).

Administración como adyuvante a tratamientos de intensificación:

Se recomiendan para acortar el periodo de neutropenia y reducir las complicaciones infecciosas tras intensificación con TMO autólogo o alogénico y tras TPSP, y para movilización en TPSP autólogo y alogénico.

Actualmente se están desarrollando formas de vehiculización de los CSF ya usadas con otros fármacos que permitan su liberación lenta y la posibilidad de menos dosis (11).

Citoprotectores.

Son sustancias que tratan de proteger las células normales del organismo del paciente oncológico, frente a la agresión de la QTX-RT, sin que estos pierdan actividad frente a las células tumorales. Quizás el más conocido y con aplicación actual sea la Amifostina, inicialmente desarrollada por la US Army para la protección de las radiaciones en la guerra nuclear (12).

La amifostina no ejerce un efecto protector por si misma, precisa ser transformada en su metabolito el WR-1065.

Protege un amplio número de tejidos del daño de la QTX-RT, con especial predilección por la médula ósea, riñón y corazón, en cuyas células alcanza unos niveles mucho más altos que en las células malignas. Bloquea los radicales libres responsables de la toxicidad eliminándolos de las células sanas.

Tiene una corta vida media con un rápido aclaramiento y debe ser administrado muy cerca del citotóxico o radiación (30'-60').

Está aceptado como protector frente a la nefrotoxicidad del CDDP y también de su neutropenia disminuyendo la toxicidad medular en un 62%, junto a descenso en los días de hospitalización y uso de antibióticos (13). Actualmente incluido en varios trials de quimio-radioterapia.

Esta por definir su posible papel protector sobre las células tumorales y su crecimiento, aunque actualmente es el mejor testado de los tejido-protectores.

Con la intención de acelerar la recuperación de las mucosas tras la administración de la QTX-RT están en desarrollo factores de crecimiento y moduladores de la regeneración tisular como el Keratinocyte growth factor (KGF) citoquina natural producida por los fibroblastos de la piel y pared intestinal cuya administración exógena puede estimular el crecimiento del epitelio intestinal y de la piel haciendo más rápida la regeneración epitelial tras la citotoxicidad. En la misma línea se halla el Transforming growth factor beta (TGF- β), promotor del desarrollo de los fibroblastos y reparador del compartimento conectivo.

Transfusiones de granulocitos:

Una breve nota para las transfusiones de granulocitos, que aunque es una técnica antigua y abandonada por los problemas que planteaba, vuelve a aparecer como terapia al amparo de la mejora en los métodos de recolección de granulocitos y de la posibilidad de estimular su número en los donantes con el uso de G-CSF. Realmente está por dilucidar si ocuparán un lugar o no en aquellos casos de infecciones resistentes a las terapias habituales (14,15).

Vacunaciones en niños oncológicos:

De forma general pueden darse las siguientes recomendaciones(16):

1. Las dosis administradas previamente a la inmunosupresión son válidas.
2. Pueden usarse durante las fases de tratamiento vacunas de gérmenes muertos o de fracciones antigénicas. A pesar de que los niños con terapia inmunosupresora pueden tener una respuesta de anticuerpos menor que la población normal, esto no contraindica el uso de vacunas inactivadas.
3. Es preciso esperar tres meses desde el fin de la quimioterapia para usar vacunas no inactivadas.
4. Tras el uso de transfusiones de hematíes o plaquetas debe pasar un tiempo variable, en general mayor de seis meses para usar las vacunas debido a la carga de Igs que portan.(artículo de paco Jesús).
5. Contraindicada la polio oral para los convivientes.

Pauta para vacunación de niños con cáncer recibiendo terapia inmunosupresora sin vacunas previas: DTP 2 – 4 – 6 – 18 meses y 6 años. Polio oral contraindicada. Usar polio IM a los 2 – 4 – 6 – 18 meses, 6 años y después cada 5 años hasta los 18. Triple vírica contraindicada. Haemophilus 18 meses y revacunación a los 24 meses.

Niños con cancer recibiendo terapia inmunosupresora y vacunación incompleta:

Se usa el mismo concepto y esquema a partir de la última vacunación. No es preciso reiniciar las vacunas a pesar del intervalo desde la dosis anterior.

La del Haemophilus debe ser administrada para el paciente no vacunado hasta los 6 años.

Niños con cáncer que han completado tratamiento y no tienen vacunas previas o están parcialmente inmunizados, previamente al diagnóstico o durante la terapia inmunosupresora: Esperar tres meses desde el final del tratamiento inmunosupresor y usar calendario al uso.

Otras recomendaciones: (17)

Vacuna de neumococo y meningococo en mayores de 24 meses, y haemophilus se pueden usar 7-10 días antes del comienzo de la terapia, sobre todo en pacientes afectados de Hodgkin. Pueden producirse bajas tasas de respuesta, pero una pobre respuesta es mejor que la falta de vacunación que seguro garantiza una no-respuesta.

Varicela puede recomendarse 7-10 días antes del comienzo de la terapia sobre todo en LLA.

Influenza se recomienda para niños recibiendo terapia inmunosupresora anualmente.

Pauta para vacunación tras TMO: (18)

Tras un trasplante los pacientes deben ser considerados inmunoincompetentes. Las indicaciones vienen esquematizadas en la Tabla I.

Sarampión, rubeola y paperas. No se recomiendan de forma general. Sopesar las características individuales, en particular la situación epidemiológica del área, así como en el caso de la rubeola la potencialidad de gestación.

Influenza. Recomendada al menos durante los dos primeros años tras trasplante.

Neumococo. Su eficacia es bastante incierta.

Hepatitis B. Recomendada en aquellos países donde es indicada para la población general.

Tabla I.

Recomendaciones para la inmunización tras transplante de médula ósea. (Bone Marrow Transplant 1.995;15:455-60)

VACUNAS	EFICACIA	TIEMPO TRAS TMO
Toxoide tetánico	+ +	12 meses
Toxoide diftérico	+ +	12 meses
Polio inactivada	+ +	12 meses
Sarampión	±	No antes de 24 meses
Rubeola	±	No antes de 24 meses
Paperas	±	No antes de 24 meses
Influenza	+	6 meses
Hepatitis B	+	1 mes
Haemophilus	+ +	4 – 6 meses
Neumococo	±	

+ + . Muy recomendada. Beneficio muy superior al riesgo.

+ . Recomendada. Beneficio superior al riesgo.

(±. Recomendaciones individuales. Beneficio y riesgo deben ser sopesados en cada paciente.

Abreviaturas:

ASCO. American Society of Clinical Oncology.

CDDP. Cisplatino.

DT. Vacunas difteria-tétanos.

DTP. Vacunas difteria-tétanos-pertussis.

G-CSF. Factor estimulante de los granulocitos.

GM-CSF. Factor estimulante de los granulocitos-macrófagos.

Hib. Vacuna de haemophilus.

IM. Vía intramuscular.

IV. Vía intravenosa.

IL-3. Interleukina 3.

LLA. Leucemia linfoblástica aguda.

PC. Perfusión continua.

QTX. Quimioterapia.

R.N. Recién nacido.

RT. Radioterapia.

SC. Vía subcutánea.

TMO. Transplante de médula ósea.

TPSP. Transplante con progenitores de sangre periférica.

1.- Bash RO, Katz JA, Cash JV, Buchanan GR. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74:189-186.

2.- Shemesh E, Yaniv I, Drucker M, Hadad S, Goshen Y, Stein J, Ash S, Fisher S, Zaizov R. *Med Pediatr Oncol* 1.998;30:95-100.

3.- Metcalf D. The colony stimulating factors. Discovery, development, and clinical applications. *Cancer* 1.990;65:2.185-95.

4.- Vose JM, Armitage JO. Clinical applications of hematopoietic growth factors. *J Clin Oncol* 1.995;13:1.023-35.

-
- 5.- Lifton R, Bennet JM. Clinical use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in neutropenia associated with malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:825-39.
 - 6.- Bennett CL, Smith TJ, Weeks JC, Bredt AB, Feinglass J, Fetting JH, Hillner BE, Somerfield MR, Winn RJ. Use of hematopoietic colony-stimulating factors: the American Society of Clinical Oncology Survey. *J Clin Oncol* 1996;14:2.511-20.
 - 7.- American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-2508.
 - 8.- American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996;14:1957-60.
 - 9.- Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, Ebbert LP, Johnson PE, Mailliard JA. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997;336:1.776-80.
 - 10.- Mitchell PLR, Morland B, Stevens MCG, Dick G, Easlea D, Meyer LC, Pinkerton CR. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1163-70.
 - 11.- Allen MT. Liposomes. Opportunities in drug delivery. *Drugs* 1997;54 (Suppl. 4):8-14.
 - 12.- Trotti A. Toxicity antagonists in cancer therapy. *Current Opinion in Oncology* 1997;9:569-78).
 - 13.- Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manetta A, Roullet B, Homesley H, Belpomme D, Glick J. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2101-12.
 - 14.- Chanock SJ, Gorlin JB. Granulocyte transfusions. Time for a second look. *Infec Dis Clin North Am* 1996;10:327-43.
 - 15.- Dignani MC, Anaissie EJ, Hester JP, O'Brien S, Vartivarian SE, Rex JH, Kantarjian H, Jendiroba DB, Lichtiger B, Andersson BS, Freireich EJ. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia* 1997;11:1.621-30.
 - 16.- Comité asesor de vacunas de la A.E.P. Manual de vacunas en Pediatría. Publicación de la A.E.P. 1997.
 - 17.- Ambrosino DM, Molrine DC. Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:1.027-50.
 - 18.- Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, Einsele H, Engelhard D, Grundy J, Link H, Locasciulli A, Prentice G, Reusser P, Ribaud P. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and

MESA REDONDA EL NIÑO ACCIDENTADO

Los Sistemas de Trauma Pediátrico

Dr. Juan Vázquez Estévez, Dpto. de Pediatría y Cirugía Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Los accidentes constituyen la tercera causa de muerte en todos los grupos de edad siendo en los niños la primera causa de fallecimiento. Como datos generales sabemos que anualmente en el mundo fallecen 250.000 personas por accidente de tráfico y se producen 7 millones de heridos. En España la media actual se sitúa en 6.000 muertos al año y más de 100.000 heridos. Se puede considerar el accidente de tráfico como la causa más frecuente de politraumatismo y mortalidad infantil. Por todas estas razones los accidentes pueden considerarse como una auténtica enfermedad social y un grave problema de salud pública que necesita soluciones urgentes. Con el objetivo de mejorar y solucionar esta lacra social se han desarrollado los Sistema de Trauma Pediátrico que se sustentan en tres pilares fundamentales: 1- Los Registros Nacionales de Trauma con objeto de obtener información, 2- Los Cursos de Formación dirigidos al personal sanitario y a la población en general y 3- La creación de Centros de Trauma Pediátrico que desarrollen programas asistenciales así como líneas de investigación en este campo. El desarrollo de estos sistemas y el impacto de los mismos depende de un grupo coaligado de personas y organizaciones de la Comunidad que consigan los fondos necesarios para desarrollar los programas de asistencia pre-hospital y hospitalaria, trabajando estrechamente con los profesionales sanitarios y persiguiendo mejorar los resultados de pacientes pediátricos traumatizados.

PALABRAS CLAVE: Trauma Pediátrico, Accidentes Infantiles, Registro de Trauma, Epidemiología.

INTRODUCCION

Los accidentes constituyen, en los países desarrollados, la tercera causa de muerte en todos los grupos de edad, y en los niños, es con mucho, la causa más frecuente de fallecimiento (52%) siguiéndole en orden de frecuencia el cáncer infantil (10%).

Ateniéndonos a la incidencia de todo tipo de accidentes y en todos los grupos etarios sabemos que son domésticos el 33%, laborales el 31%, de tráfico el 21%, deportivos el 8% y accidentales en lugares de recreo el 8%. De todos estos grupos la mortalidad más alta se alcanza en los accidentes de tráfico con cifras superiores al 42%.

Según un informe de una Comisión para la prevención de Accidentes en la C.E.E. se estima que los traumatismos fueron responsables de 190.000 muertes en 12 estados de la Comunidad Europea en 1991. En Europa los traumatismos siguen siendo la principal causa de defunción en todas las edades entre 1 y 34 años. La discapacidad y la morbilidad son también muy considerables: se calcula que en Inglaterra cada año 1 de cada 10 niños precisa de atención sanitaria por traumatismos accidentales. En Francia el 2,9% de la población viven con una discapacidad causada por un accidente.

El impacto económico de los traumatismos es también muy considerable. En Dinamarca se ha calculado que el 11% de todas las estancias hospitalarias son resultado de accidentes; se cree que los costes médicos de los accidentes en el hogar y en las actividades de ocio en los Países Bajos superan los 450 millones de ecus al año. Los pagos por daños de las compañías de seguros pueden dar algunas indicaciones: en Francia el pago medio a niños por accidente de circulaciones superior a 15.000 ecus.

En España la media actual se sitúa en 6.000 muertos y más de 100.000 heridos cada año. Anualmente fallecen alrededor de 500 niños por accidentes y se producen más de 8.000 politraumatismos graves por accidentes de tráfico. Se puede considerar, sin ningún tipo de duda, el accidente de tráfico como la causa más frecuente de politraumatismo y mortalidad infantil.

Pero además de los accidentes de circulación, hay otros accidentes que afectan con mayor frecuencia a la población infantil, si bien en general no son tan graves. Nos referimos a los accidentes domésticos y peridomésticos. Estos tipos de accidentes podemos agruparlos en tres grandes grupos: caídas, envenenamientos y quemaduras.

Por todas estas razones los accidentes pueden considerarse como una auténtica enfermedad social y un grave problema de salud pública que necesita soluciones urgentes.

Los accidentes no son fortuitos y pueden ser prevenidos, conociendo qué factores son los principales para la producción de un accidente y qué medidas de corrección necesarias. Todo ello conlleva que la prevención o profilaxis significaría un descenso notable en la tasa de mortalidad y en la incidencia del politraumatismo infantil. Si bien la administración tiene un papel fundamental en esta tarea, por otro lado, la población debe aplicar los mismos principios. Por desgracia, en general, se aceptan las consecuencias de los accidentes y no hacemos el esfuerzo de protegernos a nosotros mismos.

El primer objetivo y más importante en un PROGRAMA DE TRAUMA es diseñar un Sistema de Funcionamiento que permita un mejor tratamiento a los niños accidentados.

El segundo objetivo es conocer los datos epidemiológicos del área de población subsidiaria de ser incluida en el programa. Será preciso conocer cuántos niños se accidentan al año, cuáles son las causas de esos accidentes, dónde suceden y cuál es el índice de morbilidad y mortalidad.

Los cuidados y asistencia al traumatismo pediátrico comienzan en el momento de la producción del accidente y finalizan con la completa recuperación del niño accidentado. Esta asistencia integral incluye: tratamiento pre-hospital, transporte rápido y efectivo, asistencia hospitalaria especializada y finalmente rehabilitación. Por supuesto, los esfuerzos enfocados a la prevención, investigación y educación social son componentes importantes de un Programa Integral de Trauma Pediátrico.

La evaluación de los resultados es uno de los aspectos críticos del Sistema de Trauma. Es vital conocer como incide cada componente de este entramado en los resultados del Programa. Probablemente el mejor sistema de evaluar la calidad es a través de un Registro Nacional de Trauma. Una recogida de información bien diseñada permitirá conocer y analizar ¿Cómo? y ¿Por Qué? un grupo de pacientes tienen un tipo de resultados diferente al de otro área poblacional, así como comparar los resultados con los estándares obtenidos del análisis de grandes series. Además un Registro Nacional permitirá hacer análisis globales que sería imposibles de determinar en casos o situaciones individuales.

Un SISTEMA DE TRAUMA PEDIATRICO se encuentra triangulado por tres pilares fundamentales: 1- El Registro de Trauma Pediátrico (Información), 2- Programas de Formación (Cursos de Asistencia Inicial al Trauma Pediátrico AITP) y 3- Creación de Unidades de Trauma (Asistencia).

En resumen podemos decir que los actuales tratamientos dependen de la creación de sistemas de cuidados en Trauma Pediátrico. El desarrollo de estos sistemas y el impacto de los mismos depende de un grupo coaligado de personas y organizaciones de la comunidad que consiguen los fondos necesarios para desarrollar los programas de asistencia pre-hospital y hospitalaria, trabajando estrechamente con los profesionales sanitarios y persiguiendo mejorar los resultados de pacientes pediátricos traumatizados.

OBJETIVOS DE UN SISTEMA DE TRAUMA:

- 1.- Estimular la concienciación de los profesionales sanitarios y de la sociedad en general acerca de la necesidad de establecer mecanismos de prevención de accidentes en la infancia.
- 2.- Desarrollar un Sistema de Trabajo basado en tres pilares: A- Registro Nacional de Trauma, B- Cursos de formación (AITP, RCP) y C- Asistencia integral pre-hospital, hospital y tratamiento de las secuelas.
- 3.- Divulgar medidas de atención inicial destinadas a los profesionales sanitarios y a toda la sociedad en general.
- 4.- Potenciar la creación de Asociaciones que velen por la prevención y estimulen el desarrollo de programas de investigación en este campo.

Esta mesa redonda denominada "EL NIÑO ACCIDENTADO" pretende actualizar y analizar los aspectos más importantes de un Sistema de Trauma. Los cuatro apartados de la mesa redonda versan sobre: La Utilidad de un Registro Nacional de Trauma, la Asistencia Pre-hospital pediátrica, la Organización de un Centro de Trauma Pediátrico y por último la Prevención de los Accidentes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Vázquez J y Herruzo R.: "Accidentes en la Infancia". Monografía elaborada para la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica con motivo de la Reunión Anual en Lloret de Mar, 1984.
- 2.- Documento elaborado por la Comisión de la Comunidad Económica Europea para la elaboración de un Proyecto de Prevención de Traumatismos, Junio de 1997.
- 3.- Iñón A.: "Trauma en Pediatría". Rev Cir Inf 1994, 4: 5-7.
- 4.- Navascués JA, Soletto J, Cerdá J, Barrientos G, Luque R, Estellés MC, De Tomás E y Vázquez J.: "Estudio epidemiológico de los accidentes en la infancia: Primer Registro de Trauma Pediátrico". An Esp Pediat 1997, 47: 369-372.
- 5.- Navascués JA, Soletto J, Cerdá J, Barrientos G, Estellés MC, Aguilar F y Vázquez J.: "Registro de Trauma Pediátrico: experiencia a lo largo de un año". Cir Esp 1996, 60: 285.

EL NIÑO ACCIDENTADO

Utilidad de un Registro de Trauma

J.A. Navascués del Río. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

El Trauma constituye la primera causa de muerte en la infancia y debe ser estudiado como cualquier otra enfermedad, aplicando los mismos principios epidemiológicos, y en este punto juegan un papel primordial los Registros de Trauma.

Un Registro de Trauma es, en síntesis, una base de datos desarrollada de forma prospectiva que incluye información acerca de pacientes traumatizados. La utilidad de los Registros de Trauma ha sido claramente demostrada e incluye el conocimiento de la epidemiología del Trauma, la indicación de posibles medidas de prevención, la adecuación de los recursos sanitarios, la monitorización del manejo del Trauma y la corrección de eventuales deficiencias en el Sistema de Asistencia.

El primer Registro Nacional de Trauma Pediátrico se crea en E.E.U.U. en 1.985, y en la actualidad contiene información acerca de más de 40.000 pacientes.

Aplicando una metodología semejante desarrollamos en 1.995 un Registro de Trauma Pediátrico en el que actualmente se incluyen 1.356 pacientes. Gracias al análisis de los datos del Registro hemos podido detectar y corregir algunas deficiencias en nuestro Sistema de Asistencia al Trauma, conocemos importantes aspectos epidemiológicos de la población pediátrica traumatizada en nuestro medio y podemos evaluar los resultados en cuanto a la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes. En definitiva, podemos hacer un control de calidad de nuestra asistencia.

Creemos que un mejor conocimiento de la realidad del problema debe traducirse en una mejor calidad de vida de las víctimas, y por ello consideramos necesario el desarrollo, en colaboración con otros Centros pediátricos del país, de un Registro Nacional de Trauma Pediátrico.

Palabras clave: Trauma pediátrico. Registro. Epidemiología.

¿QUE ES UN REGISTRO DE TRAUMA?

Hablaremos de Registro de Trauma y no de Registro de Accidentes, ya que el término "accidente" lleva implícita una connotación de imprevisibilidad que hace que se conciba como un suceso inevitable, asociación que en la actualidad se pretende evitar (1-3). No en vano, se calcula que el 50% de las muertes por trauma son prevenibles (4,5). El Trauma es un término universal y comprende todo aquello que rodea al individuo que ha sufrido un traumatismo, y eso es precisamente lo que se pretende hacer constar en este tipo de Registros.

Un Registro de Trauma es una base de datos donde se introducen una serie de anotaciones concernientes a cada uno de los pacientes que lo componen, pertenecientes a un área geográfica determinada. La mayor parte de los Registros de Trauma son elaborados a nivel hospitalario, por lo que los pacientes incluidos son aquellos que ingresan en un Centro Hospitalario a consecuencia de las lesiones derivadas de un traumatismo (códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades o ICD9-CM del 800 al 959.9), incluyendo aquellos que fallecen en el Servicio de Urgencias o en cualquier otra dependencia hospitalaria. El requisito de "precisar ingreso hospitalario" tiene el objetivo de tamizar la información de modo que sólo se incluya en el Registro el Trauma de gravedad suficiente como para requerir dicho ingreso. Lo contrario haría inviable la elaboración del Registro, por la gran cantidad de pacientes que se atienden a diario a consecuencia de traumatismos. Este criterio de selección ha probado ser el más útil para proveer información del funcionamiento de un Centro determinado (6). Existen Registros que hacen una selección más rígida de los pacientes a incluir, generalmente en función de su gravedad en base a unos "scores" determinados, pero ello desfigura la realidad al almacenar únicamente la información de los traumatizados graves. Otros, generalmente multicéntricos y de carácter retrospectivo, tienen el inconveniente de que cada Centro aporta una parte de sus registros, sin un criterio definido, lo cual conlleva un sesgo de información importante y difícilmente corregible (6-8).

El carácter retrospectivo, como sus propios autores reconocen, implica una desfiguración de parte de los datos y una selección involuntaria de los pacientes al incluir sólo aquellos cuya información se considera mínimamente completa. Otros criterios de selección como la duración mínima de la estancia hospitalaria o la necesidad de cuidados intensivos producen el mismo efecto (7).

Obviamente sería deseable poder incluir en este tipo de Registros a los pacientes que fallecen en la etapa pre-hospital, pues con ello se obtendría una visión más objetiva de la realidad, y ya existen experiencias en este sentido en otros países (2,9).

En síntesis, un Registro de Trauma bien concebido ha de tener un carácter prospectivo y debe incluir a todos los pacientes que ingresan en un Centro Hospitalario a consecuencia de un traumatismo (10).

La primera fase del Registro consiste en la recogida de datos, que se lleva a cabo de forma prospectiva mediante la cumplimentación de un protocolo impreso o registro para cada uno de los pacientes. Aunque lógicamente cada Registro de Trauma posee su propio protocolo, suelen coincidir en cuanto a la información recogida, que incluye: identificación del paciente, tipo, ubicación y mecanismo del accidente, datos de la atención pre-hospital, tipo de transporte, valoración completa al ingreso, índices de severidad del traumatismo, pruebas diagnósticas, lesiones, tratamientos efectuados (ambos con sus correspondientes códigos) y morbi-mortalidad. Buena parte del protocolo puede y debe ser cumplimentada durante las primeras horas del ingreso, pero el resto requiere un seguimiento exhaustivo durante la estancia hospitalaria de modo que queden reflejadas todas las exploraciones diagnósticas llevadas a cabo, los tratamientos, las complicaciones, posibles reintervenciones, estado del paciente al alta (secuelas, discapacidad), etc. Igualmente deberá constar toda la información concerniente a los eventuales reingresos cuando estos se producen.

La segunda fase del Registro consiste en la introducción de todo el material citado en una base de datos informatizada diseñada para tal fin. En este punto resulta de vital importancia la codificación (9), con el fin de posibilitar el manejo de toda la información almacenada.

La tercera y última fase comienza con el análisis de los datos almacenados con la ayuda de un programa estadístico, y a partir de este punto se abre un abanico de posibilidades de dimensiones aún por determinar, y que comprenden desde el conocimiento objetivo de la realidad del Trauma en el propio medio hasta la indicación de posibles medidas de prevención, pasando por la adecuación de recursos económicos y humanos, como veremos más adelante.

ANTECEDENTES

En 1.966 la Academia Americana de Ciencias, ante la escasez de datos fiables acerca de un problema de semejante magnitud como el que nos ocupa, incluye entre sus principales recomendaciones el desarrollo de Registros de Trauma como paso previo a la creación de un Registro Nacional (11). En respuesta a ello, en 1.971 D.R. Boyd y cols. elaboran en el Cook County Hospital de Chicago el primer Registro de Trauma conocido, que incluye pacientes de todas las edades (12). A pesar de su carácter relativamente primitivo, permitió vislumbrar buena parte de su enorme potencial y la iniciativa fue secundada en otros Centros del país (13,14). Sin embargo, en la actualidad no existe en E.E.U.U. un Registro de ámbito Nacional en cuanto al Trauma del adulto se refiere, sino un gran estudio multicéntrico de carácter retrospectivo (8). La situación en el Reino Unido es superponible (7). No ocurre lo mismo en Canadá, donde existe un Registro Nacional de Trauma de reciente creación que contiene información del 80 % de los pacientes de todas las edades que ingresan en los Centros de Trauma y que constituye un modelo a imitar (2).

En lo que concierne al Trauma Pediátrico, el primer Registro conocido data de 1.976 y se debe a J.A. Haller y cols. (15). La iniciativa en el campo de la Pediatría resulta más fructífera y el 1 de Abril de 1.985 se crea en E.E.U.U. el National Pediatric Trauma Registry (N.P.T.R.) (16), base de datos multicéntrica en la que colaboran en la actualidad más de 55 Centros y que contiene información acerca de más de 40.000 pacientes pediátricos. El N.P.T.R. constituye "la primera descripción epidemiológica segura del Trauma Pediátrico como enfermedad nacional en E.E.U.U. (16). La única experiencia comparable, aunque con un volumen considerablemente inferior, la constituye el Registro de Trauma Pediátrico Argentino, creado en 1.990 por A.E. Iñón y cols. (17).

En nuestro país existe una carencia de estudios epidemiológicos acerca del Trauma (1), y sólo tenemos constancia de la existencia de un Registro de Trauma severo en el adulto de ámbito hospitalario (18). En cuanto al Trauma infantil, ha existido alguna iniciativa aproximada de carácter regional, pero limitada en el tiempo y con un criterio de selección inadecuado (19).

UTILIDAD DE LOS REGISTROS DE TRAUMA

La utilidad de los Registros de Trauma ha sido claramente demostrada (10,17) e incluye, entre otros, el conocimiento de la epidemiología del Trauma, la indicación de posibles medidas de prevención, la adecuación de los recursos sanitarios, la monitorización del manejo del Trauma y la corrección de eventuales deficiencias en el Sistema de Asistencia.

El primer paso en el desarrollo de un Programa de Trauma es la adquisición de los datos necesarios para conocer las características de la región (20), y en este punto el Registro de Trauma juega un papel primordial. Para llevar a cabo cualquier planificación se precisa conocer la propia realidad del medio, y ésta no puede obtenerse extrapolando la información obtenida en un medio distinto. Del mismo modo los estándares nacionales para el manejo del Trauma deben ser obtenidos de los datos propios (6), y para ello resulta indispensable la existencia de un Registro de ámbito nacional (16).

En lo que respecta al Trauma Pediátrico, la utilidad de este tipo de Registros ha sido ampliamente probada. Uno de los primeros frutos del N.P.T.R. fue la definición de un índice anatomo-fisiológico de severidad del traumatismo específico para el paciente pediátrico: el Pediatric Trauma Score (P.T.S.), descrito por Tepas en 1.987 (21). Consta de 6 variables identificadas mediante análisis de regresión múltiple como las más predictivas de muerte y discapacidad (Tabla I). Puede oscilar entre - 6 y + 12, siendo mayor la gravedad del traumatismo cuanto menor la puntuación total, de modo que la probabilidad de muerte comienza a aparecer por debajo de un P.T.S. de 8 (que se considera la puntuación crítica a partir de la cual resulta imperativo el manejo en un Centro de máximo nivel (22,23)) y aumenta progresivamente cuanto menor es la puntuación, de modo que con un P.T.S. negativo se acerca al 100 % (24). Este método de categorización del Trauma Pediátrico ha probado sobradamente su utilidad como índice pronóstico, como criterio rápido de selección de pacientes y como escala a emplear para la formación de grupos epidemiológicos comparables (22,23,25).

Muy recientemente, el mismo autor ha diseñado un indicador de riesgo de muerte específico para niños basándose en los datos del NPTR: el Pediatric Risk Indicator (P.R.I.) (26).

Los Registros de Trauma Pediátrico se han empleado para monitorizar la calidad del manejo del Trauma en la infancia en poblaciones determinadas, mediante el análisis de los resultados (27) y la comparación de los mismos con los estándares nacionales (28,29). Han servido para conocer el impacto del Trauma Pediátrico en el trabajo y en la economía familiar (30), así como la elevada incidencia de secuelas (16,17). En base a ellos se han realizado estudios que demuestran que los resultados del manejo del Trauma en la infancia son mejores en un Centro de Trauma Pediátrico cuando se comparan con Centros de adultos (31), así como un aumento de la supervivencia gracias al traslado rápido en helicóptero (16). Igualmente han servido para demostrar que el manejo de las lesiones penetrantes hepáticas difiere del sugerido en el adulto (32), que la morbimortalidad del traumatismo craneal infantil es específica de este grupo de edad (33) y que la hipotensión aumenta significativamente la mortalidad en niños que han sufrido un traumatismo craneal severo, lo cual demuestra la necesidad de una adecuada resucitación en estos casos (34). Gracias a este tipo de Registros conocemos también la repercusión del empleo del casco en los niños que sufren accidentes en bicicleta (35) y en motocicleta (36) y la influencia de la asociación de lesiones extracraneales en el pronóstico del traumatismo craneal (37).

Los Registros de Trauma de adultos, por su parte, han servido para diseñar nuevos índices de severidad (38-42), así como para realizar validaciones de los mismos (43,44). Se han desarrollado métodos para calcular la probabilidad de supervivencia en el Trauma y para comparar los resultados entre distintas poblaciones de pacientes (45), que han probado su validez en el niño (46). Igualmente, han contribuido a demostrar el aumento de la supervivencia después de la designación oficial de Centros de Trauma (47).

EL REGISTRO DE TRAUMA PEDIATRICO DEL HOSPITAL INFANTIL GREGORIO MARAÑÓN

En nuestro Centro creímos necesario conocer con la mayor exactitud posible todo aquello que rodeaba al niño traumatizado que llegaba a nuestro Hospital como parte de un proyecto destinado a mejorar la asistencia a estos enfermos, y fruto de ello fue la elaboración en 1.995 de un Registro de Trauma Pediátrico.

En el Registro incluimos a todos los niños menores de 16 años que ingresan en nuestro Centro a consecuencia de traumatismos. Para cada uno de los niños, el médico que indica el ingreso cumplimenta personalmente un completo protocolo que puede verse en la Fig.1. El posterior seguimiento durante la estancia hospitalaria y su reflejo en el protocolo correspondiente se lleva a cabo por un miembro del Servicio de Cirugía Pediátrica. Una vez que el paciente es dado de alta, la información se introduce en una base de datos informatizada (DBaseIIIPlus) diseñada para tal fin, que consta de 108 campos o variables. Cualquier incidencia que ocurra con posterioridad (reingresos, complicaciones, etc.) se incluye igualmente en la base de datos.

Como índices de severidad fisiológicos empleamos el Pediatric Trauma Score o P.T.S. (21) y el Glasgow Coma Scale, recurriendo a la escala modificada de este último cuando se trata de niños de 3 años o menores (48). Como índices de severidad anatómicos utilizamos el Abbreviated Injury Scale en su revisión de 1990 (A.I.S.-90)(49) y el Injury Severity Score o I.S.S. (50). Las secuelas se valoran en el momento del alta hospitalaria para todos los niños de 4 o más años mediante el Injury Impairment Scale o I.I.S. (51). Los análisis estadísticos se llevan a cabo con la ayuda del programa informático EpiInfo V6.

En la actualidad, después de poco más de 3 años de funcionamiento, nuestro Registro de Trauma Pediátrico contiene información detallada de 1.356 pacientes. Los distintos análisis del mismo han servido de base a distintas publicaciones científicas (52-55) y han dado lugar a 14 comunicaciones a Congresos Nacionales e Internacionales, incluyendo estudios epidemiológicos de los accidentes infantiles, estudios de los factores pronósticos en la supervivencia del politraumatizado grave, resultados del manejo conservador del traumatismo renal severo, estudios específicos del traumatismo craneal en la infancia y otros. La Fig. 2 y la Tabla II pueden servir como ejemplos de algunos de los datos obtenidos de dichos estudios.

Gracias al análisis de los datos del Registro hemos podido detectar y corregir algunas deficiencias en nuestro Sistema de Asistencia al Trauma y conocemos nuestros resultados en cuanto a la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes, pudiendo así compararlos de forma objetiva con los de otras grandes series (Tabla III). Conocemos el funcionamiento del Sistema de Asistencia Urgente en nuestro medio, el personal que atiende en primera instancia al niño traumatizado, las condiciones en que son trasladados nuestros pacientes desde el lugar del accidente y el tiempo empleado en el mismo, y podemos saber de qué modo afectan estos factores al desenlace final y al pronóstico funcional del paciente. En definitiva, podemos hacer un control de calidad de nuestra asistencia al Trauma.

Creemos que un mejor conocimiento de la realidad del problema debe traducirse en una mejor calidad de vida de las víctimas, y por ello consideramos necesario el desarrollo, en colaboración con otros Centros pediátricos del país, de un Registro Nacional de Trauma Pediátrico. En el momento actual mantenemos contactos con otros Centros, que se muestran dispuestos a integrarse en el proyecto.

DISCUSION

Se han dedicado muchos recursos económicos y humanos para el estudio de la epidemiología de las enfermedades cardiacas y del cáncer, entre otros, pero el Trauma sigue siendo el asesino número uno de la población por debajo de los 45 años (2). En otros países este tipo de iniciativas han recibido un importante apoyo gubernamental: en Canadá, el Ministro de Sanidad jugó un papel importante en la creación del Registro, que tiene el respaldo del Instituto de Información de la Salud de Canadá (2). El Registro de Trauma de Illinois (E.E.U.U.) fue promovido y financiado por el Instituto Nacional de la Salud (11). El N.P.T.R. nació con el apoyo del Departamento de Educación de los E.E.U.U. y de la Universidad de Boston (16).

Los Registros de Trauma constituyen poderosas herramientas para el desarrollo y el mantenimiento de una óptima asistencia al Trauma y son los métodos más seguros para evaluar el funcionamiento de los Sistemas de Asistencia (9,10). El Trauma puede y debe ser estudiado como cualquier otra enfermedad, aplicando los mismos principios epidemiológicos, y sólo entonces podremos intentar combatir un azote que es el responsable de más muertes en la infancia que todas las demás causas unidas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- MUNUGARREN MR: "Los accidentes, tema prioritario es Salud Pública. Políticas de las Administraciones". En: La Salud y los Servicios Sanitarios en la Comunidad de Madrid. A.M.A.S. (Ed.). Valencia, 1996. Parte IV, Cap.4, pp.229-33
- 17.- IÑON AE: «Trauma en pediatría». Rev Cir Inf, 1.994; 4:5-7
- 2.- McLELLAN BA: "A Canadian National Trauma Registry: the time is now". J Trauma, 1997; 42:763-8
- 3.- BAKER SP: "Advances and adventures in Trauma prevention". J Trauma, 1997; 42:369-73
- 4.- CALES R, TRUNKEY D: «Preventable trauma deaths. A review of trauma care systems development». JAMA, 1985; 254:1059
- 5.- DYKES E, SPENCE L, YOUNG J: «Preventable pediatric trauma deaths in a metropolitan region». J Pediatr Surg, 1989; 24:107-10
- 6.- JONES JM, REDMOND AD, TEMPLETON J: "Uses and abuses of statistical models for evaluating Trauma Care". J Trauma, 1995; 38:89-93
- 7.- YATES DW, WOODFORD M, HOLLIS S: "Preliminary analysis of the care of injured patients in 33 British hospitals: first report of the United Kingdom major trauma outcome study". Br Med J, 1992; 305:737-40
- 8.- CHAMPION HR, COPEL WS, SACCO WJ et al: "The Major Trauma Outcome Study: establishing national norms for Trauma Care". J Trauma, 1990; 30:1356-65
- 9.- CHAMPION HR, CUSHING B: "Trauma Data Bases". J Trauma, 1995; 39:813-4
- 10.- COOPER A, BARLOW B, DAVIDSON L et al: «Epidemiology of Pediatric Trauma: Importance of Population-Based Statistics». J Ped Surg, 1.992; 27 (2):149-54
- 11.- BOYD DR: "Trauma Registries revisited" (editorial). J Trauma, 1985; 25:186-7
- 12.- BOYD DR, LOWE RJ, BAKER RJ, NYHUS LM: "Trauma Registry: new computer method for multifactorial evaluation of a major health problem". JAMA, 1973; 223:422-8
- 13.- CHARTERS AC, BAILEY JA: "Experience with a simplified Trauma Registry: profile of Trauma at a University Hospital". J Trauma, 1979; 19:13-7
- 14.- CALES RH, BIETZ DS, HEILIG RW: "The Trauma Registry: a method for providing Regional System audit using the microcomputer". J Trauma, 1985; 25:181-6
- 15.- HALLER JA, SIGNER RD, GOLLADAY ES et al: "Use of a Trauma Registry in the management of children with life-threatening injuries". J Pediatr Surg, 1976; 11:381-5
- 16.- TEPAS JJ, RAMENOFKY ML, BARLOW B et al: «National Pediatric Trauma Registry». J Ped Surg, 1989; 24:156-8
- 18.- QUINTANS A, TURÉGANO F, PÉREZ MD et al: "Survival after prehospital Advanced Life Support in severe Trauma". Eur J Emerg Med, 1995; 2:224-7
- 19.- Grupo colaborativo multicéntrico de los hospitales Xeral de Galicia, Xeral-Cíes, Xeral-Calde, Arquitecto Marcide y Cristal-Piñor: "Estudio de los accidentes e injurias en niños y adolescentes de Galicia". An Esp Pediatr, 1996; Libro de Actas XXVI Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría, pp.232-7
- 20.- HARRIS BH: «Creating Pediatric Trauma Systems». J Pediatr Surg, 1989; 24:149-52
- 21.- TEPAS JJ, MOLLITT DL, TALBERT JL et al: «The Pediatric Trauma Score as a predictor of injury severity in the injured child». J Ped Surg, 1987; 22:14-8
- 22.- RAMENOFKY ML, RAMENOFKY MB, JURKOVICH GJ et al: «The predictive validity of the Pediatric Trauma Score». J Trauma, 1988; 28:1038-42

- 23.- TEPAS JJ, RAMENOFKY ML, MOLLITT DL et al: «The Pediatric Trauma Score as a predictor of injury severity: an objective assessment». *J Trauma*, 1988; 28:425-9
- 24.- RAMENOFKY ML: «Valoración y manejo tempranos del traumatismo». En «Cirugía Pediátrica», pp.116-27. Traducido de la 2ª edición en inglés de *Pediatric Surgery*. Ashcraft KW, Holder TM. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1.993.
- 25.- APRAHAMIAN C, CATTEY RP, WALKER AP et al: “Pediatric Trauma Score: predictor of Hospital resource use?” *Arch Surg*, 1990; 125:1128-31
- 26.- TEPAS JJ, VELDENZ HC, DISCALA C, PIEPER P: “Pediatric Risk Indicator: an objective measurement of childhood injury severity”. *J Trauma*, 1997; 43:258-61
- 27.- NAKAYAMA DK, SAITZ EW, GARDNER MJ et al: “Quality assessment in the Pediatric Trauma Care System”. *J Pediatr Surg*, 1989; 24:159-62
- 28.- COOPER A, BARLOW B, DISCALA C et al: «Efficacy of Pediatric Trauma Care: Results of a Population-Based Study». *J Ped Surg*, 1993; 28(3):299-305
- 29.- VANE DW, SHACKFORD SR: “Epidemiology of rural traumatic death in children: a population-based study”. *J Trauma*, 1995; 38:867-70
- 30.- OSBERG JS, KAHN P, ROWE K, BROOKE MM: “Pediatric Trauma: impact on work and family finances”. *Pediatrics*, 1996; 98:890-7
- 31.- HALL JR, REYES HM, MELLER JL et al: “The outcome for children with blunt Trauma is best at a Pediatric Trauma Center”. *J Pediatr Surg*, 1996; 31:72-7
- 32.- DICKER RA, SARTORELLI KH, McBRIDE WJ, VANE DW: “Penetrating hepatic Trauma in children: operating room or not?” *J Pediatr Surg*, 1996; 31:1189-93
- 33.- TEPAS JJ, DISCALA C, RAMENOFKY ML, BARLOW B: “Mortality and head injury: the pediatric perspective”. *J Pediatr Surg*, 1990; 25:92-6
- 34.- PIGULA FA, WALD SL, SHACKFORD SR, VANE DW: “The effect of hypotension and hypoxia on children with severe head injuries”. *J Pediatr Surg*, 1993; 28:310-6
- 35.- LI G, BAKER SP, FOWLER C, DISCALA C: “Factors related to the presence of head injury in bicycle-related Pediatric Trauma patients”. *J Trauma*, 1995; 38:871-5
- 36.- JOHNSON RM, McCARTHY MC, MILLER SF, PEOPLES JB: “Craniofacial Trauma in injured motocyclist: the impact of helmet usage”. *J Trauma*, 1995; 38:876-8
- 37.- LESCOHIER I, DISCALA C: “Blunt Trauma in children: causes and outcomes of head versus extracranial injury”. *Pediatrics*, 1993; 91:721-5
- 38.- CHAMPION HR, COPES WS, SACCO WJ et al: “A new characterization of injury severity”. *J Trauma*, 1990; 539-46
- 39.- COPES WS, CHAMPION HR, SACCO WJ et al: “Progress in characterizing anatomic injury”. *J Trauma*, 1990; 30:1200-7
- 40.- OSLER T, BAKER SP, LONG W: “A modification of the Injury Severity Score that both improves accuracy and simplifies scoring”. *J Trauma*, 1997; 43:922-6
- 41.- RUTLEDGE R, OSLER T, EMERY S, KROMHOUT S: “The end of the Injury Severity Score (ISS) and the Trauma and Injury Severity Score (TRISS): ICISS, an International Classification of Diseases, ninth Revision-based prediction tool, outperforms both ISS and TRISS as predictors of Trauma patient survival, hospital charges, and hospital length of stay”. *J Trauma*, 1998; 44:41-7
- 42.- RUTLEDGE R, FAKHRY S, BAKER C, OLLER D: “Injury severity grading in Trauma patients: a simplified technique based upon ICD-9 coding”. *J Trauma*, 1993; 35:497-506

- 43.- HANNAN EL, MENDELOFF J, FARRELL LS et al: "Validation of TRISS and ASCOT using a non-MTOS Trauma Registry". *J Trauma*, 1995; 38:83-8
- 44.- CLEMMER TP, ORME JF, THOMAS F, BROOKS KA: "Prospective evaluation of the CRAMS Scale for triaging Major Trauma". *J Trauma*, 1985; 25:188-91
- 45.- BOYD CR, TOLSON MA, COPEL WS: "Evaluating Trauma Care: the TRISS method". *J Trauma*, 1987; 27:370-8
- 46.- EICHELBERGER MR, MANGUBAT EA, SACCO WS et al: "Comparative outcomes of children and adults suffering blunt Trauma". *J Trauma*, 1988; 28:430-4
- 47.- STEWART TC, LANE PL, STEFANITS T: "An evaluation of patient outcomes before and after Trauma Center designation using Trauma and Injury Severity Score analysis". *J Trauma*, 1995; 39:1036-40
- 48.- REILLY P: "Assesing the conscious level in infants and young children: a pediatric version of the Glasgow Coma Scale". *Chil Neurosurg*, 1988; 4:30-3
- 49.- American Association for Automotive Medicine: *The Abbreviated Injury Scale - 1990 Revision*. Des Plaines, Ill, AAAM, 1990
- 50.- BAKER SP, O'NEILL B, HADDON W et al: "The Injury Severity Score: A Method for describing patients with multiple injury and evaluating emergency care". *J Trauma*, 1974; 14:187-96
- 51.- WALLER JA, SKELLY JM, DAVIS JH: "The Injury Impairment Scale as a Measure of Disability". *J Trauma*, 1995; 39:949-54
- 52.- NAVASCUÉS JA, SOLETO J, CERDÁ J, BARRIENTOS G, LUQUE R, ESTELLÉS C, DE TOMÁS E, VÁZQUEZ J: «Estudio epidemiológico de los accidentes en la infancia: Primer Registro de Trauma Pediátrico». *An Esp Pediat*, 1997; 47:369-72
- 53.- NAVASCUÉS JA, VÁZQUEZ J, SOLETO J, CERDÁ J, BARRIENTOS G, SÁNCHEZ R, CERVERA P, DE TOMÁS E, MOLINA E, LUQUE R: "Registro de Trauma Pediátrico: análisis preliminar". *Rev Cir Inf*, 1998 (in press)
- 54.- NAVASCUÉS JA, SOLETO J, CERDÁ J, BARRIENTOS G, ESTELLÉS C, AGUILAR F, VÁZQUEZ J: "Registro de Trauma Pediátrico: experiencia a lo largo de un año". *Cir Esp*, 1996; 60:285
- 55.- NAVASCUÉS JA, ARROJO F, DELGADO J, CERDÁ J, BARRIENTOS G, LUQUE R: «Resultados del tratamiento conservador del traumatismo renal grave en la infancia». *Act Urol Esp*, 1997; 21:747-51

Figura 1. Formato Registro Trauma Pediátrico

Fecha: _____

Apellidos: _____ Nombre: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Peso: _____ Hora llegada Hospital: _____ Hora accidente: _____

Escolarizado: SI / NO Nivel socioeconómico familiar: Bajo Medio Alto

TIPO DE TRAUMA Coche (cinturón SI / NO) Moto (casco SI / NO) Atropello Caída casual Agresión Fracajamiento (barras) Deportivo Quemadura Arma blanca Arma de fuego Sospecha malos tratos Impacto directo Accidental Ingestión Otro:

MECANISMO Penetrante Romo Mixto Aplastamiento Inmersión

Actividad Causación Otro:

LUGAR Hogar Escuela Calle Campa Mar, río, etc. Otro:

ATENCIÓN PREHOSPITAL SI / NO

REANIMACION PREHOSPITAL SI / NO Personal: médico / enfermero / otros

Transporte: Ambulancia UFF móvil Coche A pie Otro:

Intubación: SI / NO Masaje cardíaco: SI / NO Colirio cervical: SI / NO Fluidos I.V.: Medicaciones:

TRASLADO DESDE OTRO CENTRO SI / NO **DURACION INGRESO PREVIO:** _____

VALORACION AL INGRESO (SI PROCEDE) T.A.: F. Cardíaca: F. Resp.: Via aérea permeable: SI / NO Membranas espontáneas: SI / NO Parada cardíaca: SI / NO Ventilación: NE o no: SI / NO Abdomen: normal / dudoso / patológico RT lado: SI / NO Sonda nasogástrica: normal / sangre Sonda vesical: SI / NO Hematuria: SI / NO Intubación: SI / NO

Escala de Glasgow (3 años o mayores):

Respuesta verbal:		Respuesta motora:		Puntuación:	
Apertura ojos:	4 Orientado	5	Obedece órdenes	6	Otros:
Resp. a la voz:	3 Desorientado	4	Localiza dolor	5	Pupilas: Iguales
Resp. al dolor:	2 Incomprensible	3	Flexión del dolor	4	Desiguales
Ausente:	1 Ninguna	2	Flexión anormal	3	Deficit: barra pierna
		1	Resp. extensión	2	Localiz.: doto/lado
			No respuesta	1	

Escala de Glasgow modificada (menores de 3 años):

Mejor respuesta verbal:		Respuesta motora:		Puntuación:	
Apertura ojos:	4 Palabras apropiadas o sonrietas.	5	Obedece órdenes	6	Otros:
Resp. a la voz:	3 Sigue la mirada y sigue objetos	5	Localiza dolor	5	Localiza dolor
Resp. al dolor:	2 Tiene blanco, pero es manuable	4	Escape del dolor	4	Escape del dolor
Ausente:	1 Perisistentemente irritable	3	Flexión anormal	3	Flexión anormal
		2	Resp. extensión	2	Resp. extensión
		1	No respuesta	1	No respuesta

Pediatric Trauma Score (P.T.S.)

Puntuación	+2	+1	-1
Peso en Kg.	> 20	10 - 20	< 10
Via aérea	Normal	Mantenible	Irremontable
T.A.S. (mm.Hg)	> 90	50 - 90	< 50
Neurológico	Alerta	Obrudilado	Coma
Heridas	No	Menores	Grandes
Fracturas	No	Cerradas	Abierta/múltiple

MÉTODOS DIAGNOSTICOS RX Eno abdominal TAC craneal TAC corporal

U.I.V. Laparoscopia Función peritoneal Función pleural

Análisis: Otro:

LESIONES AIS GENERAL:

Cráneo/ cuello: _____

Cara: CODIGOS ICD-9: _____ AIS CRANEO: _____

Tórax: CODIGOS ICD-9: _____ AIS CARA: _____

Abdomen: CODIGOS ICD-9: _____ AIS TÓRAX: _____

Locomotor: CODIGOS ICD-9: _____ AIS ABDOMEN: _____

Otros: CODIGOS ICD-9: _____ AIS LOCOMOTOR: _____

POLICONTUSO: SI / NO POLITRAUMATIZADO: SI / NO ISS: _____

PROCEDIMIENTOS Impreso: UCI / Planta Transfusiones:

Reanimación básica: SI / NO Reanimación avanzada: SI / NO

Quirúrgicos: _____

Otros: CODIGOS ICD-9: _____

MORTALIDAD SI / NO Causa: _____

EVOLUCION DURANTE EL INGRESO

ESTANCIA (días): UCI: _____ Planta: _____ Total: _____

COMPLICACIONES SI / NO **SECURIAS** SI / NO (ESPECIFICAR)

Infecciosas _____

Oropédicas _____

Neurológicas _____

Psiquiátricas _____

Pulmonares _____

Cardiológicas _____

Abdominales _____

Cutáneas _____

Vasculares _____

Lesiones desapercibidas _____

Otros: _____

REOPERACIONES SI / NO

1*/ CODIGO ICD-9: _____

2*/ CODIGO ICD-9: _____

3*/ CODIGO ICD-9: _____

MORTALIDAD TARDIA SI / NO Causa: _____

Hecropsia: SI / NO Donación de órganos: SI / NO

OBSERVACIONES: _____

Figura 2. Mecanismo de producción del accidente en cada grupo de edad

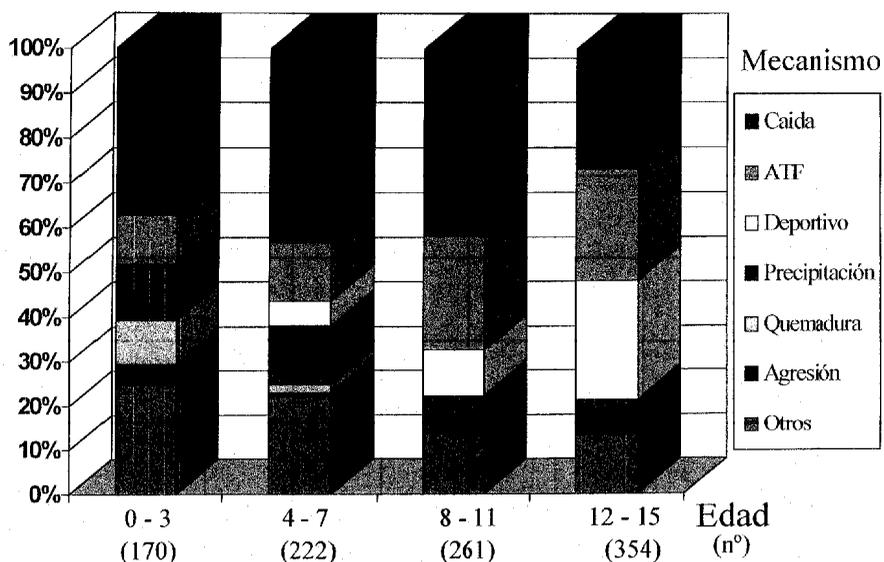


Tabla I. Pediatric Trauma Score (P.T.S.)

	+2	+1	-1
PESO	> 20 Kg	10 - 20 Kg	< 10 Kg
VIA AEREA	Normal	Mantenible	Inmantenible
T.A. SISTOLICA	> 90 mmHg	50 -90 mmHg	<50 mmHg
NEUROLOGICO	Normal	Obnubilado	Coma o descerebrado
HERIDAS	No	Menores	Grandes
FRACTURAS	No	Cerrada	Abierta o múltiple

T.A.: Tensión arterial

Tabla II. Características de los pacientes en función del mecanismo de producción

TIPO	(nº)	EDAD	PTS	ISS	ESTANCIA	MORT. (%)
Coche	(53)	8.7	7.8	14.4	11.3	7.5
Moto	(22)	13.8	9.7	10.5	5.2	0
Bicicleta	(61)	11.3	9.6	9.8	4.3	0
Atropello	(69)	9.2	9.2	11.3	7.6	0
Caida	(362)	8.2	10.3	7.0	3.1	0
Precip.	(86)	6.6	9.6	7.7	4.5	0
Deport.	(134)	12.3	10.1	9.1	4.4	0
Quem.	(22)	2.7	10.3	3.4	7.3	0
Otros	(182)	7.5	9.9	5.2	5.4	1.1
TOTAL	(1007)	8.8	10.1	8.4	5.4	0.6

PTS: Pediatric Trauma Score ISS: Injury Severity Score ESTANCIA: estancia hospitalaria en días MORT.: mortalidad
 Precip.: precipitación Deport.: deportivo Quem.: quemadura

Tabla III. Distribución de los pacientes y mortalidad en función del I.S.S.

ISS	NPTR	(%)	MORTALIDAD (%)	RTPMIGM	(%)	MORTALIDAD (%)
1-4	8.104	(47.4)	< 0.1	488	(48.6)	0
5-9	4.926	(28.8)	< 0.1	401	(40.0)	0
10-14	1.654	(9.7)	0.2	84	(8.3)	0
15-19	964	(5.6)	0.6	14	(1.3)	0
20-24	281	(1.6)	1.8	7	(0.6)	0
>25	1.169	(6.8)	42.9	13	(1.2)	46.1
TOTAL	17.098	(100)	3.1	1.007	(100)	0.6

NPTR: National Pediatric Trauma Registry RTPHIGM: Registro de Trauma Pediátrico Hospital Infantil Gregorio Marañón

EL NIÑO ACCIDENTADO

Asistencia Pre-Hospital Pediátrica

Dr. D. Carlos Martínez Monzón. Barcelona.

INTRODUCCION

Los traumatismos continúan siendo una de las causas líderes de morbimortalidad en los niños(1).Las lesiones,accidentes y violencia representan más muertes e incapacidades en niños mayores de un año que todas las otras causas combinadas.

El tratamiento de los niños traumatizados exige un esfuerzo continuo para mejorar su calidad .La víctima del traumatismo pediátrico sólo puede tratarse de manera óptima si el sistema de cuidados médicos que le atiende está preparado para tratar las lesiones que presenta de forma adecuada(2).

De la misma manera,también deberemos considerar el transporte de estos pacientes traumatizados como una preocupación principal dentro de un concepto amplio de asistencia sanitaria pediátrica.(3)

Las consecuencias socio-económicas del trauma pediátrico son tremendas,tanto por las muertes como por las incapacidades que generan,así como por el coste económico que suponen para el sistema sanitario.

Para la asistencia inicial al trauma pediátrico, deberemos tener en cuenta las diferencias anatómicas, fisiológicas, psíquicas, de inmadurez y de tasas metabólicas incrementadas (especialmente en las situaciones de estrés traumático),que condicionarán mecanismos de respuesta diferentes a los adultos, siendo fundamental una orientación específica en este sentido.

Así dentro de las particularidades del trauma pediátrico caben citar:En ocasiones la única manera que tiene el niño de comunicarse es mediante el llanto,lo cual puede dificultar la comunicación;el trauma contuso suele ser más frecuente que el penetrante y la cabeza es relativamente más grande que en el adulto,lo que implica que desde el punto de vista biomecánico el trauma craneo-encefálico se pueda presentar hasta en el 50% de los niños traumatizados.(4)

La denominada primera “hora dorada” de la asistencia inicial al trauma, ha evolucionado a la primera “media hora de platino“ en el caso del trauma infantil.

Dado que niño tiene un gran potencial de recuperación ,las maniobras deberán comenzar tan pronto como sea posible,preferiblemente en el lugar del accidente(5),ya que un gran parte de la mortalidad ocurre antes de la llegada al hospital,incluso «in situ» o en el servicio de urgencias.(6)

Aunque la enfermedad traumática es una enfermedad común, en las diferentes culturas, varían los mecanismos y causas principales de producción. Así, por ejemplo, dentro de las causas principales de mortalidad infantil por trauma en los EEUU, figura la agresión por armas suponiendo la segunda causa tras los accidentes de tráfico (7).

Entre las causas principales de lesiones en la infancia citaremos los accidentes automovilísticos,agresiones ,precipitaciones,ahogamientos ,quemaduras,autolisis,etc.(2)

LA FORMACION Y LA PREVENCION

Todas las causas de lesiones son susceptibles de ser reducidas por medio de diferentes recursos(2).

Entre las estrategias para mejorar la formación de los profesionales que deben atender a estos pacientes debemos citar el programa de asistencia inicial denominado Advanced Trauma Life Support (ATLS) que, diseñado por el Colegio Americano de Cirujanos,establece una metodología de actuación en los ámbitos de atención al paciente adulto y pediátrico.

La Sociedad Española de Medicina Intensiva y unidades Coronarias(SEMIUC),viene organizando un equivalente en España,mediante los cursos de Soporte Vital avanzado en Trauma(SVAT),con la presencia de cirujanos

pediátricos dentro del grupo de profesores. También deberemos señalar que en el ámbito exclusivamente pediátrico existe el curso de Asistencia Inicial al Trauma Pediátrico (AITP).

La prevención de las lesiones debe ser un objetivo fundamental para los pediatras, médicos de urgencia y emergencia así como de todos los médicos y personal sanitario, ya que las principales causas son subsidiarias de reducción por diferentes recursos(2).

Serán necesario dedicar esfuerzos sostenidos en el ámbito de la educación pública, mejora de reglamentaciones, investigación y estudio de los mecanismos lesivos – Biomecánica de lesiones –, prevención de lesiones y uso de mecanismos de seguridad activa y pasiva(uso de sillas infantiles, posición adecuada en el vehículo, cinturón de seguridad, etc.).

Desgraciadamente en no pocas ocasiones, el niño traumatizado es asistido fuera de un sistema bien establecido y en un ambiente poco estructurado(2). El sistema médico que atiende a estos pacientes deberá optimizar la asistencia mediante cuidados precoces y de calidad, aplicados según una metodología y por personal entrenado.

De esta manera, la asistencia pre-hospitalaria deberá estar garantizada por un Sistema de Emergencias Médicas (SEM), siendo el equipo humano la clave del éxito de dicho sistema.

El objetivo asistencial consistirá en aplicar un tratamiento óptimo en cada etapa asistencial; en la asistencia prehospitalaria: estabilización inicial, transporte primario y secundario o inter-hospitalario si es preciso y tratamiento definitivo que incluye rehabilitación y reinserción social .

LA VALORACION, LA ESTABILIZACION Y LA MONITORIZACION

En la etapa asistencial es fundamental no producir daño adicional. Para ello es necesario seguir un procedimiento organizado y sistemático, con el propósito de conocer precozmente las situaciones de riesgo vital y obrar en consecuencia.

En este sentido es fundamental la actuación secuencial según los criterios descritos en el curso AITP-valoración inicial según las reglas ABCDE (vía aérea, respiración, circulación, situación neurológica y exposición del paciente), que permitirán identificar las situaciones que ponen en peligro la vida y que posibilitan las acciones para garantizar la supervivencia.

La valoración secundaria, comprende una exploración completa «de cabeza a pies» permitiendo la identificación de las lesiones graves, que complementada con los estudios pertinentes permitirá el diagnóstico de las lesiones que presenta el niño traumatizado.(8)

En el lugar del accidente y en los primeros momentos de la asistencia, la información es puramente clínica y las maniobras deben comprender : permeabilidad de la vía aérea con atención especial a la columna vertebral (inicialmente se considerará a todo niño traumatizado como posible portador de lesión cervical, hasta descartarla con seguridad mediante un estudio radiológico que comprenda C-7); estado y tipo de respiración, con administración de oxígeno e intubación si fuera preciso; estado circulatorio con control de hemorragias; valoración de la situación neurológica, mediante la aplicación de la escala de Glasgow modificada para niños y exposición corporal desnudando al niño.

Previo al transporte, especialmente cuando hacemos referencia al transporte secundario, es importante señalar el concepto de estabilización previa entendido como mantenimiento de la permeabilidad de la vía aérea y ventilación suficiente, estado hemodinámico conservado y sin arritmias, vigilancia del deterioro neurológico y preservación de la hipotermia, etc.(9)

En la fase de valoración secundaria y durante el traslado y dado que las lesiones sufridas por los pacientes traumatizados son lesiones evolutivas es muy importante el concepto de monitorización clínica e instrumental frecuente. De esta manera se podrá utilizar instrumentación para la monitorización de la función respiratoria mediante la pulsioximetría, la capnografía y la valoración de los gases sanguíneos arteriales.

La monitorización comprenderá también la frecuencia y ritmo cardíaco, mediante la utilización de monitores-desfibriladores externos con capacidad de utilizar potencias bajas de desfibrilación y palas adecuadas para su utilización en el ámbito pediátrico. Monitorizaremos también la situación hemodinámica mediante el conocimiento

de la presión arterial utilizando monitores de presión arterial no invasivos.

El estado circulatorio se podrá monitorizar a través de la función renal,debiendo garantizarse una diuresis mínima en función de la edad entre 2 ml/Kg/h en el lactante y 0,5 ml/Kg/h. en el adolescente. La presencia de hematuria nos indicará la posible lesión renal.El sondaje se realizará mediante sonda urinaria tipo Foley,estando contraindicado ante la sospecha de traumatismo genito-urinario con lesión de las vías excretoras bajas y procederemos con cautela en el caso de fracturas pélvicas,en lesiones en región escrotal,etc.

El estómago que tiende a dilatarse en la fase aguda tras el traumatismo, por diversas razones como:taquipnea y deglución de aire, ventilación manual con bolsa, atonía visceral,etc., se descomprimirá y vaciará mediante la colocación de una sonda naso u orogástrica (Dependiendo de la presencia de traumatismo facial) conectada a bolsa.

Se utilizarán preferentemente dos vías periféricas de grueso calibre, para infusión de volumen y medicación, o vías alternativas como la intraósea ; dejando la posibilidad de utilización de las vías venosas centrales en caso de imposibilidad de acceso periférico, y para la monitorización de la PVC y para control de líquidos en la fase hospitalaria. La punción venosa podría aprovecharse para determinación de algunos datos de laboratorio : determinación de Hb, Hcto, grupo sanguíneo, presencia de tóxicos etc-.

La monitorización clínica se hará a intervalos frecuentes dada la facilidad de cambios evolutivos que determinarán la actitud terapéutica correspondiente.

En la monitorización neurológica además de la puntuación en la escala de Glasgow modificada, se observará el tamaño y reactividad pupilar, la aparición de signos de focalidad, convulsiones, plejías, etc., debiendo estar alerta ante signos de elevación de la presión intracraneal ,que deberán ser tratados de forma inmediata.

En el trauma infantil es esencial la conservación de una temperatura corporal adecuada previniendo la hipotermia, a la que son tan propensos los pacientes cuanto menor es su edad(cuidado con el punto E:Exposición del paciente) y para ello se pueden utilizar monitores de temperatura central con transductores digitales colocados en el conducto auditivo externo para conocer este parámetro a nivel nivel de la membrana timpánica.

Dada la elevada tasa metabólica en los niños, incrementada tras el trauma, se debe garantizar un aporte y utilización adecuados de glucosa, debiendo realizarse determinaciones periódicas de glucemia .

Dentro de la monitorización clínica general, se debe garantizar un nivel adecuado de sedoanalgesia, con la utilización de las escalas de sedación adecuadas,evitando siempre el enmascaramiento de lesiones graves subyacentes.

Deberemos ser cuidadosos en calmar el miedo,siendo muy importante el papel de la enfermería,así como la «utilización» de familiares próximos al niño.

Para la analgesia,además de los fármacos correspondientes,tendremos en cuenta una perfecta inmovilización y movilización de estos niños.

Pasaremos a tratar ahora una serie de lesiones específicas(2):

-El traumatismo cráneo-encefálico: Se ha visto que los pacientes con TCE tienen un gran riesgo de sufrir lesiones secundarias durante el transporte, sobre todo debido a la atención inadecuada de las vías respiratorias, ventilación,estabilidad hemodinámica y deterioro neurológico.

Por tanto, como sucede con todos los pacientes transportados,los cuidados deben dirigirseprincipalmente al cuidado de las vías respiratorias, respiración,circulación y prevención y tratamiento precoz del deterioro neurológico.

-El traumatismo torácico: Una de las lesiones torácicas más comunes, que pone en peligro la vida es el neumotórax .Desafortunadamente, el neumotórax espontáneo es una complicación relativamente frecuente de la ventilación mecánica durante el transporte; la estabilización y la monitorización del paciente afecto de esta patología deberá asegurar la estabilidad respiratoria continua, capacidad de reconocer y tratar de forma inmediata el deterioro respiratorio y la fijación adecuada de los drenajes en el caso de que el paciente sea portador de los mismos.

-Traumatismo abdominal: En pacientes estables, las revisiones abdominales seriadas, orientadas a la búsqueda de distensión y dolor a la palpación deberán ser tenidas en cuenta de forma rutinaria durante el transporte.

En general, si el paciente necesita ser transferido para ser atendido en un centro asistencial de nivel superior, su transporte no debería ser demorado a causa de la realización de exploraciones complementarias complejas en el hospital emisor.

-Traumatismo de las extremidades: El transporte del niño traumatizado debe centrarse en la estabilización del segmento fracturado; debiendo evitarse el deterioro neuro-vascular durante el transporte. Dispondremos de férulas de inmovilización y de tracción tanto en el medio hospitalario como en el prehospitalario.

LA CATEGORIZACION O TRIAGE

Las lesiones que sufre un paciente traumatizado generan alteraciones anatómicas y funcionales que pueden ser categorizadas.(10)

Para la categorización de los niños traumatizados existe el Índice de Traumatismo Pediátrico (ITP), diseñado por J.J.Tepas y colaboradores(11)

Este índice valora el peso, parámetros funcionales (vía aérea, presión arterial sistólica y estado del SNC) y anatómicos (heridas y fracturas).

La puntuación máxima es 12 y la mínima es -6. El ITP se puede calcular en el lugar de la primera asistencia y/o a la llegada al hospital. A partir de un ITP igual o menor de 8 aumenta el índice de mortalidad y por lo tanto constituye la puntuación por debajo de la cual un paciente pediátrico politraumatizado debería ser derivado a un centro de complejidad superior que permita su tratamiento adecuado.

El ITP puede ser por tanto una herramienta útil para la categorización inicial y triage tanto de víctimas individuales como de víctimas en masa.

EL TRANSPORTE

Está demostrado que la supervivencia del paciente politraumatizado aumenta si es tratado en centros especialmente preparados(9). Por lo tanto, la primera regla de oro será la de trasladar al paciente al centro que esté preparado y más cercano al lugar del accidente, preferiblemente a un Centro de Trauma Pediátrico.

En ocasiones nos encontraremos ante la necesidad de realizar un transporte secundario o inter-hospitalario, en este caso la situación óptima es que el Sistema de Emergencias Médicas (SEM) que opera en esa zona, región o autonomía garantice la resolución del problema.

A modo de ejemplo el Sistema de Emergencias Médicas (SEM) de Cataluña, dispone de un sistema de transporte neonatal y pediátrico propio e independiente del de adultos.

Este sistema comparte el centro coordinador donde un médico coordinador utilizará criterios de elección del medio de transporte (terrestre con UCI móvil o aéreo mediante el uso de helicóptero) principalmente en función de parámetros del tipo: Duración óptima del transporte, naturaleza y gravedad del proceso, condiciones climáticas y de horario, etc.

Todo el sistema está medicalizado, desde la coordinación como ya se ha explicado, hasta el transporte mediante equipos compuestos por un médico intensivista pediátrico, una enfermera con experiencia en niños críticos y un conductor/piloto.

Estos equipos se dedican únicamente al transporte pediátrico, ya que las especiales características de este transporte aconsejan utilizar protocolos, equipos humanos y equipamiento técnico exclusivos.

En el caso de no disponer de un Sistema de Emergencias Médicas, será necesario que el médico emisor y el médico receptor establezcan una «interacción médica» mediante el adecuado diálogo.(9)

El personal sanitario de transporte deberá disponer del material sanitario y de comunicaciones y entrenamientos adecuados, así como de los dispositivos de vigilancia y monitorización para hacer frente a todas las posibles complicaciones inherentes al transporte, con especial conocimiento de todos los temas relacionados con la fisiopatología del transporte terrestre y aéreo (Ruido, vibraciones, cambios en la temperatura y humedad, aceleraciones positivas y negativas, cambios en la concentración de O₂, disbarismos relacionados con la altura, etc).

Señalaremos también que en la fase de transferencia, se entregará copia de toda la documentación correspondiente a la medicación, incidencias y evolución de la fase pre-hospitalaria, así como de todos los parámetros clínicos, analíticos y radiológicos del paciente efectuados en el hospital emisor. Para finalizar, señalaremos que dentro de la documentación que deberá ser entregada al hospital receptor cada vez deberemos dar más importancia a los documentos que hacen referencia a la biomecánica del accidente, así como a aspectos legales relativos al traslado: consentimiento escrito, etc.

RESUMEN

Los traumatismos son la causa principal de muerte e incapacidad infantil en nuestro medio. La prevención y la formación de los profesionales sanitarios encargados de la asistencia a estas emergencias pediátricas son fundamentales, sin olvidar el reconocimiento previo de los mecanismos causantes de las lesiones.

Los médicos que atienden a este tipo de niños con traumatismos deberán ser conscientes de los tipos de lesiones a las cuales pueden estar sujetos estos pacientes.

Será necesario conocer que tipo de lesiones deberán ser tratadas en un centro adecuado para el tratamiento del niño traumático grave, así como la estabilización previa al transporte.

Un Sistema de Emergencias Médicas que preste una adecuada asistencia inicial y transporte medicalizado con los parámetros de calidad adecuados, ayudará también a reducir la elevada morbi-mortalidad infantil por traumatismo. Con la sistematización de todos los componentes de un sistema eficaz para el niño traumático, éste recibirá la atención adecuada lográndose de esta manera optimizar el sistema de atención médica.

PALABRAS CLAVE: pediatría, politraumatismo, transporte, monitorización, triage.

BIBLIOGRAFIA

1. National Research Council Commission on Life Sciences. Committee on Trauma Research. Institute of Medicine. Injury in America: A continuing Public Health Problem. Washington DC: National Academy Press; 1985:19.
2. Graneto JW, Ed M, Soglin D. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Medicina de transporte. Transporte y estabilización del niño traumático. 1993/2 :373-391.
3. Domínguez P. El trasllat del nen críticament malalt. But Soc Cat Pediatr 1992;52:171-172.
4. Aoki B, McCloskey K. Evaluation, stabilization and transport of the critically ill child. Trauma; Chapter 10: 275-289.
5. American Heart Association. Pediatric Advanced Life Support. Trauma Resuscitation. Chapter 8: 8.1-8.9.
6. Cooper et al. Epidemiology of pediatric trauma: importance of population-based statistics. J. Pediatr Surg. 1992;27:149-154.
7. Prof. Haller. 1º Symposium Internacional de Cirugía Pediátrica. «Accidentes en la infancia». Madrid 1997.
8. Iñón A, Navascués J, Parise J, Vázquez J. Manual de Asistencia Inicial al Trauma Pediátrico; Cap 7:53-56.
9. Iñón A, Navascués J, Parise J, Vázquez J. Manual de Asistencia Inicial al Trauma Pediátrico; Cap 9:61-67.
10. Iñón A, Navascués J, Parise J, Vázquez J. Manual de Asistencia Inicial al Trauma Pediátrico; Cap 8:57-60.
11. Tepas III JJ, et al. The Pediatric Trauma Score as a predictive of injury severity: An objective assessment. J Trauma, 1998;28:425.

EL NIÑO ACCIDENTADO

Organización de un Centro de Trauma Pediátrico

Dr. Jorge Parise. Coord. de Urgencias de Cirugía Pediátrica. Hospital Materno-Infantil 12 de Octubre. Madrid.

Resumen

En la Organización de un Sistema de Atención al Trauma Pediátrico todos los componentes del mismo son igualmente importantes e inseparables.

Al Centro de Trauma Pediátrico le corresponde la atención de la o las víctimas de un accidente en la última hora de la etapa Prehospital así como en las etapas Hospitalaria y de Rehabilitación.

También debe participar en la Prevención de los accidentes, en la Docencia e Investigación y en la motivación de las Autoridades para el control de la Enfermedad con mortalidad más elevada en Pediatría.

Se describen los lineamientos generales de la Organización de un Centro de Trauma Pediátrico adaptado al desarrollo científico, humano y técnico en España como propuesta a las distintas organizaciones involucradas en la Prevención y Atención del trauma en la infancia se mencionan también los otros componentes del Sistema de Atención al Trauma Pediátrico que son la Atención Inicial que se desarrolla en la fase Prehospital y el Registro de Trauma Pediátrico cuyo análisis minucioso nos permite crear o modificar pautas de actuación para el tratamiento de esta enfermedad.

El Centro de Trauma Pediátrico (1) forma junto con la Asistencia Inicial y el Registro de Trauma las bases de un Sistema en el cual cada uno de ellos es fundamental e inseparable de los otros para establecer una secuencia lógica en la atención del niño accidentado, una vez que las medidas de Prevención Primaria han fracasado. (TABLA 1).

Dada la elevada morbimortalidad de esta Enfermedad, que va en aumento en nuestro medio, debemos unificar y racionalizar las medidas tendientes a disminuir el número y la magnitud de los accidentes por un lado y mejorar los sistemas de atención en sus tres fases: Prehospital, Hospital y Rehabilitación.

Debemos utilizar un idioma común a todas las partes involucradas en el tema, incluidas las Autoridades Sanitarias de quienes habrá que demandar ayudas más específicas para afrontar la realidad.

Debemos también definir las etapas de atención del niño accidentado (2): se denomina etapa Prehospital a la que comienza en el momento de accidente, que incluye la atención inicial, el "Triage" y el transporte y finaliza en la primera hora de llegada al Hospital. Etapa Hospital que comienza después de la primera hora de llegada al Centro y finaliza con el egreso del paciente. La tercera etapa, de Rehabilitación comienza con el accidente y puede durar indefinidamente e incluye las áreas física, psíquica y social de un individuo y su familia.

En 1.987 un grupo de Cirujanos norteamericanos, JJ Tepas y colaboradores desarrollan un método de categorización del niño accidentado que denominan Índice de Trauma Pediátrico. En el se establece un puntaje o "Score" que según el valor numérico que arroje, establecerá la prioridad en la atención del paciente y la complejidad del Centro donde será conveniente derivarlo para asegurar su mejor atención. Este valor quedó establecido de tal manera que aquellos pacientes que sumen 8 o menos de 8 serán necesariamente enviados al Centro de Trauma Pediátrico. (TABLA 2).

El Índice de Trauma Pediátrico constituye para nosotros un elemento muy útil para la atención de una o varias víctimas en caso de catástrofes.

Denominamos Centro de Trauma Pediátrico al Hospital Infantil o al área Pediátrica de un Hospital General cuya organización permita prestar atención adecuada en las tres etapas mencionadas a una o más víctimas de un accidente.

Para ello debe cumplir con una serie de requisitos (3) y (4) bien establecidos y definidos. Para iniciar la organi-

zación de un Centro de Trauma Pediátrico debemos primero preparar el “Interior” del Hospital en lo humano y en lo material, dotarlo de los medios de comunicación rápidos y eficaces con los sistemas de Atención Inicial y Transporte, conseguir el reconocimiento Oficial como tal para el Centro de Trauma Pediátrico y finalmente establecer relaciones con centros de menor complejidad y con la Comunidad para incrementar la eficacia asistencial y sobre todo la Prevención Primaria.

Comenzamos con los recursos humanos del Hospital: debe existir una Unidad de Trauma Pediátrico como Sección dentro del Servicio de Cirugía Pediátrica. Se considera que todo niño accidentado es siempre un paciente quirúrgico aunque no requiera una intervención.

Esta Sección deberá contar con el reconocimiento de las Autoridades Médicas y Administrativas del Hospital desde un principio para así poder asegurar su continuidad, estableciendo un programa de actuación en la Unidad de Trauma, que teniendo en cuenta las peculiaridades de cada Región, tienda a ser similar en todos los Centros de España. El Director de dicho Programa será el responsable de la coordinación de todas las acciones que se desarrollen.

Esto se refiere a lo asistencial, lo docente e incluye la investigación con estudios prospectivos comunes a otros centros e instituciones, como por ejemplo, lo relacionado con Biomecánica de los accidentes de tráfico.

Tanto el Jefe de la Unidad de Trauma como el Director del Programa que pueden o no ser la misma persona deberán estar acreditados en Cursos de Soporte Vital Avanzado en Trauma, Asistencia Inicial en Trauma Pediátrico como Instructores y procurar que todo el personal que se integre en dicha Unidad posea una titulación equivalente, así como asegurar su acceso a la formación continuada para el aprendizaje de nuevas técnicas y habilidades.

Esta Unidad de Trauma para ser acreditada deberá atender a un mínimo de 150 ingresos anuales, como recomienda el Colegio Americano de Cirujanos (5) o un número a determinar en relación a nuestra población infantil y a un mínimo de 3 niños accidentados al unísono.

Para la atención de las víctimas infantiles el Centro deberá contar con Cirujano Pediátrico, Traumatólogo, Neurocirujano, Anestésista, Intensivista Pediátrico y Enfermería, todos entrenados en programas de atención al trauma, las 24 horas del día y localizables dentro del Centro en 5 minutos.

Es necesaria también la disponibilidad de Cirujano Máxilo-facial, ORL, Oftalmólogo, Especialistas Pediátricos, Psiquiatra, Psicólogo, Radiólogo, y Asistentes Sociales en presencia física o localizables en tiempos razonables.

También es necesario el entrenamiento y la atribución de responsabilidades a los Auxiliares de Enfermería, Celadores y al Personal de Mantenimiento del Hospital.

La Dirección del Hospital deberá conocer los Operativos a poner en marcha en caso de Catástrofes Internas o Externas y promover la difusión de las técnicas y procedimientos a utilizar en estos casos a través de la Comisión de Catástrofe Local.

Es fundamental asegurar el apoyo psicológico y religioso a aquellos que lo necesiten o lo demanden.

Durante las 24 horas estará operativo en el Centro el Equipo de Trauma que dirigido por el Cirujano Pediátrico se hará cargo de la recepción del paciente en la Urgencia, después de haber sido informado verbalmente y por escrito, a través de la denominada Derivación Consensuada entre Médicos, firmando los formularios correspondientes. Este acto, de importancia Médico Legal no deberá ser olvidado u obviado conscientemente.

El Jefe del Equipo dará las órdenes correspondientes a los otros miembros y acompañará al paciente en su destino siguiente asegurando su soporte vital, que incluye el control térmico. Es conveniente que el paciente pediátrico inestable o con riesgo inminente de muerte, sea llevado a un Servicio de Reanimación o UVI donde podrá ser mejor controlado y estabilizado, pudiéndose realizar estudios radiológicos mediante equipos móviles.

En caso de catástrofe deberá permanecer en la Urgencia para categorizar a las víctimas y realizar el triage interno asegurando el destino y las prioridades de cada paciente responsabilizando de su cuidado a quien considere oportuno.

Así mismo es el Jefe del Equipo el que limitará el número de pacientes que puedan ser atendidos en su Centro para no ser superados por ellos. Tendrá la potestad para requerir toda la ayuda que considere necesaria e informar

rápidamente a la Dirección de Hospital para poner en marcha todas las medidas correspondientes.

Todo el Personal de un Centro de Trauma Pediátrico debe estar localizable para acudir en situaciones extremas.

Los requisitos materiales incluyen vías apropiadas de aproximación al Centro para el acceso rápido y fluido de los vehículos de transporte de pacientes.

El Servicio de Urgencias debe contar con un Cuarto Vital perfectamente equipado, como mínimo y Boxes de exploración convertibles, con O₂ y Aspiración centrales y disponibilidad de monitores cardíacos.

El Servicio de Radiología deberá contar con equipos móviles de radiología simple y ecografía, TAC cerebral y corporal, durante las 24 horas del día, y posibilidad de realizar estudios arteriográficos. Es conveniente contar con equipos de RNM y Medicina Nuclear.

El Laboratorio de Análisis y el Banco de Sangre deberán estar operativos también durante toda la jornada.

El Servicio de Cuidados Intensivos o Reanimación deben estar debidamente equipados y comprobado el normal funcionamiento de su Aparataje.

Los Quirófanos deben funcionar las 24 horas del día, con personal en presencia física y localizable aceptándose la prioridad que tiene los pacientes con riesgo probable o inminente de muerte con respecto a los enfermos de Cirugía programada, cualquiera sea la especialidad o patología que presenten.

El Centro de Trauma debe asegurar la comunicación continua con las Unidades Móviles aéreas y terrestres, para recibir y dar información sobre el estado de las víctimas y para su recepción o rechazo según las circunstancias. Es conveniente la instalación de un Equipo de Radio, con canales apropiados en el Servicio de Urgencias del Centro.

Finalmente la Unidad de Trauma del Centro junto al Departamento de Pediatría deberán establecer relaciones con Hospitales de menor complejidad para coordinar acciones en el caso de que las víctimas de un accidente por circunstancias geográficas o climáticas deban ser atendidas en esos Centros.

También dentro del área de actuación que le corresponde al Centro establecerá relaciones con Autoridades Municipales, Escolares y Deportivas para conjuntamente planear y poner en marcha programas de Prevención Primaria de Accidentes, modificando estructuras arquitectónicas, mejorando la seguridad vial, el control en las prácticas deportivas o de juegos.

Para su correcto funcionamiento es imprescindible el reconocimiento (6) y la designación Oficial de los Centros de Trauma Pediátrico como tales por las Autoridades Sanitarias. En esto, tanto la Sociedad Española de Pediatría, como la de Cirugía Pediátrica juegan un rol muy importante y deberán dirigirse conjuntamente a dichas Autoridades.

Dado el estado actual de la Organización Hospitalaria Pediátrica Española, la puesta en marcha de un Sistema de Atención al Trauma Pediátrico en su Fase Hospital, es un objetivo alcanzable a corto plazo, que depende del esfuerzo que realicemos conjuntamente.

Bibliografía

1. Vázquez J: "Organización y Desarrollo de un Programa de Trauma Pediátrico". Manual de A.I.T.P. Madrid, 1.997. Cap 2 pp 21-25.
2. Iñon AE: "Manual del Curso A.I.T.P. Bs. As. Argentina, 1.993. Introducción Cap 23 pp 9.
3. Parise J: "El Equipo de Trauma Pediátrico". Manual de A.I.T.P. Madrid, 1.997. Cap 23 pp 161-163.
4. "Pediatrics Emergencies". Pediatrics, 1.990; 85: 879-87 (Excerpted from: "Guidelines For Categorization of Hospital Emergency Capabilities". Chicago, IL, American Medical Association, 1.989).
5. "Standards For Trauma Center Accreditation". Camp Hill, PA, Pennsylvania Trauma Systems Foundation, 1.989. "Resources For Optimal Care Of The Injured Patient". Chicago, IL, American College Of Surgeons, 1.990.

TABLA I	
Sistema de Atención al Trauma Pediátrico	
PRIMARIA	
PREVENCIÓN	
SECUNDARIA	
REGISTRO DE TRAUMA PEDIÁTRICO	
ATENCIÓN INICIAL AL TRAUMA PEDIÁTRICO	
CENTRO DE TRAUMA PEDIÁTRICO	
CURSOS DE FORMACIÓN	
INVESTIGACIÓN	
RECONOCIMIENTO OFICIAL	

TABLA II

Índice de Trauma Pediátrico			
Componente	CATEGORÍA		
	2	1	-1
Peso	> 20 Kg.	10-20 Kg.	< 10 Kg.
Vía Aérea	normal	sostenible	insostenible
P.A.S.	>90 mmHg o pulso radial palpable	90-50 mmHg o pulso femoral palpable	<50 mmHg o pulsos ausentes
S.N.C.	despierto	obnubilado o pérdida de conocimiento	coma o descerebrado
Herida	No	menor	mayor o penetrante
Fractura	No	cerrada	expuesta o múltiple
Suma...ITP			

EL NIÑO ACCIDENTADO

Prevención de los accidentes

Dra. Paz Rodríguez, Madrid.

RESUMEN

El 4,8% de todas las defunciones producidas en España en 1994 se debieron a causas externas por traumatismos y envenenamientos (Grupo XVII de la CIE), lo que sitúa a éstas como la cuarta causa de mortalidad para todas las edades. Esta causa de muerte alcanza una mayor relevancia cuando nos centramos en colectivos más jóvenes, representando el 30% de las defunciones antes de los 19 años y la primera causa de años de vida potencialmente perdidos.

Determinados niños tienen un mayor riesgo de sufrir accidentes y deben constituir la población diana de los programas de prevención de accidentes en la infancia. Los varones, los niños con antecedentes de accidentes graves, los niños cuya familia tiene un nivel socioeconómico más bajo, los hijos de madres jóvenes, los niños hiperactivos y los adolescentes que se inician en el consumo de alcohol, son quienes más frecuentemente sufren este tipo de lesiones. Las importantes diferencias respecto a las características de los niños que sufren estas lesiones y las estrategias de prevención adecuadas nos llevan a clasificar estos accidentes en dos tipos bien diferenciados: Los accidentes producidos por vehículos de motor (tráfico) y los accidentes en el hogar y tiempo libre.

En 1994 en nuestro país los accidentes por vehículos de motor representaron el 25% de los fallecidos entre 1 y 19 años constituyendo la 1ª causa de muerte para este colectivo. El Sistema Comunitario de Información sobre Accidentes en el Hogar y del Tiempo Libre (EHLASS) de la Unión Europea y recoge información que permite detectar aquellos accidentes producidos en el hogar y en las actividades escolares y deportivas.

Las medidas de prevención de accidentes se dividen en estrategias de prevención activa que conllevan alterar el comportamiento de quienes están sometidos a riesgo y en estrategias de prevención pasiva que implican modificar el entorno evitando en lo posible las fuentes de peligro para estas personas. Cada día se muestran más eficaces las medidas de prevención pasiva frente a las activas, especialmente en ancianos y niños.

Un plan global dirigido a la prevención de estas lesiones en los niños va a requerir de un esfuerzo coordinado de diferentes niveles: El político-administrativo, el nivel médico, el nivel individual y el comunitario.

El papel de los médicos pediatras en la prevención de los accidentes se centra en dos campos. Por un lado la estrategia educativa (prevención activa) dando consejos a los padres y por otro lado, la investigación epidemiológica sobre los factores de riesgo de accidentes y la evaluación de las diferentes medidas de intervención.

INTRODUCCION

El 4,8% de todas las defunciones producidas en España en 1994 se debieron a causas externas por traumatismos y envenenamientos (Grupo XVII de la CIE), lo que sitúa a éstas como la cuarta causa de mortalidad para todas las edades. Esta causa de muerte alcanza una mayor relevancia cuando nos centramos en colectivos más jóvenes, representando el 30% de las defunciones antes de los 19 años y la primera causa de años de vida potencialmente perdidos.

Cada año, durante los últimos diez años, han muerto en nuestro país entre 1500 y 2400 menores de 19 años(1) por este tipo de accidentes. A partir de datos de otros países(2) podríamos estimar que el número de urgencias atendidas en menores de 19 años por esta causa ha sido cercano a 1,6 millones y que estos podrían haber generado 60.000 episodios de hospitalización. Más de la mitad de estas muertes se deben a accidentes de tráfico, en las que el niño iba como pasajero de un coche, otras conducía una bicicleta y en otras era un simple peatón. Otro gran número de muertes por accidente en la infancia se producen por ahogamientos, quemaduras, atragantamientos, caídas, envenenamientos, y frecuentemente cuando el niño está realizando alguna actividad deportiva.

Muchas de estas lesiones y muertes podrían haberse evitado. Aunque el término accidente se asocia frecuentemente con el de inevitable, no es correcto asumir que todo accidente es inesperado y por tanto inevitable. Durante los últimos años parece observarse una cierta tendencia a disminuir, lo que evidencia las posibilidades de prevención. Determinados niños tienen un mayor riesgo de sufrir accidentes y deben constituir la población diana de los programas de prevención de accidentes en la infancia. Los varones, los niños con antecedentes de accidentes graves, los niños cuya familia tiene un nivel socioeconómico más bajo, los hijos de madres jóvenes, los niños hiperactivos y los adolescentes que se inician en el consumo de alcohol, son quienes más frecuentemente sufren este tipo de lesiones.

En este trabajo presentamos un primer apartado en el que se describe el problema de las lesiones en la primera etapa de la vida desde el punto de vista epidemiológico y donde se ponen de manifiesto los principales factores de riesgo, la población diana sobre la que debemos intervenir y las medidas de eficacia probada para evitar estos accidentes. En la segunda parte del trabajo presentamos las estrategias de intervención dirigidas a un plan global de prevención de accidentes en la infancia con especial énfasis en las medidas al alcance de los pediatras.

I.- DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA: Epidemiología de las lesiones y accidentes en la infancia.

Desde la clásica epidemiología cualquier estudio dirigido a la prevención de los accidentes en los niños debe orientarse a analizar los criterios de PERSONA, LUGAR y TIEMPO. Es decir a conocer QUIEN sufre más frecuentemente estas lesiones (características de la población más afectada), COMO (tipo de accidente y actividad que estaba realizando al sufrir el accidente) y DONDE o lugar en el que se produce el accidente.

Las diferentes fuentes de información, así como las importantes diferencias respecto a esas tres características que acabamos de mencionar, nos llevan a clasificar estas lesiones en dos tipos bien diferenciados: Los accidentes producidos por vehículos de motor (tráfico) y los accidentes en el hogar y tiempo libre.

I.1.- Accidentes de tráfico:

En 1994 en nuestro país los accidentes por vehículos de motor representaron el 25% de los fallecidos entre 1 y 19 años constituyendo la 1ª causa de muerte para este colectivo(1). La tendencia en la mortalidad por accidentes de tráfico está disminuyendo desde 1989, a pesar del aumento en el número de coches y de kilómetros de viaje. Por el contrario las tasas de letalidad están aumentando y las más altas corresponden a niños y ancianos. En aproximadamente un tercio de los accidentes de tráfico el conductor mantenía niveles de alcohol superiores a lo permitido (>0,40 gr/dl). El consumo de alcohol, junto con el no usar cinturón de seguridad o las sillas desseguradas para niños, son los factores de riesgo más importantes para sufrir accidentes de tráfico de consecuencias fatales. Aunque más de la mitad de estos accidentes de tráfico ocurren en personas con más de 0,10 gr/dl de alcohol en sangre, diversos estudios demuestran que a partir de 0,05 hay ya una disminución de las habilidades para conducir y del empleo de las medidas de seguridad (uso de los cinturones de seguridad, o los cascos de las motos y la capacidad de escapar del automóvil), especialmente en jóvenes e inexpertos conductores. Sobre otras drogas como hachís y marihuana, los trabajos al respecto demuestran que están presentes entre un 10-30% de los accidentes, pero no son capaces de discernir el efecto de éstas por estar en la mayoría de los casos asociadas al alcohol.

Eficacia de las medidas:

El consejo de los padres sobre el uso del cinturón de seguridad, las sillas de seguridad para el transporte de los niños, el uso de casco al conducir motocicletas y evitar el conducir bajo los efectos del alcohol o de otras drogas debe recomendarse sistemáticamente. Hay insuficiente evidencia sobre los consejos a los transeúntes para prevenir los accidentes al pasear. El screening para detectar problemas con el alcohol y los consejos para disminuir el abuso son medidas eficaces para reducir el consumo.

El correcto uso de los cinturones de seguridad en los coches disminuye el riesgo de accidente en un 55% y puede reducir la mortalidad entre un 40 a un 50 %.

Las sillas de seguridad para niños han demostrado también su eficacia. Recientes estudios sugieren que estos dispositivos pueden evitar serios daños en un 67% y la mortalidad en un 71%. (3-4). En Estados Unidos han descendido entre un 20-25% las lesiones cerebrales y de extremidades tras la legislación que obliga al uso de estos dispositivos. Las sujeciones para niños han demostrado también su eficacia para disminuir las caídas y evitar el

salir despedidos de los vehículos. La eficacia de los cinturones para niños depende del correcto uso de estos, el mal uso de dichos cinturones se ha encontrado en casi 2/3 de los accidentes en niños. La seguridad de estos dispositivos en combinación con el Air Bag es desconocida, aunque los test de laboratorio indican que existe un daño potencial para todo niño que viaja en el asiento trasero frente al del conductor o en el delantero del acompañante de coches dotados con Air Bag(5-6).

El uso del casco en las motos puede reducir entre un 40-75% de los accidentes fatales (7). Los accidentes en peatones, especialmente en niños, son más frecuentes cerca de casa en zonas con mucho tráfico. La mayoría de éstos suceden en varones entre 5-9 años, presumiblemente debidos a la disminución de sus habilidades y al tiempo de exposición al riesgo.

I.2.- Lesiones producidas en el hogar, en actividades escolares y de ocio:

El Sistema Comunitario de Información sobre Accidentes en el Hogar y del Tiempo Libre (EHLASS) es un programa que se inicia en 1981 desde la Unión Europea y recoge información de los servicios de urgencias de una muestra de hospitales de diferentes países, para detectar aquellos accidentes producidos en el hogar y en las actividades escolares y deportivas. A falta de una alta fiabilidad estadística, este sistema constituye hoy una de las mejores fuentes de datos sobre este tipo de lesiones. En España, se inicia la recogida de datos en 1986 y desde 1993 esta recogida de información se realiza a través de encuestas domiciliarias. Ciertos factores de riesgo han sido identificados en relación con los accidentes domésticos y recreativos.

Las estrategias para el control efectivo de estos factores de riesgo derivan de la asociación encontrada en estudios retrospectivos más que en prospectivos. Existen pocos estudios prospectivos que valoren el impacto en las tasas de accidentes al eliminar dichos factores de riesgo.

En el gráfico 1 se presentan los resultados según edad y sexo de la EHLASS de 1995 en nuestro país. Aproximadamente la mitad de estos accidentes se producen entre los 5 y los 24 años. Los accidentes en varones son más frecuentes en los intervalos de edad de 5 a 14 años. Durante los primeros años de la vida el lugar donde más habitualmente suceden esos accidentes es en el hogar pasando, a partir de los cinco años, a ser las áreas escolares y deportivas los lugares con mayor siniestrabilidad y la lesión más frecuente los esguinces seguidos de las heridas abiertas y fracturas. El 38% de estas lesiones fueron clasificadas como menores y no necesitaron ningún tipo de atención sanitaria o en algún caso una simple cura, mientras que el 50% necesitaron tratamiento del médico general o del especialista y un 5,21% fueron hospitalizadas (gráfico 2), falleciendo el 0,1 de los lesionados.

A continuación tratamos algunas de los accidentes que más frecuentemente suceden en los niños.

Fuego y quemaduras: La mayoría de estos accidentes (75-90%) ocurren en residencias. El accidente es más grave cuando el fuego afecta a niños menores de 5 años. Los detectores de humo son medios de eficacia demostrada para prevenir la muerte por esta causa en residencias. La mortalidad aumenta de 2-3 veces según que la residencia o la casa este dotada de detectores de humo o no(8). Dichos detectores deben ser revisados periódicamente para que sean eficaces.

Los incendios en instituciones ocurren más frecuentemente en invierno, asociados al uso de estufas, radiadores portátiles, consumo de tabaco y árboles de Navidad (9). Otra proporción de estos incendios son causados por niños al jugar con mecheros o cerillas.

Las quemaduras por agua del grifo caliente han sido descritas como responsables de 2500 hospitalizaciones en EEUU cada año y un 24% de estas podrían haberse evitado de existir calentadores de agua que eleven la temperatura por cima de 45 °C.

Ahogados: Las causas y las medidas de prevención de los ahogamientos dependen de la edad. En niños pequeños el 40-90% de los ahogados ocurren en piscinas que habitualmente están situadas en el jardín de la propia casa. En casi dos tercios de estos casos los niños estaban supervisados por uno o por los dos padres aunque en ese momento el cuidador no se dio cuenta de que el niño entraba o se caía a la piscina. Estudios observacionales demuestran que alrededor del 50-80% de esos accidentes podrían haberse evitado dotando a la piscina de una valla de protección a los cuatro costados y puertas que cierren automáticamente. No existe evidencia para recomendar o estar en contra de enseñar a nadar a los niños en edad temprana, pues se han producido casos de intoxicación por

agua e hiponatremia que pueden cuestionar esta medida. En niños ahogados menores de 5 años no es infrecuente que este accidente ocurra en las bañeras por falta de vigilancia. El iniciar maniobras de reanimación cardiopulmonar en estos niños ha demostrado buenos resultados, por lo que se recomienda entrenar a los padres y propietarios de piscinas en estas maniobras que pueden reducir la mortalidad y las secuelas neurológicas.

Envenenamientos: Una importante proporción de casos en niños podrían prevenirse guardando cualquier tipo de sustancia peligrosa en armarios con sistemas de cierre de seguridad frente a los niños. La aparición de legislación en América obligando a guardar en este tipo de armarios medicamentos como la aspirina, acetaminofen, otras drogas prescritas y productos químicos, se ha asociado con una disminución del número de estos accidentes. El número de accidentes por intoxicación debida a la ingesta de aspirina ha descendido obligando a reducir el número de tabletas por caja. En contraste, el etiquetar los medicamentos con el aviso de peligro para los niños no ha demostrado ser una medida de eficacia probada para disminuir el número de estos accidentes.

Otras medidas como el uso de sustancias añadidas para dar peor sabor, o el utilizar determinadas series televisivas para advertir este peligro, tampoco han demostrado ser medidas eficaces para disminuir este tipo de accidentes.

Accidentes de bicicleta: Es una de las más importantes causas de morbi-mortalidad, especialmente en los niños en edad escolar, pues prácticamente el 80-90 de estos la emplean. Entre las medidas potenciales para disminuir los accidentes por esta causa están: El empleo de casco, el adecuado entrenamiento y el evitar conducirlos en zonas de tráfico. La principal consecuencia de estos accidentes es el traumatismo craneoencefálico. Estudios transversales en niños que han sufrido este tipo de accidentes demuestran que alrededor de un 40% de estas lesiones cerebrales podrían haberse evitado usando casco(10) Otros trabajos retrospectivos, casos y control, sugieren que hasta un 63-85% de estas lesiones se habrían evitado con el uso del casco. (11-13). La obligatoriedad, por ley, de emplear el casco y los programas educativos se asocian con un importante aumento de niños que emplean el casco y con una reducción del número de accidentes fatales, lesiones cerebrales y hospitalizaciones(12-14). Una fuerte evidencia soporta la necesidad de emplear de forma rutinaria el casco al conducir bicicletas.

Los programas de educación vial en niños entre 8-9 años muestran un efecto positivo a corto plazo reduciendo los accidentes, especialmente incidiendo en la importancia de no conducirla cerca de donde haya coches pues el 95% de los accidentes fatales con bicicleta se producen por colisión con automóviles. La existencia de carriles «bici» se asocia también con una disminución de estos accidentes, aunque algún estudio ha mostrado que la existencia de dichos carriles conlleva un aumento de los accidentes en los cruces de éstos con las carreteras.

Caídas: Son una causa común de accidentes pero en pocas ocasiones conllevan resultados fatales o la muerte(15) en los niños. Los baby-walkers o andadores son una causa común de accidentes en niños pequeños, especialmente graves cuando se asocian a caídas por escaleras(16). El disponer de puertas con cierre automático ha sido propuesto para proteger a los niños de caídas desde escaleras, pero su eficacia no está aún bien documentada. Las caídas a través de las ventanas ocurren incluso cuando éstas tienen cristales protectores, aunque hay evidencia de la eficacia de los guardaventanas para reducir este tipo de accidentes.

II.- ESTRATEGIAS DE INTERVENCION DIRIGIDAS A LA PREVENCION

Las medidas de prevención de accidentes clásicamente se dividen en estrategias de PREVENCIÓN ACTIVA que conllevan alterar el comportamiento de quienes están sometidos a riesgo y en estrategias de PREVENCIÓN PASIVA que implican modificar el entorno evitando en lo posible las fuentes de peligro para estas personas. Cada día se muestran más eficaces las medidas de prevención pasiva frente a las activas, especialmente en ancianos y niños.

Un plan global dirigido a la prevención de estas lesiones en los niños va a requerir de un esfuerzo coordinado de diferentes niveles: El político-administrativo, el nivel médico, el nivel individual y el comunitario(17). Sólo la acción coordinada de los cuatro niveles podrá disminuir el número de estos accidentes, la morbilidad que conllevan y la mortalidad.

Tradicionalmente los programas de prevención de accidentes han sido dirigidos por administraciones distintas de la sanitaria, (Direcciones Generales de Tráfico, Instituto de Consumo, Ministerios de Educación, etc). Sin

embargo, un programa de este tipo no es sino una de las más importantes acciones en el ámbito de la Salud Pública y por tanto requiere de una acción coordinada interministerial en el que los profesionales y la administración sanitaria jueguen un importante papel.

Diferentes organizaciones nacionales e internacionales como la OMS están trabajando en la prevención de accidentes con acciones puntuales como «El día Mundial de la Prevención de accidentes» (7/Abril/1993), «la iniciativa casco», el proyecto «seguridad comunitaria», Conferencias Mundiales sobre este tema o programas más globales como el programa quinquenal(18) propuesto por la Comunidad Europea (1999-2003) sobre la prevención de traumatismos.

Las medidas de intervención serán de tres tipos: Educativas (básicamente consejos), legislativas (normativas que obliguen a cumplir determinadas normas de seguridad) y tecnológicas (investigación y desarrollo de sistemas que ayuden a crear entornos seguros).

La actuación de los cuatro niveles mencionados para implantar tanto las medidas educativas, legislativas como tecnológicas, sólo será eficaz si se dispone de información epidemiológica suficiente para identificar los blancos de actuación (población diana, posibles factores de riesgo que interactúan en la aparición de las lesiones, etc.) y las intervenciones más eficaces. Es por ello que el programa antes mencionado de la Unión Europea contempla el emprender acciones dirigidas a la creación de redes y bases de datos para el intercambio de materiales y difusión de la información, así como a promover la mejora en la calidad de los datos sobre traumatismos y la investigación sobre factores de riesgo.

El papel de los médicos pediatras en la prevención de los accidentes se centra en dos campos. Por un lado la estrategia educativa (prevención activa) que, aunque menos efectiva que la pasiva, cuando los consejos proceden de los profesionales sanitarios tienen un alto impacto en los padres. Por otro lado, la investigación epidemiológica sobre los factores de riesgo de accidentes y el evaluar la eficacia de las diferentes medidas de intervención, abren un interesante campo de trabajo para pediatras y epidemiólogos.

En la Tabla 1 presentamos los consejos de eficacia probada que deben ser recomendados a los padres de los niños, o a los adolescentes, adaptados de la Office of Disease Prevention and Health Promotion Public Health Service de Estados Unidos. Por lo que se refieren a las líneas de investigación en este campo es necesario definir claramente los riesgos de muerte e invalidez de las diferentes poblaciones y causas que producen la lesión. Para ello el primer paso es contar con registros y sistemas de información de calidad. Otras líneas prioritarias de investigación se centran en mejorar las técnicas de ingeniería que permitan disponer de medios y entornos seguros y el desarrollo de programas educativos que ayuden a modificar conductas de riesgo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- INE. Movimiento Natural de la Población. Causas de Defunción 1995. INE 1995.
- 2.- Clinician's Handbook of Preventive Services: Children/Adolescents: Counseling Chapter 21: Safety Office of Disease Prevention and Health Promotion Public Health Service
- 3.- Centers for Disease Control. Child passenger restraint use and motor-vehicle- related fatalities among children- United States, 1.982-1.990. MMWR 1.991; 40:600-602.
- 4.- Johnston C, Rivara FP, Soderberg R, Children in car crashes: analysis of data for injury and use of restraints. Pediatrics 1.994;93:960-965.
- 5.- American Academy of Pediatrics, Society of Automotive Engineers and Centers for Disease Control and prevention. Warning on interaction between air bags and rear-facing child restraints. MMWR 1.993;42:280-282.
- 6.- HIPERVÍNCULO «m0045709/m0045709.htm» Center for Disease Control. Prevention Guidelines: Fatal Air Bag-Related Injuries to Children — United States, 1993-1996; 1996:12:13
- 7.- Offner PJ, Rivara FP, Maier RV. The impact of motorcycle helmet use. J Trauma 1.992;32:636-641.
- 8.- Runyan CW, Bangdiwala SI, Linzer MA et al: Risk factor for fatal residential fires. N Engl J Med

1992;327:859-863.

9.- Center for Disease Control and Prevention. Deaths resulting from residential fires. United States, 1991. MMWR 1994; 43:901-904.

10.- Maimaris C, Summers CL, Browning C, et al. Injury patterns in cyclists attending an accident and emergency department: a comparison of helmet wearers and non-wearers. BMJ 1.994; 308:1.537-1.540.

11.-Thompson RS, Rivara FP, Thompson DC. A case-control study of the effectiveness of bicycle safety helmets. N Engl J Med 1.989; 320: 1.361-1.367

12.-Thomas S, Acton C, Nixon J, et al. Effectiveness of bicycle helmets in preventing head injury in children: case-control study. BMJ 1.994; 308:173-176.

13.-Centers for Disease Control and prevention. Mandatory bicycle helmet use-Victoria, Australia. MMWR 1.993;42:359-363.

14.-Centers for Disease Control. Bicycle helmet promotion programs-Canada, Australia, and United States. MMWR 1.993; 42:203.209-210.

15.- Garrettson LK, Gallagher SS. Falls in children and youth. Pediatr Clin North Am 1.985;32:153-162.

16.- Fazen LE, Felizberto PI. Baby walker injuries. Pediatrics 1.982;70:106-109.

17.- Alpert JJ, Guyer B, eds. Symposium on injuries and injury prevention. Pediatr Clin North Am. 1985;32:1-270.

18.- American Academy of Pediatrics. The Injury Prevention Program (TIPP). Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics; 1989.

TABLA 1.- CONSEJOS RECOMENDADOS PARA LA PREVENCIÓN DE ACCIDENTES

GRUPO DE EDAD	CONSEJOS
TODAS LAS EDADES	<ol style="list-style-type: none"> 1. Los padres deben ser aconsejados sobre la importancia de enseñar a sus hijos como manejar las situaciones de urgencia e influir para que aprendan a tomar decisiones seguras. 2. Los padres deben de ser advertidos del papel de modelos que juegan sobre la conducta de sus hijos. Especialmente debe aconsejarse sobre la importancia de no consumir alcohol antes de conducir y el uso de cinturones de seguridad en el coche. 3. Los padres deben ser aconsejados sobre la importancia de los detectores de humo para prevenir incendios en centros colectivos. Revisar si correcta instalación, cambios de batería, y revisiones mensuales. El hacer simuladores de incendio y planes de evacuación debe ser planteados. 4. Los padres deben ser informados sobre las maniobras básicas de reanimación cardiopulmonar. 5. Los padres deben ser advertidos de no tener armas de fuego en casa. Si es imprescindible tener algún tipo de arma de fuego en casa, esta se guardará en sitio seguro bajo llave y siempre en distinto lugar que la munición. 6. Los padres deben enseñar a sus hijos donde pueden localizar y como marcar los teléfonos de emergencia.
NIÑOS	<p>1.- Los padres deben ser aconsejados sobre la normativa legal del uso de sillas para niños y cinturones de seguridad. Cualquier padre debe estar informado de la importancia de tener instaladas sillas de seguridad en los asientos traseros del coche, preferiblemente en el medio y usándolas correctamente cada vez que un niño vaya en el coche. Las sillas de seguridad deben ser usadas hasta que el niño pese 18 kg. Las sillas de seguridad deben ser colocadas mirando hacia atrás hasta que el niño pese 8 a 9 kg y sea capaz de sentarse bien. No es infrecuente que los padres fallen en sentar adecuadamente a los niños en las sillas de coche.</p>
PEQUEÑOS	<ol style="list-style-type: none"> 2.- Informar a los padres sobre la importancia de tener vallas protectoras en las piscinas (1,2 m de alto) con puertas de cierre automático 3.- Para prevenir las caídas los padres deben usar puertas de seguridad (preferiblemente no de tipo acorión) a través de las escaleras (arriba y abajo) e instalar guardavientos por cima del primer piso. 4.- Informar a los padres sobre los peligros de los andadores (baby walkers, triciclo) que se asocia cada año con más accidentes infantiles (mayor incluso que los debidos a coches, sillas altas, parques y casas). Grupos estadounidenses que trabajan en seguridad en los niños han pedido prohibir la elaboración y venta de los andadores en ese país. 5.- Advertir a los padres que guarden atrás los objetos que pueden causar asfixia (tales como bolas de plástico) o con el que el niño pueda arañarse (tales como monedas, pequeños juguetes, y ciertas comidas, incluídas avas, manises, etc.), lejos de los niños pequeños. 6.- Para proteger a los niños de quemaduras y escaldaduras deben reducir la temperatura del agua caliente de forma que nunca pueda subir de 45°C, si es posible. 7.- Recordar la importancia de guardar todos los medicamentos y otras sustancias peligrosas en armarios cerrados que no estén al alcance de los niños. El número de teléfono de toxicología debe estar fácilmente localizable y en lugar visible cerca del teléfono. Un frasco de jarabe de ipacaciana debe existir siempre en casa (y debe ser reemplazado cada vez que caduque por otro nuevo). Advertiendo que dicho jarabe no debe ser empleado sin consultar antes con un centro de control de toxicología o un profesional sanitario. 8.- Los padres deben aconsejar el uso de casco a todos los niños siempre que conduzcan bicicletas o sean pasajeros de las mismas. 9.- Guardar cubierto con plástico cualquier toma eléctrica que no se use e instalar tomás de corriente. 10.- Informar a los padres sobre el criterio de algunos estudios en los que se recomendaba que los niños durmieran en posición lateral o boca arriba más que boca abajo, para disminuir el riesgo de muerte súbita (SIDS).
NIÑOS MAYORES	<p>1.- Los padres deben ser advertidos de la importancia de mantener a sus hijos sentados en los asientos traseros mientras conducen y con cinturones de seguridad. Los niños menores de 22 Kgr deben usar adecuados refuerzos en los asientos. Si no está disponible ese refuerzo el cinturón debe cruzar desde el regazo y ajustar perfectamente por debajo de la cadera.</p> <p>2.- Los padres deben enseñar a sus hijos las normas de seguridad vial. Debe ser recordado que los niños menores de 9 años necesitan supervisión al cruzar las calles, especialmente cuando estas tienen mucho tráfico.</p>
ADOLESCENTES	<ol style="list-style-type: none"> 3.- Aconsejar el uso de casco cada vez que conduzcan bicicletas o patines para prevenir accidentes cerebrovasculares 1.- Los adolescentes y padres deben ser aconsejados de la importancia de usar cinturones de seguridad cada vez que conduzcan o viajen en un vehículo de motor, incluso para viajes cortos. Los cinturones de seguridad deben ser colocados detrás de la espalda y cruzando por delante del tórax y del regazo, pasando por debajo de la cadera y bien ajustados. 2.- Los adolescentes deben ser aconsejados de evitar el alcohol y otras drogas. Consejos sobre la importancia de no conducir después de beber, bebiendo o subir en coches donde el conductor haya bebido. Los adolescentes con problemas de abuso de alcohol o drogas deben ser tratados. 3.- Los adolescentes deben ser advertidos de la importancia de usar cascos de seguridad cuando conducen o viajan en bicicletas o motocicletas o van en patines, para reducir el riesgo de accidentes cerebrovasculares graves.

Grafico 1.- Accidentes domesticos y recreativos.

Distribucion segun edad 1995

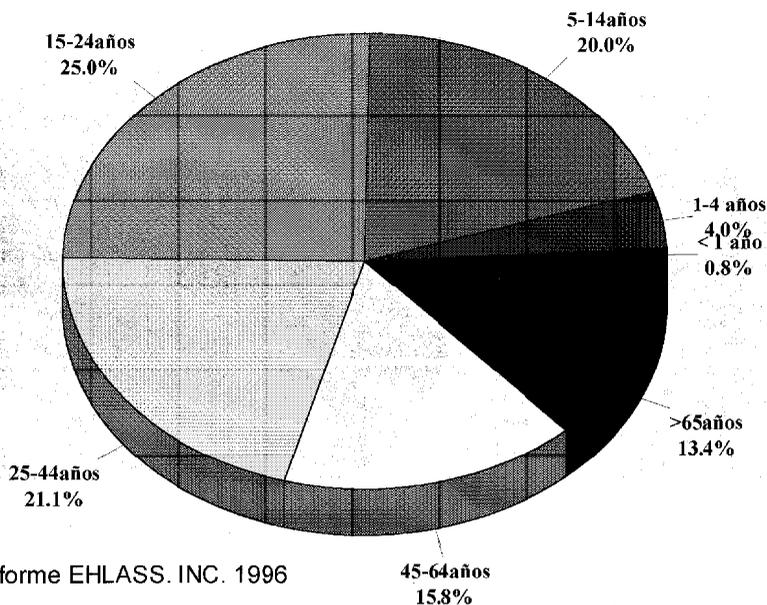
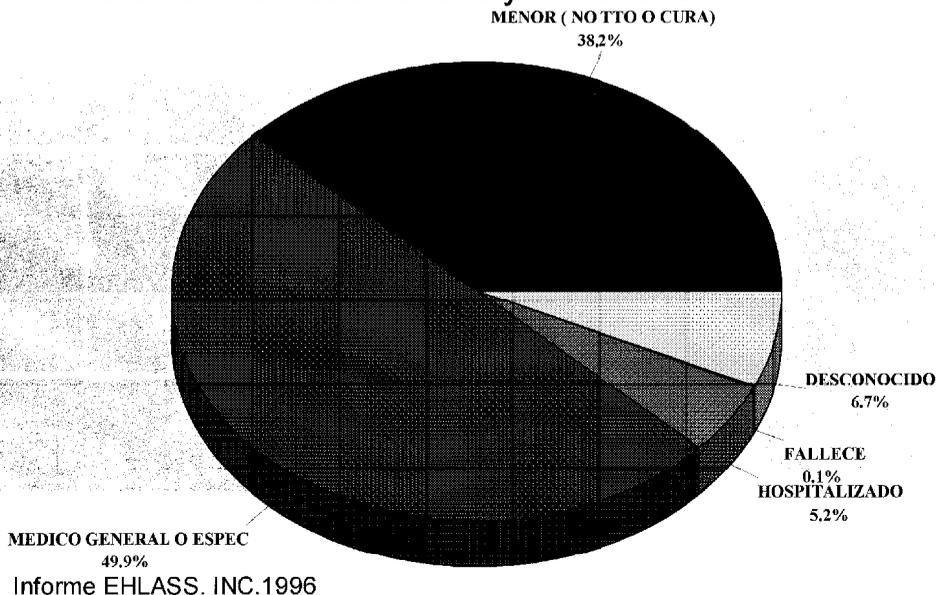


GRAFICO 2.- PRIMERA ATENCION RECIBIDA

Accidentes domesticos y recreativos 1995



MESA REDONDA

DESARROLLO PUBERAL NORMAL Y PATOLÓGICO

Introducción. Pubertad normal.

*C. J. del Valle Núñez, A. L. Gómez Gila. Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla*

RESUMEN

La pubertad es la etapa de transición desde la infancia (inmadurez sexual) a la edad adulta, durante la que se produce el desarrollo de la función gonadal (gonadarquia) y se adquiere la capacidad de procrear. Va acompañada de importantes cambios físicos y psicológicos.

El inicio de la misma es el resultado de la activación del sistema hipofiso-gonadal por una red de neuronas hipotalámicas que tiene la potestad intrínseca de generar pulsos de Gn-RH.

Habitualmente suele ir precedida en varios años por un aumento de la producción adrenal de andrógenos (adrenarquia).

Palabras claves: Pubertad, adolescencia.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es el periodo de la vida durante el cual se produce la maduración sexual, representando la etapa final del proceso de maduración del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (H-H-G) que se inicia en la vida fetal. Durante la misma, y simultáneamente, se alcanza la madurez física, mental y emocional. Estos cambios físicos y conductuales son consecuencia de una incrementada producción de esteroides de origen gonadal, fundamentalmente testosterona en el varón y estradiol en la mujer.

CONTROL DEL INICIO DE LA PUBERTAD

El eje H-H-G comienza a estar activo durante el periodo fetal y lo continúa estando durante la infancia si bien reducido a su más bajo nivel de actividad (pausa juvenil) como consecuencia de un mecanismo inhibitor del SNC (1). Por ello, las modificaciones que se producen con la exacerbación de la actividad de este eje y que caracterizan a la pubertad, deben ser consideradas como parte de un desarrollo continuo que culmina con la maduración sexual completa y la adquisición de la fertilidad, más que como un hecho aislado.

La pubertad es puesta en marcha por un incremento en la actividad de la red de neuronas hipotalámicas que tienen la propiedad intrínseca de generar descargas pulsátiles de hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH), por ello llamadas neuronas Gn-RH, y que comienza a producirse en el periodo prepuberal tardío o peripuberal antes de que aparezcan los caracteres sexuales secundarios. La Gn-RH estimula la secreción pulsátil de gonadotropinas hipofisarias que empiezan a ser detectadas durante las primeras horas del sueño y que retornan a los niveles prepuberales antes del despertar. Paulatinamente, se produce un incremento en el número de pulsos y en la amplitud de los mismos llegando a ser identificados en las horas diurnas y, posteriormente, se extienden a lo largo de las 24 horas, alcanzando los niveles adultos.

Este cambio en el patrón de secreción de las gonadotropinas es fundamentalmente evidente para la LH, aunque también se ha demostrado para la FSH, si bien es menos acusado. Ambas actúan sobre las gonadas, estimulando la secreción de testosterona y el desarrollo de la espermatogénesis en el varón, y la secreción de estradiol y el desarrollo de los folículos ováricos en la mujer.

La edad a la que se inicia la pubertad puede variar en 4-5 años entre los sujetos, lo que es determinado predominantemente por factores genéticos inespecíficos, siendo los factores ambientales responsables de alguna desviación patológica de la edad de inicio de la pubertad (2). La disminución de la edad de la menarquia a lo largo de la última centuria en los países industrializados es una demostración palpable de la influencia de los factores ambientales sobre el mecanismo de control del inicio de la pubertad.

Estos factores ambientales influyen a través de mecanismos complejos y poco conocidos. Lo mismo sucede con la neurobiología de la regulación de las neuronas Gn-RH durante el período peripuberal que es pobremente comprendida. Estas células se ven influenciadas por numerosos factores siendo los genéticos probablemente muy importantes. Numerosos neurotransmisores, estimuladores unos (noradrenalina, dopamina, óxido nítrico, factores de crecimiento, etc...) e inhibidores otros (melatonina, β -endorfinas, leptina, etc...), actuando directa o indirectamente sobre las neuronas Gn-RH, tienen una gran importancia en la regulación de las mismas (3).

El ácido γ -aminobutírico (GABA) ha adquirido un gran protagonismo, a raíz de los hallazgos de Mitsushima y col. (4), en la inhibición de la actividad del eje H-H-G durante la infancia. La disminución de la liberación de GABA en la base del hipotálamo asociada a una amplificación de los pulsos secretorios de Gn-RH, o el bloqueo de sus receptores seguido de una descarga prematura de Gn-RH en niñas prepúberes, lo apoyan.

Los estudios ultraestructurales experimentales llevados a cabo por el grupo de Plant sugieren que la disminución del tono gabaminérgico podría estar mediado por una pérdida de las sinapsis de acceso (de entrada) a las neuronas Gn-RH (5).

CAMBIOS FÍSICOS

Los signos físicos del desarrollo puberal y la secuencia de aparición de los mismos fueron descritos por Marshall y Tanner tras el seguimiento de un significativo grupo de niños y niñas ingleses a lo largo del proceso de la maduración sexual (6,7). Los agruparon en cinco estadios: El estadio I se corresponde con la situación prepuberal, mientras que los siguientes describen la progresiva aparición de los caracteres sexuales secundarios. El estadio V se identifica con el pleno desarrollo sexual.

NIÑOS

En los varones deben ser valorados el desarrollo de los genitales y del vello púbico (Tabla I, II). El primer signo físico que evidencia el inicio de la pubertad (estadio II) es el aumento de tamaño de los testículos, acompañado o no de la aparición de vello púbico. Este aumento es atribuido al crecimiento y desarrollo de los túbulos seminíferos. Un volumen testicular > 3 ml significa que el desarrollo puberal se ha iniciado. El crecimiento del pene y de los testículos junto con el simultáneo cambio de la textura de la piel del escroto, sirve de guía para valorar los siguientes estadios. Habitualmente éstos se correlacionan con los estadios del desarrollo del vello púbico porque ambos hechos están bajo el control de los andrógenos, pero para una mejor valoración deben ser tasados por separado.

Según los datos de Marshall y Tanner (6), y de Largo y Prader (8), el 95 % de los niños ingleses y suizos, respectivamente, inician el desarrollo puberal entre los 9 y 14 años, con una media de edad de 11.5 años, completando el desarrollo en una media de 3.5 años con un rango de 2 a 4.5 años.

Las gonadotropinas y la testosterona aumentan al inicio de la pubertad, siendo la testosterona un excelente parámetro, junto con el tamaño testicular, para confirmar el inicio de la misma. Así, una cifra de testosterona superior a 25 ng/dl indica que la pubertad se ha iniciado (3).

Dada la naturaleza episódica de la secreción de las gonadotropinas, en la pubertad temprana sólo es posible detectar elevaciones en los niveles de testosterona durante la noche, siguiendo a los pulsos de LH. Progresivamente, se extiende a las horas diurnas con un incremento constante a lo largo del desarrollo puberal.

Por lo que respecta a las gonadotropinas, una medición aislada de las mismas no permite conocer el estadio puberal en que se encuentra el sujeto. La medición nocturna en extracciones periódicas de sangre puede identificar los pulsos, si bien el método es molesto. Por ello, es más conveniente la realización de un test de Gn-RH para la tasación de los niveles de LH y FSH. No obstante, los estudios de amplias series de sujetos con determinaciones individuales aisladas, ponen de manifiesto la existencia de un patrón de secreción durante el desarrollo puberal (9, 10).

NIÑAS

En las niñas se valoran el desarrollo de las mamas y del vello púbico (Tabla III, IV). El primer signo de inicio del desarrollo puberal (estadio II) es la aparición de un botón o brote mamario, si bien suele precederse de un incremento de la velocidad de crecimiento que es detectado muy rara vez (11). La valoración del aumento de tamaño de las mamas, así como de las mamilas y pezones, servirán de guía para situar a la niña en los diferentes estadios descritos por Marshall y Tanner.

El desarrollo de las mamas, bajo el control de los estrógenos ováricos, es considerado como el método biológico más sensible para tasar la secreción de estradiol. Un desarrollo mamario asimétrico durante algunos meses no debe ser motivo de preocupación.

La aparición del vello púbico, bajo la influencia principalmente de los andrógenos segregados por las adrenales y los ovarios, sigue al desarrollo mamario, pero a veces puede precederle.

Según se desprende de los trabajos de Marshall y Tanner (7), y de Largo y Prader (12), el 95 % de las niñas inglesas y suizas, respectivamente, inician el desarrollo entre los 8 y 13 años con una media de 10.5 años, y completan los caracteres sexuales secundarios en una media de 4.2 años con un rango de 1.5 a 6 años.

Como en los niños, la secreción de gonadotropinas aumenta en el inicio puberal y contribuye al desarrollo de los ovarios. Ello se traduce en un incremento de los niveles de estradiol en plasma. Sin embargo, existen amplias variaciones en los niveles de estradiol a lo largo de las 24 horas del día, por lo que la medida de este parámetro no es fidedigno del inicio puberal.

El mismo comentario realizado en el apartado de los niños es válido aquí con respecto a las gonadotropinas, habiéndose igualmente puesto de manifiesto la existencia de un patrón de secreción durante la pubertad (10, 13).

ADRENARQUIA

Varios años antes de que se produzca el aumento peripuberal de las gonadotropinas con la subsiguiente maduración de las gonadas (gonadarquia), entre los 6 y 8 años de edad, las glándulas adrenales comienzan a aumentar la secreción de andrógenos: dehidroepiandrosterona (DHEA), su sulfato (DHEAS) y androstendiona (A). Este cambio en el patrón de secreción adrenal preexistente, que se produce en ausencia de un incremento de ACTH y cortisol, se conoce con el nombre de *adrenarquia*.

El incremento de los andrógenos adrenales está asociado a un aumento de la actividad del citocromo P450_{c17} en su expresión 17,20 desmolasa, mientras que la enzima 3 β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa no cambia significativamente su actividad. Algunos autores (14) han relacionado esta modificación de la secreción adrenal con la existencia de una hormona hipofisaria específica estimulante de los andrógenos adrenales (AASH) que no ha sido identificada.

El hecho de que la adrenarquia anteceda a la pubertad en los niños normales sugiere que pueda influir en la secreción de Gn-RH y, por consiguiente, en el proceso puberal. Sin embargo, existen situaciones de disociación entre la adrenarquia y la gonadarquia en las que ésta se presenta antes (pubertad precoz idiopática) e incluso en ausencia de aquella (insuficiencia adrenal crónica). Estas situaciones clínicas sugieren que si bien los niveles fisiológicos de andrógenos adrenales pudieran ser permisivos para el inicio de la pubertad, no son suficientes para inducir por sí mismos el desarrollo puberal (15).

PATRÓN DE CRECIMIENTO DURANTE LA PUBERTAD

La fase del estirón puberal representa la etapa de crecimiento más rápido después del periodo neonatal. En las niñas se inicia previo a la aparición de los caracteres sexuales secundarios pero sólo una cuidadosa observación puede ponerlo de manifiesto (11). Por el contrario, en los niños es un evento más tardío, con un retraso promedio de 2 años con respecto a las niñas. En éstas el estirón se produce entre los estadios II y III, mientras que en los varones se produce durante los estadios III-IV.

La diferencia media de talla entre adultos de distinto sexo es de 12.5 cm (11, 16) a favor de los varones; ello deriva de: a) los varones son más altos al inicio del estirón puberal, fundamentalmente por el desfase de 2 años con respecto a las niñas, lo que les confiere una ventaja de unos 8 cm; b) la amplitud del estirón puberal es mayor en los varones con una diferencia de 6 cm; y c) por el contrario, los varones tienen un periodo puberal más corto que las niñas lo que les lleva a una pérdida de 1.5 cm.

El control hormonal del estirón puberal es complejo, estando claramente implicada la GH a través de la síntesis de IGF-I. Los esteroides sexuales ejercen su acción en el crecimiento puberal mediante un doble efecto: 1. Inducen un aumento en la secreción de GH mediante un incremento de la amplitud de los pulsos, pero no de la frecuencia, que se traduce en un aumento de la producción de IGF-I. 2. Ejercen un efecto directo en el cartilago de crecimiento estimulando la producción local de IGF-I entre otros factores de crecimiento y, simultáneamente al efecto promotor

del crecimiento, intervienen en la maduración ósea promoviendo la fusión de las epífisis y el cese del crecimiento longitudinal (10).

COMPOSICIÓN CORPORAL

Simultáneamente a la maduración gonadal se producen evidentes modificaciones en la composición corporal, manifestación evidente del dimorfismo existente entre ambos sexos. Así, mientras que en el estadio prepuberal tanto la masa magra, la masa grasa y la masa esquelética son iguales, no ocurre lo mismo al final de la pubertad. El cambio más precoz en la composición corporal afecta a la masa magra que inicia su incremento en las niñas a los 6 años y en los niños a los 9.5 años, siendo al final del desarrollo puberal 1.5 veces mayor en el varón con respecto a la mujer. Lo mismo sucede con respecto a la masa esquelética, mientras que la mujer tiene una masa grasa doble a la del varón y una diferente distribución corporal (17).

Bibliografía

1. Rosenfield RL. The ovary and female sexual maturation. En Sperling MA (ed): *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, W.B.Saunders Co, 1996: 329-385.
2. Bourguignon JP. Environmental factors and human puberty. *Acta Paediatr (Suppl)* 1996; 417:92-94.
3. Sizonenko PC. Pubertal development: the view of the pediatric endocrinologist. *International Growth Monitor* 1997; 7(2):2-6.
4. Mitsushima D, Hei DL, Terasawa E. g-Aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:395-399.
5. Plant TM. Environmental factors and puberty in non-human primates. *Acta Paediatr (Suppl)* 1996; 417:89-91.
6. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45:13-23.
7. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-301.
8. Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediatr Acta* 1983; 38:211-228.
9. Kletter GB, Padmanabhan V, Brown M, y col. Serum bioactive gonadotropins during male puberty: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:432-438.
10. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. En Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1992: 1139-1221.
11. Tanner JM, Whitehouse RH, Marubini E, Resele LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden Growth Study. *Ann Hum Biol* 1976; 3:109-126.
12. Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediatr Acta* 1983; 38:229-243.
13. Kasa-Vubu JZ, Padmanabhan V, Kletter GB, y col. Bioactive luteinizing and follicle-stimulating hormone in girls throughout puberty: a longitudinal study. *Pediatr Res* 1993; 34:829-833.
14. Parker L, Odell WD. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev* 1980; 1:392-410.
15. Parker L. Adrenarche. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1991; 20:71-83.
16. Largo RH, Gasser TH, Prader A. Analysis of the adolescent growth spurt using smoothing spline functions. *Ann Hum Biol* 1978; 5:421-434.
17. Cheek DB. Body composition, hormones, nutrition, and adolescent growth. En Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (eds): *The Control of the onset of puberty*. New York, John Wiley & Sons, 1974: 424-447.

Tabla I. Estadios de desarrollo de los genitales en niños.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	EDAD DE INICIO (años)	
		Media	Rango (95 %)
I	Estadio infantil		
II	Agrandamiento del escroto y de los testículos. La piel escrotal se vuelve más roja, más delgada y arrugada. El pene no tiene ningún agrandamiento o muy insignificante.	11.6	09.5 – 13.8
III	Agrandamiento del pene, principalmente en longitud. Continuación del desarrollo testicular y escrotal.	12.9	10.8 – 14.9
IV	Aumento del tamaño del pene, con crecimiento del diámetro y desarrollo del glande. Continuación del agrandamiento de testículos y escroto. Aumento de la pigmentación de la piel escrotal.	13.8	11.7 – 15.8
V	Genitales de tipo y de tamaño adulto.	14.9	12.7- -17.1

Tabla II. Estadios de desarrollo del vello púbico en niños.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	EDAD DE INICIO (años)	
		Media	Rango (95 %)
I	No existe vello propiamente dicho		
II	Pelo escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente arraigado al pene.	13.4	12.2 – 15.6
III	Pelo rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, ligeramente pigmentado, arraigado al pene.	13.9	11.9 – 16.0
IV	Vello pubiano de tipo adulto, aunque no con la misma distribución. Crecimiento del pelo hasta los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos.	14.4	12.2 – 16.5
V	Desarrollo adulto. El vello se extiende en forma de un patrón horizontal hasta la cara interna de los muslos. En el 80% continúa hacia arriba a lo largo de la línea alba (estadio 6).	15.2	13.0 – 17.3

Tabla III. Estadios de desarrollo mamario en niñas

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	EDAD DE INICIO (años)	
		Media	Rango (95 %)
I	Estadio infantil.		
II	Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencia de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la areola.	11.2	09.0 – 13.3
III	Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en el mismo plano.	12.2	10.0 – 14.3
IV	La areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama.	13.1	10.8 – 15.3
V	Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel y sólo sobresale el pezón.	15.3	11.9 – 18.8

Tabla IV. Estadios de vello púbico en niñas

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	EDAD DE INICIO (años)	
		Media	Rango (95 %)
I	No existe vello propiamente dicho		
II	Pelo escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios.	11.7	09.3 – 14.1
III	Pelo rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios	12.4	10.2 – 14.6
IV	Vello pubiano de tipo adulto, aunque no con la misma distribución. Crecimiento del pelo hasta los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos.	13.0	10.8 – 15.1
V	Desarrollo adulto. El vello se extiende en forma triangular con línea superior horizontal.	14.4	12.2 – 16.7

DESARROLLO PUBERAL NORMAL Y PATOLÓGICO

Retraso Puberal.

María José Martínez Sopena. Dpto. de Pediatría, Inmunología, Obstetricia y Ginecología. Valladolid.

RESUMEN

La consulta por retraso puberal es habitual en la práctica pediátrica. El retraso puberal obedece a situaciones clínicas varias que pueden diferenciarse en cuatro grandes grupos: retraso constitucional del crecimiento y pubertad (R.C.C.P.: variante de la normalidad, y situación muy frecuente); retraso puberal ligado al padecimiento de enfermedades crónicas; hipogonadismos hipogonadotropos e hipogonadismos hipergonadotropos. Tomando como síntoma guía el retraso puberal, se objetivan enfermedades frecuentes en cada uno de los grupos considerados. El pediatra general debe manejar adecuadamente el diagnóstico diferencial entre R.C.C.P. e hipogonadismo hipogonadotropo, así como, considerar que el diagnóstico temprano del S. de Turner y del S. de Klinefelter, redundan en beneficios considerables para los pacientes afectados de estos dos tipos de hipogonadismos hipergonadotropos. Ante la presencia de talla baja o alta para la familia, combinada con pequeños estigmas de la estirpe turneriano y criptorquidia bilateral y/o micropene, respectivamente, deben ponerse en marcha las medidas diagnósticas encaminadas a aclarar adecuadamente la situación. Por otra parte, en el balance diagnóstico inicial, merece la pena asociar determinaciones sencillas -Ac anti gliadina y anti endomisio, T4, cortisol libre urinario-, que a veces permiten despistar formas monosintomáticas de algunas patologías.

Palabras clave: Retraso puberal; Retraso constitucional del crecimiento y pubertad; Hipogonadismos hipogonadotropos; Hipogonadismos hipergonadotropos.

INTRODUCCION

La definición adecuada del "Retraso Puberal" debe marcar los límites amplios, en los que en tiempo cronológico acontece el fenómeno puberal en el individuo normal de una misma población. Un hecho destacado de la pubertad, el brote de crecimiento puberal ocurre en los niños europeos en una franja de tiempo definido entre los $14,06 \pm 0,9$ años, mientras que en las niñas sucede a los $12,14 \pm 0,88$. Estos intervalos ajustados nos indican las variaciones mínimas entre los países del entorno europeo. Para el mismo, y en particular para nuestro país, podríamos catalogar de sujeto afecto de retraso puberal a todo aquél varón que habiendo alcanzado la edad cronológica de 14 años, no tenga un volumen testicular de 4 c.c. al menos o a toda niña que a los 13 años de edad cronológica no presente inicio de desarrollo mamario.

Existe asimismo otra precisión a realizar en la consideración del retraso puberal, que atañe a la progresión evolutiva de los cambios puberales. En el caso del sexo masculino, se acepta que una vez iniciada la pubertad, el tamaño de los testes tiene que alcanzar el del adulto en un tiempo estimado en 3 ± 2 años; cualquier detención en su desarrollo que determine inversión de tiempo superior a 5 años para completar la pubertad, permite considerar la misma dentro del concepto de retraso puberal. En el sexo femenino, el intervalo de tiempo adecuado se ajusta al acontecimiento base de la pubertad en la mujer; en efecto, la ausencia de aparición de la menarquia, mas allá de la desviación estipulada para la misma, tras el inicio del desarrollo mamario ($2,3 \pm 1$ año), permite incluir asimismo a la niña en el concepto(1).

El retraso puberal es un trastorno muy frecuente, padecido aproximadamente por el 3% de la población (2) y el cuadro clínico mas frecuentemente consultado es el "Retraso Constitucional del Crecimiento y Pubertad" (R.C.C.P.). Resulta difícil precisar la distribución real por sexos, ya que por motivos psicosociales y por razones ligadas a la presencia de la pubertad en edad posterior para el varón, se consulta de preferencia en el sexo masculino.

El estudio pormenorizado de todas las situaciones clínicas que cursan o pueden cursar con retraso puberal, obligaría a extender nuestros comentarios de forma impropia. Interesa destacar que existen afortunadamente, excelentes publicaciones en la literatura médica reciente de nuestro país que pueden tomarse como punto de referencia mas amplio (2, 3, 4, 5, 6), si bien la mayoría se corresponden con una visión aplicada para el especialista de Endocrinología Pediátrica. Haciendo en nuestro caso por el contrario, un abordaje bajo la perspectiva del pediatra general, efectuaremos comentarios sucesivos aplicados a la etiopatogenia, la clínica y analítica, así como al planteamiento diagnóstico diferencial.

COMENTARIOS SOBRE LA ETIOPATOGENIA Y LA CLINICA DEL RETRASO PUBERAL

El retraso de la pubertad está presente en situaciones clínicas muy diversas: como síntoma básico, motivo de consulta o en el contexto de patologías más complejas. De forma didáctica y con enfoque pediátrico general, podríamos plantearnos una clasificación -no exhaustiva en cuanto a entidades-, que diferencia cuatro grandes grupos (Tabla I).

El primero está constituido en exclusiva, por el **R.C.C.P.** ya aludido, que en sentido estricto debería incluirse dentro de los hipogonadismos hipogonadotropos con la acepción de “transitorio”. Parece no obstante, que en base a su frecuencia y por ser una variante de la normalidad, merece destacarse en solitario.

El segundo grupo correspondería al **retraso puberal secundario a enfermedades crónicas** diversas, matizado en cada caso por la naturaleza, duración y eventual curación de la enfermedad base.

Finalmente, tercero y cuarto grupos se emparejan respectivamente con la acepción de **hipogonadismos hipogonadotropos o hipergonadotropos**, en función de la existencia en el primer caso de fallo localizado a nivel hipotálamo-hipofisario o de fallo gonadal primario para el segundo.

Retraso constitucional del crecimiento y pubertad

Tiene la consideración de una variante normal y fisiológica del patrón de crecimiento y maduración humanos. A nivel conceptual, el R.C.C.P. se caracteriza en líneas generales por: evolución retrasada no sólo de la pubertad, sino también de la curva de crecimiento en talla, de carácter familiar habitual y de etiología dudosa (7).

El R.C.C.P., aislado o asociado a talla baja familiar es un motivo de consulta muy frecuente en pediatría. Ya hemos aludido a la diferente incidencia -al menos aparente- entre sexos, aunque la presión social sea superior para “tener una talla suficiente” en el caso del sexo masculino, también podría sugerirse que el gonadostato femenino tiene mayor sensibilidad. De ello derivaría el hecho de que fueran más frecuentes en las niñas los cuadros de pubertad precoz y rara, la pubertad retrasada (2).

El R.C.C.P. se acomoda perfectamente en la curva modélica de crecimiento humano estipulada por Karlberg (8). Este autor sueco, modelizó las sucesivas influencias que sobre existen sobre el crecimiento en los distintos periodos de la infancia, distinguiendo dentro de la curva resultante, tres componentes: el componente de la primera infancia, el de la segunda y el puberal. **El componente de la primera infancia** se inicia en la etapa prenatal con los factores de crecimiento fetal y está ligado tras el nacimiento a los factores nutricionales exógenos. Finaliza tal componente en torno a los tres años de edad y no es dependiente de la acción de la hormona de crecimiento; los factores que van a intervenir en su regulación son la insulina y otros factores tisulares del crecimiento: IGF I, IGF II, EGF, etc. **El componente de la segunda infancia**, llamado también prepuberal, comienza lentamente a partir de los 6 meses de edad y va a extender su acción hasta el final del crecimiento; el factor fundamental de su regulación es la hormona de crecimiento. Finalmente, **el componente puberal** se encuentra ligado a la secreción de las hormonas sexuales, una vez iniciada la pubertad y a los cambios que las propias hormonas sexuales determinan sobre la secreción de la hormona de crecimiento en esta etapa de la vida. En este contexto, el R.C.C.P., diseña con las sucesivas influencias descritas, su curva típica.

En efecto, tras un peso y talla al nacimiento normales, el periodo que transcurre hasta los 12-18 meses -intervalo en el que el componente de la primera infancia es más intenso-, suele ser asimismo normal. Cuando la influencia del componente de la segunda infancia -acción de la GH- va haciéndose más relevante, el niño afecto de R.C.C.P. disminuye su velocidad de crecimiento, de forma que llega a las proximidades del percentil 3 de la curva de crecimiento combinada a los 3-4 años de edad. A partir de este punto, la velocidad de crecimiento anual es normal, si bien en los límites inferiores (Figura 1). Cuando el resto de sus compañeros están iniciando el estirón puberal, el retraso en talla se hace más evidente e incluso más reducida la velocidad anual, que puede llegar a ser 2-3 cms/año. El retraso en crecimiento en talla lleva parejo un retraso evolutivo de los caracteres sexuales y la maduración ósea, que suele ser marcado, en torno a los 3 años. El brote de crecimiento puberal, producido por el efecto combinado de las hormonas sexuales y los cambios secretorios en la pubertad de la hormona de crecimiento, va a iniciarse con un retraso de 2-4 años con relación a los niños normales, cuando la maduración ósea llega a ser de unos 11 años en la niña y 12 en el varón. En función del tardío inicio de la pubertad este brote es menos intenso en cms totales, aun cuando se ve compensado por los años de crecimiento mantenidos. La talla final se obtiene 2-3 años más tarde que los individuos de su mismo sexo, y es normal para la población general y la talla familiar. Los pronósticos de talla evolutivos pueden

sobrevalorar la talla definitiva; no hay que olvidar que los procedimientos pronósticos se han ajustado con población normal.

El fondo etiológico del trastorno permanece discutido. En definitiva es un retraso biológico -con indudable carga genética: 60-90% de antecedentes familiares-, que implica el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal y al eje hipotálamo-hipofiso-somatomedínico. La relación entre ambos en la pubertad normal es manifiesta. El niño afecto de R.C.C.P. partiría de una función del eje hipotálamo-hipofiso-somatomedínico de bajo rendimiento -periodo de crecimiento de la segunda infancia- al que se añadiría un retraso en la reactivación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, necesaria para poner en marcha la pubertad. Una vez que la situación se modifica, presentando como punto de partida, picos secretorios de LH-RH, la función reducida GH a periferia, se ve modificada y conducida a su recuperación normal.

Análiticamente, las eventuales alteraciones se enmarcan en este diseño. Es posible encontrar respuestas bajas de la hormona de crecimiento en las pruebas de estímulo y escasos picos secretorios en las horas de sueño, en pacientes afectados de R.C.C.P. Tales hallazgos han llevado a concluir que algunos pacientes presentan un déficit parcial en GH, que en todo caso es transitorio, porque la situación se normaliza una vez iniciada la pubertad. La respuesta de LH y FSH en el test de LH-RH muestra valores adecuados con relación a la edad ósea del paciente, e inadecuados para la cronológica en todas las etapas evolutivas.

Especial interés tiene para la práctica pediátrica, el seguimiento de la afectación psicológica de los niños afectados, en una etapa de forja de la personalidad futura, con el menoscabo que supone la comparación con sus compañeros. El control debe realizarse de forma próxima, revisando periódicamente la naturaleza de su trastorno -variante de la normalidad, por otra parte-, explicando las etapas del mismo y valorando la necesidad de tratamiento para situaciones extremas.

Retraso puberal secundario a enfermedades crónicas

El grupo de retrasos puberales secundarios a enfermedades crónicas, constituye un acúmulo de distintas patologías, que eventualmente pueden originar retraso puberal. Dejando al margen algunas excepciones, podrían incluirse dentro de la clasificación en los hipogonadismos hipogonadotropos, pero por su entidad general, abarcando las especialidades pediátricas, merecen destacarse aparte ya que presentan características comunes que deben señalarse.

De forma genérica, todas las enfermedades crónicas repercuten sobre el crecimiento y la maduración biológica del organismo. Los pacientes crónicos, por otra parte, llegan en la actualidad a edades más avanzadas, pudiendo mostrar por tal hecho, el retraso puberal. Existen mecanismos patogénicos que se aplican en muchas de las patologías: carencia nutricional, hipoxia, acúmulo de sustancias tóxicas, estrés ligado a la enfermedad, carencia afectiva por separación o la propia iatrogenia obligada. Muchas de las enfermedades crónicas aludidas acumulan todos los mecanismos patogénicos señalados, determinándose un estado de *malnutrición* que origina a su vez la afectación de los dos ejes hormonales implicados en la pubertad. En el eje hipotálamo-hipofiso-somatomedínico se demuestra un déficit en la síntesis de IGFs e IGF-BPs -en particular IGF I-, que acompañado de posibles sustancias antisomatomedina circulantes determinan una actividad somatomédica neta baja, responsable del hipocrecimiento. Puede encontrarse la hormona de crecimiento elevada. Asimismo, por la propia malnutrición y la necesaria adaptación a la misma, hay un retraso en la aparición de los pulsos secretorios de LH-RH, que evidentemente repercuten sobre los cambios puberales necesarios en el eje del crecimiento. En este caso pues, el retraso evolutivo inicial del crecimiento, determina la producción del retraso puberal y éste, cierra el círculo, acentuando el retraso del crecimiento. La alteración del crecimiento y la pubertad es muy variada según los casos, en dependencia con el inicio de la enfermedad, duración de la misma y eventual curación. La maduración ósea se encuentra habitualmente retrasada. Cuando la curación es posible, se produce un periodo de crecimiento recuperador.

Enfermedades digestivas:

No es infrecuente la consulta por retraso puberal como síntoma guía en *celiacas monosintomáticas* (Figura 2). Dado su proceder diagnóstico sencillo, incluimos la práctica de anticuerpos antigliadina y antiendomio en el balance inicial del retraso puberal. La introducción tardía del gluten en la dieta ha propiciado los cuadros monosintomáticos de la enfermedad.

En el caso de la *enfermedad inflamatoria intestinal*, se produce una confluencia especial: la edad de presentación más frecuente dentro de la etapa puberal y la evolución de la enfermedad a brotes. Tales circunstancias originan en

ocasiones pubertades detenidas, con regresión parcial en la intensidad de los caracteres sexuales logrados, que se reanudan una vez que cesa el brote de la enfermedad y el efecto iatrogénico de la medicación empleada en el mismo (9).

El retraso puberal es un hallazgo menor en la *fibrosis quística de páncreas*, enfermedad que en la actualidad y merced a la terapéutica digestiva y respiratoria -amén del desarrollo de la génica en un futuro-, alcanza edades muy avanzadas. En el varón se puede encontrar oligospermia sin relación con su estado nutricional, sino con la obstrucción de los tubos seminíferos (10).

Enfermedades renales

La insuficiencia renal crónica determina un intenso retraso puberal (2-3 años al menos), con brote de crecimiento en talla más tardío y de menor intensidad. El mecanismo patogénico multifactorial de la malnutrición puede aplicarse en este caso, con algunos matices (11). Se sobreañade una resistencia a la hormona de crecimiento, por actividad reducida de su proteína de transporte, la GHBP. La síntesis de IGF I es baja por la malnutrición, pero asimismo se acentúa la situación biológica por la existencia de inhibidores plasmáticos y por un incremento de IGF BP3 -aclaramiento reducido-, que determina descenso en la concentración de IGFs libres.

Salvo en situaciones concretas -cistinosis-, el hipogonadismo es hipogonadotropo por ausencia de activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. Aunque en la evolución, y por la existencia de niveles elevados de SHBG (proteína ligante de esteroides sexuales), se puede establecer en un segundo tiempo, un hipogonadismo hipergonadotropo.

Enfermedades hematológicas

En el caso de las *leucosis*, la posibilidad de presentar un retraso puberal asociado, depende de la edad diagnóstica de la enfermedad y del tratamiento empleado. En efecto, los pacientes leucóticos tempranos, con obtención de la curación en etapa anterior a la pubertad, sólo van a ver comprometida la puesta en marcha de la misma si recibieron en su día, dosis superiores a 3000 cCay en radioterapia holocraneal. Hay que hacer la precisión añadida que la radioterapia a dosis inferiores a las indicadas puede determinar por su parte, la puesta en marcha del mecanismo puberal de forma adelantada, hecho que compromete la talla final si además el paciente presenta un déficit en GH sobreañadido. Cuando la leucosis afecta a un niño en etapa prepuberal inmediata o puberal, el retraso originado en el curso de la terapéutica es considerable, así como la detención de la pubertad si ya se había iniciado. Obtenida la remisión, se encauza el problema, salvo que la quimioterapia empleada haya originado una lesión gonadal, en cuyo caso, el hipogonadismo resultante es por fallo gonadal primario (2).

La *talasemia maior* es la afección hematológica que presenta con mayor frecuencia retraso puberal combinado, por los déficits endocrinos múltiples que derivan del depósito de hierro glandular, la anemia crónica, hiperesplenismo, enfermedad crónica hepática o la deficiencia en ácido fólico (12).

Endocrinopatías

El *hipotiroidismo adquirido* en edad juvenil, puede originar una consulta con punto de partida inicial sobre retraso puberal. Se altera el equilibrio secretorio del gonadostato y la pulsatilidad de la hormona de crecimiento (13). En algunos casos aislados, por interferencia hipotalámica, puede producirse pubertad de desarrollo brusco, asociada a galactorrea. Por su parte, en el *hipertiroidismo* hay también retraso puberal o detención de pubertad iniciada, dependiendo del momento de su comienzo.

Es conocido el retraso puberal de los *pacientes deficitarios en GH*, que van a iniciar la pubertad a la edad biológica propicia, retrasada en el tiempo de forma variable dependiendo de cada caso.

Una *diabetes tipo I* mal controlada presenta amenudo retraso puberal y el *biperandrogenismo* pone en marcha con frecuencia, una pubertad disociada.

El cuadro endocrinológico que nos queda por comentar, *bipercortisolismo* -endógeno y exógeno o iatrogénico- suele combinar un retraso puberal si aparece a la edad adecuada. La existencia de algunas formas de hipercortisolismo monosintomáticas obliga a pensar en la situación, ante un retraso puberal con síntomas añadidos propicios, aunque sean menores (14).

Alteraciones del comportamiento alimenticio

Son enfermedades que están en el punto de mira de la sociedad industrializada actual, en función de su elevada incidencia. Serían, *anorexia y bulimia nerviosas*, los extremos del abanico de las alteraciones del comportamiento

alimenticio, con conductas especiales en cada caso, pero participando en las dos, la alteración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Cuando la anorexia nerviosa afecta a niños en edad prepuberal, el crecimiento longitudinal se detiene -efecto de la malnutrición sobre el eje GH a periferia-, y el retraso puberal es la norma constante. En caso de no haberse completado la pubertad al inicio del cuadro, se produce una detención en la progresión del fenómeno puberal, con detención y regresión parcial del desarrollo mamario en las niñas y ausencia de progresión del volumen testicular en el varón (15).

En la analítica hormonal se concreta el descenso en las tasas basales de LH, FSH y estradiol o testosterona según los sexos. En el test de LH-RH se comprueba la respuesta inadecuada de LH y FSH, en relación directa con la gravedad de la pérdida de peso; de hecho, la respuesta se conserva en las primeras fases de la enfermedad.

En la bulimia nerviosa, es también frecuente la amenorrea.

A medio camino entre ambas situaciones y con gran predicamento para que el pediatra general formule la sospecha diagnóstica, se encuentra el denominado “síndrome de temor a la obesidad” (16). Afecta en este caso con frecuencia similar a niños de ambos sexos e incluye algunas características de la anorexia nerviosa, aun cuando no se comprueba la alteración de la imagen corporal.

Ejercicio físico intenso y estrés psicológico

El ***ejercicio físico intenso*** retrasa el inicio de la pubertad. Es cada vez superior el número de niños que efectúan ejercicio intensivo relacionado con la práctica deportiva o la danza -gimnastas rítmicos o deportivos, bailarinas de ballet, jockeys, etc-. En algunos casos, además de la influencia del ejercicio prolongado (superando las 15 horas semanales, y llegando a las 4-5 horas diarias), se añade el efecto de dietas dirigidas a la obtención de un “teórico peso ideal” según sus entrenadores para la ejecución de cada deporte. Existen diversos factores que intervienen y condicionan el retraso puberal en estos casos relacionados con: el tipo de ejercicio, la edad en que se inicia, las circunstancias del estrés psicológico relacionado con la competición y la composición corporal. Habría que comentar que en deportistas femeninas no especialmente delgadas, con peso normal en relación a la talla, -a través de su masa magra-, puede presentarse asimismo amenorrea. Tal hecho derivaría de la escasa masa grasa presente y su relación con los estrógenos.

El ***estrés psicológico*** puede originar amenorrea primaria o secundaria dependiendo de los casos, en base a la influencia negativa que el incremento de beta-endorfinas y dopamina determinan sobre la frecuencia y amplitud de los picos secretorios de LH (3).

Hipogonadismo Hipogonadotropo (Fallo hipotálamo-hipofisario)

Incluimos en este apartado los hipogonadismos en los que la pubertad no tiene lugar por ausencia de producción de gonadotropinas. Tal situación se da con carácter permanente y constituyen un grupo de entidades clínicas muy diverso, con posible patología asociada y manifestaciones clínicas variables.

En el caso del hipogonadismo hipogonadotropo secundario a patología tumoral, inflamatoria, traumática o tras el empleo de radioterapia, el pediatra general, sirve de punto de enlace obligado entre especialistas. Debe plantearse la sospecha diagnóstica ante la ausencia de puesta en marcha de mecanismo puberal, en pacientes que fueron tratados en su día de la enfermedad básica y que en ocasiones se encuentran ya, fuera del circuito de control próximo hospitalario.

El grupo de hipogonadismos hipogonadotropos primarios es también heterogéneo. Diversos síndromes polimalformativos presentan hipogonadismo asociado, así como defectos del desarrollo del S.N.C. en el contexto de malformaciones de la línea media; para su conocimiento exacto puede utilizarse la literatura española reciente sobre el tema (3, 6).

Deficiencia gonadotropa con defecto olfatorio

La deficiencia gonadotropa con defecto olfatorio - S. de Kallann-De Morsier, S. de Maestre de San Juan, displasia olfatorrenal-, representa mas del 50% de todas las insuficiencias gonadotropas aisladas del adolescente. Su frecuencia es de 1/10000 en el varón y de 1/50000 en la mujer. Cuando se documenta como hereditario se ha podido concretar por momento que la transmisión es bastante heterogénea: autosómica dominante con penetrancia variable, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. La última opción sería la mas frecuente por la mayor incidencia en el sexo masculino.

El mecanismo patogénico del retraso puberal reside en un déficit gonadotropo secundario al déficit de LH-RH. El defecto olfatorio acompañante se debe a la agenesia o hipoplasia de los lóbulos olfatorios. Y es que las neuronas hipotalámicas productoras de LH-RH y las olfatorias tienen un origen embriológico común: la placa olfatoria. Desde la misma, en el embrión, debe seguirse una vía de migración concreta que determina el paso de las neuronas productoras de LH-RH a lo largo de los nervios olfatorios para terminar su localización en el hipotálamo. Se ha determinado que existe un gen concreto, cuya delección ocasiona la falta de diferenciación de las neuronas bulbares olfatorias y de la emigración correcta de las que expresan el LH-RH: KALX, situado en la región Xp22.3 (17). Su localización permite por el momento comprender la patogenia del S. de Kallmann -ligado al X- y la de genes contiguos que se establece con síntomas asociados dentro del mismo y con otras entidades.

El S. de Kallmann puede sospecharse en la infancia de un varón, si presenta manifestaciones clínicas de micropene y/o criptorquidia. Pero es más frecuente que se diagnostique en la edad puberal y que dada la dificultad exploratoria de la anosmia, en muchas ocasiones se hayan contemplado otros diagnósticos.

Deficiencia gonadotropa sin defecto olfatorio

Podría ser la expresión de la existencia de penetrancia variable en el trastorno antes aludido. Es menos frecuente que el S. de Kallmann en la mayoría de las series publicadas. Las manifestaciones clínicas de sospecha, también suelen fallar.

En la deficiencia aislada en LH se observa como era de prever déficit de producción de testosterona, en presencia de espermatogénesis viable. También se ha descrito la deficiencia aislada en FSH.

Hipogonadismo hipergonadotropo (Fallo gonadal primario)

El hipogonadismo hipergonadotropo está producido por un fallo gonadal primario-congénito o secundario a diversas circunstancias. Del mismo deriva la pérdida del retrocontrol negativo en el mecanismo de feed-back del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, y la puesta en marcha de una respuesta hipersecretora de gonadotropinas.

Dejando al margen el comentario pormenorizado de las situaciones incluidas en la Tabla I, que se encuentran diferenciadas según su fenotipo masculino o femenino -con cariotipo contrapuesto en ocasiones-, merece la pena detenerse en los dos hipogonadismos hipergonadotropos más frecuentes, que deben motivar niveles de preocupación adecuados al pediatra general, a fin de intentar su diagnóstico temprano: el S. de Klinefelter y el S. de Turner.

Síndrome de Klinefelter y variantes

Es la causa más frecuente de hipogonadismo masculino, incrementándose su incidencia con la edad materna y con una valoración de frecuencia estimada en 1/500 concepciones masculinas y 1/1000 recién nacido vivos (3). La anomalía cromosómica típica consiste en la presencia de un segundo cromosoma X (47 XXY), aunque existen variantes cromosómicas diversas (46 XY/ 47 XXY; 48 XXYY; 48 XXXY; 49 XXXXY).

Suele diagnosticarse en la edad adulta, ante individuos con testes de pequeño tamaño y consistencia dura, con talla alta y proporciones eunucoideas. Durante la infancia, y a pesar de su elevada frecuencia en la población general se concreta el diagnóstico en pocas ocasiones, salvo cuando existe criptorquidia bilateral y/o micropene. Y es que habitualmente existen pocos elementos de sospecha: talla alta inapropiada para la familiar o proporciones puberales con aumento del segmento inferior. Por otra parte, suele iniciarse el desarrollo puberal de forma correcta, con aparición de vello y adecuada masculinización, si bien los testes permanecen pequeños y adquieren la consistencia típica.

Dada la implicación que una detección temprana, con educación preventiva sobre las alteraciones caracteriológicas habituales, puede tener sobre el futuro de estos individuos, sería una opción adecuada establecer un screening neonatal sistemático mediante el estudio inicial de masa de Barr en la mucosa oral y la confirmación con cariotipo en los casos sospechosos. De esta forma y durante un periodo de 12 años han conseguido en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, el diagnóstico neonatal de los S. de Klinefelter que podrían esperarse según el número de nacimientos del Centro (41 casos: en torno a 1000 r.n. varones) (3). El diagnóstico temprano, permite asimismo realizar desde una edad adecuada, el tratamiento substitutivo con testosterona, que mejora la condición de vida de estos pacientes.

Síndrome de Turner y variantes

Es la primera etiología a tener en cuenta ante una niña con talla baja y retraso puberal. Existe alteración ligada a uno de los cromosomas X, secundaria a mecanismos diversos. Aproximadamente en un 50% de los casos, puede

constatarse una pérdida total de un cromosoma X -cariotipo 45 XO-, pero existen fórmulas cromosómicas varias ligadas a delección de fragmentos de un cromosoma X, cromosoma X en anillo, isocromosomas X o mosaicismos de 2 o mas líneas celulares en donde una de ellas como mínimo, presenta alteración de uno de los cromosomas X. La incidencia sobre el número de recién nacidos vivos es de 1/2500, pero su frecuencia real debe matizarse desde la perspectiva de que al menos uno de cada 15 abortos espontáneos de embrión femenino son cariotipos 45 XO.

La clínica del S. de Turner es muy variable, en dependencia a la alteración cromosómica responsable. Aquí la enjuiciamos teniendo como síntoma guía el retraso puberal. Y en efecto, puede producirse tal consulta en una niña, que presentaría de forma combinada talla baja -con relación a la población general o alejada de la talla diana genética-, estigmas turnerianos de baja intensidad que deben buscarse sistemáticamente y ausencia de signos puberales o pubertad lenta con bajo rendimiento de su brote de crecimiento puberal.

Es probable que para perfilar diagnósticos tempranos, necesarios en la corrección de la talla baja -tratamiento con GH desde edades tempranas- o para conseguir una pubertad adecuada -inducción del desarrollo de caracteres sexuales secundarios y aparición de menstruaciones-, deban prodigarse mas cariotipos de los que se practican en la actualidad.

En la tabla II se concretan datos referidos a la analítica hormonal de estos dos tipos de hipogonadismos hipergonadotropos -Klinefelter y Turner-, contrapuestos a los del hipogonadismo hipogonadotropo y al R.C.C.P.

COMENTARIOS SOBRE EL DIAGNOSTICO DEL RETRASO PUBERAL

En la tabla III, desarrollamos un algoritmo diagnóstico, aplicado al retraso puberal como síntoma inicial de consulta.

Tras la anamnesis y exploración clínica oportunas, se aplican una serie de exploraciones iniciales dirigidas a perfilar la edad biológica del individuo -edad ósea- y a descartar alguna enfermedad orgánica causal como punto de partida. En casos concretos, procederá en esta misma etapa, la práctica de T4 o cortisol libre urinario. Una vez excluida la patología orgánica, o la eventual presencia de hipogonadismos secundarios o patología sindrómica evidente, debemos encauzar nuestro estudio hacia el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

La determinación de LH y FSH (basales o en la respuesta del test de LH-RH) altas, junto con esteroides gonadales periféricos bajos -testosterona en varones; estradiol en la mujer-, nos indican la existencia de un hipogonadismo hipergonadotropo. El cariotipo, la anatomía gonadal o la biopsia potestativa, permiten colocar el apelativo diagnóstico definitivo que en orden a su frecuencia, será muchas veces, S. de Turner o S. de Klinefelter.

La detección de LH y FSH basales bajas o test de LH-RH prepuberal, con esteroides gonadales bajos, nos dirigen a la vía diagnóstica de hipogonadismo hipogonadotropo, que puede ser transitorio o permanente. Este paso diagnóstico es el mas frecuentemente interpretado, dada la elevada incidencia del R.C.C.P. Tras la práctica de las exploraciones señaladas como complementarias -secreción nocturna LH/FSH; test de HCG en varones; pruebas de estímulo de GH o estudio hipofisario completo si procede-, estaremos en condiciones de concretar en un porcentaje mayoritario de ocasiones que el paciente que consulta por retraso puberal se encuentra afecto de un retraso constitucional del crecimiento y pubertad.

Bibliografía

1. ROSENFELD RL: Diagnosis and management of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:559-563
2. RODRIGUEZ HIERRO F: Pubertad retrasada . En *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Argente et al (Edit), Madrid: EDIMSA, 1995; 43: 713-730
3. MAYAYO E, LABARTA J I, FERRANDEZ A: Pubertad retrasada. Hipogonadismos. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Pombo Arias (Edit), Madrid: Diaz de Santos, 1997; 48: 737-762
4. GARAGORRI JM: Patología puberal II. Pubertad retrasada. En *Cuadernos de endocrinología Pediátrica*. Garagorri (Edit), Madrid: Serono, 1995; 5: 1-15
5. AUDI PARERA L : Anomalías de la diferenciación sexual. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Pombo Arias (Edit), Madrid: Diaz de Santos, 1997; 52: 785-815
6. VICENS-CALVET E, MARHUENDA C : Hipogonadismos. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Argente et al (Edit), Madrid: EDIMSA, 1995; 45: 741-752

7. GARAGORRI JM: Hipocrecimientos variantes de la normalidad. En *Cuadernos de Endocrinología Pediátrica*. Garagorri (Edit), Madrid: Serono, 1995; 11: 1-21
8. KARLBERG J : On modeling of human growth. *Stat Med* 1987; 6: 185-192
9. BRAIN CE, SAVAGE MO: Growth and puberty in chronic inflammatory bowel disease. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, 1994; 8 (1): 83-100
10. GRUMBACH MM, STYNE DM: Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. En: *Williams, textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 8 th edition 1992: 1139-1221
11. RIVAS MF: El crecimiento en las enfermedades crónicas. En *Cuadernos de Endocrinología Pediátrica*. Garagorri (Edit), Madrid: Serono, 1995; 10: 1-30
12. OETER KE, KAMP GA, MUNSON PT et al: Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76: 317-61
13. STANHOPE R, BROOK CGD: Trastornos de la pubertad. En *Endocrinología Clínica Pediátrica*, Brook CGD (edit), Barcelona: Ancora S.A., 1989: 206-211
14. ZADIK Z, COOPER M, CHEN M et al: Cushing's disease presenting as puberty arrest. *J Pediatr Endocrinol* 1993; 6: 201-204
15. MARTINEZ SOPENA MJ: Alteraciones del comportamiento alimentario: anorexia nerviosa y bulimia. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Pombo Arias (edit), Madrid: Diaz de Santos, 1997; 78: 1205-1222
16. PUGLIESE MT, LIFSHITZ F, GRAD G et al: Fear of obesity: A cause of short stature and delayed puberty. *N Engl J Med* 1983; 309: 513-518
17. RUGARLI E I, BALLABIO A: Kallmann syndrome: from genetics to neurobiology. *JAMA*, 1993, 270(22): 2713-2715

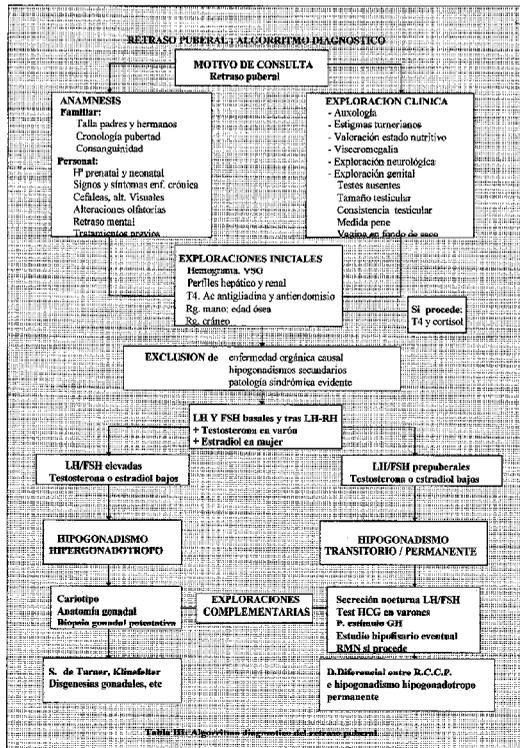
ENFOQUE PEDIATRICO ANTE EL RETRASO PUBERAL	
RETASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y PUBERTAD (R.C.C.P.)	
RETASO PUBERAL SECUNDARIO A ENFERMEDADES CRONICAS	
Enfermedades digestivas - Celíaca - Enfermedad inflamatoria intestinal - Fibrosis quística - Hepatopatías Enfermedades renales - Insuficiencia renal crónica - Acidosis tubular - Síndrome nefrótico Alteraciones del comportamiento alimenticio - Anorexia y bulimia nerviosas - Síndrome de temor a la obesidad	Enfermedades hematológicas - Leucosis - Anemias hemolíticas y aplásicas - Hemocromatosis Endocrinopatías - Hipotiroidismo e hipertiroidismo - Síndrome de Cushing - Déficit de GH - Diabetes con control inadecuado - Hipertirotoxicosis Ejercicio físico intenso - Carencia afectiva y estrés psíquico
HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO (Fallo hipodámico-hipofisario)	
Primario - Deficiencia gonadotropa - con defecto olfatorio: S. de Kallmann - sin defecto olfatorio - Deficiencia aislada en LH. S. del varaco fértil - Deficiencia aislada en FSH. Parahipofisitarismo - Asociado a diversa patología sindrómica - Asociado a malformaciones congénitas	Secundario - Tumoral (craneofaringiomas, germinomas, astrocitomas, gliomas, blastocistitis X, prolactinomas) - Inflamatorio (postinfección S.N.C.) - Traumático - Postradioterapia craneal
HIPOGONADISMO HIPERGONADOTROPO (Fallo gonadal primario)	
Primario Fenotipo masculino - S. de Klinefelter y variantes - Anorquia - S. de testículos rudimentarios - Agenesia o hipoplasia unilateral de Leydig Fenotipo femenino - S. de Turner y variantes - Disgenesia gonadal pura (XX - XY) - Insensibilidad completa a los andrógenos - Agenesia gonadal. Agenesia - Déficit biosíntesis estrógenica	Secundario - Castración quirúrgica o traumática - Orquitis-Orquitis bilateral autoctona - Orquitis-Orquitis bilateral autoctona - Tratamiento inmunosupresor - Tratamiento quimioterápico - Tratamiento radioterápico - Galactosemia en mullas

Tabla 1: Enfoque pediátrico ante el retraso puberal

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL - TIPOS MAS FRECUENTES DE RETRASO PUBERAL

	R.C.C.P.	HIPOGONADISMO Hipogonadotrofo	S. KLINEFELTER y variantes	S. TURNER y variantes
CLINICA				
Frecuencia	Muy elevada	Reducida	Significativa	Significativa
A. familiares	Muy frecuentes	Posibles	Ausentes	Ausentes
Edad prepuberal				
-V. crecimiento	Lenta	Normal	Normal	Lenta
-M. ósea	Retrasada	Normal	Normal	Sin retraso signif.
Edad puberal				
-V. crecimiento	Lenta	Lenta	Inferior previa	Baja
-M. ósea	Retrasada	Retrasada	Discreto retraso	Retrasada
-Proporciones	Infantiles	Eunucoides	Eunucoides	Alteradas
Genitales	Infantiles	Hipoplásticos	Hipoplásticos y duros, criptorquidia significativa	Infantiles
Genitales	Criptorquidia rara	Criptorquidia frec		
Evolución	Aparición pubertad	Ausencia pubertad	Pubertad parcial	Eventual pubertad
ANALITICA HORMONAL				
Gonadotrofinas B	Prepuberales	Disminuidas	Aumentadas	Aumentadas
Respuesta LH-RH	Normal, prepuber	Débil	Aumentada	Aumentada
Testosterona	Normal/Edad ósea	Disminuida	Normal o baja	-----
Testosterona tras HCG	Normal	Disminuida	Normal o baja	-----
Estradiol	Bajo, normal/E.O.	Disminuido	-----	Disminuido
Función suprarrenal	Baja / E. C.	Normal / E.C.	Normal	Normal
	Normal / E.O.	Baja / E.O.		

Tabla II: Diagnóstico diferencial clínico y analítico entre los tipos mas frecuentes de retraso puberal



DESARROLLO PUBERAL NORMAL Y PATOLÓGICO

Desarrollo puberal precoz

F. Rodríguez Hierro. Jefe de la Sección de Endocrinología de la Unidad integrada Hospital Clinic-Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona

RESUMEN

Se presenta una revisión actualizada del desarrollo puberal precoz. Los cambios puberales se presentan en la actualidad antes de lo que está clásicamente establecido y al parecer emprender estudios diagnósticos están solo indicado cuando los cambios puberales se observan en niñas menores de 7 años o varones menores de 8 años. Se relacionan las principales causas de pubertad precoz señalando las alteraciones moleculares de la proteína G como causa de dos formas de pubertad precoz periférica, el síndrome de McCune-Albright y la pubertad precoz masculina independiente de gonadotrofinas (testotoxicosis). Se refiere el interés de los datos clínicos, analíticos, y de exploración por la imagen en la valoración diagnóstica de la pubertad precoz. Se señala el interés de prever la evolución y el valor pronóstico que tienen la maduración ósea, el pronóstico inicial de talla, y algunos exámenes complementarios como la elevación de estrógenos al hacer el diagnóstico o la intensidad de la respuesta gonadotropa de la hipófisis y esteroidea de las gónadas al estímulo con un agonista de la GnRH.

PALABRAS CLAVE: Pubertad precoz, Pubertad adelantada, Pubertad cronología, Pubertad precoz clasificación, Pubertad precoz diagnóstico, Pubertad precoz etiología, Pubertad precoz ultrasonografía. Pubertad precoz resonancia, Pubertad precoz evolución

DESARROLLO PUBERAL PRECOZ

Dr. F. Rodríguez Hierro

El desarrollo puberal precoz es un tema del máximo interés práctico. En primer lugar, es un motivo de consulta muy frecuente en la práctica pediátrica; en segundo lugar plantea un diagnóstico diferencial muy amplio ya que es necesario averiguar la causa, y la pubertad precoz puede oscilar entre ser simplemente una variante fisiológica de la normalidad a ser la expresión de un tumor cerebral y porque la forma más común de pubertad precoz es la idiopática y el diagnóstico de esta forma se tiene que hacer por exclusión; en tercer lugar, es importante prever la rapidez de su progresión y la repercusión que tendrá sobre la talla final; y finalmente, en cada caso interesa valorar si está indicado hacer tratamiento y la mejor forma de hacerlo.

En los últimos años estudios epidemiológicos, clínicos, bioquímicos, genéticos, de exploración por la imagen, y terapéuticos han contribuido a conocer mejor el desarrollo puberal normal y sus trastornos. En este trabajo se refieren estos avances y especialmente la repercusión que han tenido en el diagnóstico de este trastorno, ya que los aspectos terapéuticos serán considerados en otro lugar (Dr. JM. Garagorri); quien desee una revisión más completa sobre la pubertad precoz debe consultar tratados de endocrinología ^(1 a 4).

Criterios cronológicos nuevos

En la literatura médica se acepta de forma unánime como «Pubertad precoz « la aparición de signos puberales en varones menores de 9 años o en niñas menores de 8 años». Recientes encuestas han señalado que los primeros cambios puberales aparecen en la actualidad antes de lo que está establecido clásicamente. Herman-Giddens ⁽⁵⁾ acaba de publicar los resultados de un estudio transversal multicéntrico hecho en USA, sobre la prevalencia de signos de desarrollo puberal en una muestra de 17.077 niñas americanas blancas y negras, y encuentra que a los 7 años el 27,2 de las niñas de origen africano el y el 6,7 % de las niñas blancas presenta ya algún grado de desarrollo mamario o/y de desarrollo del pelo púbico y que esta frecuencia se eleva a los 8 años a cifras tan altas como el 48,3 % y el 14,7 % respectivamente; sorprendentemente no se ha adelantando de forma paralela la edad de la menarquia, de modo que estas niñas que comienzan el desarrollo puberal a edad muy temprana tienen posteriormente una progresión relativamente lenta de su pubertad. Estos datos tienen importantes implicaciones diagnósticas, educacionales, sociales y terapéuticas y parece conveniente retrasar la edad de lo que se considera Pubertad precoz, estando indicados estudios diagnósticos cuando los cambios puberales aparecen en varones de menos de 7 años o en niñas de menos de 6 años ⁽⁶⁾.

Tipos de pubertad precoz

Se distinguen dos formas fisiopatológicas de pubertad precoz:

1/ *Pubertad precoz «central» o «verdadera» o «dependiente de las gonadotropinas»*. Es la debida a la reactivación prematura del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con producción adelantada de GnRH. Es una pubertad siempre isosexual que puede llegar a ser completa adquiriendo el paciente capacidad reproductora.

2/ *Pubertad precoz «periférica» o «falsa» o «independiente de las gonadotropinas»*. Es la debida al aumento de esteroides que no proceden de gónadas que estén madurando bajo el estímulo de las gonadotropinas. Puede ser isosexual y heterosexual pero es una pubertad siempre incompleta y el paciente no llega a adquirir capacidad reproductiva.

La separación de estas dos formas no es rígida y pacientes con pubertad precoz periférica, por ejemplo por un hiperandrogenismo secundario a hiperplasia suprarrenal congénita, acaban haciendo una pubertad precoz verdadera o central ya que el SNC madura por la acción de los esteroides suprarrenales, y en pacientes con otras formas de pubertad precoz periférica, como el síndrome de McCune-Albright y la testotoxicosis, al llegar la edad adulta la gónada, que había funcionando inicialmente de forma autónoma, responde al estímulo de las gonadotropinas y el paciente acaba siendo fértil.

Causas de pubertad precoz

Las causas de pubertad precoz son muy variadas y las principales se relacionan en la Tabla I.

Entre las causas de pubertad precoz central se da una importancia creciente a los hamartomas del tuber cinereum; estas malformaciones consisten en pequeñas masas heterotópicas de células neurosecretoras productoras de GnRH que se comportan como tumores benignos pues no producen metástasis y el crecimiento es escaso o nulo; por su pequeño tamaño y por su localización su visualización puede ser muy difícil y las modernas técnicas de exploración por la imagen han demostrado que su presencia es mas frecuente de lo que se estimaba y que son la verdadera causa de muchas pubertades precoces catalogadas previamente de «idiopáticas»⁽⁷⁾.

La radioterapia cerebral puede causar tanto pubertad retrasada, por falta de gonadotropinas, como pubertad adelantada por activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal⁽⁸⁾. Dosis de radiación superiores a 40 Gy, producen un panhipopituitarismo mas o menos completo, pero dosis menores pueden inducir una pubertad precoz que a veces se asocia a carencia de GH; en estos casos el estirón de la pubertad es pequeño pero la velocidad de crecimiento puede considerarse erróneamente normal y no hacer el diagnóstico de carencia de GH, privándose así a estos pacientes del tratamiento substitutivo, lo que mejoraría su la talla final⁽⁹⁾. Debe tenerse presente que tanto la radioterapia como otras lesiones del SNC pueden ocasionar pubertad precoz tras un periodo largo de latencia.

Se ha señalado que las niñas que han sido adoptadas cuando tenían mas de tres años y habían sufrido carencia nutritiva en los primeros años de su vida, presentan con frecuencia pubertad adelantada⁽¹⁰⁾. En estos casos la talla final se resiente pues a los efectos negativos de la malnutrición inicial se suman los del desarrollo puberal precoz.

Los tumores suprarrenales producen habitualmente una rápida virilización; los andrógenos suprarrenales están muy elevados y no se reducen tras la administración de dexametasona; la ecografía y la resonancia nuclear facilitan el diagnóstico topográfico. La hiperplasia suprarrenal congénita produce una virilización más lenta; los esteroides suprarrenales se normalizan rápidamente tras la administración de glucocorticoides⁽¹¹⁾.

El síndrome de McCune-Albright se debe a una mutación somática heterocigota y activadora de la subunidad α de la proteína Gs (stimulatory guanina nucleotide binding protein)^(12,13); esta proteína heterotrimérica, constituida por tres subunidades (α , β , y γ), es un intermediario de la acción hormonal; normalmente, cuando la proteína G se activa (la GTP o guanosina trifosfato desplaza a la GDP o guanosina difosfato) la proteína G se disocia en una subunidad α unida a GTP que estimula la adenil ciclasa, la cual incrementa la producción de cAMP a partir de adenosina trifosfato, y el cAMP promueve la hiperplasia glandular y el aumento de síntesis hormonal. Por otra parte, existe una guanosina trifosfatasa intrínseca que hidroliza la GTP en GDP y reconstituye la proteína G inactiva. En este síndrome la mutación de la subunidad α de la proteína Gs en la posición 201 (cambio de arginina por histidina o cisteína) o 227 (cambio de glicina por serina) reduce la actividad intrínseca de la guanosina trifosfatasa lo que produce una actividad incontrolada de la adenilciclasa con aumento de la producción de cAMP lo que conduce a un aumento de la producción hormonal. Este síndrome, inicialmente constituido por la tríada pubertad precoz, manchas cutáneas

«café con leche» y displasia ósea poliostótica, se ha ampliado y se ha observado su asociación con diversas endocrinopatías como hipertiroidismo, hipersomatotropismo, hiperprolactinemia e hiperplasia nodular de las suprarrenales.

La pubertad precoz masculina familiar o testotoxicosis se debe a una alteración génica del receptor de la LH que produce, en ausencia del factor normalmente estimulante la LH, la activación de las proteínas G, el aumento de cAMP y de la síntesis de testosterona^(12,13). Los niños presentan en los 4 primeros años de la vida un aumento moderado del tamaño testicular, niveles elevados de testosterona en sangre junto a niveles reducidos de gonadotropinas; los signos de hiperandrogenismo como aumento de tamaño del pene, hipercrecimiento y aceleración de la maduración ósea son muy llamativos.

Datos clínicos en la niña

La presencia simultánea de desarrollo mamario y de pelo púbico debe sugerir pubertad central; habitualmente tanto en la pubertad fisiológica como en la precoz, estos dos cambios aparecen muy próximos en el tiempo, de modo que una telarquia o una pubarquia de varios meses o años de antigüedad, que permanecen como signo aislado de pubertad, indican que no corresponden a una pubertad precoz central.

La presencia de desarrollo mamario precoz y aislado consistente en un aumento del tamaño de las mamas que no sobrepasa el estadio III de Tanner sin cambios en la coloración de la areola y el pezón, y sin otros cambios puberales sugiere una telarquia precoz idiopática y no obliga a estudios especiales sino simplemente a la vigilancia de la niña. La telarquia idiopática evoluciona de forma variable, habitualmente persiste durante años sin cambios, pero otras veces se sigue de pubertad precoz (telarquia progresiva) y ocasionalmente tiene un curso oscilante. Ni los datos clínicos, como edad de inicio, intensidad de la telarquia, ni los ecográficos como el tamaño del útero o de los ovarios, ni los analíticos como el nivel o el «pico» de la FSH tras GnRH permiten prever la evolución de la telarquia⁽¹⁴⁾.

La aparición precoz y aislada de pelo púbico no debe sugerir pubertad precoz, sino pubarquia precoz idiopática. Clínicamente no existen otros síntomas puberales, el crecimiento y la maduración ósea son normales o levemente acelerados; analíticamente los niveles de DHEA-S y androstenodiona están moderadamente elevados para la edad. Un porcentaje elevado de estas pacientes presentan postpuberalmente un cuadro de hiperandrogenismo ovárico funcional evidenciado por la existencia de niveles basales elevados de los esteroides Δ^5 (17 pregnenolona, DHEA y DHEA-S), y Δ^4 (17OH progesterona, testosterona y androstenodiona) y de una hiperrespuesta al estímulo con un agonista de la GnRH⁽¹⁵⁾. En un porcentaje significativo de casos la pubarquia es la expresión de una forma atenuada de síndrome adrenogenital congénito, el cual debe ser excluido mediante un test de ACTH; niveles de 17 hidroxiprogesterona por encima de 48 nmol/l (1.500 ng /dl) sugieren carencia no clásica de 21 hidroxilasa⁽¹⁶⁾.

Signos de una rápida virilización (hipertrofia de clítoris, desarrollo de pelo púbico, crecimiento rápido, rápida aceleración de la maduración ósea, etc.), deben sugerir un tumor suprarrenal virilizante. Signos de una rápida feminización (rápido desarrollo de la mama, hemorragias vaginales) sugieren la existencia de tumores o quistes de ovario, la exposición a estrógenos o la existencia de un síndrome de McCune-Albright.

Datos clínicos en el varón

El hallazgo de ambos testículos con un tamaño superior a 4,0 ml indica casi con seguridad desarrollo puberal central. Hay dos circunstancias excepcionales en las que el tamaño de ambos testículos está aumentado y no se trata de una pubertad central, son la testotoxicosis y los tumores productores de hCG, en estas dos patologías hay signos de virilización y los testículos están moderadamente aumentados de tamaño, pero la producción de LH y su elevación tras GnRH es prepuberal y en el primer caso hay antecedentes familiares y en el segundo la hCG en plasma está elevada.

El hallazgo de un solo testículo aumentado de tamaño, cuando hay signos de androgenización, sugiere tumor de células de Leydig o síndrome adrenogenital congénito con presencia de tejido suprarrenal ectópico en testículos.

La presencia de signos de virilización con ambos testículos de tamaño prepuberal señala inequívocamente que la pubertad es de tipo periférico.

La aparición aislada de pelo púbico o pubarquia es más rara que en niñas y puede ser idiopática o, como en ellas, expresión de una forma atenuada del síndrome adrenogenital congénito, Signos de una rápida virilización (aumento de tamaño del pene, hipercrecimiento, etc.) deben sugerir la posible existencia de un tumor productor de andrógenos (tumor testicular o suprarrenal) o productor de hCG.

Signos de feminización (desarrollo mamario) deben hacer pensar en la exposición a estrógenos exógenos pues los tumores testiculares o suprarrenales feminizantes son excepcionales.

Datos analíticos.

Estudio de gonadotrofinas. En la etapa prepuberal los niveles basales de gonadotrofinas, LH y FSH, son bajos, y cuando se estimula la hipófisis con el factor liberador de las gonadotrofinas, GnRH, se produce una elevación discreta de gonadotrofinas y preferentemente de la FSH. En la pubertad precoz central, al igual que ocurre en la pubertad fisiológica, los niveles basales de LH y FSH son más elevados y con la GnRH, se produce una respuesta puberal que consiste en una elevación mayor de las gonadotrofinas preferentemente de la LH. En la pubertad precoz periférica, por el contrario, los niveles basales de gonadotrofinas están reducidos y cuando se estimula la hipófisis con GnRH la respuesta es escasa.

Teóricamente el estudio de los niveles basales de gonadotrofinas y la respuesta de la hipófisis a la GnRH debería poder identificar la existencia de una pubertad precoz y diferenciar las pubertades precoces centrales de las periféricas. En la práctica esto no es así. En las fases iniciales del desarrollo puberal, que es cuando tienen interés los resultados analíticos, con los métodos habitualmente disponibles de medición de gonadotrofinas los resultados se superponen y en la práctica tienen una utilidad diagnóstica limitada. Se han descrito recientemente métodos ultrasensibles de medición de gonadotrofinas, basados en técnicas de inmunquimioluminiscencia, que permiten con una única determinación basal de LH identificar el estado puberal o prepuberal del paciente y que harían innecesario el test de GnRH ⁽¹⁷⁾.

Esteroides gonadales. En la pubertad precoz central, al igual que en la pubertad fisiológica, se produce un aumento progresivo de los niveles de esteroides gonadales en plasma, 17 beta estradiol en la niña y testosterona en el varón. En las fases iniciales de la pubertad la elevación es pequeña y se produce únicamente en determinados momentos del día por lo que el estudio de los esteroides tiene en esta época una utilidad diagnóstica limitada. El hallazgo en niñas de niveles poco elevados de estrógenos en el momento de hacer el diagnóstico constituye un dato de buen pronóstico pues indica evolución lenta y no afectación de la talla final ⁽¹⁸⁾. En algunas formas de pubertad precoz periférica, como la producida por quistes y tumores ováricos y por tumores suprarrenales o testiculares, los niveles plasmáticos de esteroides pueden estar exageradamente elevados y orientar el diagnóstico.

Otras determinaciones. La medición de IGF-I muestra precozmente una elevación y ello puede apoyar el diagnóstico de pubertad precoz aunque es un dato inespecífico.

Datos de exploración por la imagen.

Radiología ósea. En la pubertad precoz aparece un adelanto de la edad ósea sobre la edad cronológica y una aceleración progresiva de la misma. La relación edad ósea/edad estatural permite pronosticar la repercusión del trastorno sobre la talla final. Se ha señalado que un buen pronóstico de talla en el momento del diagnóstico señala que el pronóstico de talla final es bueno y no mejora con tratamiento con agonistas ^(19,20). En el síndrome de McCune-Albright una serie esquelética puede mostrar lesiones óseas, aunque en estos pacientes la gammagrafía ósea es el método de estudio de elección.

Ecografía ginecológica. En las niñas la ecografía informa sobre los cambios de forma y tamaño de los genitales internos. Una relación cuerpo/cuello uterino superior a 1, una longitud del útero superior a 3, 5 cm y la presencia de pequeños microquistes ováricos (diámetro inferior a 9 mm) indican desarrollo puberal aunque una ecografía ginecológica prepuberal normal no excluye el diagnóstico ⁽²¹⁾; la ecografía ginecológica permite además identificar los quistes y los tumores ováricos.

Resonancia nuclear magnética con contraste de la región hipotálamo-hipofisaria. Es la técnica de elección para estudiar la forma y el tamaño de la hipófisis así como identificar la presencia de los hamartomas. El tamaño de la hipófisis se relaciona con la edad y con el desarrollo puberal del individuo, los pacientes con pubertad precoz central y niveles elevados de LH y FSH tienen hipófisis de tamaño aumentado en comparación con pacientes con pubertad precoz periférica o falsa ⁽⁷⁾. También tiene interés la forma de la hipófisis y una parte superior convexa en lugar de plana se asocia a la pubertad precoz verdadera de cualquier causa.

Valoración de la rapidez de evolución

Ante un paciente con pubertad precoz no es fácil estimar inicialmente la rapidez con que progresará. La velocidad de progresión se establece sobre la base de datos clínicos (rapidez de los cambios de los caracteres sexuales),

analíticos (rapidez de elevación de los esteroides gonadales) y sobre todo radiológicos (aceleración de la maduración ósea). Cuando la edad ósea avanza más rápidamente que la edad estatural el pronóstico de la talla empeora. El método de Bayley-Pinneau parece ser relativamente fiable para pronosticar la talla definitiva en los pacientes con pubertad central ⁽²²⁾.

Ibáñez ha señalado el interés del uso de agonistas de la GnRH en el diagnóstico diferencial entre la pubertad no progresiva y la que evoluciona a pubertad precoz, ya que en la primera la elevación de LH y de esteroides sexuales (testosterona en niños y estradiol en niñas) tras la administración s.c. de 500 µg de leuprolide es significativamente menor que la que se produce en la segunda ⁽²³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. En Wilson JD, Foster DW, editores: Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, Saunders 1994 1139-1221.
2. Rodríguez Hierro F. Pubertad normal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F, editores. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Madrid, Edimsa SA, 1995; 679-698.
3. Fernández A. Desarrollo sexual y pubertad. En Pombo Arias M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica, 2ª edición. Madrid: Díaz de Santos SA, 1997; 691-846.
4. Kelch RP, Beitins I: Adolescent sexual development. En: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, editores. Wilkins's The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, 4ª edición. CH Thomas Springfield, Illinois 1994, 235-362
5. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. Pediatrics 1997; 99: 505-512.
6. Elders MJ, Scott JR, Frindik JP, Kemp SF. Clinical workup for precocious puberty. Lancet 1997; 350: 457-458.
7. Robben SFG, Oostdijk W, Drop SLS, et al. Idiopathic isosexual central precocious puberty: magnetic resonance findings in 30 patients. Brit J Radiol 1995: 68:34-38.
8. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. Pediatr Clin North Am. 1997; 44: 489-503.
9. Adan L, Souberbielle JC, Zucker JM, et al. Adult height in 24 patients treated for growth hormone deficiency and early puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82:229-233.
10. Proos LA. Anthropometric adolescence -secular trends: adoption, ethnic and environmental differences. Horm Res 1993; 39 (Suppl 3):18-24.
11. Rodríguez Hierro F. Exploración de las suprarrenales. En: M Cruz, editor. Tratado de exploración clínica en Pediatría. Barcelona, Masson SA 1995: 725-736.
12. DiMeglio LA, Pescovitz OH. Disorders of puberty: inactivating and activating molecular mutations. J Pediatr 1997; 131(1 Pt 2):S8-12.
13. Spiegel AM. Inborn errors of signal transduction: mutations in G proteins and G protein-coupled receptors as a cause of disease. J Inheret Metab Dis 1997; 20:113-121.
14. Pasquino AN, Pucarelli I, Passeri F et al. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. J. Pediatr 1995; 126:11-14.
15. Ibáñez L, Street ME, Potau N, et al. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin releasing hormone agonist testing. Fertil Steril 1997; 67:849-855.
16. Azziz R, Devailly D, Owerback D. Clinical review: nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78:810-815.

17. Neely FK, Hintz RL, Parker B, et al. Spontaneous serum gonadotropin concentrations in the evaluation of precocious puberty. *J. Pediatr* 1995; 127:47-52.
18. Fontoura M, Brauner R, Prevot C, et al. Precocious puberty in girls. Early diagnosis of a slowly progressing variant. *Arch Dis Childh* 1989; 64:1170-1178.
19. Brauner A, Adan L, Malandry F, Zantleifer Z. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:415-420.
20. Kletter GB, Kelch RP. Effects of gonadotropin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:331-334.
21. Griffins JJ, Cole TJ, Duncan KA, et al. Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. *Acta Paed* 1995; 84:544-549.
22. Bar A, Under B, Sobel EH, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Bayley-Pinneau method of height prognosis in girls with central precocious puberty. Correlation with adult height. *J Pediatr* 1995; 126: 955-958.
23. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, et al. Use of leuprolide acetate response patterns in the early diagnosis of pubertal disorders: comparison with the gonadotropin-releasing hormone test. *J Endocrinol Metab* 1994; 78:30-35.

Desarrollo puberal precoz 18

Tabla I. Causas de pubertad precoz central**A: Pubertad precoz central o gonadotrofin dependiente**

1. **Idiopática** (familiar o esporádica)
2. **Lesión del S.N.C.**
 - Hamartomas del diencefalo**
 - Radioterapia craneal**
 - Tumores**
 - Ependimomas, astrocitomas, neurofibromatosis, craneofaringioma, pinealoma, gliomas
 - Lesiones no tumorales**
 - Infecciones, malformaciones, mielomeningocele, hidrocefalia, quistes, granulomas, traumatismos, procesos degenerativos, edema
3. **Otras causas**
 - Niños adoptados, síndrome adrenogenital tratado tardíamente, hipotiroidismos tratados tardíamente, insuficiencia renal, síndrome de Silver Russel.

B: Pubertad precoz periférica o no gonadotrofin dependiente**Varón**

- Aumento de andrógenos:**
 - SAG, tumores suprarrenales, tumores testiculares, administración de andrógenos, testotoxicosis.
- Aumento de hCG:**
 - Coriocarcinoma (testes), hepatoblastoma, teratoma presacro, tumores de células germinales y corioepiteliomas (SNC, mediastino)
- Aumento de estrógenos:**
 - Exposición a estrógenos, tumores testiculares y suprarrenales

Niña

- Aumento de estrógenos:**
 - Quistes y tumores de ovario, administración de estrógenos, síndrome de McCune-Albright
- Aumento de andrógenos:**
 - SAG, tumores suprarrenales, administración de andrógenos

DESARROLLO PUBERAL NORMAL Y PATOLÓGICO

Manejo Terapéutico de la Pubertad Patológica

Jesús M^a Garagorri

RESUMEN

El tratamiento de las cronopatías puberales (pubertad precoz y/o pubertad retrasada) es fundamentalmente etiológico, dirigido ya sea sobre un proceso tumoral o sobre una causa hormonal.

Para los procesos tumorales el tratamiento será específico para cada localización y características celulares. Cuando la causa del trastorno puberal sea hormonal, se emplearán tratamientos que inhiban la secreción o acción hormonal productora de una pubertad precoz, o bien aquellos que induzcan la aparición de caracteres sexuales secundarios, en caso de una pubertad retrasada.

En general, e independientemente de su etiología, tanto la pubertad precoz como la retrasada tienen el riesgo de producir un acortamiento de la talla final. Por otra parte, en el manejo terapéutico de la patología puberal no debiera olvidarse la frecuente afectación psicológica que pueden padecer estos pacientes. Por ello, si bien pudiera considerarse que el único objetivo del tratamiento de los trastornos puberales es mejorar la talla final, no deberemos olvidar el efecto beneficioso que también puede tener sobre la autoestima de estos pacientes. Esto último justifica algunas decisiones terapéuticas temporales, que no deben interpretarse como formales.

Palabras clave: Pubertad precoz gonadotropin-dependiente, pubertad precoz no gonadotropin-dependiente, pubertad retrasada, análogos-LHRH, esteroides sexuales.

PUBERTAD PRECOZ

El tratamiento del desarrollo puberal precoz varía según sea el tipo etiológico: 1.-Precocidad sexual Gonadotropin-dependiente (pubertad precoz verdadera) o 2.- Pubertad precoz No Gonadotropin-dependiente (pubertad precoz periférica).

Tratamiento de la Pubertad Precoz Verdadera

La terapia para la pubertad precoz verdadera, también llamada gonadotropin-dependiente, isosexual o central, consiste en el empleo de drogas que disminuyan la secreción gonadotrófica hipofisaria o que bloqueen la acción de los esteroides sexuales (**Tabla I**). El objetivo del tratamiento es hacer regresar el desarrollo de los caracteres sexuales y reducir la aceleración del crecimiento y de la maduración ósea.

Sus indicaciones se basan en los siguientes criterios: a.- en niñas con edad menor de 8 años y edad ósea inferior a 13 años; b.- en niños con edad menor de 9 años, edad ósea inferior a 15 años y testosterona plasmática superior a 1 ng/ml, y c.- para ambos sexos, cuando existe una rápida evolución de los signos puberales en un período de 6 a 12 meses, con aceleración del crecimiento y de la maduración ósea. En general, las formas idiopáticas que pueden presentarse como variantes puberales más lentas (a menudo con quistes ováricos recurrentes), no deben ser siempre tratadas en la primera visita, si bien deben ser vigiladas cuidadosamente (1).

Tres son los principales fármacos que han sido empleados en el tratamiento de la pubertad precoz verdadera: medroxiprogesterona, acetato de ciproterona y los agonistas superactivos de la GnRH. Los agentes antigonadotrópicos y antiandrogénicos (medroxiprogesterona y acetato de ciproterona), si bien hacen regresar y frenan la progresión de los caracteres sexuales secundarios, tienen poco efecto sobre la talla final.

La **medroxiprogesterona** disminuye la secreción de gonadotropinas, así como el tamaño de la glándula mamaria y de los testes. Las menstruaciones desaparecen. Aunque parcialmente pueden mejorar el crecimiento, su efecto sobre la edad ósea y la talla final parece escaso (2, 3). Además, su empleo puede presentar signos adversos: frecuente ganancia ponderal, virilización y rasgos cushingoides, ligados a su efecto glucocorticoideo. Por otra parte, la medroxiprogesterona puede también producir daños secundarios sobre gonadas, con desorganización y descenso del número de células germinales y degeneración de los cromosomas meióticos .

El desarrollo de las drogas antiandrogénicas permitió el uso de dos compuestos: el danazol y el acetato de ciproterona. El empleo del danazol fue rápidamente abandonado por su potente acción virilizante en las niñas(4). El

acetato de ciproterona, ampliamente empleado en Europa y apenas en Norteamérica, ejerce una acción antiandrogénica que compite con la testosterona y dihidro-testosterona a nivel del receptor celular. Además, tiene una acción inhibitoria adrenal que produce fatiga y efectos secundarios. Sus resultados clínicos son similares a los obtenidos con medroxiprogesterona. Su acción sobre la talla final no es muy evidente(5). En el varón, la reversibilidad de la inhibición de la espermatogénesis se presenta hacia los seis meses de suprimir el tratamiento. En las chicas, es frecuente observar amplios retrasos en la aparición de la menarquía tras suprimir el tratamiento, incluso en aquellas que no la tenían antes del tratamiento.

En la actualidad, el tratamiento de elección son los antagonistas superactivos de la GnRH (también denominados **análogos-LHRH**). Estos análogos antagonistas se fijan de forma específica y duradera sobre los receptores hipofisarios de la GnRH, induciendo la desensibilización de los receptores hipofisarios a la propia GnRH. Todos ellos derivan de la fórmula natural de la GnRH, con sustitución de la glicina 6 por un D- aminoácido, con o sin modificaciones de la glicina NH2 terminal (**Tabla II**). Su ruta de administración ha sido subcutánea, intranasal o intramuscular, con dosis y resultados variables (6). Los preparados intramusculares de acción prolongada constituyen la forma más efectiva de tratamiento. Su efecto antigonadotropo es reversible al suprimir el tratamiento. Desde 1986, la fórmula más empleada en pediatría es la Triptorelina (D-Trp 6-LHRH), con la denominación comercial de Decapeptyl 3.75 mg. A los 6 meses de su utilización se observa una regresión de los caracteres sexuales, confirmado por el bloqueo hormonal, con una estabilización de la edad ósea hacia el 2º-3º año de tratamiento, lo cual conlleva a una mejora del pronóstico estatural(7). A continuación revisaremos sus principios de actuación:

Indicaciones:

Su eficacia depende de la adecuada indicación de su prescripción. Así, sólo las pubertades precoces centrales resultantes de una secreción pulsátil precoz de GnRH responden al tratamiento con los análogos-LHRH. Las pubertades precoces periféricas, no gonadotropin-dependientes (tumores gonadales secretantes, hiperplasia suprarrenal, síndrome de autonomía gonádica), no son indicaciones de este tratamiento.

Criterios de tratamiento :

- Aparición de caracteres sexuales secundarios en niñas antes de los 8 años, y en niños antes de los 9 años;
- aceleración de la velocidad de crecimiento;
- índice de maduración ósea (relación edad ósea/edad estatural) superior a 1;
- edad ósea no superior a 12 años en niñas, o a 13 años en niños,
- pico LH elevado tras estímulo con LHRH.

Modalidades de tratamiento:

La dosis a administrar (IM) no debe ser superior a 60 mcgr/kg cada 4 semanas.

Algunos autores han asociado al principio del tratamiento con Decapeptyl un antigonadotropo (en particular acetato de ciproterona, oral, a razón de 25 a 50 mg/día, durante las 2 semanas que enmarcan la primera dosis del análogo-LHRH), a fin de frenar el efecto hiperestimulante inicial del análogo, especialmente para evitar la posible aparición de quistes ováricos. Esta prescripción ha sido abandonada por la mayoría de los autores, dado que no parece indispensable.

Duración del tratamiento:

Esta varía entre 18 meses y 9 años en diferentes estudios, y en relación con la edad de los pacientes. La decisión de interrupción del tratamiento no siempre es fácil, y dependerá de considerar varios criterios:

- del pronóstico satisfactorio de talla obtenido (teniendo en cuenta la talla genética del niño/a);
- de la relación edad ósea/edad estatural (no siendo deseable suspender el tratamiento en tanto la edad ósea supere a la edad estatural),
- de la edad cronológica del paciente, que deberá ser suficiente para el restablecimiento de una pubertad sin consecuencias psicológicas.

Durante el tratamiento con los análogos-LHRH puede observarse un dramático enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, probablemente ligado a una reducción de los niveles de hormona de crecimiento (GH) y de su

proteína transportadora (GHBP) (8). No obstante, el efecto beneficioso del tratamiento con análogos-LHRH sobre la talla final en pacientes con pubertad precoz central ha sido evidente, al compararla con la de pacientes no tratados o tratados con otros productos(9).

Tratamiento de la pubertad precoz periférica

Tal y como se ha comentado en otro apartado, la pubertad precoz periférica (no gonadotropin-dependiente) puede obedecer a distintas causas y presentar diversas manifestaciones clínicas.

El tratamiento para la pubertad precoz periférica no requiere actuar a nivel hipotalámico o hipofisario. Por ello, se emplean agentes que bloquean la secreción o acción hormonal periférica, frenando el desarrollo sexual precoz y el adelanto óseo.

Algunos de los productos empleados ya han sido comentados (medroxiprogesterona, acetato de ciproterona). A continuación citamos otros agentes empleados específicamente para la pubertad precoz periférica.

Ketoconazol

Este fármaco, empleado como eficaz antifúngico, constituye el tratamiento de elección para la testotoxicosis del varón. Es un inhibidor del citocromo P-450, y bloquea la síntesis de testosterona a nivel de la 17-20 liasa, enzima que regula el paso de la 17-OH-progesterona y androstenediona. La dosis empleada es la de 600 mg/día, oral, repartido en 2-3 tomas. A pesar de inhibir la síntesis de glucocorticoides, no se han evidenciado efectos secundarios, si bien puede producir una elevación temporal de las transaminasas y molestias digestivas.

Testolactona

Producto efectivo en el síndrome de McCune-Albright y en la testotoxicosis. Inhibe la aromatasa, enzima que convierte los andrógenos a estrógenos (androstenediona a estrona, y testosterona a estradiol). La dosis empleada es la de 20 mg/kg/día, repartida en cuatro dosis diarias; dosis que a las tres semanas se aumenta a 40 mg/kg/día.

Espironolactona

Es un antagonista de la aldosterona, originalmente utilizado para la hipertensión. Su efecto antiandrógeno se observa tras su administración oral, convirtiéndose rápidamente en canrenona, la cual se fija competitivamente en el receptor citosólico, inhibiendo la unión de la dihidrotestosterona con éste. La dosis empleada es elevada: 2-4 mg/kg/día, repartida en dos dosis. Por su efecto anti-aldosterona puede producir trastornos electrolíticos, así como hepatotoxicidad y ginecomastia.

Otros productos

Algunos fármacos empleados en el cáncer de próstata, como la Flutamida y la Finasterida, tienen un conocido efecto antiandrogénico, si bien parecen de poca utilidad para la pubertad precoz periférica.

Tratamiento del desarrollo puberal precoz en otras situaciones

Pubertad precoz central tumoral

El diagnóstico histológico es necesario y, si es posible, la indicación es la ablación quirúrgica. Si la extirpación no es completa, estos tumores pueden ser sensibles a la radioterapia. No obstante, en el caso del hamartoma, la mayoría de los autores son partidarios del tratamiento médico (10).

Síndrome adreno-genital

No es infrecuente la presentación de una precocidad sexual en el transcurso del tratamiento de una hiperplasia adrenal congénita. El empleo de análogos-LHRH, además del tratamiento específico del síndrome adreno-genital con hidrocortisona, permite frenar la pubertad y mejorar la talla final (11)

Otras cuadros que cursan con precocidad puberal

Las pubertades precoces parciales o disociadas (adrenarquia prematura y telarquia aislada) no requieren tratamiento, aunque la vigilancia clínica es necesaria.

La ginecomastia puberal del varón no requiere tratamiento en sí misma. Los tratamientos médicos con tamoxifeno, danazol, clomifeno, dihidrotestosterona y testolactona, no han sido efectivos. Si las dimensiones son considerables y permanentes, lo cual se acompaña de frecuentes disturbios psicológicos, está indicada la mamectomía transareolar.

RETRASO PUBERAL

El tratamiento del retraso puberal o hipogonadismo debiera pretender agrupar diversos objetivos, los cuales son distintos según la edad del diagnóstico: a.- desarrollo de los caracteres sexuales secundarios; b.- aceleración de la tasa de crecimiento; c.- optimización de la talla adulta; d.- consecución de la libido y de la actividad sexual, y e.- desarrollar la fertilidad.

Idealmente, el tratamiento del retraso puberal debiera cubrir los siguientes aspectos: 1.- ser en lo posible una indicación etiológica, 2.- cumplir el aspecto del consejo psicológico, teniendo en cuenta la frecuente afectación de la autoestima en esta situación puberal juvenil. Los consejos médicos deberán ser claros, permitiendo alertar al paciente sobre su evolución, 3.- ajustar temporalmente el tratamiento cuando se emplean anabolizantes o esteroides sexuales, sin olvidar las revisiones periódicas para controlar posibles efectos secundarios, y 4.- el tratamiento hormonal substitutorio será diferente según la etiología del hipogonadismo. Así, si los esteroides sexuales pueden servir de ayuda general (induciendo cambios puberales en todo hipogonadismo), el tratamiento con GnRH o gonadotrofinas se reserva para los hipogonadismos hipotalámicos o hipofisarios. Además, la elección del tratamiento se relacionará con el propósito terapéutico (**Tabla III**).

Tratamiento del retraso constitucional de la pubertad

Esta entidad constituye, con mucho, la situación más frecuente de retraso puberal visto por los pediatras (particularmente en chicos). Habitualmente, el retraso puberal se acompaña de talla baja.

Durante años se propuso la abstención terapéutica. Basados en los datos clínicos y bioquímicos, los pacientes eran confortados, asegurándoles sobre su normal evolución, y durante el seguimiento se valoraba únicamente su progresión hacia una pubertad normal. Ello era bien aceptado por la mayoría de los pacientes, si bien en otros era evidente una afectación de su autoestima por el retraso madurativo, hecho que ha sido infravalorado por los clínicos. Estos estaban más preocupados por el riesgo de una aceleración ósea tras el empleo esteroide sexuales, que podría perjudicar a la talla final.(12). No obstante, se ha demostrado que los pacientes con retraso constitucional del crecimiento y pubertad no tratados pueden perder parte de su potencial estatural, quedando con un acortamiento troncular(13).

En los chicos, el tratamiento más adecuado es el empleo de andrógenos (**enantato de testosterona**, via IM, 50 mg/mes, o bien 100 mg/mes para los más mayores), durante 6 a 9 meses. Habitualmente el aumento de volumen testicular ocurre durante el tratamiento, indicativo de la progresión puberal espontánea. Este tratamiento no parece mejorar la talla final, incluso comparándolo con pacientes no tratados(14, 15). Ello justifica que este ensayo terapéutico se indique especialmente para aquellos pacientes psicológicamente afectados, que van a presentar una mejora estatural y puberal durante el tratamiento, indicándoles la posibilidad real de talla final. Así mismo, el tratamiento oral con undecanoato de testosterona (40 mg/día, durante 15-21 meses) parece recuperar el ritmo de crecimiento y progresión puberal, sin modificar el pronóstico estatural (16).

Los anabolizantes esteroideos también han sido empleados en estos pacientes. La administración oral de **oxandrolona** se indica a la dosis de 0.05-0.1 mg/kg, no observándose efectos secundarios significativos. Este anabolizante podría usarse en primer lugar, cuando el problema para el paciente es la talla más que el retraso puberal. No obstante, la oxandrolona también pone en marcha el desarrollo puberal.

Otra modalidad terapéutica, especialmente para varones, sería el empleo durante 3-6 meses de un tratamiento combinado de hormona gonadotrófica coriónica **HGC** (500 U./ una vez por semana, IM) y **FSH** (75 U./una vez por semana, IM). Este ensayo, realizado en un pequeño grupo de pacientes, ha permitido comprobar una progresión puberal con elevación de la testosterona endógena, así como un aumento de la secreción GH y una aceleración estatural (17).

En la niñas, el tratamiento más empleado es el **etinil-estradiol** oral (5 mcgr/día), durante 3-6 meses, consiguiéndose un adecuado desarrollo mamario, sin otros efectos.

El empleo de GH para estos pacientes sigue siendo motivo de discusión. Probablemente hay dos tipos de pacientes con retraso constitucional del crecimiento y desarrollo, unos con secreción GH normal y otros con secreción GH reducida (18). Por ello, sería deseable comparar la evolución de dos grupos de pacientes (unos tratados con GH y otros no tratados), con características similares de edad, edad ósea, estadio puberal y tiempo-dosis de tratamiento.

Tratamiento del hipogonadismo permanente

Los hipogonadismos hipergonadotróficos se pueden beneficiar del efecto inductor puberal de los esteroides sexuales (andrógenos, estrógenos). En los hipogonadismos hipogonadotróficos, la pubertad también puede inducirse con los esteroides sexuales, si bien etiológicamente son los candidatos para el tratamiento con GnRH y/o gonadotrofinas. Cada tratamiento tiene su propósito (inducción puberal, estimulación gonadal) (Tabla III)

En chicos, los andrógenos son efectivos para el desarrollo puberal y el crecimiento lineal. El enantato de testosterona, via IM, cada 2-4 semanas es el más empleado. La dosis mensual será de 50, 100 e incluso 200 mg, recomendándolas para el primer, segundo y tercer años de tratamiento. No existen razones para retrasar este tratamiento. Al contrario, es probable que este tratamiento iniciado a una edad ósea próxima a 11-12 años prevenga los disturbios psicológicos que pueden presentar estos pacientes.

En las niñas, los estrógenos promueven el crecimiento lineal y el desarrollo puberal. El más empleado es el etinil-estradiol, si bien no está claro cuál es la dosis más adecuada para no acelerar la edad ósea. Probablemente, dosis más bajas que 0.05 mcgr/kg pueden ser suficientes para inducir la pubertad femenina durante el primer año. Esta dosis puede doblarse durante el segundo año. Posteriormente, ante la posibilidad del riesgo de cáncer endometrial o mamario inducido por estrógenos aislados, y para la inducción de la menarquia el etinil-estradiol (0.2-0.3 mcgr/kg) se administrará durante 3 semanas, asociado a medroxiprogesterona (5-10 mg/día) durante los días 11 al 21 (19).

El empleo de una bomba de administración pulsátil de **GnRH** (via intravenosa o subcutánea) se reserva para aquellos pacientes con capacidad funcional intacta hipofisaria y gonadal, en los que se pretende inducir su fertilidad. Este tratamiento (ver Tabla III) ha permitido inducir la ovulación en mujeres y el crecimiento testicular y la espermatogénesis en varones(20).

Las **gonadotrofinas** no han sido muy empleadas por los pediatras. La HGC se emplea habitualmente sola durante 6 meses a dosis de 500 a 5000 IU/inyección (una a tres veces al mes), permitiendo a largo plazo la espermatogénesis en pacientes hipopituitarios. En ocasiones se emplea en combinación con hMG (75-150 IU) . En la actualidad, la HGC puede también asociarse con FSH.

En los chicos con hipopituitarismo diagnosticado en la infancia, una vez terminado el tratamiento con GH e inducida la pubertad con esteroides sexuales, se deberá cumplimentar el tratamiento con gonadotrofinas para incrementar el volumen gonadal. Ello guarda relación con la preocupación manifestada por estos jóvenes en relación a su volumen testicular.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sizonenko PC: Precocious puberty. En: Pediatric Endocrinology, 2nd ed.(Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 387-403.
- 2.- Lee PA: Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls. Am J Dis Child 1981; 135: 443-445.
- 3.- Garagorri JM, Chaussain JL, Job JC: Les precocités pubertaires des filles. Arch Fr Pediatr 1982; 39: 605.611.
- 4.- Lee PA, Thompson RG, Migeon CJ, Blizzard RM: The effect of danazol in sexual precocity. John Hopkins Med J 1975; 137: 265-269.
- 5.- Kato K, Fujimoto M, Hibi I, Suwa S, Shimizu N, Androcur study group in Japan: The long-term effect of cyproterone acetate on growth in girls with idiopathic precocious puberty. Eur J Pediatr 1993; 152: 297-300.
- 6.- Heinrichs C, Craen M, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P, Fawe L, Bourguignon JP: Variations in pituitary-gonadal suppression during intranasal buserelin and intramuscular depot-triptorelin therapy for central precocious puberty. Acta Paediatr 1994; 83: 627-633

-
- 7.- Boucekckine C, Blumberg-Tick J, Roger M, Thomas F, Chaussain JL: Le traitement des pubertés précoces centrales par la triptoreline à libération prolongée. *Arch Pédiatr* 1994; 1: 1127-1137.
- 8.- Eshet R, Silbergeld A, Kauli R, Lazar L, Laron Z: GH and GHBP activity and not IGF-1 and its receptor activity express growth velocity reduction during treatment of central precocious puberty by a superactive GnRH analogue. *Isr J Med Sci* 1994; 30: 592-595.
- 9.- Kauli R, Galatzer A, Kornreich L, Lazar L, Pertzlan A Laron Z: Final height of girls with central precocious puberty, untreated versus treated with cyproterone acetate or GnRH analogue. *Horm Res* 1997; 47: 54-61
- 10.- Starceski PJ, Lee PA, Albright AL, Migeon CJ: Hypothalamic hamartomas and sexual precocity. *Am J Dis Child* 1990; 144: 225-228.
- 11.- Miller WL: Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 241-246.
- 12.- Dean HJ, Mc Taggart TL, Fish DG, Friesen HG: The educational, vocational and marital status of growth hormone-deficient adults treated with growth hormone during childhood. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1105-1110.
- 13.- Albanese A, Stanhope R: Does constitutional delayed puberty cause segmental disproportion and short stature? *Eur J Pediatr* 1993; 152: 293-296.
- 14.- Ferrández Longás A, Mayayo E, Valle A, Soria J, Labarta JI: Constitutional delay in growth and puberty: A comparison of final height achieved between treated and untreated children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 6: 345-357.
- 15.- Arrigo T, Cisternino M, De Luca F, Saggese G, Messina MF, Pasquino AM, De Sanctis V: Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay on growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9:511-517.
- 16.- Butler GE, Sellar RE, Walker RF, Hendry M, Kelnar CJH: Oral testosterone undecanoate in the management of delayed puberty in boys: Pharmacokinetics and effects on sexual maturation and growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 37-44.
- 17.- Garagorri JM, González I, Alvarez I: Delayed puberty: The role of gonadotrophin axis. En: Two decades of experience in growth (Pombo M, Rosenfeld RG, eds.). New York: Raven Press, 1993:151-162.
- 18.- Keret R, Ashkenazi IE, Wasserman M, Bauman B, Pertzlan A, Ticher A, Laron Z: Two types of growth hormone rhythm in boys with constitutional short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9: 599-607.
- 19.- Garagorri JM: Pubertad retrasada. En: Cuadernos de Endocrinología Pediátrica(Garagorri JM, ed.). Madrid: Sero, 1995.
- 20.- Bourguignon JP: Delayed puberty and hypogonadism. En: Pediatric Endocrinology, 2nd ed.(Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC, eds.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 404-419.

TABLA I

Fármacos empleados en la terapia de la pubertad precoz	
Análogos LHRH 60 mcgr/kg/4 semanas(IM)	Bloquea la GnRH endógena, desensibilizando las gonadotropas
Acetato de Medroxiprogesterona 100mg /mz./día, oral	Inhibe esteroidogénesis gonadal
Acetato de Ciproterona 70-150 mg/mz./día	Inhibe secreción de FSH y LH Antiandrógeno
Ketoconazol 600 mg/ día, vía oral	Inhibe citocromo P-450c17 (actividad 17, 20 liasa)
Testolactona 20 mg/kg/día, vía oral	Inhibe aromatasas, bloqueando la síntesis de estrógenos
Espironolactona 2-4 mg/kg/día, vía oral	Bloquea la síntesis de esteroides sexuales. Antiandrógeno

TABLA II

Fórmulas de la GnH natural y algunos análogos de síntesis

Secuencia de aminoácidos										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Nombre
Piro-GLU	His	Trp	Ser	Tir	Gli	Leu	Arg	Pro	GE-NH ₂	GnRH Natural
-	-	-	-	-	D-Trp	-	-	-	GII-NH ₂	Triptorelina
-	-	-	-	-	D-Leu	-	-	-	N-Et-NH ₂	Leuprolide

TABLA III

Terapia hormonal para el retraso puberal e hipogonadismo

Hormona	Fórmula más empleada	Vía	Dosis	Frecuencia
Andrógenos	Esteres de Testosterona (retardados)	IM	50-200 mg	2-4 semanas
Estrógenos	Etilnil-estradiol	oral	5 mcgr (0.05-0.3mcgr/kg)	diaria
Esteroides anabólicos	Oxandrolona	oral	0.05-0.1 mg/kg	diaria
GnRH	Decapéptido sintético	IV / SC (bomba)	700 ng/kg	60-120 minutos
HGC	Gonadotropina urinaria	IM	1500-2000 IU	semanal

IM: intramuscular; IV: intravenosa; SC: subcutánea

MESA REDONDA

HIPERTENSION EN LA INFANCIA

Introducción

Serafín Málaga Guerrero. Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

INTRODUCCION

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular (FRCV) que ocupa el primer lugar en la etiología de los accidentes cerebrovasculares tanto hemorrágicos como aterotrombóticos (1). Por otra parte, al menos el 25% de los éxitos de causa cerebrovascular en el adulto se atribuyen a la HTA (1).

Aunque un cálculo aproximado estima que uno de cada cuatro adultos sufre HTA, la prevalencia en niños y adolescentes es mucho más baja. A pesar de ello en los últimos años se está asistiendo a un incremento de esta patología en la edad pediátrica, lo que hace muy sugerente la hipótesis de que la HTA esencial comienza a desarrollarse durante las dos primeras décadas de la vida (2).

DEFINICION DE HIPERTENSION ARTERIAL

La presión arterial (PA) es una variable de distribución continua, por lo que el límite a partir del cual se considera a un individuo como hipertenso se establece por convenio basado en los niveles de riesgo cardiovascular. La utilización del percentil 90-95 es arbitraria y sus valores dependen de la población que se tiene como referencia. Contrariamente a lo que ocurre en el adulto, no existe un criterio establecido y universalmente consensuado para definir la HTA en la infancia. La clasificación más aceptada es la propuesta en 1987 por la **2ª Task Force** sobre PA en la infancia y adolescencia (3) y que ha sido recientemente puesta al día (4). De acuerdo con estos criterios se considera:

PA normal: valores de PA sistólica y diastólica inferiores al P90 para la edad y sexo.

PA normal alta: cifras de PA sistólica y diastólica entre los P90 y P95 para la edad y sexo.

HTA: valores de PA sistólica y diastólica por encima del P95 para la edad y sexo.

Para clasificar a un niño o adolescente en una de las dos últimas categorías es preciso confirmar los valores obtenidos en tres visitas sucesivas.

Una vez confirmada la existencia de HTA el paso siguiente consistirá en determinar si el paciente sufre sobrepeso y si presenta antecedentes familiares de HTA.

El tamaño corporal es el determinante más importante de la PA en los niños y adolescentes (4), ya que, dentro de un mismo grupo de edad y sexo, los niños más altos, más corpulentos y/o con sobrepeso suelen tener niveles de PA más elevadas que sus homólogos más bajos y/o más delgados. Por todo ello, a la hora de evaluar la posible significación clínica de lecturas elevadas de PA durante la infancia, es necesario tener en cuenta la talla y el peso además de la edad.

Hasta muy recientemente no se disponía en España de valores de referencia propios. Los valores más representativos aceptados por el *Consenso para el control de la hipertensión arterial en España* en 1990 fueron los obtenidos de la agregación de varios estudios independientes realizados en poblaciones pediátricas en nuestro país en la década de los 80 (5). En el momento actual se encuentran disponibles percentiles de PA logrados gracias a un estudio epidemiológico multicéntrico realizado sobre una muestra de más de 12.000 niños de ambos sexos entre 6 y 12 años (6). El *Estudio RICARDIN*, realizado con idéntica metodología y en condiciones adecuadas de estandarización en los 10 centros españoles participantes, ofrece resultados suficientemente precisos y representativos para el conjunto de la población infantil y adolescente española.

FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA PRESION ARTERIAL

Aunque al día de hoy no es posible identificar a los niños que van a desarrollar HTA esencial en la vida adulta, se sabe que algunos factores que se han asociado desde siempre con la HTA del adulto, comienzan también a ser relacionados con la presencia de valores altos de PA en los niños y adolescentes. Así, se ha podido establecer que la relación directa entre el peso y la PA, presente ya desde los 5 años de edad, se hace más acusada a partir de la 2ª década

de la vida (7). Por otra parte, aunque la PA es ligeramente más alta en niños que en niñas durante la primera infancia, sólo al final de la pubertad esta diferencia resulta significativa, lo que confirma el hecho de que la adolescencia es la época que mejor predice la evolución de la TA en la edad adulta (7).

La influencia familiar en el comportamiento de la PA puede identificarse precózmemente. Cada vez hay más datos que apoyan la hipótesis de que la HTA esencial puede detectarse durante la infancia, al haberse descrito patrones familiares de PA establecidos desde la edad pediátrica. Es bien sabido que los niños con PA en los percentiles altos provienen con mayor frecuencia de familias con historia de HTA y que los hermanos de niños hipertensos o con PA normales altas presentan PA significativamente más elevadas que los hermanos de niños con PA normales. En general existe una mayor correlación entre madres e hijos que entre padres e hijos, lo que sugiere una influencia prenatal directa. Los hijos de madres con HTA durante el embarazo y que se mantuvieron hipertensas tras el parto, desarrollan valores de PA más altos durante la adolescencia precoz y tardía que aquellos hijos de madres normotensas durante el embarazo y después del parto.

Aunque la mayoría de estas HTA esenciales, detectadas habitualmente en la adolescencia, suelen tener un mínimo riesgo inmediato, sí que pueden producir cambios hemodinámicos y de sobrecarga ventricular antes de la 3ª década de la vida. En general la constatación de una PA normal alta en la infancia se correlaciona con HTA en la edad adulta precoz, por lo que se considera muy importante conocer cómo se lleva a cabo la canalización de la PA durante la infancia.

NORMAS PARA UNA CORRECTA DETERMINACION DE LA PRESION ARTERIAL

La determinación de la PA en la edad pediátrica no es una labor fácil. Se requiere prestar una cuidadosa atención sobre ciertos aspectos como el equipo y brazaletes, posición del brazo donde vaya a tomarse la PA y la fuerza de hinchado del manguito entre otros (8).

a) Tipo de aparato : el más aconsejable es el esfigmomanómetro de mercurio, aunque recientemente se ha recomendado también el esfigmomanómetro aneroide por su mayor facilidad a la hora del control de la PA en el propio domicilio (9). Los aparatos electrónicos y digitales están indicados en pacientes muy jóvenes en los que resulta muy difícil la auscultación y también en los que precisan ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos. Todos los aparatos deben ser revisados y calibrados periódicamente. El sistema de comprobación se efectuará conectando una pieza en Y con uno de mercurio.

b) Referente al tipo de brazalete : En los niños es necesario utilizar los manguitos más apropiados en cada caso. Así, para circunferencias de brazos de 5-7,5 cm se aconseja una cámara de 3 cm de ancho; para las de 7,5-13 cm de unos 5 cm y para las comprendidas entre 13-20 cm de unos 8 cm. La fuerza de inflado deberá ser capaz de provocar una PA superior al menos en 20 mmHg al valor en que desaparece el pulso radial. La velocidad de desinflado debe ser lenta a razón de 2-3 mmHg por segundo (8). Es importante disponer de manguitos de gran tamaño para los adolescentes obesos (2,8). La mayoría de los manguitos disponen de líneas marcadas que indican el tamaño apropiado y facilitan mucho la elección del manguito más adecuado.

c) Condiciones para realizar la medición de PA : El niño deberá estar en posición sentada y la medición, sobre el brazo derecho, realizada tras 3-5 minutos de reposo en un ambiente relajado y teniendo la precaución de que la fosa cubital se encuentre a nivel del corazón. Para la medición se utilizará el método auscultatorio estimando la fase I de Korotkoff como PA sistólica y la fase V de Korotkoff como PA diastólica. El valor anotado será el valor medio obtenido de dos lecturas realizadas. Para considerar a un niño como hipertenso se precisan al menos 3 determinaciones realizadas en otras tantas ocasiones con intervalos variables entre 2 semanas y 3 meses (4,8).

d) La medida de la PA puede hacerse con el método convencional o mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA), que permite recoger el comportamiento de la PA durante periodos de tiempo determinados, habitualmente 24 horas. De igual forma que ha ocurrido con el adulto, la aplicación clínica de esta técnica en el niño está demostrando su utilidad, una vez que ya disponemos de valores de normalidad en niños y adolescentes (10-12).

CUANDO MEDIR LA PRESION ARTERIAL

De acuerdo con la recomendación de la 2ª Task Force la PA debe medirse anualmente a partir de los 3 años de vida, formando parte de los exámenes habituales de salud y con motivo de las revisiones escolares y los reconocimien-

tos deportivos (3,4). Aunque no existen datos que indiquen que esta conducta ha supuesto una mejora en el estado de salud de este colectivo (13), este mismo criterio ha sido aceptado también por la **Asociación Española de Pediatría (AEP)** que aconseja la medida de la PA anualmente a todos los niños a partir de los 3 años y hasta concluir la adolescencia. Para facilitar esta labor la AEP ha incluido las tablas de referencia de PA para niños y adolescentes entre 2 y 18 años (5,6) en la Cartilla de Salud editada por la Asociación (14).

Aunque las determinaciones de PA en forma de screening de grandes colectivos no se recomiendan en el caso de los niños y adolescentes (8), es preceptivo realizar siempre una toma de PA en los niños sometidos a hospitalización por cualquier motivo, aunque los valores hallados tengan que confirmarse posteriormente. Los niños que presenten otros FRCV como obesidad, dislipemia o historia familiar de HTA pueden requerir mediciones de PA más frecuentes (8,13).

PLANTEAMIENTO DIAGNOSTICO

Tradicionalmente se describe que las causas más frecuentes de HTA en la edad infantil son las de origen secundario. Por ello la actitud clásica del pediatra en cuanto a la PA de los niños y adolescentes ha sido identificar precózmamente y tratar adecuadamente las enfermedades parenquimatosas renales y la estenosis de arteria renal como causas más importantes de HTA secundaria. La incorporación del registro de la PA en la sistemática de trabajo del pediatra, el correcto seguimiento de las normas para su determinación y la disponibilidad de tablas de referencia ha facilitado la detección precoz de pacientes asintomáticos con HTA secundaria y confirmar que PA normales elevadas son más frecuentes de lo esperado, especialmente en adolescentes (4).

Por todo ello, a la luz de los estudios epidemiológicos y clínicos realizados, se puede afirmar que una importante causa de HTA en el niño, al igual que ocurre con el adulto, es de origen multifactorial o esencial y que su prevalencia no es tan baja como podría pensarse, oscilando según los estudios y criterios utilizados entre el 1% y el 3% (1,2,4,14). Por estas razones actualmente se recomienda determinar la PA al menos una vez antes de los 14 años, especialmente si existen antecedentes familiares de HTA (1). Amplios estudios de población han demostrado que hasta un 80% de la HTA esencial del adulto ha sido detectada ya durante la adolescencia (7,15,16).

A título orientativo se debe pensar en HTA secundaria en presencia de niños de corta edad, sin historia familiar de HTA, sintomáticos y con valores de PA muy elevados (8, 17). Por el contrario la mayoría de los niños mayores de 5 años y adolescentes, asintomáticos, con historia familiar de HTA y sobrepeso, suelen ser portadores de HTA primaria esencial (8).

ACTITUD ANTE UN NIÑO O ADOLESCENTE HIPERTENSO

Como norma general de entrada es aconsejable prescribir medidas no farmacológicas que suelen tener mínimos riesgos. En esta línea de actuación han demostrado su utilidad la introducción de modificaciones dietéticas, con vistas a intentar reducir peso, la programación rutinaria de ejercicios físicos y la recomendación de abandonar el hábito de fumar en los adolescentes. Estas medidas deben ser aplicadas no sólo a los pacientes con HTA sino también a aquellos con PA normal alta, es decir con PA superior al P90, con la idea general de que la lucha contra la obesidad consigue habitualmente corregir el nivel del lípidos y atenuar el riesgo de enfermedad cardiovascular (4).

Por otra parte la PA debe ser una variable a controlar una vez se haya iniciado la anticoncepción en las adolescentes (14).

Enfermos muy seleccionados pueden requerir tratamiento farmacológico con vistas a tratar de disminuir los valores de PA por debajo del P95. La dificultad estriba habitualmente en dilucidar qué niños o adolescentes se encuentran en esta situación. Cada caso debe valorarse individualmente, ponderando los beneficios y los riesgos de la terapéutica (15).

BIBLIOGRAFIA

1. Sociedad-Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial: Control de la hipertensión en España 1996. Ministerio de Sanidad y Consumo. Idepsa, Madrid 1996
2. Sinaiko AR, Gómez-Marín O, Prineas RJ: Prevalence of "significant" hypertension in junior high school-aged children: The Children and Adolescents Blood Pressure Program. *J Pediatr* 1989; 114:664-9
3. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. *Pediatrics* 1987; 79:1-25
4. National High Blood Pressure Education Program. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98:649-58
5. Gabriel R, Labarthe DR, Forthofer R, Fernández Cruz A, for the Spanish Group for the study of cardiovascular risk factors in childhood and youth. National standards for blood pressure for children and adolescents in Spain. International comparisons. *Inter J Epidemiol* 1992; 2:1-10
6. Grupo Colaborativo Español para el estudio de los factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia. Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: Principales valores de referencia. *An Esp Pediatr* 1995; 43:11-7
7. Mahan JD, Turman MA, Mentser MI: Evaluation of hematuria, proteinuria, and hypertension in adolescents. *Pediatr Clin Nort Am* 1997, 44:1573-89
8. Daniel SR: The diagnosis of hypertension in children. An update. *Pediatrics in Review* 1997; 18:131-5
9. Wells TG, Neville WA, Arnold JR, Belsha CW: Evaluation of home blood pressure monitors in children and adolescents. *Am J Med Sci* 1998; 315:110-7
10. Portman RJ, Yetman RJ: Clinical uses of ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:367-76
11. Soergel M, Kirschstein M, Busch C et al.: Oscillometric twenty-four hours ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicentric trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130:178-84
12. Lurbe E, Tacons J, Alvarez V: Monitorización ambulatoria de presión arterial: ¿Puede ser útil en Pediatría? *An Esp Pediatr* 1996; 45:121-4
13. Sinaiko AR: Hypertension in children. *N Engl J Med* 1996; 335:1968-73
14. Asociación Española de Pediatría: Cartilla de salud, infancia y adolescencia. 2 edición. Madrid 1998
15. Daniel RS, Logigie JM: Essential hypertension. *Adolescent Medicine* 1991; 2:551-6
16. Ogborn MR, Crocker GFS: Investigation of pediatric hypertension: Use of a tailored protocol. *Am J Dis Child* 1987; 141:1205-9
17. Arar MY, Hogg RJ, Arant BSJ et al.: Etiology of substained hypertension in children in the Southwestern United States. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:186-9

HIPERTENSION EN LA INFANCIA

Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular: Canalización

Díaz Martín JJ., Rey Galán, C., Málaga Guerrero, S. Departamento de Pediatría.

Hospital Central de Asturias. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

RESUMEN

La aterosclerosis es un proceso degenerativo de las arterias musculares que constituye el sustrato sobre el que se desarrollan las enfermedades cardiovasculares, primera causa de muerte en el mundo industrializado. Dicho proceso, aunque no se manifiesta clínicamente hasta edades avanzadas, tiene su inicio en la infancia. Existen una serie de variables denominadas factores de riesgo cardiovascular cuya asociación con el desarrollo de dichas enfermedades ha sido demostrada en diferentes estudios epidemiológicos. La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo, y al igual que otros, es detectable desde la infancia. Se denomina canalización al fenómeno por el cual una variable individual, tiende a mantenerse en un determinado rango a lo largo del tiempo respecto a otros individuos de la misma edad y sexo. La tensión arterial, al igual que otros factores de riesgo, tiende a canalizarse a lo largo de la infancia, de manera que los niños con tensiones arteriales en valores altos de la distribución, tenderán a mantener dichos niveles y tendrán mayor posibilidad de tener valores elevados de tensión arterial de adultos. La prevención es la principal arma terapéutica de la que disponemos en la actualidad para luchar contra la mortalidad cardiovascular. La infancia es el momento ideal para iniciar dicha prevención y el pediatra ha de ser el responsable de llevarla a cabo.

Palabras clave: Aterosclerosis, hipertensión arterial, factores de riesgo cardiovascular, canalización, infancia.

Importancia de la Aterosclerosis

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), entre las que se incluyen la cardiopatía isquémica (CI), las enfermedades cerebrovasculares (ACV) y las vasculopatías periféricas, constituyen la principal causa de muerte en el mundo desarrollado ⁽¹⁾. Aproximadamente, 4 de cada 10 muertes en nuestro país tiene como causa uno de dichos procesos ⁽²⁾.

La aterosclerosis, sustrato anatomopatológico sobre el que se desarrollan las ECV, es un proceso degenerativo que afecta fundamentalmente a las arterias musculares de mediano y gran calibre, como las arterias coronarias y la aorta respectivamente ⁽³⁾.

La lesión ateromatosa es evolutiva en el tiempo, reconociéndose en la misma diferentes estadios anatomopatológicos ⁽³⁾:

a) Una lesión inicial, la **estría grasa**, de color amarillento, formada por macrófagos y células musculares lisas repletas de lípidos; estas células al seguir almacenando lípidos, aumentan de tamaño y forman las llamadas *células espumosas*.

b) Un estadio más avanzado lo constituye la **placa fibrosa**, lesión de color blanquecino, que protruye hacia la luz, formada por células musculares lisas, macrófagos y linfocitos T junto con colágeno, fibras elásticas, lípidos y proteoglicanos, cubiertas por una capa fibrosa.

c) El estadio final es la llamada **lesión complicada**, cuando sobre la anterior se desarrollan fenómenos de trombosis, hemorragia o calcificación.

Factores de riesgo cardiovascular. Hipertensión arterial.

La importancia del problema de las ECV llevó en 1949 a iniciar un ambicioso estudio en Framingham, Massachusetts, en un intento de estudiar la epidemiología de la enfermedad coronaria ⁽⁴⁾. Los resultados de éste y de otros estudios similares, destacaron la asociación entre una serie de variables y el desarrollo de estas enfermedades, llamándose entonces a aquellas Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV). Podemos definir FRCV como aquellos signos biológicos o hábitos adquiridos encontrados más frecuentemente en los pacientes afectados de algún tipo de ECV, respecto a la población general de donde proceden. Como FRCV más importantes cabe destacar, entre otros: hipercolesterolemia, hipertensión arterial (HTA), hábito de fumar, obesidad, sedentarismo, diabetes e historia familiar positiva de ECV ⁽⁵⁾.

La HTA es un importante FRCV, habiendo sido demostrada su asociación significativa con enfermedad cardiovascular. La HTA es el FRCV que contribuye de forma más significativa y consistente al desarrollo de todas las posibles manifestaciones de ECV y es el más importante factor de riesgo para accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios ⁽⁴⁾. En el Estudio Seven Countries ⁽⁶⁾, se encontró que las tasas de prevalencia de enfermedad coronaria de las diferentes cohortes, estaban directamente relacionadas con los niveles de tensión arterial de las mismas. Por otra parte, en el Estudio del Multiple Risk Factors Intervention Trial (MRFIT), si la cohorte total hubiera tenido unos niveles de FRCV «normales», es decir: CT <181 mg/dl, tensión arterial sistólica <120 mmHg, tensión arterial diastólica <76 mmHg, ausencia de hábito de fumar y de diabetes, en lugar de las 2.258 muertes por ECV encontradas, se hubieran producido sólo 285, lo que viene a suponer un 87% de exceso de riesgo atribuible a los factores anteriores ⁽⁷⁾.

Infancia y aterosclerosis; factores de riesgo cardiovascular en la infancia.

Las ECV no se suelen manifestar clínicamente hasta etapas avanzadas de la vida, sin embargo el proceso patológico subyacente se inicia ya en épocas tempranas. En 1953, al estudiar las autopsias de soldados muertos en combate o accidente en la guerra de Corea, cuyas edades oscilaban entre 18 y 48 años (edad media: 22,1 años), se encontró evidencia de aterosclerosis coronaria en el 77,3 % de los casos ⁽⁸⁾. Hallazgos similares fueron encontrados en 1971 al examinar las autopsias de soldados muertos en combate en Vietnam ⁽⁹⁾.

Las lesiones más precoces del proceso aterosclerótico, las estrías grasas, se encuentran presentes en aorta a partir de los tres años de edad. A los 20 años de edad se encuentran estrías grasas en las coronarias en el 90 % de los casos, encontrándose ya lesiones más avanzadas (placa fibrosa) a partir de la tercera década de la vida ⁽¹⁰⁾. En la figura 1 se presenta de forma esquemática la historia natural de la enfermedad aterosclerótica.

La evidencia de que el proceso aterosclerótico tenía su comienzo en la infancia, condujo a la realización de estudios epidemiológicos en niños dirigidos a detectar la presencia de los distintos FRCV en etapas tempranas de la vida. Por su importancia destacan los estudios longitudinales llevados a cabo por Berenson en la ciudad de Bogalusa, Louisiana ⁽¹¹⁾ y por Lauer en Muscatine, Iowa ⁽¹²⁾, ambos en los Estados Unidos de América.

Canalización de los factores de riesgo cardiovascular.

Se denomina «canalización» al fenómeno por el cual, una determinada variable biológica de un individuo, tiende a mantener un rango estable a lo largo del tiempo, relativo a sus compañeros de edad y sexo. Es éste un fenómeno de importancia capital en la práctica pediátrica diaria. Variables tan importantes como el peso y la talla de un niño están sujetas a canalización a lo largo de la infancia. Un niño cuya talla a los 4 años se encuentre en el percentil 75 de la distribución para su edad y sexo tenderá a mantener dicho percentil a lo largo de su crecimiento, sucediendo lo mismo con su peso. Si esa canalización fuera perfecta, ese niño estaría, al finalizar su crecimiento, en el percentil 75 de la distribución de valores para su edad y sexo, de manera que ya a los 4 años podríamos saber con una elevada probabilidad que niños serán de talla alta al llegar a la edad adulta.

Estudios de FRCV en la edad pediátrica han demostrado que existe una correlación significativa entre los niveles de colesterol, lipoproteínas y tensión arterial encontrados en edades tempranas de la vida con los obtenidos en edades posteriores. Los niveles de tensión arterial presentan una cierta tendencia a canalizarse, si bien la correlación tiende a ser más pobre que la obtenida para el colesterol ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Los resultados del estudio Muscatine demuestran que aquellos niños cuya tensión arterial sistólica (TAS) fuera superior al percentil 90 para su edad y sexo, tenían de 2 a 4 veces más riesgo de tener la tensión alta de adultos que aquellos niños cuya TAS no superara el percentil 50 ⁽¹⁵⁾.

El estudio **RICARDIN** (**R**iesgo **C**ARDiovascular en la **I**nfancia), se planteó como un ambicioso proyecto colaborativo en el que se distinguían dos fases claramente diferenciadas: una primera, *transversal*, levada a cabo en el año 1992, dirigida a conocer los niveles de los FRCV en la población infantil y juvenil española, cuyos resultados ya han sido publicados ^(16,17) y que ha contribuido a la elaboración de unas tablas de referencia de tensión arterial que se han incluido en el modelo de cartilla unificada de salud infantil presentada en Oviedo con motivo del XXVII Congreso de la AEP. Dichas tablas son las primeras representativas de la población infantil española y permiten una clasificación más adecuada de los valores tensionales de nuestros niños, los cuales hasta entonces sólo podían ser comparados con los valores de referencia americanos.

Por otro lado, el estudio constaba de una segunda fase consistente en un estudio *longitudinal* durante tres años consecutivos con el objeto de conocer la evolución a lo largo del tiempo de los diferentes FRCV y de demostrar la existencia o no de canalización de los mismos. Los participantes que en 1992 tenían 6, 9 y 12 años fueron invitados a participar en el seguimiento; dicho estudio fue llevado a cabo en los años 1995, 1996 y 1997, de manera que los alumnos iniciaron el estudio longitudinal con 9, 12 y 15 años respectivamente (figura 2).

Aun no disponemos de los resultados del estudio longitudinal a nivel nacional, no obstante sí podemos aportar los datos de las cohortes que participaron en el estudio en Asturias. En la tabla I se presentan los coeficientes de correlación lineal de Pearson de las tensiones arteriales sistólica y diastólica V para las cohortes incluidas en el seguimiento en Asturias. Un 37,93% de los participantes cuya TAS se encontró por encima del P75 en la determinación inicial, mantuvieron dicho nivel en la determinación realizada dos años más tarde. Se consideró que una determinada variable canalizaba cuando existía una asociación significativa entre dos valores de una misma variable, para un mismo individuo, obtenidos al principio y al final del período de seguimiento del estudio, expresada por un coeficiente de correlación lineal de Pearson significativo estadísticamente, o cuando el porcentaje de participantes que permanecía con valores de una determinada variable por encima del percentil 75 en los dos puntos de corte del estudio longitudinal era superior al 25%.

Los diferentes trabajos publicados sobre canalización de los FRCV, presentan unos coeficientes de correlación y unos porcentajes de permanencia cuyos valores oscilan ampliamente en función de la propia variable analizada, de manera que los valores de CT suelen ser más altos que los encontrados para tensión arterial y que dentro de estas, son más altos para la TAS que para las tensiones diastólicas ^(13,14,18). Por otro lado también varían en función del período de seguimiento; así cuanto más corto sea el intervalo entre las dos determinaciones, mayores son los niveles de canalización obtenidos.

Los valores obtenidos en nuestro estudio son muy similares a los obtenidos en una de las publicaciones del Estudio Bogalusa ⁽¹¹⁾. En este trabajo se estudiaron 1326 niños y niñas de 5, 8, 11 y 14 años a los que se determinó la tensión arterial en dos ocasiones con un intervalo de un año. Los coeficientes de correlación que se encontraron oscilaron según los diferentes grupos de edad entre 0,53 a 0,62 para TAS y 0,33 a 0,55 para tensión arterial diastólica. La permanencia en el rango era referida al decil superior, es decir a aquellos participantes cuyas cifras superasen el P90, y era del 41 % para TAS.

Existe un gran variabilidad en las determinaciones de tensión arterial, que pueden ser responsables de una subestimación de los niveles de canalización de dichas variables. Se ha demostrado que la realización de múltiples tomas de TA en visitas sucesivas o la realización de varias determinaciones semanales calculando posteriormente la media de todas ellas, conducía a la obtención de coeficientes de correlación más altos que si lo que se analizaba eran los valores correspondientes a una determinación aislada ^(11,19).

Son numerosos los estudios que demuestran canalización de los valores de TA desde etapas precoces de la vida del individuo con edades posteriores. Se ha encontrado asociación significativa entre los niveles de TAS a los 6 meses y los encontrados a los 7 años de edad ⁽²⁰⁾. En este mismo estudio, la tensión diastólica sólo demuestra asociación significativa a partir de los 12 meses. También existen, por otra parte, trabajos de investigación que ponen de manifiesto una asociación significativa entre los niveles de tensión arterial desde la infancia y adolescencia con la época del adulto joven ^(15,21).

Implicación del pediatra en la prevención cardiovascular.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen, sin duda, uno de los problemas de salud más importantes con los que se enfrenta el mundo desarrollado. La aterosclerosis se inicia en la infancia y avanza de forma asintomática hasta llegar a la edad adulta ^(8,9) y la muerte es, en muchos casos, la primera manifestación clínica del proceso⁽¹⁾. Por otro lado, y como hemos intentado desarrollar en esta exposición, existen una serie de variables que se asocian con un mayor riesgo de aterosclerosis, denominadas FRCV, que son detectables en la infancia ⁽²²⁾ y que tienen tendencia a mantener un determinado nivel a lo largo del tiempo respecto de otros individuos de la misma edad y sexo ^(12,15).

Esta serie de circunstancias nos invitan a reflexionar sobre el hecho de que la prevención es la medida más eficaz de la que disponemos en este momento para luchar contra estas enfermedades. El hecho de que la aterosclerosis se inicie en la infancia y que los factores conocidos como de riesgo estén ya presentes desde temprana edad y tengan

tendencia a mantenerse en un determinado nivel a lo largo del tiempo, hace que la época de la vida ideal para aplicar las medidas de prevención, sea precisamente durante la niñez. La prevención puede ser especialmente eficaz si tenemos en cuenta que es en esta época cuando se adquieren los patrones de comportamiento que se van a desarrollar en el futuro, con lo que se puede favorecer el desarrollo de hábitos de conducta saludables que dificulten la evolución de los FRCV en sí mismos, y ,por ende, de la enfermedad aterosclerótica.

Como medidas de prevención generales, la OMS recomienda la adopción de medidas encaminadas a mejorar los patrones alimentarios, eliminar el hábito de fumar y mejorar los hábitos de ejercicio físico ⁽¹⁾. Refiriéndonos específicamente a la hipertensión, el informe actualizado de la Task Force americana ⁽²³⁾, hace especial hincapié en limitar la ingesta de sal en la dieta, controlar el sobrepeso y favorecer estilos de vida activos, en los que el ejercicio físico tenga importancia.

El pediatra de Atención Primaria debe de ser el agente encargado de desarrollar esta labor preventiva; ha de ser un auténtico “cardiólogo preventivo”. Es necesario que los pediatras tomemos conciencia de la importancia de nuestra posición como agentes promotores de la salud cardiovascular de los niños y, secundariamente, de sus familias, desde el punto de vista de la educación (**prevención primordial**, antes de que el individuo desarrolle algún factor a nivel de riesgo) y de la detección precoz (**prevención primaria**, cuando el individuo presenta un factor en niveles de riesgo, pero aún no ha desarrollado la enfermedad). La toma rutinaria de tensión arterial dentro de los exámenes de salud realizados a partir de los tres años de edad, como recomiendan la mayoría de los autores ^(24,25), ha de ser, sin duda, una de las actuaciones preventivas a desarrollar, pero si lo que queremos verdaderamente es disminuir en el futuro el número de fallecimientos por ECV, en ningún caso debe de ser la única.

Bibliografía

1. Informe de un comité de expertos de la OMS: «Prevención en la niñez y en la juventud de las enfermedades cardiovasculares del adulto: es el momento de actuar». Serie de informes técnicos nº792, Ginebra 1990.
2. Banegas Banegas JR, Villar Alvarez F, Martín Moreno JM, et al: «Relevancia de la mortalidad por enfermedades del aparato circulatorio en España». Rev Clin Esp 1992; 190: 321-327.
3. Ross R.: «Patogenia de la aterosclerosis». En Braunwald E.: «Tratado de Cardiología» (ed esp). Ed Interamericana, Mexico, 1993: 1238-1257.
4. Stokes J., Kannel WB., Wolf PA., et al: «The relative importance of selected risk factors for various manifestations of cardiovascular disease among men and women from 35 to 64 years old: 30 years of follow-up in the Framingham Study». Circulation 1987; 75 (suppl V): V 65-73.
5. Farmer JA., Gotto AM.: «Factores de riesgo de cardiopatía isquémica». En Braunwald E.: «Tratado de Cardiología» (ed esp). Ed Interamericana, Mexico, 1993: 1258-1298.
6. Keys A.: «Coronary heart disease in seven countries». Circulation 1970; 41 (suppl I): I1-211.
7. Stamler J., Wentworth D., Neaton JD.: «Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)». JAMA 1986; 256: 2823-2828.
8. Enos WF., Holmes RH., Beyer J.: «Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report». JAMA 1953; 152: 1090-1093.
9. McNamara JJ., Molot MA., Stremple JF., et al: «Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam». JAMA 1971; 216: 1185-1187.
10. Strong JP., McGill HC.: «The natural history of coronary atherosclerosis». Am J Pathol 1962; 40: 37-49.
11. Frerichs RR., Webber LS., Voors AW., et al: «Cardiovascular disease risk factor variables in children at two successive years- the Bogalusa Heart Study». J Chron Dis 1979; 32: 251-262.
12. Clarke WR., Schrott HG., Leaverton PE., et al: «Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children: The Muscatine Study». Circulation 1978; 58: 626-634.

13. Shear CL., Burke GL., Freedman DS., Berenson GS.: "Value of childhood blood pressure measurements and family history in predicting future blood pressure status: results from 8 years of follow-up in the Bogalusa Heart Study". *Pediatrics* 1986; 77: 862-869.
14. Gillman MW., Cook NR., Rosner B., et al: "Identifying children at high risk for the development of essential hypertension". *J Pediatr* 1993; 122: 837-846.
15. Lauer RM., Clarke WR.: "Childhood risk factors for high adult blood pressure: The Muscatine Study". *Pediatrics* 1984; 84: 633-641.
16. Díaz Martín JJ.: "Factores de riesgo cardiovascular en una muestra de escolares asturianos. Estudio transversal. Estudio longitudinal. Canalización". Tesis doctoral. Universidad de Oviedo. Noviembre 1997.
17. Grupo Cooperativo Español para el Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la infancia y la Adolescencia. «Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y la adolescencia en España. Estudio RICARDIN II: Valores de referencia». *An Esp Pediatr* 1995;43:11-17.
18. de Swiet M., Fayers P., Shinebourne EA.: "Value of repeated blood pressure measurements in children- the Brompton study". *BMJ* 1980; 1567-1569.
19. Gillman MW., Rosner B., Evans DA., et al: "Use of multiple visits to increase blood pressure tracking correlations in childhood". *Pediatrics* 1991; 87: 708-711.
20. Burke GL., Voors AW., Shear CL., et al: "Blood pressure". *Pediatrics* 1987; 80 (suppl): 784-788.
21. Beckett LA., Rosner B., Roche AF., Guo S.: "Serial changes in blood pressure from adolescence into adulthood". *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1166-1177.
22. Oalman MC, Strong JP, Tracy RE, Malcom GT: "Atherosclerosis in youth: are hypertension and other coronary heart disease risk factors already at work ?." *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 99-107.
23. Update on the Task Force (1987) on High Blood Pressure in children and adolescents: a working group from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98: 649-658.
24. Strong WB, Deckelbaum RJ, Gidding SS, et al: «Integrated cardiovascular health promotion in childhood. A statement for health professionals from the subcommittee on atherosclerosis and hypertension in childhood of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association». *Circulation* 1992; 85: 1638-1649.
25. Sinaiko AR.: "Hypertension in children". *New Eng J Med* 1996; 335: 1968-1973.

Tabla I: Coeficientes de correlación lineal de Pearson entre los valores inicial (1995) y final (1997) de las tensiones arterial sistólica y diastólica V. Estudio RICARDIN -Asturias. (datos no publicados).

<i>Edad inicio (años)</i>	<i>TAS</i>	<i>TADV</i>
9	0,44***	0,4***
12	0,38**	0,39**
15	0,78*	NS

* p = 0,0001; ** p < 0,03; *** p < 0'01; NS : no significativo.

TAS : tensión arterial sistólica; *TADV*: tensión diastólica V.



Figura 1: Historia natural de la aterosclerosis.

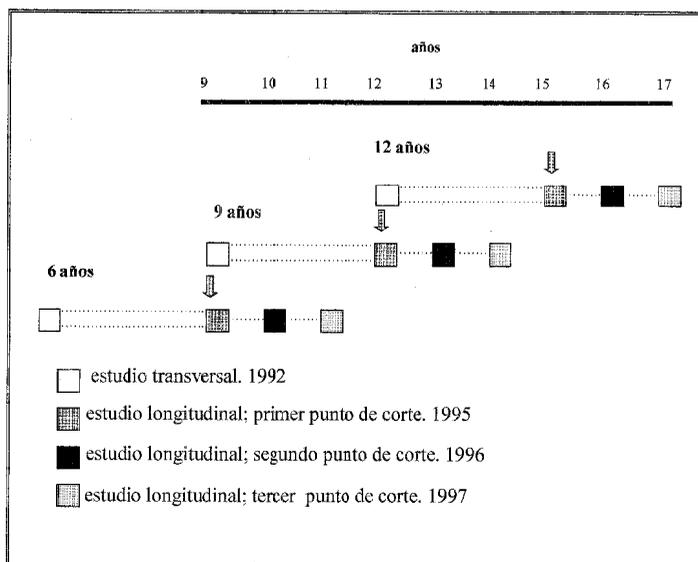


Figura 2: Estudio RICARDIN. Diseño de la fase longitudinal del estudio.

Se muestra la edad de las cohortes al inicio del estudio transversal (1992). Las flechas indican el momento del inicio del estudio longitudinal. Gracias al solapamiento de las tres cohortes, se obtiene información correspondiente a un intervalo entre los 9 y los 17 años de edad.

HIPERTENSIÓN EN LA INFANCIA

Utilidad de la monitorización ambulatoria de la Presión Arterial en la Infancia

*Empar Lurbe, Isabel Torró, Beatriz Cremades, Vicente Alvarez, Unidad de Nefrología Pediátrica
Hospital General Universitari de València . Universitat de València*

RESUMEN

La monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) es una técnica que permite realizar múltiples tomas de presión arterial (PA) en las condiciones habituales de vida del niño y sin intervención de personal sanitario. Es una técnica que necesita cierto grado de colaboración y aceptación por parte del sujeto lo que obliga a la aproximación individual en cada caso, tanto en lo que hace referencia a aspectos metodológicos (tamaño del manguito, nivel de instrucción), como al análisis de los resultados (valores de normalidad específicos para edad y sexo). La mayor precisión y la visión más amplia de los diferentes componentes de la PA que nos aporta la MAPA la erigen en una herramienta de gran utilidad en la aplicación clínica en todos aquellos procesos en los que la PA sea un parámetro a valorar. Las aplicaciones clínicas de la MAPA en Pediatría las podemos agrupar en aquellas cuya utilidad se dirige al diagnóstico de HTA y/o la detección de anomalías del patrón circadiano, en el control de la efectividad del tratamiento antihipertensivo y en el campo de la investigación clínica.

Palabras clave: presión arterial, monitorización ambulatoria de presión arterial, niños, adolescentes

INTRODUCCION

La monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) es una técnica que permite realizar múltiples tomas de presión arterial (PA) en las condiciones habituales de vida del niño y sin intervención de personal sanitario (1,2). Para realizar las medidas fuera del ambiente sanitario y sin participación de terceras personas se utilizan equipos automáticos que tienen predeterminada la frecuencia de medidas. Aunque introducida en el estudio y valoración de la hipertensión arterial (HTA) de pacientes adultos durante la década de los 80, su incorporación al campo pediátrico ha sido más reciente en base a los avances obtenidos en aspectos fundamentales como son la reducción del tamaño de los equipos, conocer la tolerancia de la técnica y disponer de valores de referencia.

La aplicación de la MAPA en Pediatría requiere una serie de consideraciones. Es una técnica que necesita cierto grado de colaboración y aceptación por parte del sujeto y que se aplica a una población con un amplio rango de edad. Estas dos premisas obligan a la aproximación individual en cada caso, tanto en lo que hace referencia a aspectos metodológicos (tamaño del manguito, nivel de instrucción), como al análisis de los resultados (valores de normalidad específicos para edad y sexo).

Para comprender cual es la utilidad de la MAPA en el campo de la Pediatría es conveniente revisar algunos aspectos de interés como son: a) el comportamiento de los valores de PA a lo largo de las 24 horas del día; b) cuales son las ventajas e inconvenientes de la técnica; c) cual es la tolerancia; y d) cuales son los valores de referencia en niños y adolescentes. Los principales aspectos técnicos de la MAPA, equipos, método, frecuencia de lecturas, etc... han sido publicados en una reciente editorial (3), por lo que no serán comentados en extensión en el presente artículo.

PATRÓN CIRCADIANO DE PRESIÓN ARTERIAL

Los valores de PA varían a lo largo de las 24 horas siguiendo un patrón que ha recibido el nombre de circadiano o nictemeral (Figura 1). Este patrón consistente en cambios de PA parece aceptado que está principalmente mediado por factores externos, como es el ciclo actividad/descanso/sueño, aunque se discute la existencia o no de un ritmo interno. Así, la PA se eleva al levantarse el niño y se mantiene con fluctuaciones hasta que acontece el descanso nocturno. En ese momento se produce un descenso de la PA que se mantiene mientras el niño está durmiendo. Al despertar y levantarse de nuevo se elevan las cifras tensionales. La dependencia de la actividad de estos cambios de la PA se ha demostrado tanto en el hombre como en animales de experimentación. En los trabajadores a turnos se demuestra el cambio del patrón circadiano de unos días a otros (4), y utilizando técnicas de telemetría se ha comprobado como en ratas espontáneamente hipertensas y normotensas, los niveles de PA son más elevados durante la noche, periodo durante el cual poseen una mayor actividad y se produce la mayor parte de la toma de alimentos (5).

La MAPA nos ofrece la posibilidad de observar estas variaciones de la PA y estimar el valor de las presiones arteriales nocturnas. Ello ha llevado a constatar que en ciertos grupos de sujetos, normotensos o hipertensos, el descenso fisiológico nocturno de la presión arterial no se produce o es de menor cuantía que en el resto de la población, llegándose a definir a estos sujetos como «no-dippers» (6). Habitualmente se definen como «no-dippers» aquellos sujetos que su presión arterial durante el descanso nocturno se reduce en menos de un 10% de los valores mostrados durante el periodo de actividad. La presión arterial suele descender en mayor cuantía a este 10% en el 90% de los sujetos con presiones arteriales normales. En niños y adolescentes normotensos nuestro grupo observó que existe variabilidad circadiana de PA, la cual está presente ya desde los primeros años de la vida (7).

En normotensos la ausencia o atenuación del ritmo nicteremal se ha descrito en ciertos estados patológicos como insuficiencia cardíaca congestiva (8), síndrome de Guillem-Barré (9) y disfunción autonómica primaria (10) o secundaria a diabetes o uremia (11). Recientemente esta situación se ha descrito también en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 normotensos con nefropatía incipiente manifestada por microalbuminuria persistente (12).

En los hipertensos hasta un 30% presentan anomalías en el descenso fisiológico de la PA y la ausencia de ritmo nicteremal es mucho más frecuente en diversas situaciones como hipertensión maligna (13), hipertensión secundaria a hiperfunción adrenal o toma de corticosteroides (14), insuficiencia renal crónica (15), tratamiento con ciclosporina (16) y diabetes mellitus (17). La ausencia o disminución de los cambios periódicos de la PA puede ejercer un papel fundamental en la génesis de las repercusiones cardiovasculares y/o renales que acompañan a la HTA, y tener por lo tanto trascendencia a la hora del diagnóstico y de planificar el tratamiento antihipertensivo.

Considerando el valor que tienen los cambios de PA a lo largo del día, debemos valorar como medir la variabilidad circadiana y la consistencia de los datos obtenidos. La descripción de la variabilidad circadiana puede llevarse a efecto mediante múltiples métodos que van de los más sencillos, como son el cálculo de las diferencias o cociente entre las medias del periodo de actividad y de sueño, a métodos que requieren un análisis matemático más complejo, como el método cosinor, las transformaciones de Fourier con diferente número de armónicos o el método de cosumas. El Fourier mediante el cálculo de la amplitud media y de la acrophase, permite una descripción más precisa de las variaciones de PA a lo largo de las 24 horas (18,19), pero para estudios que busquen diferencias cuantitativas en los cambios de PA los parámetros derivados del método de cosumas (20, 21) permiten magnificar las diferencias. Sin duda alguna para el uso clínico diario las diferencias o el cociente entre medias son los más utilizados.

Cualquiera que sea el método utilizado para medir la variabilidad circadiana, los parámetros tienen una distribución continua y unimodal, por lo que la definición de un individuo en «dipper» o «no-dipper» es arbitraria desde el momento en que se elige un umbral. Cuando se repite la monitorización pasado un tiempo, la estimación de los valores de la variabilidad circadiana obtenidos en un grupo de pacientes son superponibles. Sin embargo individualmente la reproducibilidad es baja, mucho menor que la obtenida para las medias de presión arterial (22, 23).

Ambos hechos, la arbitrariedad en el umbral para establecer la clasificación de «dipper» ó «no-dipper» y la baja reproducibilidad individual, hacen necesario que para la correcta estimación de la variabilidad circadiana de un individuo en concreto, deban realizarse al menos dos monitorizaciones (22). Cuando lo que queremos valorar es la presencia de alteraciones en un grupo determinado de pacientes, la realización de un solo estudio en cada paciente es suficiente, siempre que el tamaño de la muestra sea adecuado para el fin que se pretende.

VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA MAPA

Las ventajas que nos aporta la MAPA se derivan de que nos permite realizar un gran número de medidas en las diferentes condiciones de actividad y reposo del niño. La obtención de múltiples medidas en estas condiciones permite una mayor precisión y reproducibilidad de los valores de PA. La reproducibilidad de la PA es mucho mejor con las PA ambulatorias que con las clínicas como hemos comprobado en un estudio realizado en niños normotensos (23). La reproducibilidad como grupo es excelente, siendo similares los valores de PA durante las 24 horas obtenido en dos estudios con un intervalo inferior a un año mientras que en lo que se refiere a nivel individual existe una buena reproducibilidad en las medias de 24 horas, periodo día y noche tanto para la PA sistólica como para la diastólica (7).

La segunda ventaja es el poder apreciar los valores de PA durante el reposo nocturno sin interferencia del sueño. Ya se ha expuesto con anterioridad la importancia que la PA nocturna puede tener como expresión y/o causa del deterioro cardiovascular y/o renal que se produce en sujetos con hipertensión arterial o en normotensos con diversas patologías. El único medio para estimar la PA nocturna es la MAPA.

Las limitaciones de la aplicación de la MAPA son en parte consecuencia de las molestias que los niños tienen durante la jornada escolar y el sueño por la presión del manguito mientras permanece hinchado, pudiéndose presentar ocasionalmente algunos efectos secundarios derivados de la compresión (petequias, equimosis, erupción alérgica...). Además, la necesidad de recursos humanos para su colocación y el coste de los equipos que sigue siendo elevado son elementos que limitan su utilización en mayor escala.

TOLERANCIA DE LA MAPA

La posibilidad de la realización y tolerancia de la MAPA en niños fue obviamente una de las primeras cuestiones planteadas, ya que se trata de una técnica que necesita de un cierto grado de cooperación y aceptación por parte del niño. Nuestro grupo demostró que es posible realizar la MAPA en la infancia incluso en niños pequeños hasta de tres años, utilizando un equipo Spacelabs 90207 de 340 g de peso incluido baterías, eligiendo en cada caso el tamaño adecuado del manguito y procediendo a realizar una fase de explicación y adaptación del niño al monitor. En 248 niños normotensos, el 50% tenían 5% ó menos de medidas erróneas, y tan sólo el 7.9% superaban el 25%, valor límite para considerar un registro adecuado para su análisis (24). Por lo tanto son escasos el número de casos en los que no es posible obtener una monitorización adecuada para su análisis. Los factores que pueden influenciar la calidad de la monitorización son el tamaño corporal y los valores de PA, así los niños más pequeños y los que tiene valores más bajos de PA son los que presentan el mayor porcentaje de errores (Figuras 2a y 2b).

El grado de aceptación de la MAPA la hemos evaluado en más de 500 niños mediante una encuesta dirigida realizada al finalizar la monitorización. La aceptación subjetiva del estudio es excelente ya que tan sólo un 1.8% manifestaba la negativa a realizarse un nuevo estudio.

VALORES DE REFERENCIA

La utilidad de la MAPA en una población precisa conocer los valores de referencia como guía para las decisiones clínicas. El definir valores de referencia siempre supone aceptar unos límites arbitrarios de "normalidad". Aunque arbitrarios, pueden basarse en la distribución de valores en sujetos normotensos o en una muestra representativa de la población general.

Nuestro grupo estudió los valores de referencia de PA ambulatoria a partir de los datos obtenidos en una población pediátrica cualificada como normotensa en base a PA clínicas (25). La distribución de los valores de PA se calculó en función de la edad, talla y sexo considerándose como los límites superiores de la normalidad los correspondientes al P95 para definir o no hipertensión. Los valores de PA sistólica ambulatoria, al igual que los de las PA clínicas, mostraron un incremento progresivo en función del crecimiento fisiológico en ambos sexos. En contraste el incremento observado en las PA diastólicas clínicas no se reflejó en las ambulatorias, ya que estas apenas sufren elevación entre el periodo de 6 a 16 años de edad. Los valores de PA obtenidos durante el día fueron sistemáticamente superiores a los de la noche, reflejando la influencia de la actividad sobre la PA. La PA sistólica durante la noche fue un 11% inferior a la del periodo día, mientras que la PA diastólica lo fue un 22% inferior.

Es de significar que los valores medios de PA ambulatoria de 24 horas, y por supuesto durante el periodo día, son superiores a las observadas en la clínica. Varios factores pueden influenciar esta diferencia observada, el método de medida empleado, el auscultatorio para las medidas clínicas y el oscilométrico para las ambulatorias, así como no limitar la actividad durante la realización de la MAPA.

APLICACIONES CLINICAS EN EDAD PEDIATRICA

La mayor precisión y la visión más amplia de los diferentes componentes de la PA que nos aporta la MAPA la rigen en una herramienta de gran utilidad en la aplicación clínica en todos aquellos procesos en los que la PA sea un parámetro a valorar. Las aplicaciones clínicas de la MAPA en Pediatría las podemos agrupar en aquellas cuya utilidad se dirige al diagnóstico de HTA y/o la detección de anomalías del patrón circadiano, en el control de la efectividad del tratamiento antihipertensivo y en el campo de la investigación clínica (Tabla 1).

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La medida de la PA casual, sigue siendo la técnica clínica habitual para el diagnóstico y control terapéutico de la hipertensión arterial (26). Las mediciones casuales o esporádicas obtenidas en grandes masas de población de distintas edades, han servido de base para los estudios sobre los que se apoyan nuestros conocimientos de la historia natural y el pronóstico de los diferentes niveles de PA.

Dos son las situaciones en las cuales la MAPA puede aportarnos información diagnóstica de valor clínico. La primera, en ocasiones en que una excesiva reactividad ante la medida, efecto «bata blanca», puede ofrecernos valores elevados de PA cuando realmente no lo están fuera del ambiente sanitario. En niños que muestren grandes discrepancias entre las medidas obtenidas en diferentes momentos puede ser de utilidad la MAPA para confirmar o descartar la existencia de HTA. La segunda en aquellas situaciones en las que la HTA cursa con elevaciones transitorias, crisis de tumores adrenergicos, en las que este método diagnóstico nos puede demostrar su existencia.

DETECCIÓN DE ANORMALIDADES DEL PATRÓN CIRCADIANO DE PA

La MAPA permite observar alteraciones de PA en ocasiones limitadas al periodo noche tanto en situaciones de HTA como incluso en el rango de normotensión. Estas alteraciones consistentes en un menor descenso de la PA durante la noche poseen una significación clínica desconocida antes de la utilización de la MAPA. Dentro del campo pediátrico en las hipertensiones secundarias a diversas patologías renales, con o sin insuficiencia renal, en el trasplante renal y en la hiperfunción adrenal es frecuente encontrar la persistencia de PA nocturnas elevadas. Su reconocimiento permite establecer las estrategias terapéuticas necesarias para una adecuada cobertura.

La importancia de la PA en el desarrollo de nefropatía diabética ha sido demostrada en distintos estudios publicados. Recientemente con la introducción de la MAPA se ha puesto de manifiesto la importancia que en el desarrollo de nefropatía diabética incipiente tiene la PA nocturna. Nuestro grupo ha descrito que en pacientes normotensos con diabetes mellitus tipo 1, aquellos con microalbuminuria persistente tienen atenuado el descenso fisiológico nocturno de PA en contraste con los normoalbuminuricos (12). Con posterioridad en un estudio prospectivo observamos que los valores de PA sistólica nocturna eran determinantes del desarrollo de microalbuminuria persistente (27). La importancia de la PA nocturna apoya la utilidad de la MAPA en el control y seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento antihipertensivo es reducir la morbilidad e incluso la mortalidad asociada a las elevaciones tensionales. La persistencia de un control inadecuado reduce los beneficios que pueden obtenerse con el tratamiento. La MAPA puede ser útil para evaluar el control de la PA mediante el tratamiento farmacológico en niños con un fenómeno «bata blanca» acentuado, en presencia de patologías en las que está disminuido el descenso fisiológico de la PA nocturna y en aquellos niños con enfermedad renal en los que la PA debe reducirse de forma marcada para poder enlentecer la caída del filtrado glomerular. En estas situaciones el conocer que existe una reducción adecuada de la PA y que ésta se mantiene a lo largo de las 24 horas solo puede valorarse mediante MAPA.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

La investigación clínica en el campo de la HTA y en aquellas situaciones en las que la PA sea un parámetro a controlar, se benefician de la utilización de la MAPA debido a que la mayor precisión de los valores permite detectar diferencias sutiles y que la medida de PA en periodos de reposo nocturno permite expandir nuestras posibilidades de observación.

La detección de diferencias sutiles de PA se pone de manifiesto en dos recientes publicaciones. Schwartz y cols (28) demuestran mediante el uso de la MAPA que los hijos de hipertensos tienen niveles de PA durante el periodo de actividad superiores a los que presentan los hijos de normotensos, independientemente de los niveles de ingesta de sodio, mientras que no se podían observar diferencias entre ambos grupos con las medidas de PA clínicas. Lurbe y cols, mediante el uso de la MAPA han puesto de manifiesto el efecto del peso al nacimiento en los valores de PA durante la infancia y la adolescencia (29). En un estudio realizado en niños y adolescentes normotensos nacidos de embarazo a término y en ausencia de retraso del crecimiento intrauterino, se observa que existe una relación inversa entre peso al nacimiento y la PA sistólica del periodo de actividad, independiente del sexo, edad, peso y talla en el momento del estudio. Estas diferencias no se observaron en las PA clínicas.

La posibilidad de expandir la observación de la PA al periodo nocturno nos ha permitido estudiar la relación presión-natriuresis en el momento más adecuado, el reposo nocturno. Se observa como el peso actual y el peso al nacer ejercen efecto independiente en la excreción nocturna de sodio de manera que los niños que pesaron menos al nacer tiene una menor excreción nocturna de sodio a igual PA nocturna (30). Si este puede ser uno de los mecanismos implicados en el desarrollo de HTA en el adulto, es algo que precisa de posteriores estudios en los cuales la contribución de la MAPA puede ser de gran ayuda.

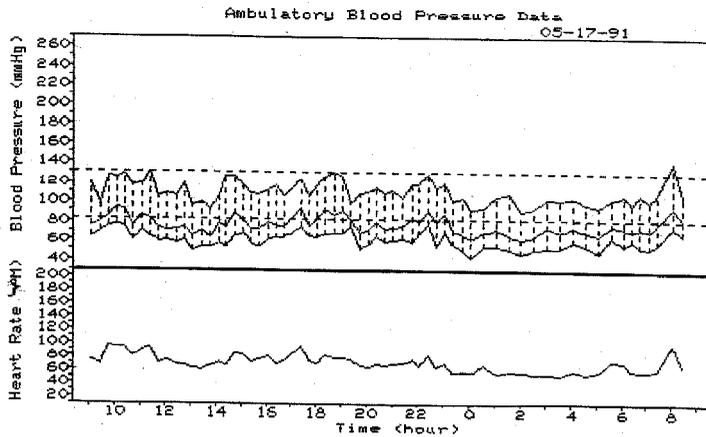
Bibliografía

1. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Di Rienzo M. Validity and usefulness of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1985;3 (suppl 2):S5-S11
2. Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH. Blood pressure during normal daily activities, sleep and, exercise. *JAMA* 1982;247:992-996
3. Lurbe E, Tacons J, Alvarez V. Monitorización ambulatoria de presión arterial: ¿Puede ser útil en pediatría?. *An Esp de Pediatr* 1996;45: 121-124.
4. Sundberg S, Kohvakka AA, Gordin A. Rapid reversal of circadian blood pressure rhythm in shift workers. *J Hypertens* 1988;6:393-396.
5. Calhoun DA, Zhu S, Wyss JM, Oparil S. Diurnal blood pressure variation and dietary salt in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1994;24:1-7.
6. O'Brien E, Sheridon J, O'Malley K. Dippers and non-dippers (letter). *Lancet* 1988;2:397
7. Lurbe E, Thijs L, Redon J, Alvarez V, Tacons J, Staessen J. Diurnal blood pressure curve in children and adolescents. *J Hypertens* 1996;14:41-46.
8. Caruana MP, Lahiri A, Cashman PPM, Altman DG, Raftery EB. Effect of chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease on the circadian rhythm of blood pressure and heart rate. *Am J Cardiol* 1988;62:755-759
9. Ventura HO, Messerli FH, Barron RE. Norepinephrine induced hypertension in Guillain-Barre syndrome. *J Hypertens* 1986;4:265-267
10. Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure rhythm in autonomic failure. *Circulation* 1983;68:477-483
11. Imai Y, Abe K, Munakata M et al. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions. *J Hypertens* 1990;8 (suppl 7):S125-S132
12. Lurbe A, Redón J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle DC. Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type 1 diabetes. *Hypertension* 1993;21:227-235
13. Litter WA. Sleep and blood pressure: further observations. *Am Heart J* 1979;97:35-57.
14. Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Nihei M, Munakata M, Murakami O, Matsue K, Sekino H, Miura Y, Yoshinaga K.: Altered circadian blood pressure rhythm in patients with Cushing's Syndrome. *Hypertension*, 1988;12:11-19
15. Battle DC, von Riotte A, Lang G. Delayed hypotensive response to dialysis in hypertensive patients with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 1986;6:14-20.
16. Textor SC. De novo hypertension after liver transplantation. *Hypertension* 1993;22:257-267.
17. Hansen KW, Poulsen PL, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure and abnormal albuminuria in type 1 diabetic patients. *Kidney Intern* 1994;45:S134-S140.
18. Staessen J, Fagard R, Thijs L, Amery A. Fourier analysis of blood pressure profiles. *Am J Hypertens* 1993;6:184S-187S.
19. Thijs L, Staessen J, Fagard R. Analysis of the diurnal blood pressure curve. *High Blood Pressure & Cardiovasc Prevent* 1992;1:17-28.
20. Stanton A, Cox J, Atkins N, O'Malley K, O'Brien E. Cumulative sums in quantifying circadian blood pressure patterns. *Hypertension* 1992;19:93-101.
21. O'Brien E, Perry I, Sheridan J, Atkins N, O'Malley K: Application of cusums to ambulatory blood pressure data: a simple statistical technique for detecting trends over time. *J Hypertens* 1989;7:707-709.

22. Staessen J, Bulpitt ChJ, O'Brien E, Cox J, Fagard R, Stanton A, Thijs L, Van Hulle S, Vyncke G, Amery A. The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens* 1992;5:386-392.
23. Lurbe E, Aguilar F, Gomez A, Tacons J, Alvarez V, Redón J. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Hypertens* 1993;11(suppl 5):S288-289.
24. Lurbe E, Tacons J, Aguilar F, Redón J, Alvarez V. Age and blood pressure value as a determinants of ambulatory blood pressure monitoring quality in pediatric population. *Am J Hypertens* 1997;10 (number 4, part 2):67A.
25. Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS, Alvarez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 1994;12:1417-1424
26. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children 1987. *Pediatrics* 1987;79:1-25
27. Lurbe E, Redón J, Tacons J, Alvarez V, Pascual JM, Batlle DC. Abnormal nocturnal blood pressure as a sensitive marker of renal involvement in patients with Type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1361(abstract)
28. Schwartz GL, Turner ST, Sing ChF. Twenty-four hour blood pressure profiles in normotensive sons of hypertensive parents. *Hypertension* 1992;20:834-840.
29. Lurbe E, Redón J, Alvarez V, Durazo R, Gomez A, Tacons J, Cooper RS. Birth weight as a determinant of awake systolic blood pressure in children and adolescents in absence of intrauterine growth retardation. *Am J Hypertens* 1996;9:787-794.
30. Lurbe E, Redón J, Tacons J, Torró I, Alvarez V. Current and birth weights exert independent influences on nocturnal pressure-natriuresis relationship in normotensive children *Hypertension* 1998;31(part 2): 546-551.

Tabla I**APLICACIONES DE LA MAPA EN PEDIATRIA**

Aplicación	Situaciones clínicas
Diagnóstico	Variabilidad de los valores de PA Sospecha de reacción de "bata blanca" HTA en crisis
Anomalías de la variabilidad circadiana	Diabetes mellitus tipo 1
Evaluación del tratamiento	Persistencia de reacción de "bata blanca" HTA con nefropatía
Investigación clínica	



Copyright (c) 1987, 1988 SpaceLabs, Inc.

Figura 1. Perfil de PA durante 24 horas obtenido mediante un monitor oscilométrico (Spacelabs 90217). Las líneas verticales corresponden a cada una de las medidas de PA. Las líneas discontinuas horizontales corresponden a los valores de PA del P95 específico para edad y sexo según la Task Force for Blood Pressure in Children, 1987.

Figura 2a

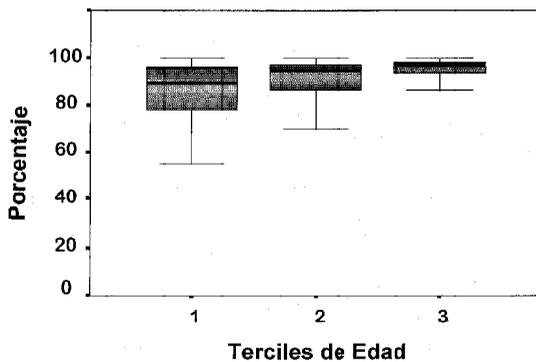


Figura 2b

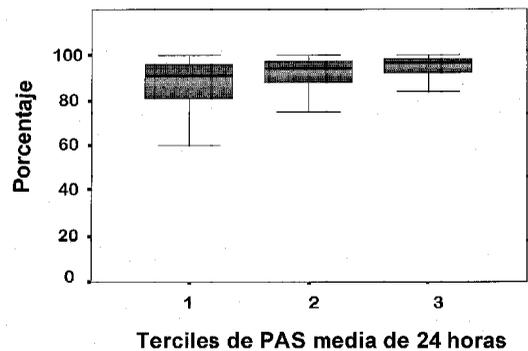


Figura 2. Box-plot del porcentaje de lecturas válidas durante 24 horas en 349 niños y adolescentes agrupados por terciles de edad (3-9, 10-12, 13-20 años, figura 2a) y por terciles de PAS de 24 horas (92-108, 109-116, 117-161 mmHg, figura 2b)

HIPERTENSIÓN EN LA INFANCIA

Tratamiento de la hipertensión arterial en la infancia

Juan Martín Govantes. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Unidad de Nefrología Infantil. Sevilla

RESUMEN

El tratamiento de la hipertensión arterial en el niño ha cambiado profundamente en los últimos años con la incorporación de nuevos fármacos, especialmente los inhibidores de la enzima conversión de la angiotensina y los bloqueadores de los canales de calcio. En este artículo se revisan los más usados, sus indicaciones específicas y sus efectos secundarios.

Medidas generales como reducción de peso en obesidad, ejercicio físico y correctos hábitos alimenticios son muy importantes en el control de la tensión arterial.

En el empleo de hipotensores, es preferible la monoterapia que se traduce en un mayor grado de cumplimiento. Si las asociaciones de fármacos son necesarias, deben elegirse drogas con diferente mecanismo de acción.

A pesar de los avances conseguidos, hipotensores de reconocida eficacia y seguridad, empleados ampliamente en adultos, no han sido utilizados aún en el niño debido a la falta de estudios específicos. Entre ellos destacan los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Se hacen necesarios trabajos colaborativos amplios que permitan conclusiones concretas en la infancia, evitando adaptaciones de las conclusiones obtenidas en grupos de edad superior.

En los últimos años se ha avanzado de forma espectacular en el tratamiento de la hipertensión en enfermos pediátricos. Por una parte, hemos aprendido a valorar la importancia de elevaciones moderadas de las cifras tensionales en el desarrollo de lesiones posteriores en distintos órganos (corazón, riñón, sistema nervioso). Por otra, hemos pasado de utilizar regímenes multidrogas de forma generalizada al uso de hipotensores específicos para determinadas situaciones. El mejor conocimiento de la fisiopatología en diferentes etiologías de hipertensión secundaria y el uso en Pediatría de medicamentos sobre una alteración concreta, han permitido mejorar los resultados terapéuticos y disminuir las complicaciones.

Sin embargo, en muchos aspectos, la progresión es lenta, derivada y adaptada de la experiencia en enfermos adultos. Drogas hipotensoras de reconocida eficacia y ventajas no son utilizadas o empleadas tímidamente en niños. Este hecho nos obliga a multiplicar los escasos trabajos colaborativos existentes en el tratamiento de la hipertensión en niños.

INDICACIONES DE TRATAMIENTO

Es evidente que cifras tensionales superiores al P95 referidas a las distintas tablas empleadas son indicación absoluta de tratamiento. Actualmente se considera, además que valores considerados como "normal-alto" (P90-95) deben ser considerados como factor futuro de riesgo y, por consiguiente, subsidiarios de tratamiento (T1) al menos con medidas no farmacológicas generales.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La importancia de medidas generales encaminadas a la disminución de la TA y a la profilaxis de HA han sido ampliamente reconocidas (2). Comprenden la pérdida de peso en pacientes obesos, el ejercicio físico y las prácticas dietéticas.

Ha sido comprobada la relación directa entre peso corporal y cifras tensionales en niños (3) y que el tratamiento de la obesidad disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares en la edad adulta (4).

La actividad física contribuye de forma paulatina al descenso de las cifras tensionales (5,6). No obstante, en la HA confirmada no se recomiendan los ejercicios violentos ni deportes de competición hasta que los valores desciendan del P75.

La relación entre ingesta de sodio e HA ha sido confirmada en numerosos estudios realizados en adultos. Los trabajos publicados en población infantil son escasos, pareciendo deducirse los mismos resultados. En adolescentes,

Sinaiko (7) ha confirmado el efecto hipotensor de una ingesta menor de 70 mEq/día, al mismo tiempo que resalta la dificultad de un adecuado cumplimiento, especialmente en varones.

El déficit de potasio en la alimentación ha sido también reconocido como causante de HA (8) y su suplemento dietético hacer descender los valores. Por el contrario, este efecto aún no ha sido claramente demostrado con la administración de calcio.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA).

Los IECA se han convertido en el tratamiento de elección de muchas formas de HA secundaria o esencial y han representado un gran avance en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

Su mecanismo de acción es el bloqueo de la enzima transformadora de la angiotensina I en el octopéptido activo, angiotensina II (AII). La inhibición tiene lugar no sólo a nivel plasmático, sino también en el endotelio vascular. Esta acción evita, por una parte, la acción vasoconstrictora de la AII. Pero además, la enzima de conversión es responsable de la degradación de la bradiquinina (9), un potente vasodilatador directo y estimulante de la producción de factores endoteliales mio-relajantes.

La AII estimula la producción de aldosterona y la actividad simpática, por lo que los IECA ejercen una acción hipotensora complementaria al disminuir la retención de sodio y agua e inhibir la acción vasoconstrictora simpática.

Estos diferentes mecanismos de acción hacen que los IECA sean efectivos no sólo en hipertensión hiper-reninémica, sino también en pacientes con renina y angiotensina normales. Están especialmente indicados en:

- Hipertensión de origen renal
- HA con hipertrofia o fallo ventricular izquierdos
- HA en diabetes mellitus
- HA resistente a diálisis

Existen numerosos IECA diferenciados, fundamentalmente en su vida media, sin que ninguno de ellos se haya mostrado claramente superior. En Pediatría, los más experimentados son Captopril y Enalapril. El primero de ellos tiene una vida media de 2 horas, por lo que la dosis debe dividirse en 3 tomas diarias. El Enalapril, con una vida media más prolongada (12 horas) tiene la ventaja de su administración en una ó dos tomas.

Todos los IECA tienen una acción hipotensora paulatina, por lo que las dosis deben ser aumentadas progresivamente. Especial atención hay que prestar a su uso en recién nacidos, en los que el efecto es mayor y más prolongado, debiendo iniciarse el tratamiento con dosificación más reducida.(10)

Los efectos secundarios de los IECA son escasos y, generalmente, leves (11). El más frecuente es la tos, cuya incidencia varía entre el 1 y el 14%. Una complicación más importante es el edema angioneurótico, probablemente relacionado con los niveles de bradiquinina. Aunque poco frecuente, ha sido reportada anemia como efecto secundario en niños. (12))

Las complicaciones más frecuentes se producen cuando se emplean IECA en la hipertensión vásculo-renal. La dilatación de la arteriola eferente produce una disminución de la fracción de filtración que puede llevar a la insuficiencia renal. La frecuencia fallo renal agudo tras IECA oscila entre el 17 y 23 % en la estenosis de arteria renal bilateral, 6 % en la unilateral y hasta el 38 % en riñón único nativo o trasplantado (13). Por consiguiente, los IECA no son tratamiento de elección en la hipertensión reno-vascular. En caso de ser utilizados, debe vigilarse estrechamente la filtración glomerular.

Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)

Los BCC constituyen un heterogéneo grupo de fármacos cuya acción se basa en su capacidad de bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje, actuando sobre los canales de la clase L en la totalidad del grupo, y también sobre los de clase T en los de última generación.

En la TABLA I se enumeran los más utilizados y su efecto sobre diversos parámetros.

En Pediatría, el más utilizado como hipotensor es Nifedipino. Se trata de una dihidropiridina de primera generación. Tiene marcado efecto natiurético, kaliurético, uricosúrico y fosfatúrico. Es uno de los tratamientos de elección

en la crisis hipertensiva, utilizado por vía sublingual, bucal o rectal. Uno de sus inconvenientes es la corta vida media, debiendo fraccionarse la dosis en 3 ó 4 tomas al día. Existen formas galénicas retardadas que permiten su administración cada 12 ó 24 horas. Sin embargo, el escaso tamaño de los comprimidos dificulta la correcta dosificación en niños de bajo peso.

El Verapamilo, también utilizado ampliamente en niños, es una fenilalquilamina con poder vasodilatador inferior a Nifedipino. Es adecuado para el tratamiento de arritmia cardíaca y cardiomiopatía hipertrófica por su acción inotrópica y cronotrópica negativas.

Recientemente se ha valorado el efecto de Isradipino (una dihidropiridina de última generación) en niños (14), demostrando ser efectivo en el descenso de las cifras tensionales en el 10 % sobre las conseguidas con otros BCC. La dosis media recomendada es de 0.38 mg/kg, con amplias variaciones, y, a diferencia del hipertenso adulto, administrada fraccionada en 2 ó 3 tomas.

El Amlodipino es una dihidropiridina de la que tenemos una positiva experiencia personal. Es un potente hipotensor de comienzo de acción gradual, careciendo prácticamente de acción cardiodepresiva. Como en el adulto, puede administrarse en una sola toma al día. Es metabolizado por el hígado, lo que ahorra ajustes de dosificación en insuficiencia renal.

El Mibefadrilo es un importante hipotensor y su uso es cada vez mayor en el adulto (15). Carecemos de información sobre uso y dosificación en Pediatría.

En general, todos los BCC son eficaces en el tratamiento de la HA, consiguiendo un adecuado control, en monoterapia o asociados a IECA del 80% de hipertensos (16). Los efectos secundarios son escasos y limitados en el tiempo, derivados de la vasodilatación inicial: taquicardia, aumento del gasto cardíaco, rubefacción facial.

Bloqueantes b adrenérgicos

Utilizados hace años, asociados a diuréticos, como fármacos de elección, la aparición de nuevas drogas los ha relegado a un segundo lugar. No obstante, siguen teniendo interés en determinadas formas de HA, fundamentalmente las asociadas a insuficiencia cardíaca.

Los más usados en niños son Propanolol y Atenolol, diferenciándose fundamentalmente en una vida media más prolongada del segundo, permitiendo una dosificación de una sola toma diaria.

El efecto adverso más frecuente es la aparición de broncoespasmo, por lo que están contraindicados en niños con asma bronquial e insuficiencia respiratoria en general. Otras complicaciones derivadas de su utilización son bradicardia, hipoglucemia, hiperlipidemia, trastornos del carácter.

Bloqueantes a-1 adrenérgicos

Tienen acción vasodilatadora sobre las arteriolas y vénulas, con escasa acción o ligero incremento del gasto cardíaco. En el adulto se han convertido en unas de las drogas de elección en la hipertensión esencial moderada o media, a causa de sus pocos efectos secundarios, aún utilizados en períodos prolongados de tiempo. El más frecuente es el denominado "efecto primera-dosis", que consiste en una hipotensión ortostática severa que suele desaparecer al continuar el tratamiento.(17).

Los principales fármacos de este grupo son Prazosín, Terazosín y Doxazosín. Tan sólo del primero de ellos hay experiencia valorable en niños, siendo, quizá, infrautilizado. La indicación más importante en Pediatría es el la HA esencial en adolescentes asociada a trastornos lípidos, por los efectos beneficiosos que ejercen sobre él este grupo de fármacos.

Bloqueantes a-b adrenérgicos

Teóricamente, actúan simultáneamente sobre receptores alfa y beta, produciendo vasodilatación y consiguiente acción hipotensora sin modificaciones importantes de la frecuencia y gasto cardíacos. En la práctica, los efectos son impredecibles, actuando en el niño más como beta que alfa bloqueante. Por consiguiente, sus efectos secundarios son similares a los de estos últimos y sus contraindicaciones las mismas.

Labetalol es el más usado en Pediatría, reservado para crisis o emergencias hipertensivas. No existe experiencia sobre tratamiento a largo plazo, siendo, en este aspecto superado por otros hipotensores con menores efectos secundarios.

Agonistas α -adrenérgicos

Actúan a nivel del sistema nervioso central, inhibiendo la acción simpática.

El fármaco más experimentado en niños es Clonidina, aunque la experiencia con él no es demasiado amplia.

Tiene efectos secundarios importantes, especialmente la sedación y el efecto rebote tras su supresión brusca. Su indicación más frecuente es la HA de origen neurológico.

Vasodilatadores directos

La hidralacina, asociada a beta-bloqueantes y diuréticos ha sido un tratamiento clásico de la HA. Hoy día, ha sido superada por otras drogas con mayor potencia y menores efectos secundarios.

Minoxidil es un potente vasodilatador utilizado en HA acelerada o maligna resistente a otras terapias. Produce taquicardia refleja y retención de sodio y agua, por lo que debe asociarse a beta-bloqueantes y diuréticos.

Un molesto efecto secundario es la aparición de hipertriosis generalizada a las pocas semanas de su uso, de origen no endocrino, y que desaparece al suspender el tratamiento.

Nitroprusiato y Diazóxido son potentes vasodilatadores reservados para las crisis hipertensivas.

En general, los vasodilatadores directos deben ser prescritos como última opción terapéutica y durante el menor tiempo posible.

Diuréticos

Han sido utilizados durante mucho tiempo como primera opción en el tratamiento de la HA. Los efectos secundarios derivados de su utilización a largo plazo han limitado su uso.

Las tiazidas actúan, fundamentalmente, a nivel del segmento cortical del asa de Henle, inhibiendo la reabsorción de sodio y agua. Producen pérdida de potasio (por lo que deben añadirse al tratamiento sales de este catión). A largo plazo originan hiperuricemia, hiperglucemia y dislipemias.(18)..

Metolazona y clortalidona son otros agentes diuréticos con la ventaja sobre las tiazidas de una vida media más prolongada, pero con efectos secundarios similares a largo plazo.

En los últimos años, tras un abandono generalizado de los diuréticos como hipotensores se está volviendo a un uso racional de ellos (19). En Pediatría existe una indicación muy precisa de su empleo: la HA sal-dependiente con incumplimiento de la restricción de sodio en la dieta

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Hipotensores de reciente aparición, actúan específicamente sobre los receptores de la AII, impidiendo su acción, por lo que son de utilización específica sobre la hipertensión hiper-reninémica. Sus efectos secundarios son muy escasos.

En Pediatría no existe experiencia con este tipo de drogas.

SISTEMÁTICA EN EL TRATAMIENTO DE LA HA

Ante la gran diversidad de fármacos hipotensores de los que disponemos, las pautas empleadas son muy variables. En amplios estudios no se ha demostrado la superioridad de alguna de ellas sobre otras. (20).

Como reglas generales deben considerarse los siguientes puntos:

1. En HA moderada, comenzar con medidas generales: reducción de peso si existe obesidad, ejercicio físico y restricción en la ingesta de sal.

2. Siempre que sea posible comenzar el tratamiento farmacológico con una sola droga, adaptada a la fisiopatología de la HA en caso de que sea conocida. Es un hecho demostrado que el grado de cumplimiento es inversamente proporcional al número de hipotensores utilizados.(21). No obstante, si las cifras tensionales no son controladas con las dosis máximas "seguras" recomendadas, es preferible recurrir a asociaciones en lugar de aumentar la cantidad administrada de un solo medicamento.

3. Sin la politerapia es necesaria, utilizar drogas con distinto mecanismo de acción.
4. Preferencia de drogas con acción prolongada procurando el menor fraccionamiento diario de la dosis.

Ante un niño o un adolescente con hipertensión esencial o hipertensión secundaria cuya causa determinante no pueda ser curada, el tratamiento debe enfocarse desde un punto de vista racional y práctico (22). Una aproximación racional es conocer si la HA es sal-sensible o mediatizada por vasoconstricción. En el primero de los casos, el tratamiento de elección es un diurético si el paciente es incapaz de reducir adecuadamente su ingesta de sodio. En el segundo, los IECA como monoterapia o asociados a bloqueadores del calcio deben ser el tratamiento de inicio.

En la TABLA II exponemos la sistemática habitual empleada en nuestra unidad en diferentes etiologías.

Tratamiento de las crisis hipertensivas

De una forma artificial las crisis hipertensivas se han dividido en "urgencias" y "emergencias". Este último término es utilizado para definir elevaciones de la tensión arterial acompañada de síntomas orgánicos (cefalea, alteraciones en la visión, insuficiencia cardíaca, convulsiones, etc.). Por el contrario, el concepto de urgencia no está establecido.

En la crisis hipertensiva, la reducción de los valores tensionales debe ser gradual, tratando de conseguir un descenso de un 25 % sobre los valores basales en los primeros minutos y una normalización en los dos o tres días posteriores.

El Nifedipino es el hipotensor de empleo más generalizado. Puede administrarse por vía sublingual, oral o rectal y la dosis puede repetirse cada 3 ó 4 horas en caso de necesidad.

En la TABLA III se enumeran algunas de las drogas empleadas en las crisis hipertensivas.

La administración de uno de estos fármacos en dosis única tiene el inconveniente de provocar hipotensión, por lo que deben ser usados en dosis mínimas recomendadas y repetir en caso de necesidad. Si las crisis son frecuentes o la hipertensión severa mantenida, es preferible recurrir a infusión intravenosa continua.

Nitroprusiato sódico es uno de los hipotensores más adecuados, debido a su efecto inmediato y a la rápida desaparición de su efecto al detener la perfusión, lo que permite un control estricto de las cifras tensionales. Como efecto secundario se ha descrito la intoxicación por tiocianatos derivados de su metabolismo, aunque las manifestaciones clínicas (náuseas, síntomas neurológicos, disnea, etc.) son poco frecuentes.

Labetalol, Esmolol y Nicardipina son otros hipotensores empleados en niños en forma de perfusión continua con buenos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sinaiko AR. Treatment of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 1994. 8:603-609
2. The National High Blood Pressure Education Program Working Group: Report of Primary Prevention of Hypertension. *Arch Intern Med* 1993. 153:186-208
3. Dyer AR, Elliot P: The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989. 3:299-308
4. Must A, Jacques PF, Dallal GE et al.: Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. *N Eng J Med* 1992. 327:1350-1355.
5. Fagard RH: Physical fitness and blood pressure. *J Hypertens* 1993. 11:S47-S42
6. Shea S, Basch CE, Gutin B, Stein AD: The rate of increase in blood pressure in children 5 years of age is related to changes in aerobic fitness and body mass index. *Pediatrics* 1994. 94:465-470
7. Sinaiko AR, Gómez Marín O, Prineas RJ: Effect of low sodium diet or potassium supplementation on adolescent blood pressure. *Hypertension* 1993. 21:989-994
8. Cappuccio FP, MacGregor GA: Does potassium supplementation lower blood pressure? *J Hypertens* 1991. 9:465-473

9. Gravas I: Bradykinin-mediated effects of ACE inhibition. *Kidney Int* 1992. 42:1020-1029
10. O'Dea RF, Mirkin BL, Alward CT, Sinaiko AR: Treatment of neonatal hypertension with captopril. *J Pediatr* 1988. 113:403-406
11. Johnston CI: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. En "The ABCs of Antihypertensive Therapy". Editor Messerli FH. (1994). Raven Press (New York). Pags 103-111
12. Ozbek N, Ozen S, Saatci U: Enalapril-induced anemia in a renal transplant patient. *Acta Paediatr Jpn* 1997. 39:626-627
13. Ellis D, Shapiro R, Scantlebury VP: Evaluation and manegement of bilateral renal artery stenosis in children. *Pediatr Nephrol* 1995. 9:259-267
14. Johnson CE, Jacobson Pa, Song MH: Isradipine therapy in hypertensive pediatric patients. *Ann Pharmacother* 1997. 31:704-707
15. Oparil S, Kobrin I, Abernethy DR: Dose-response characteristics of mibefradil, a novel calcium antagonist, in the treatment of essental hypertension. *Am J Hypertens* 1997. 10:735-742
16. Fernández-Andrade CM: Uso clínico de los bloqueantes de los canales de calcio en la hipertensión arterial no complicada. *Cuadernos Latinoamericanos de Hipertensión* 1997. 1:78-91
17. Humphreys JE, Waite MA: Alpha-1 blockers. A new generation of antihypertensive agents. *J Clin Pharmacol Ther* 1988. 14:263-283
18. McInnes GT, Yeo WW, Ramsay LE, Moser M: Cardio-toxicity in diuretics: much speculation-little substance. *J Hypertens* 1992. 10:317-335
19. The fifth report of de Joint Nacional Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1993. 153: 154-183
20. Boissel JP, Collet JP, Lion L, Ducruet T, Moleur P: A randomized comparison of the effect of four antihypertensive monotherapies on the subjective quality of life in previously untreated asymptomatic patients. *J Hypertens* 1995. 13:1059-1067
21. Sadowski RH, Falkner B: Hypertension in pediatric pacientes *Am J Kidney Dis* 1997. 27:305-315
22. Ingelfinger JR: When should essential hypertension in childhood be treated and how? *Pediatr Nephrol* 1995. 9:552

TABLA I: Efectos de los bloqueadores del calcio

Efecto	Amlodipino	Diltiazem	Felodipino	Isradipino	Nicardipino	Nifedipino	Verapamilo
Dilatación arteriolar	++++	++	++++	++++	++++	++++	++
Vasodilatación coronaria	++++	++	++++	++++	++++	++++	++
Poscarga cardíaca	↓↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓
Contractilidad cardíaca	-	↓	-	-	-	↓	↓
Frecuencia cardíaca	→ ↓	→ ↓	→ ↓	→ ↓	↓	↓	→ ↓

TABLA II: Tratamiento farmacológico

	Renal	Renovasculas	Volumétrica	Esencial	Neurológica
Inicial	IECA	BCC ó BBC + BB	Diurético	Sal dependiente: Diurético No sal depend.: IECA	Clonidina
2ª fase	IECA + BCC ó IECA + BB	Unilateral: IECA Bilateral: Vasodilatador	BBC y/ó IECA	IECA + BCC ó IECA + BB	α bloqueantes
3ª fase	Añadir vasodilatador	Vasodilatador	Vasodilatador SI IR grave: Diálisis	α adrenérgico	Vasodilatador

IECA: Inhibidor angiotensina. BCC: Bloqueador canales de calcio. BB: beta-bloqueantes

TABLA III. Dosis de hipotensores (mg/kg/día)

	Inicial	Máxima
<u>IECA</u>		
Captopril	-	2
Neosato	0,01	5
Nilo	1	5
Enalapril	0,1	?
<u>Bloqueadores canales de calcio</u>		
Nifedipino	0,25	3
Amlodipino	0,01	?
Isradipino	0,1	?
<u>β-bloqueantes</u>		
Propranolol	1	8
Atenolol	1	8
<u>α-bloqueantes</u>		
Prazosin	0,05-0,1	0,5
<u>α₁-bloqueantes</u>		
Labetalol	1	3
<u>α₂-bloqueantes</u>		
Clonidina	0,05-0,1	?
<u>Vasodilatadores</u>		
Minoxidil	0,1-0,2	1
<u>Diuréticos</u>		
Hidroclorotiazida	1	3
Metazolona	0,1	3
Furosemida	1	12
Bumetanida	0,02-0,05	0,3

TABLA IV. Tratamiento de crisis hipertensiva

	Dosis	Vía
Nifedipino	0,25-0,5 mg/kg	Sublingual, bucal, rectal
Nitroprusiato	0,5-8 mg/kg/minuto	IV en perfusion
Labetalol	0,2-1 mg/kg	IV
Diazóxido	2-5 mg/kg	IV

MESA REDONDA

TRASTORNOS DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN EL NIÑO

Introducción

José González-Hachero. Catedrático de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCION

El estudio de la mineralización ósea normal y patológica, goza de gran actualidad sobre todo en la medicina del adulto, en relación al diagnóstico precoz y control evolutivo de la osteoporosis.

En una conferencia de consenso revisada en 1991 (1) se definió la osteoporosis como “una enfermedad caracterizada por escasa masa ósea, y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que ocasiona mayor fragilidad del mismo y un mayor peligro de fracturas”. Esta definición fue aceptada en los años siguientes por la OMS que en términos cuantitativos considera que existe osteoporosis cuando el rango de la densidad mineral ósea (DMO) del sujeto está por debajo de -2.5 DE (99.8% de los individuos) en relación a la población general de la misma edad y sexo y osteopenia cuando el valor de la DMO es inferior a -1 DE (75% de los individuos) pero superior a 2.5 DE en relación la población general de la misma edad y sexo (2).

La osteoporosis se considera en la actualidad como una causa importante de morbilidad, mortalidad y costes médicos a nivel mundial y por ello constituye un problema de gran trascendencia para las autoridades de salud pública.

A este respecto se ha comunicado en el VI Simposio de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral celebrado en Granada en 1997, que esta enfermedad la presentan entre 6 y 7 millones de españoles, lo que supone un mayor riesgo de fracturas en ellos. Otros datos de interés a destacar en este proceso son los siguientes:

- Se calcula que 200 millones de personas la padecen en todo el mundo (FHOEMO -Fundación Hispana de Osteoporosis -1997).

- En España se producen unas 33.000 fracturas osteoporóticas de cadera anualmente que ocasionan 31000 intervenciones quirúrgicas, el implante de 10.000 prótesis y la ocupación de 2100 camas hospitalarias. El gasto asistencial ocasionado por este proceso se calcula en 200.000 millones de pesetas anuales (3).

- Hasta un 20-30% de las personas adultas que han sufrido una fractura de cadera muere en el transcurso del año siguiente a la misma y hasta un 50% pierde su capacidad para deambular independientemente (3)(4)(5)(6).

Actualmente se conoce que las variaciones en la acumulación de masa ósea durante la infancia y adolescencia es un factor determinante del peligro de sufrir fracturas por osteoporosis en la vida adulta. Por ello, las investigaciones recientes se han orientado a evitar este trastorno, indicando algunos datos en este sentido, que una de las mejores estrategias de prevención es conseguir el máximo de masa ósea durante la fase de crecimiento de la persona (7).

En todas las estadísticas se recoge que aunque la osteoporosis afecta a ambos sexos se presenta con mayor frecuencia en mujeres cuya prevalencia de fracturas es seis veces mayor que la de los varones (8) (9).

En general se admite que la mujer adquiere el máximo de masa ósea sobre los 20 años, masa que permanece estable hasta alrededor de los 38-40, y que el hombre adquiere este pico de masa ósea entre los 25 y 30 años y aunque empieza a perderla antes, lo hace de forma más lenta y progresiva (10) (11).

Por ello, el peligro de fracturas en los ancianos depende por una parte del máximo pico de masa ósea conseguida y por otra de la rapidez de la pérdida de ésta. Como ningún tratamiento resulta claramente eficaz para restaurar el hueso que se pierde en la osteoporosis intensa, se ha concedido gran importancia a las medidas para adquirir el máximo pico de masa ósea en la madurez de la vida. Por tal razón, a pesar de que se considera a la osteoporosis como una enfermedad de ancianos, la prevención debe orientarse no sólo a impedir que ocurra la pérdida ósea a partir de los 60 años, sino también a alcanzar el máximo de masa ósea durante los primeros 20-25 años de la vida, años tributarios en su mayoría de la Pediatría (7). De ahí la importancia actual que para el pediatra tiene el conseguir que el niño y

adolescente adquirieran una óptima mineralización ósea como medio de prevenir, atenuar o retardar los fenómenos osteoporóticos de la vida adulta (12).

Bibliografía

- 1- CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE; DIAGNOSIS, PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. AM. J. MED. 1991, 90: 170-210.
- 2- REPORT OF WHO STUDY GROUP: ASSESSMENT OF FRACTURE RISK AND ITS APPLICATION TO SCREENING FOR POST-MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. IN WORLD HEALTH ORGANIZATION GENEVA (eds.); WHO TECHNICAL SERIES 843. 1994.
- 3- DIEZ, A. PUIG, M. T. Aproximación a los costes de las fracturas osteoporóticas de fémur en España. Medicina Clínica. 1989, 92 (19): 721-723.
- 4- CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: DIAGNOSIS, PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. Am. J. Med. 1993, 94: 646-650.
- 5- MARTIN LASCUEVAS, P. Epidemiología y prevención de la osteoporosis. Medicina Integral. 1995, 26 (8): 407-413.
- 6- SANCHEZ-CRESPO, J. R. SANCHEZ-MARTIN, M. M. Estudio de la mortalidad y capacidad funcional en pacientes con fractura osteoporótica de cadera tras un año de seguimiento. Medifarm. 1996, 6 (1): 26-30.
- 7- CARRIE FÄSSLER, A. L. BONJOUR, J. P. Osteoporosis como problema pediátrico. Clin. Ped. N. Amer. 1995, 4: 757-769.
- 8- KANIS, J. A. PITT, F. A. Epidemiology of osteoporosis Bone 1992, 31 (supl. 1): 7-15.
- 9- MELTON, L. J. CHRISCHILLES, E. A. COOPER, C. How many women have osteoporosis? J. Bone Miner. Res. 1992, 7: 1005-1010.
- 10- KATZMAN, D. K. BACHRACH, L. K. CARTER, D. R. MARCUS, R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991, 73: 1332-1339.
- 11- RICO, H. REVILLA, M. HERNANDEZ, E. R. Pico de la masa ósea evaluado por densitometría ósea de cuerpo entero en una muestra de población femenina normal de nuestro medio. An. Med. Interna. 1991, 8: 225-227.
- 12- MORENO PEREA, M. GONZALEZ-HACHERO, J. SANCHEZ-CALERO, J. Contenido mineral óseo en niños normales. An. Esp. Pediatr. 1994, 41 (1): 31-35.

TRASTORNOS DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN EL NIÑO

Mineralización Ósea normal en la Infancia y Adolescencia.

Métodos de Estudio. Factores reguladores.

*Antonio Carrascosa, Miguel Gussinyé, Diego Yeste, Laura Audí, Manuel Enrubia
Hospital Universitario Materno-infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma.Barcelona*

RESUMEN

El pico de masa ósea se alcanza en la tercera década de la vida y se mantiene constante hasta la quinta-sexta décadas en las que fisiológicamente comienza a disminuir. Una masa ósea disminuida se asocia con el desarrollo de fracturas osteoporóticas. La osteoporosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad en las últimas décadas de la vida. Al ser la infancia y adolescencia los periodos de la vida en los que se adquiere el pico de masa ósea, es del máximo interés que todas las poblaciones pediátricas alcancen la edad adulta con un pico de masa ósea óptimo con objeto de prevenir el desarrollo posterior de la osteoporosis, de su morbilidad y de su mortalidad.

Factores genéticos, hormonales, nutricionales y la actividad física son los grandes reguladores de metabolismo óseo y de ellos depende la adquisición del pico de masa ósea.

El desarrollo de técnicas no invasivas con alto grado de reproductibilidad, fiabilidad e inocuidad, como la densitometría radiológica de doble energía, han permitido evaluar el patrón de mineralización ósea durante la infancia y adolescencia y estudiar la presencia de poblaciones pediátricas con osteopenia y/u osteoporosis. Además la valoración de marcadores de la actividad osteoblástica (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina) y osteoclástica (telopectido carboxi-terminal del colágeno tipo I) junto a las determinaciones de hormonas implicadas en el metabolismo óseo han permitido incrementar significativamente nuestro conocimiento sobre su fisiopatología.

Todos estos hechos han permitido definir claramente poblaciones pediátricas con riesgo tanto de origen nutricional (síndromes de malabsorción intestinal, necesidades incrementadas del aporte de calcio y vitamina D, malnutrición crónica y carencia de vitamina D) como hormonal (déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, hipogonadismos, hipercorticismos) para no adquirir una masa ósea adecuada e iniciar programas preventivos y terapéuticos ya durante la infancia y adolescencia.

PALABRAS CALVE: Masa ósea, infancia, adolescencia, densitometría, factores reguladores.

INTRODUCCION

El hueso es un tejido conjuntivo que posee la característica de tener una matriz extracelular mineralizada. El depósito de cristales de hidroxiapatita sobre las fibras de colágeno y las otras proteínas de su matriz, le confiere las propiedades de elasticidad y rigidez que adecuadamente combinadas le permiten servir de soporte del organismo. Además sirve de reservorio de minerales, calcio y fósforo fundamentalmente, y alberga en su interior la médula ósea (1).

La mineralización de la matriz es un proceso continuo que depende de la actividad de los osteoblastos y osteoclastos. Estas células forman las llamadas unidades básicas de remodelado óseo. Los osteoclastos reabsorben la matriz y los osteoblastos la sintetizan de nuevo. De este equilibrio resulta la tasa de mineralización y crecimiento óseo. Este proceso tiene un balance claramente positivo durante la infancia y adolescencia coincidiendo con la adquisición del pico de masa ósea, un balance neutro durante la edad adulta y negativo a partir de la quinta-sexta décadas de la vida coincidiendo con la pérdida fisiológica de masa ósea. Gracias a él se renueva constantemente el hueso, se reparan las microfracturas producidas en el esqueleto por las cargas de tracción continuas a las que éste está sometido y se liberan y almacenan iones de su estructura para atender a las necesidades biológicas de los mismos. Se estima que la tasa de renovación ósea es aproximadamente un 10% en el adulto joven y que esta tasa es incluso mayor durante la infancia y adolescencia. El contenido de calcio del esqueleto se incrementa desde los 22 gramos del recién nacido (8gr/kg de peso) hasta los 1.300 del adulto joven (19 gr/kg de peso). De forma similar el contenido de fósforo pasa de los 17 gramos del recién nacido (5.8 gr/kg de peso) hasta los 700 gramos del adulto joven (10 gr/kg de peso). El hueso es en resumen un tejido metabólicamente muy activo, con una alta tasa de renovación anual. Dos componentes se distinguen en el hueso, el cortical más compacto y el trabecular menos compacto aunque metabólicamente mucho más activo. El primero predomina en los huesos largos del esqueleto y el segundo en los cuerpos vertebrales (2-7).

MASA OSEA. METODOS DE VALORACION. CONCEPTO DE OSTEOPENIA Y DE OSTEOPOROSIS

El término masa ósea se refiere a la cantidad total de tejido óseo del organismo e implica dos aspectos: volumen total del esqueleto y cantidad de sales minerales depositadas en su matriz. En condiciones fisiológicas la cantidad de sales minerales depositadas por unidad de volumen se mantiene dentro de unas proporciones determinadas, sin embargo en condiciones patológicas esta cantidad puede ser superior (osteopetrosis) o inferior (osteopenia y/u osteoporosis). Ambas situaciones conllevan una desestructuración de la arquitectura ósea, un incremento de la fragilidad y el riesgo para la aparición de fracturas patológicas. El incremento en las expectativas de vida en las sociedades desarrolladas ha llevado paralelamente un incremento en la incidencia de la osteoporosis, en su morbilidad y en su mortalidad, considerándose un problema sanitario de primera magnitud. Las terapias actuales poco pueden hacer para tratarla, siendo su prevención durante la infancia y adolescencia la aproximación más razonable. La osteoporosis es una enfermedad que tiene sus manifestaciones clínicas en las últimas décadas de la vida, pero que debe prevenirse durante la infancia y adolescencia (8-14), Figura 1.

Durante los últimos años se han desarrollado una serie de técnicas no invasivas para cuantificar la masa ósea y métodos analíticos para valorar la actividad de los osteoblastos y osteoclastos. Las técnicas no invasivas son la densitometría fotónica simple, la densitometría fotónica dual, la densitometría radiológica de doble energía, la topografía axial computerizada y las técnicas con ultrasonidos. De todas ellas la densitometría radiológica de doble energía y la topografía axial computerizada permiten evaluar el contenido mineral de los cuerpos vertebrales, huesos con alto contenido trabecular y más sensibles a los cambios patológicos al ser metabólicamente más activos. Las otras técnicas evalúan el esqueleto axial con alto contenido cortical. De todas las técnicas la densitometría radiológica de doble energía es la más adecuada para ser utilizada en Pediatría por su alto índice de reproductibilidad (99%), su escaso error de precisión (1%), el poco tiempo necesario para realizar la exploración (3-5 minutos) y la escasa dosis de radiación administrada (0.02% del límite anual establecido para la población general). Utilizando esta técnica diversos grupos, entre ellos nosotros, han estudiado los patrones normales de adquisición de masa ósea a nivel de la columna lumbar. El contenido mineral óseo de la columna lumbar se estudia a nivel de L2-L4, y refiere al área escaneada o al cálculo volumétrico de los cuerpos vertebrales. En el primer caso se refiere como densidad mineral ósea en gr/cm^2 y en el segundo como densidad mineral volumétrica en gr/cm^3 (15-18).

Nosotros hemos valorado el contenido mineral óseo de una población pediátrica normal de 1 a 20 años de edad formada por 256 niños y 215 niñas de nuestro entorno geográfico y publicado primero los testados como densidad mineral ósea gr/cm^2 , y más recientemente esos mismos datos han sido referidos como densidad mineral volumétrica en gr/cm^3 (Figuras 2 y 3). Los valores de densidad mineral ósea se incrementan con la edad, siendo los tres primeros años de la vida y el desarrollo puberal los periodos de mayor intensidad. Estos datos nos permiten evaluar la densidad mineral ósea en poblaciones pediátricas y compararlos con los valores de referencia de niños y adolescentes de similar edad, sexo y estadio puberal (18). Según los criterios definidos por la OMS, los valores de densidad mineral ósea comprendidos entre -1 y -2.5 DS corresponden a una situación clínica de osteopenia y valores inferiores a -2.5 DS definen una situación clínica de osteoporosis. En esta última la pérdida de mineral de la matriz extracelular condiciona una desestructuración de la arquitectura del hueso, menor resistencia a los microtraumatismos, mayor fragilidad y la aparición de fracturas patológicas (Figura 1). La osteoporosis se puede clasificar en primaria y secundaria. En la primera la pérdida de masa ósea está relacionada con procesos fisiológicos como la menopausia y el avance de la edad. En la segunda la pérdida de masa ósea es secundaria a etiologías bien definidas: carencias nutricionales, hormonales y anomalías en la estructura de la matriz ósea. Osteopenia y osteoporosis son dos situaciones clínicas que pueden presentarse ya durante la infancia y adolescencia como veremos más adelante (8-10,12-14).

Los marcadores del metabolismo óseo son moléculas sintetizadas por los osteoblastos y osteoclastos o moléculas procedentes de la reabsorción de la matriz ósea. Pueden cuantificarse en plasma o en orina e informan de la actividad metabólica ósea en el momento del estudio. La fosfatasa alcalina ósea y la osteocalcina son marcadores de la actividad de los osteoblastos y el derivado carboxi-terminal del colágeno tipo I de la de los osteoblastos (19,20).

FACTORES REGULADORES DE LA MASA OSEA

Muchos son los factores que regulan la masa ósea: la carga genética, la raza, la nutrición, los estilos de vida, la actividad física, varias hormonas, múltiples factores locales de crecimiento y algunas citocinas (2,3,8-10,13,14,19-25), (Figura 4).

La influencia de factores genéticos se considera fundamental. Se ha estimado que éstos podrían explicar hasta un 60%-80% de la variabilidad en los valores de masa ósea de la población normal. Dos genes han sido especialmente

estudiados el gen del receptor de la vitamina D y el gen del receptor de los estrógenos, estando los resultados publicados sujetos aún a discusión.

Diferencias raciales, que pueden también tener una explicación génica, han sido observadas. Los individuos de raza negra tienen valores superiores que los caucásicos y estos a su vez superiores que los asiáticos. Diferencias en la tasa de absorción intestinal de calcio, entre otros factores no bien conocidos, han sido implicados.

La nutrición desempeña un papel de primer orden. Aporta nutrientes plásticos y energéticos necesarios para el metabolismo óseo y síntesis de la matriz, calcio, fósforo y aminoácidos fundamentalmente. Pero también regula la síntesis de hormona de crecimiento, IGF I y gonadotrofinas-esteroides gonadales, hormonas fundamentales en la regulación del metabolismo óseo.

Los estilos de vida: tabaquismo y sedentarismo han sido señalados como situaciones con masa ósea disminuida. La actividad física es fundamental; los atletas con entrenamiento regular tienen tendencia a tener valores superiores de masa ósea a los de la población normal. La inmovilización prolongada condiciona una pérdida de masa ósea.

Varias hormonas regulan el metabolismo óseo. La parathormona tiene un efecto dual; concentraciones fisiológicas estimulan el anabolismo óseo, concentraciones elevadas estimulan la resorción ósea. La parathormona estimula la hidroxilación renal del metabolito 25OH de la vitamina D. La calcitonina inhibe la actividad osteoblástica. La hormona de crecimiento y el IGF I estimulan la actividad osteoblástica. Las hormonas tiroideas estimulan la mineralización a concentraciones fisiológicas; en situaciones de hipertiroidismo el turnover óseo está incrementado resultando en una pérdida de masa ósea. Los esteroides gonadales inhiben la resorción ósea y estimulan la actividad osteoblástica. La vitamina D, el metabolito 1-25 (OH)₂, es primordial al regular la absorción intestinal de calcio.

Finalmente múltiples factores locales de crecimiento unos sintetizados por el hueso (IGF I, IGFII, sus proteínas transportadoras número 3 y 4, factor de crecimiento tipo beta), y otros por las células de la médula ósea mediante mecanismos de acción autocrinos-paracrinos contribuyen a la regulación del metabolismo óseo.

POBLACIONES PEDIÁTRICAS CON RIESGO DE OSTEOPENIA Y/U OSTEOPOROSIS

La utilización de las técnicas no invasivas de cuantificación de la masa ósea y la evaluación de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo han permitido evidencias que ya durante la infancia y adolescencia existen poblaciones pediátricas en situación clínica de osteopenia y/u osteoporosis y que pueden ser englobadas en una de las siguientes categorías, trastornos nutricionales, trastornos hormonales y anomalías estructurales de la matriz ósea, y a las que no nos referiremos por ser objeto de las otras ponencias (3,9,12-14,23-25), (Tabla I).

Tabla I.- Poblaciones pediátricas con riesgo para desarrollar osteopenia y/u osteoporosis

A) Etiología nutricional

- Síndromes de malabsorción intestinal: celiacía, fibrosis quística de páncreas, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, déficit de lactasa intestinal
- Necesidades incrementadas de calcio y/o vitamina D: prematuridad, embarazo en la adolescencia, amamantamiento durante la adolescencia
- Malnutrición crónica por carencia de nutrientes: malnutrición proteico-calórica, anorexia nerviosa
- Carencia de vitamina D y trastornos de su mecanismo de acción

B) Etiología hormonal

- Déficit de hormona de crecimiento
- Hipotiroidismo, hipertiroidismo
- Hipogonadismos
- Hiper cortisolismos

C) Anomalías estructurales de la matriz ósea

- Displasias óseas
- Osteogénesis imperfecta
- Osteoporosis idiopática

Bibliografía

- 1.- Einhorn ThA. The bone organ system: form and function. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. Academic Press, San Diego 1996; pag 3-22
- 2.- Carrascosa A, Yeste D, Audí L. Crecimiento y mineralización del tejido óseo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. (eds). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Edimsa, Madrid 1995; pag 81-93
- 3.- Carrascosa A, Gussinyé M. Skeletal growth and mineralization during puberty and adolescence: nutritional and hormonal regulation. *Annales Nestlé* 1995;53:92-100
- 4.- Lian JB, Stein G. Osteoblast biology. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. Academic Press, San Diego 1996; pag 23-59
- 5.- Teitelbaum SL, Tondravi MN, Ross P. Osteoclast biology. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. Academic Press, San Diego 1996; pag 61-93
- 6.- Glimcher MJ. The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. En: Coe LF, Favus MJ. Disorders of bone and mineral metabolism. Raven Press, New York 1992; pag 265-286
- 7.- Rodan GA. Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. Academic Press, San Diego 1996; pag 290-300
- 8.- Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: implications for the understanding of osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. Academic Press, San Diego 1996; pag 315-331
- 9.- Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, del Río L, Audí L, Enrubia M, Vargas D. Skeletal mineralization during infancy, childhood and adolescence in the normal population and in populations with nutritional and hormonal disorders. Dual X-ray absorptiometry (DEXA) evaluation. In Schönau E (Ed). Paediatric osteology. New developments in diagnosis and therapy. Elsevier Science B. V., Amsterdam 1996; pag 93-102
- 10.- Marcus R. The nature of osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. Academic Press, San Diego 1996; pag 647-660
- 11.- Khaltav NG. Osteoporosis as a growing problem – WHO perspectives. *Scand J Rheumatol* 1996;25:129-133
- 12.- Fassier AC, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:811-824
- 13.- Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, Del Río L, Audí L. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 1995;(suppl) 411;18-23
- 14.- Carrascosa A, Silber T. Osteoporosis: a pediatric concern?. *Int Pediatrics* 1996;11:84-94
- 15.- Johnston GC, Slemenda ChW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991;324:1105-1109
- 16.- Jaworski M, Lebedowski M, Lorenc RS. Evaluation of ultrasound measurement in physiology and pathology. En Schönau E (Ed). Paediatric Osteology. New developments in diagnosis and therapy. Elsevier Science B.V., Amsterdam 1996; pag 45-54
- 17.- Theintz G, Buchs B, Rizzoli R. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060-1065
- 18.- Del Río L, Carrascosa A, Pons F. Bone mineral density of the lumbar spine in caucasian mediterranean spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatric Research* 1994;35:362-366
- 19.- Risteli L, Risteli J. Biochemical markers of bone metabolism. *Ann Med* 1993;25:385-393
- 20.- Vargas DM, Audí L, Carrascosa A. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. *Endocrinología* 1994;41:283-289

21.-Morrison NA, Qi JC, Tokita A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature 1997;387:106

22.-Abrams SA, O'Brien KO, Liang LK, Stuff KE. Differences in calcium absorption and kinetics between black and white girls aged 5-16 years. J Bone Miner Res 1995;10:829-833

23.-Carrascosa A, Yeste D, Gussinyé M. Osteopenia. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. (eds). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Edimsa, Madrid 1995;pag 577-593

24.-Gussinyé M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibañez L, Yeste D. Bone mineral density in prepubertal, adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics 1997 ;100:671-674

25.-Yeste D, Liñán S, Cobos N, Gussinyé M, Del Río L, Carrascosa A. Masa ósea en pacientes con fibrósica quística de pancreas. Relación con parámetros antropométricos y genotipo. Med Clin 1998 (en prensa).

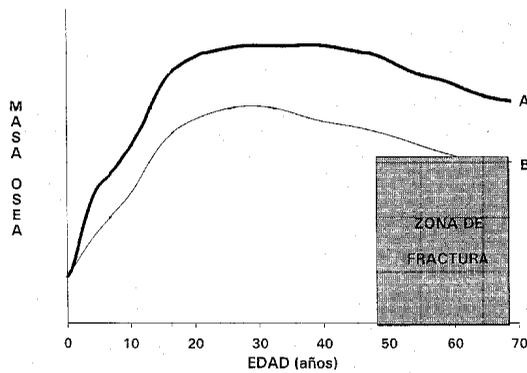
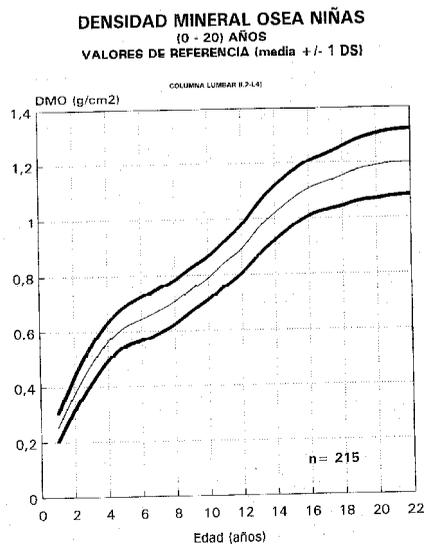


Figura 1.- Evolución de la masa ósea en poblaciones normales (A) y en poblaciones pediátricas con masa ósea disminuida (B). Relación con el riesgo para la aparición de fracturas osteoporóticas.



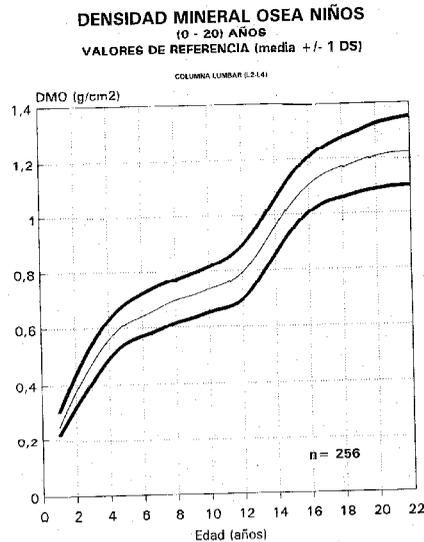


Figura 2.- Valores normales de densidad mineral ósea (g de hidroxapatita/cm²) a nivel de la columna lumbar (L2-L4) en nuestra población normal. A: niñas y adolescentes, B: niños y adolescentes

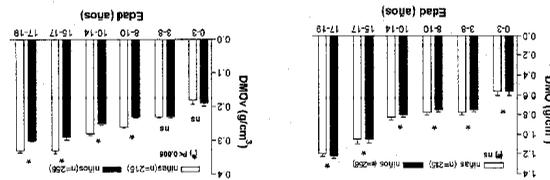


Figura 3.- Comparación de los valores de densidad mineral ósea expresados como densidad mineral aparente (g hidroxapatita/cm²) y como densidad mineral volumétrica (g hidroxapatita/cm³) en la misma población normal de niños y adolescentes

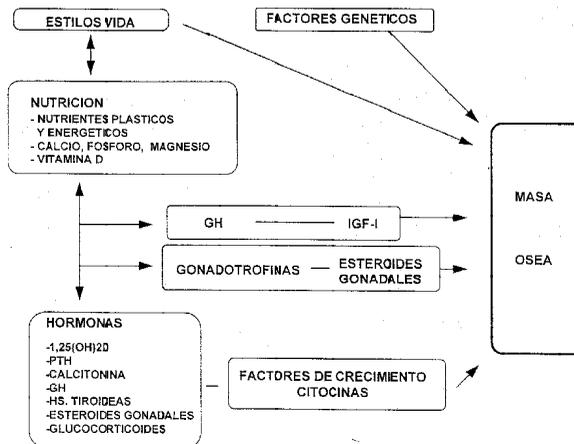


Figura 4.- Factores reguladores de la adquisición y mantenimiento de la masa ósea

TRASTORNOS DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN EL NIÑO

Patología de la Mineralización ósea en el recién nacido

E. Narbona, J. Maldonado, M.J. Miras, M. Molina y J.A. Molina

Departamento de Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio. Universidad de Granada.

INTRODUCCION

El calcio y el fósforo, en forma de hidroxapatita, representan el principal componente mineral del hueso. Ambos deben estar disponibles simultáneamente y en cantidades suficientes para que la mineralización ósea sea adecuada. La carencia de uno o de ambos en la dieta da lugar a un déficit de mineralización, responsable de la Enfermedad Ósea Metabólica del Prematuro como resultado del fracaso postnatal para mantener la acreción mineral ósea fetal, determinante de alteraciones esqueléticas que en su variable intensidad pueden manifestarse desde una simple osteopenia hasta un raquitismo grave con fracturas (1).

La prevención de la osteopenia del prematuro parece estar basada en altos aportes orales de calcio y fósforo y, en menor medida, en los aportes de vitamina D, cuyo papel es dudoso y su déficit no parece ser un factor causal importante, habiéndose estimado que son suficientes unos aportes diarios de 500 UI. Es posible que dicha cantidad sea insuficiente y que la recomendada por la ESPGAN (800-1600 UI/día) sea más adecuada. Además, se ha demostrado que la absorción intestinal de calcio y fósforo está mediada por la vitamina D principalmente cuando la ingesta de calcio es baja, como ocurre cuando el recién nacido es alimentado con leche materna, pero no cuando la ingesta es elevada. La suplementación con altas dosis de vitamina D no descende la incidencia de osteopenia ni mejora el balance mineral tanto como la ingesta de altas cantidades de calcio. Resultados previos obtenidos por nuestro grupo de trabajo demuestran que la mineralización ósea de los recién nacidos prematuros se relaciona muy estrechamente con los aportes de calcio y fósforo (2).

La absorción de calcio y fósforo en el recién nacido prematuro es más eficaz que en el recién nacido a término e ingestas de 200-250 mg/kg/día de calcio y de 110-125 mg/kg/día de fósforo, producen una acreción mineral ósea semejante a la fetal (3), lo que se ha podido conseguir mediante la suplementación mineral de las fórmulas para prematuros. Sin embargo, es posible que las tasas de retención requeridas para el crecimiento y la adecuada mineralización ósea del prematuro, sean menores que las estimadas para el feto de referencia (4), pero aún no está resuelta la controversia de cuánto y hasta cuándo se debe suplementar, ya que aunque se mejora la mineralización ósea del prematuro, para igual edad postnatal no se alcanza la del recién nacido a término a los cuatro meses de vida (5).

Las técnicas densitométricas han demostrado ser un buen método para estudiar el estado de mineralización ósea del recién nacido (6-8), ya que detectan cambios incluso antes de que se produzcan las alteraciones bioquímicas. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo a nivel de radio y mediante absorciometría de simple fotón. Sin embargo, es mucho más precisa la medida a nivel del esqueleto axial, y ello se puede llevar a cabo mediante absorciometría de doble fotón o por absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) (6, 9-11). Previamente hemos comunicado que la DEXA en femur puede utilizarse con alta seguridad, precisión y reproductibilidad para determinar el estado de la mineralización ósea en el recién nacido y en el lactante (2, 5, 12).

El objetivo del presente estudio ha sido utilizar la DEXA para medir los cambios de los parámetros de mineralización ósea al nacimiento, a los 4 meses y a los 12 meses de vida postnatal y valorar sus relaciones con parámetros bioquímicos y somatométricos.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se ha llevado a cabo sobre 61 lactantes, 18 nacidos a término y 43 prematuros, todos ellos con peso, longitud y estado nutricional adecuados para la edad gestacional (tabla Y). Los lactantes nacidos prematuros fueron distribuidos en dos grupos según la edad gestacional: 31 semanas (n = 18) y entre 32 y 36 semanas (n = 25). En todos los casos se siguió un control clínico durante el primer año de vida, evaluándose al nacimiento y a los 4 y 12 meses de vida: mineralización ósea, calcemia, fosforemia, fosfatasa alcalina y somatometría.

Para la alimentación se utilizaron fórmulas lácteas cuyo contenido en calcio y fósforo por cada 100 g de producto fue: 625 mg de calcio y 390 mg de fósforo la fórmula para prematuros; 390 mg de calcio y 260 mg de fósforo la

fórmula de inicio; y 600 mg de calcio y 450 mg de fósforo la fórmula de continuación. Todos los lactantes recibieron un aporte suplementario de vitamina D desde el primer día de vida y hasta el 4º mes sólo tomaron fórmula láctea. Por ello, fue factible hacer un cálculo fiable de la ingesta mediante encuesta dietética durante los primeros 4 meses de vida por kg de peso y día:

Grupo Y (± 31 semanas)

1º mes: Ca 79 \pm 25 mg; P 35 \pm 17 mg; vitamina D 984 \pm 161 UI.
 2º mes: Ca 124 \pm 42 mg; P 69 \pm 27 mg; vitamina D 867 \pm 284 UI.
 3º mes: Ca 132 \pm 29 mg; P 82 \pm 19 mg; vitamina D 701 \pm 244 UI.
 4º mes: Ca 103 \pm 29 mg; P 66 \pm 19 mg; vitamina D 708 \pm 259 UI.

Grupo II ($\pm 32 - 36$ semanas)

1º mes: Ca 86 \pm 28 mg; P 48 \pm 18 mg; vitamina D 849 \pm 218 UI.
 2º mes: Ca 135 \pm 29 mg; P 84 \pm 20 mg; vitamina D 773 \pm 234 UI.
 3º mes: Ca 122 \pm 30 mg; P 77 \pm 18 mg; vitamina D 764 \pm 164 UI.
 4º mes: Ca 97 \pm 23 mg; P 63 \pm 15 mg; vitamina D 679 \pm 234 UI.

Grupo III (± 37 semanas)

1º mes: Ca 72 \pm 13 mg; P 41 \pm 12 mg; vitamina D 439 \pm 114 UI.
 2º mes: Ca 90 \pm 12 mg; P 56 \pm 9 mg; vitamina D 605 \pm 209 UI.
 3º mes: Ca 81 \pm 11 mg; P 50 \pm 8 mg; vitamina D 595 \pm 223 UI.
 4º mes: Ca 78 \pm 10 mg; P 48 \pm 7 mg; vitamina D 625 \pm 236 UI.

La edad gestacional se determinó por la fecha de la última regla y / o el método de Dubowitz. Para la somatometría se utilizó una balanza pesa-bebé Secca (precisión 10 g), y tallímetro horizontal Holtain (precisión 0.5 cm); para el seguimiento somatométrico se han utilizado los patrones para niños españoles de Hernández y cols.

El calcio se determinó por fluorimetría (Corning-940), el fósforo por espectrofotometría (Spectronic 70), la actividad total de las fosfatasa alcalinas con un autoanalizador Hitachi 704, identificándose sus isoenzimas mediante el método Paragon de Beckman. El contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) fueron medidos por DEXA (Hologic QDR-1000). La dosis de radiación fue muy baja (< 1 mRem) y el coeficiente de variación $< 3\%$; la medida se realizó a nivel del fémur izquierdo (cuello, cabeza, trocánteres y región intertrocanterea).

Estadística: test de D'Agostino, análisis de la varianza, test de Tukey, regresión lineal de Pearson y cálculo del coeficiente de correlación.

RESULTADOS

Calcio y fósforo (tabla II). La calcemia y la fosforemia fueron significativamente menores al nacimiento en los prematuros que en los nacidos a término. Los niveles séricos aumentaron a los 4 y 12 meses de vida en todos los grupos y no existieron diferencias significativas entre ellos a dichas edades. La edad gestacional se correlacionó tanto con la calcemia ($r = 0.28$; $p < 0.05$) como con la fosforemia ($r = 0.34$; $p < 0.01$).

Fosfatasa alcalinas (tabla II). Sólo se detectó la presencia de las isoenzimas óseas al nacimiento y 4 meses de vida; a los 12 meses también se detectaron las de origen hepático. Su valor fue mayor cuanto menor fue la edad gestacional en todos los momentos del estudio.

Mineralización ósea (tabla III). Los valores de CMO y de DMO fueron significativamente superiores en el grupo de recién nacidos a término tanto al nacimiento como a los 4 y 12 meses de vida. Entre los prematuros, a su vez, se evidenció un valor medio significativamente superior en el grupo de mayor edad gestacional. A los 4 meses se elevó el CMO en los prematuros y permaneció semejante al del nacimiento en los nacidos a término. A los 12 meses todos los grupos presentaron una elevación significativa del CMO. En los tres grupos la DMO descendió significativamente a los 4 meses de vida y fue significativamente superior a los 12 meses. En cuanto al sexo, los varones tendieron a presentar valores más elevados de ambos parámetros de mineralización ósea (tabla IV).

Existió correlación entre CMO y: edad gestacional ($r = 0.78$); peso al nacimiento ($r = 0.81$), 4 meses ($r = 0.65$) y 12 meses ($r = 0.60$); longitud al nacimiento ($r = 0.77$), 4 meses ($r = 0.67$) y 12 meses ($r = 0.58$); fosforemia al nacimiento ($r =$

0.23) y 12 meses ($r = 0.27$); calcemia a los 4 meses ($r = 0.26$) y 12 meses ($r = 0.26$). Asimismo, existió correlación entre DMO y: edad gestacional ($r = 0.64$); peso al nacimiento ($r = 0.61$), 4 meses ($r = 0.67$) y 12 meses ($r = 0.49$); longitud al nacimiento ($r = 0.59$), 4 meses ($r = 0.63$) y 12 meses ($r = 0.55$); fosfatasa alcalinas a los 4 meses ($r = 0.32$); calcemia a los 4 meses ($r = 0.24$) y 12 meses ($r = 0.22$); fosforemia a los 12 meses ($r = 0.22$).

DISCUSION

Recién nacidos. Los resultados presentados en este estudio son similares a los obtenidos mediante absorciometría monofotónica en radio y húmero: menor valor de los parámetros de mineralización en prematuros y su relación con la edad gestacional y la somatometría del neonato (13). Igualmente, Lyon (14) ha estudiado la mineralización ósea en el radio mediante DEXA y encuentra que existe correlación entre CMO y la edad gestacional. Braillon (11), utilizando DEXA, obtuvo valores próximos a los dados en el presente estudio, si bien la DMO siempre fue inferior y el CMO fue inferior en femur y superior en columna lumbar.

Estos resultados en relación a la mineralización ósea del recién nacido están de acuerdo con los conocimientos que se tienen sobre la acreción mineral fetal. Se sabe que el feto acumula calcio y fósforo fundamentalmente en el último trimestre de la gestación, y que acontece una rápida mineralización ósea en este período de la vida intrauterina (15), con un pico máximo de acreción mineral ósea entre las 34 y 36 semanas de gestación.

Es un hecho conocido que los recién nacidos a término presentan tasas elevadas de calcio y de fósforo en sangre de cordón umbilical; estas tasas son menores cuanto menor es la edad gestacional (1). Puede que esto sea necesario para adecuar el crecimiento óseo, ya que al final del embarazo desciende la resorción. Se ha demostrado que el fosfato estimula tanto la formación del hueso como la producción de su matriz y limita la resorción del mismo (16), efecto que es independiente de su efecto sobre el depósito de calcio. Altas concentraciones de fosfato se han correlacionado con desarrollo y concentraciones bajas con descenso de formación ósea (17).

Lactantes. Es conocido que la osteopenia incide, particularmente, en los prematuros con problemas clínicos graves y en los que reciben nutrición parenteral. En estudios llevados a cabo en prematuros de edad gestacional y peso superponibles a los de nuestro estudio, y que recibieron unos aportes minerales semejantes a los aportados en nuestros niños, tampoco consiguen a los 3 meses de vida unos valores de CMO semejantes a los que hubiera obtenido intraútero (18 - 20).

Chesney (13) en una revisión del tema concluye, al igual que en nuestro estudio, que en el recién nacido prematuro el CMO aumenta durante los primeros 6 meses de vida, pero sufre pocas variaciones en el recién nacido a término. Por el contrario, la DMO desciende inicialmente en todos los neonatos y no aumenta hasta los 9-12 meses de vida postnatal.

El mayor incremento del CMO en los prematuros durante los primeros meses de vida implica que éstos, por razones hoy día desconocidas, desarrollan matriz ósea mucho más rápidamente que los nacidos a término (20, 21). Si parece que los mecanismos que tienden a restaurar la relación entre mineralización ósea, peso y longitud existentes intraútero, y que al menos se pierde en los pretérmino hasta los 3-4 meses de edad postnatal, son claramente inhibidos hasta la edad postconcepcional correspondiente al nacimiento a término. Posiblemente en un principio ocurra un desproporcionado depósito de mineral en la matriz ósea neoformada, lo que justificaría las altas necesidades de calcio y fósforo, y posteriormente la mineralización ocurra en las proporciones esperadas en el tejido totalmente mineralizado, lo que implica una normalización de la matriz existente y, por tanto, la restauración de las relaciones entre estado mineral óseo y parámetros somatométricos.

El déficit de CMO de los prematuros respecto de los término, sugiere un trastorno de formación y/o remodelamiento óseo en el prematuro, trastorno que puede ser secundario a un déficit en el proceso global de mineralización o al remodelamiento del hueso normalmente mineralizado, o a una combinación de ambos, lo que avala la necesidad de mayores aportes de sustratos y la necesidad de mantenerlos durante más tiempo (20, 22). El mayor aumento de la actividad de las fosfatasa alcalinas en el prematuro quizás sea el reflejo de los mecanismos adaptativos a una vida extrauterina para la que no están preparados (23).

Relaciones con el sexo y la somatometría. Aunque no se han obtenido resultados concluyentes, parece existir una tendencia a que los varones presenten valores mayores tanto de CMO como de DMO. Estos datos coinciden con los aportados por Rubinacci (24), aunque otros autores no han encontrado diferencias.

La relación entre peso y longitud natal con CMO y DMO ha sido descrita por muy diversos autores, por lo que no ofrece duda, pero sí es más controvertida dicha relación en distintos períodos de la vida del lactante menor de un año. Abrams (19) ha descrito la existencia de correlación a los 4 meses entre CMO y DMO con los parámetros somatométricos, pero no otros autores (7) que sólo la encuentran a la edad de 12 meses. Salle (25) ha descrito, utilizando DEXA, la existencia de correlación entre CMO y DMO con peso y longitud en el niño tanto al nacimiento como a distintas edades hasta los 2 años de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina JA, Bayés R, Ibarra Y, Narbona E. Raquitismo del prematuro. Pasado y presente. *Arch Pediatr* 1989; 40: 353 - 382.
2. Narbona E, Ocete E, Maldonado J, Gil A, Molina JA. Bone mineralization status measured by dual energy radiographic densitometry in preterm infants fed commercial formulas. *Early Hum Develop* (en prensa).
3. Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RO. Osteopenia of prematurity: The cause and possible treatment. *J Pediatr* 1980; 96: 528 - 534.
4. Ziegler EE. Infants of low-birth-weight: Special needs and problems. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 440 - 446.
5. Narbona E, García D, García JL, Galdó G, Maldonado J. Cambios en la mineralización ósea de los niños nacidos a término y prematuros en los primeros cuatro meses de vida. *Acta Pediatr Esp* 1995; 53: 641 - 647.
6. Narbona E, Molina JA. Osteopenia del prematuro. Aplicación de nuevas técnicas diagnósticas. En: Molina JA, Bayés R, Narbona E, eds. *Actualidades en neonatología. V Jornadas de neonatología*. Granada, Centro de Documentación de Uniasa, 1991; pp 171 - 180.
7. Pittard WP, Geddes KM, Sutherland SE, Miller MC, Hollis BW. Longitudinal changes in the bone mineral content of term and premature infants. *Am J Dis Child* 1990; 144: 36 - 40.
8. Narbona E, Fernández J, Maldonado J, Muñoz A, Loscertales M, Ruiz A. Técnicas diagnósticas de evaluación de la masa ósea en el recién nacido. *An Esp Pediatr* 1991; 35 (S 46): 40 - 48.
9. Lang P, Steiger P, Faulkner K, Glüer C, Genaut HK. Osteoporosis. Current techniques, recent developments in quantitative bone densitometry. *Radiol Clin North Am* 1991; 29: 49 - 76.
10. Glastre C, Braillon P, David L, Cachat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: Correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1330 - 1333.
11. Braillon PM, Salle BL, Brunet J, Glorieux FH, Delmas PD. Dual energy X-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: Validation of technique. *Pediatr Res* 1992; 32: 77 - 80.
12. Narbona E, Maldonado J, García D, Galdó G, Molina JA. Mineralización ósea del fémur en recién nacidos medida por absorciometría de rayos X de doble energía. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 267 - 270.
13. Chesney RW. The assessment of bone mineral status and mineral dietary adequacy. In: Tsang RC, Mimouni F, eds. *Calcium nutrition for mothers and children. Carnation Nutrition Education Series, vol. 3*. Glendale : Carnation Co. / New York : Raven Press, 1992; pp 101 - 127.
14. Lyon AJ, Hawkes DI, Doran M, McIntosh N, Chan F. Bone mineralisation in preterm infants measured by dual energy radiographic densitometry. *Arch Dis Child* 1989; 64: 919 - 923.
15. Campbell DE, Fleischman AR. Rickets of prematurity: Controversies in causation and prevention. *Clin Perinatol* 1988; 15: 879 - 890.
16. Brand JC, Raisz LG. Effects of calcitonin and phosphate ions on the parathyroid hormone stimulated resorption of bone. *Endocrinology* 1972; 90: 479 - 485.
17. Senterre J, Salle B. renal aspects of calcium metabolism in preterm infants. *Biol Neonate* 1988; 53: 220 - 229.
18. Pettifor JM, Rejah R, Venter A, Modley GP, Opperman K, Cavaleros M, Ross FP. Bone mineralization and mineral homeostasis in very low-birth-weight infants fed either human milk or fortified human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 271 - 274.

19. Abrams SA, Schanler RJ, Garza C. Bone mineralization in former very low birth weight infants fed either human milk or commercial formula. *J Pediatr* 1988; 112: 956 - 960.
20. Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, Simpson M. Bone mineral content and body size 65 to 100 week's postconception in preterm and full term infants. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1579 - 1586.
21. Congdon PJ, Horsman A, Ryan SW, Truscott JG, Durward H. Spontaneous resolution of bone mineral depletion. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1038 - 1042.
22. Martín L, Román L, Castro C, Centeno C, Vallo A. Suplementación con calcio y fósforo de la leche materna para la alimentación del recién nacido pretérmino, de peso 1500 g. ¿Hasta cuándo seguir?. *An Esp Pediatr* 1987; 27: 253 - 255.
23. Narbona E, Maldonado J, Sánchez R, Galdó G, Molina JA. Actividad de la fosfatasa alcalina plasmática y de sus isoenzimas en recién nacidos a término y prematuros. *Actualidad Médica* 1995; 31: 349 - 363.
24. Rubinacci A, Moro G, Resmini G, Fulconis F, tessari L, Minolli Y, Rähä NCR. Sex-related differences of bone mineral content in low birth weight infants fed cow's milk formula. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 866 - 888.
25. Salle B, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Meunier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborns infants. *Acta Paediatr* 1992; 81: 953 - 956.

Tabla I. Características de cada grupo de lactantes al nacimiento, 4 meses y 12 meses de vida

	Grupo I (n = 18)	Grupo II (n = 25)	Grupo III (n = 18)
Varón / Mujer	10 / 8	13 / 12	11 / 7
Peso (g)			
Nacimiento	1372.06 ± 243.54 (970 - 1975)	1895.60 ± 396.37 (1220 - 2600)	3031.25 ± 562.87 (2380 - 3840)
4 meses	4868.75 ± 1267.29 (2750 - 7970)	5312.40 ± 958.79 (3250 - 7100)	6407.14 ± 103.15 (4800 - 8600)
12 meses	8351.75 ± 1114.87 (6900 - 10250)	8816.60 ± 1157.78 (7100 - 10750)	9840.00 ± 1319.44 (7200 - 11600)
Longitud (cm)			
Nacimiento	40.91 ± 2.69 (35 - 45)	44.36 ± 2.85 (38 - 50)	50.06 ± 2.69 (45 - 54)
4 meses	54.46 ± 4.18 (47 - 63)	57.82 ± 2.99 (51 - 63.5)	63.46 ± 3.66 (57.5 - 68.5)
12 meses	71.44 ± 3.55 (63.5 - 78)	72.34 ± 2.84 (67 - 77)	75.16 ± 3.56 (68 - 80.5)

Los datos se expresan como media ± DS (rango).

Edad gestacional: Grupo I ≤ 31 semanas; Grupo II 32 - 36 semanas; Grupo III ≥ 37 semanas.

Tabla II. Valores séricos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina óseas al nacimiento, 4 meses y 12 meses de vida

	Grupo I (n = 18)	Grupo II (n = 25)	Grupo III (n = 18)
Calcio (mg/dl)			
Nacimiento	9.41 ± 0.71 (8.21 - 10.18)	9.45 ± 0.83 (7.88 - 10.90)	9.90 ± 0.76 ^a (8.87 - 11.59)
4 meses	9.97 ± 1.19 (8.42 - 12.14)	10.31 ± 0.84 ^a (9.46 - 11.42)	11.19 ± 1.04 ^a (10 - 11.92)
12 meses	10.67 ± 1.08 ^a (9.60 - 13.11)	10.55 ± 0.72 ^a (9.33 - 12.18)	11.43 ± 1.38 ^a (9.65 - 12.85)
Fósforo (mg/dl)			
Nacimiento	5.71 ± 1.11 (4.48 - 7.34)	6.11 ± 1.26 (4.04 - 8.15)	6.90 ± 1.13 ^a (4.75 - 8.75)
4 meses	6.68 ± 1.13 (4.72 - 8.28)	6.76 ± 0.51 (5.89 - 7.40)	6.49 ± 0.76 (5.62 - 6.99)
12 meses	6.36 ± 1.12 (5.15 - 8.48)	7.67 ± 2.45 ^a (4.49 - 10.41)	6.64 ± 0.83 (5.54 - 7.46)
Fosfatasa alcalina (U/L)			
Nacimiento	478.35 ± 197.88 (209 - 965)	428.30 ± 196.17 (178 - 783)	356.33 ± 70.92 (256 - 427)
4 meses	784.30 ± 336.17 (513 - 1170)	712.00 ± 228.41 (421 - 1004)	615.71 ± 198.74 (422 - 881)
12 meses	691.40 ± 150.52 (519 - 930)	572.25 ± 168.10 (373 - 887)	424.13 ± 151.08 (177 - 758)

Los valores se expresan como media ± DS (rango).

Edad gestacional: Grupo I ≤ 31 semanas; Grupo II 32 - 36 semanas; Grupo III ≥ 37 semanas.

^a p < 0.05 vs nacimiento.

^b p < 0.05 vs grupo I y grupo II.

Tabla III. Contenido mineral óseo (CMO) y densidad mineral ósea (DMO) al nacimiento, 4 meses y 12 meses de vida.

	Grupo I (n = 18)	Grupo II (n = 25)	Grupo III (n = 18)
CMO (g)			
Nacimiento	0.63 ± 0.40 (0.04 - 1.55)	1.18 ± 0.51 ^a (0.36 - 2.48)	1.87 ± 0.64 ^a (0.81 - 3.05)
4 meses	1.03 ± 0.53 ^a (0.03 - 2.47)	1.25 ± 0.47 ^a (0.33 - 2.78)	1.83 ± 0.57 ^a (0.94 - 2.63)
12 meses	3.27 ± 1.37 ^a (1.36 - 6.56)	4.01 ± 1.42 ^a (1.82 - 6.69)	5.03 ± 2.08 ^a (1.85 - 8.88)
DMO (g / cm²)			
Nacimiento	0.36 ± 0.06 (0.26 - 0.52)	0.42 ± 0.05 ^a (0.33 - 0.50)	0.46 ± 0.05 ^a (0.39 - 0.55)
4 meses	0.34 ± 0.05 ^a (0.21 - 0.43)	0.38 ± 0.05 ^a (0.28 - 0.48)	0.44 ± 0.02 ^a (0.37 - 0.53)
12 meses	0.42 ± 0.04 ^a (0.34 - 0.50)	0.45 ± 0.03 ^a (0.38 - 0.52)	0.48 ± 0.05 ^a (0.35 - 0.56)

Los resultados se expresan como media ± DS (rango).

Edad gestacional: Grupo I ≤ 31 semanas; Grupo II 32 - 36 semanas; Grupo III ≥ 37 semanas.

^a p < 0.05 grupo III vs grupo II y grupo Y; grupo II vs grupo Y.

^b p < 0.05 12 meses vs 4 meses y nacimiento; 4 meses vs nacimiento.

Tabla IV. Contenido mineral óseo (CMO) y densidad mineral ósea (DMO) en varones y mujeres.

	Grupo I (v/m = 10/8)	Grupo II (v/m = 13/12)	Grupo III (v/m = 11/7)
CMO (g)			
Nacimiento			
varón	0.76 ± 0.46	1.36 ± 0.52 ^a	1.95 ± 0.39 ^a
mujer	0.47 ± 0.25	0.99 ± 0.44	1.39 ± 0.72
4 meses			
varón	1.41 ± 0.54 ^a	1.31 ± 0.34	2.01 ± 0.52 ^a
mujer	0.75 ± 0.37	1.19 ± 0.59	1.35 ± 0.49
12 meses			
varón	3.31 ± 1.46	3.94 ± 1.57	5.59 ± 1.05
mujer	3.10 ± 1.31	3.99 ± 1.45	4.34 ± 2.84
DMO (g / cm²)			
Nacimiento			
varón	0.38 ± 0.07	0.44 ± 0.04 ^a	0.50 ± 0.04 ^a
mujer	0.35 ± 0.04	0.41 ± 0.05	0.43 ± 0.06
4 meses			
varón	0.36 ± 0.05 ^a	0.38 ± 0.04	0.42 ± 0.02 ^a
mujer	0.31 ± 0.05	0.38 ± 0.05	0.39 ± 0.03
12 meses			
varón	0.42 ± 0.04	0.46 ± 0.03 ^a	0.51 ± 0.04 ^a
mujer	0.40 ± 0.05	0.44 ± 0.03	0.46 ± 0.05

Los resultados se expresan como media ± DS (rango).

Edad gestacional: Grupo I ≤ 31 semanas; Grupo II 32 - 36 semanas; Grupo III ≥ 37 semanas.

^a p < 0.05.

TRASTORNOS DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN EL NIÑO

Trastornos de la Mineralización Ósea en el niño y adolescente.

J. González-Hachero. Catedrático de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

La disminución de masa ósea u osteopenia puede producirse por la deficiencia de matriz ósea sobre la que depositarse el mineral o por una cantidad anormal del calcio y fósforo en dicha matriz.

Los procesos que ocasionan una deficiente mineralización ósea en la infancia y adolescencia pueden dividirse en dos grandes grupos: I- Defectos preferentes del depósito de minerales en la matriz ósea y II- Defectos preferentes de la matriz ósea con alteración secundaria de la mineralización. En el grupo I se incluyen la deficiencia de la vitamina D, las deficiencias de calcio y fósforo, la hipofosfatasa y los debidos a inhibidores de la mineralización (aluminio y bifosfonatos). En el grupo II se incluyen el síndrome de Turner, la desnutrición de origen diverso (fibrosis quística, anorexia nerviosa y otros procesos), la diabetes mellitus, la irradiación craneal, los glucocorticoides, la osteogenesis imperfecta y miscelánea (deficiencia de GH, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, síndrome de Down, talasemia mayor, ausencia de actividad física, tabaco y alcohol).

Palabras clave: Mineralización ósea, infancia, adolescencia.

TRASTORNOS DE LA MINERALIZACION OSEA EN EL NIÑO Y EN EL ADOLESCENTE

INTRODUCCION

La disminución de la masa ósea u osteopenia puede producirse por la deficiencia de matriz ósea sobre la que ha de depositarse el mineral o por una cantidad anormal de calcio y fósforo en dicha matriz. A su vez la deficiencia de matriz ósea puede ser debida a su formación inadecuada o a su rápida destrucción, mientras que la inadecuada cantidad de calcio y fósforo puede originarse por alteración en la disponibilidad de los mismos, o por reabsorción excesiva de los minerales depositados (1).

ETIOLOGIA

Los procesos responsables de una deficiente mineralización ósea en la infancia y adolescencia son muy variados. Aunque los mecanismos pueden ser diferentes e incluso pueden combinarse, podemos dividirlos para su estudio en dos grandes grupos:

- I. Defectos primarios o preferentes del depósito de mineral en la matriz ósea.
- II. Defectos primarios o preferentes de la matriz ósea con alteración secundaria de la mineralización.

I. DEFECTOS PRIMARIOS O PREFERENTES DEL DEPOSITO DE MINERAL EN LA MATRIZ OSEA.

De ellos destacan por su interés pediátrico los siguientes:

A- DEFICIENCIA DE LA VITAMINA D.

La deficiencia de vitamina D puede ser debida a aporte insuficiente, metabolismo endógeno defectuoso o falta de respuesta de los \órganos efectores.

En cualquier caso, se produce una reducción en la absorción del calcio, descenso del calcio extracelular, hiperparatiroidismo secundario y disminución de la mineralización \sea, con lesiones clínica y radiológicamente características, que predominan en las áreas de rápido crecimiento, tales como las metafisis de los huesos largos y las uniones condrocostales.

1. Deficiencia de aporte. Es actualmente poco frecuente en nuestro medio y en general en países desarrollados, gracias a la administración profiláctica de la misma, bien directamente o vehiculada en la leche y a una adecuada exposición solar. Sin embargo, en países o en medios de bajo nivel socio-económico, continúa siendo un problema de sanidad pública importante sobre todo en niños menores de 18 meses de edad.

Mención especial merece el niño pretérmino, en el cual los depósitos de vitamina D pueden estar descendidos, ya que la mayor parte del 25-OH-D₃ materno se transfiere al feto en el tercer trimestre de la gestación y de ahí su mayor

riesgo de osteopenia, raquitismo y fracturas. Sin embargo, es conocido que la enfermedad metabólica ósea del pretérmino se debe más al déficit de calcio y sobre todo de fósforo que a un defecto en el aporte o metabolización de la vitamina D. Por ello aunque el aporte de vitamina D sea importante, es fundamental la ingesta adecuada de calcio y fósforo en su alimentación para conseguir una mineralización adecuada (2). Aún así es frecuente que los niños pretérmino permanezcan osteopénicos respecto a los controles a término, al año de edad e incluso después.

2. Déficit de absorción intestinal. Puede presentarse en pacientes con esteatorrea y diversos grados de atrofia de las vellosidades intestinales. El prototipo de estos procesos lo constituye la enteropatía sensible al gluten en el curso de la cual pueden encontrarse variaciones en los niveles de 25-OH-D₃ y osteopenia.

Los mecanismos principales a través de los que la intolerancia al gluten va a condicionar disminución de la densidad mineral \sea son: malabsorción de grasas y de vitamina D, incremento de sus pérdidas intestinales y malabsorción de calcio por su supunificación con las grasas formando jabones no absorbibles.

Tormo y colaboradores (3) en 1996, entre ocho pacientes celiacos estudiados por absorciometría radiológica de doble energía, encuentran osteopenia en el 25% de los mismos que desaparece con la sola exclusión del gluten de la dieta sin necesidad de suplemento de calcio.

Menos frecuente es la malabsorción de vitamina D en el síndrome de intestino corto por resecciones amplias, o en la insuficiencia pancreática.

3. Metabolismo hepático alterado. A nivel hepático presentan alteraciones del metabolismo de la vitamina D, los niños con diversos tipos de hepatopatías crónicas, particularmente aquellos que cursan con colestasis donde el raquitismo y la osteopenia se presentan con frecuencia, en los 3-4 primeros años de la vida. En estos casos los principales factores que intervienen en la hipomineralización ósea son la malabsorción de vitamina D, la disfunción hepática para sintetizar 25-OH-D₃, la inactividad, la malnutrición crónica y la malabsorción de calcio y magnesio.

En un grupo de 19 pacientes con esta patología, comunicados también por Tormo (3), los más afectados eran los que presentaban atresia congénita de vías biliares, tanto porque en ellos el daño hepático era más intenso y por tanto su malabsorción, como por el inicio temprano del mismo. Si se considera que aproximadamente el 30% del contenido mineral óseo se adquiere en los primeros cuatro años de la vida, (4) cualquier patología que interfiera el proceso en esta etapa del desarrollo, va a tener importantes repercusiones negativas sobre el mismo.

Con menor intensidad se afectaron otros niños que presentaron déficit de alfa-1-antitripsina, metabolopatías, colangitis esclerosante e hipoplasia de vías biliares intrahepáticas.

En este apartado se incluyen también las alteraciones de la hidroxilación hepática de la vitamina D producidas por los anticonvulsivantes y entre ellos, como más importante, el fenobarbital, el cual en la experiencia de nuestro grupo, cuando se utiliza a largo plazo, sobre todo en niños que permanecen largo tiempo en cama y con poca exposición al sol, produce descenso de las cifras plasmáticas de 25-OH-D₃ y disminución del contenido mineral \seo (5) (6).

4. Alteraciones congénitas del metabolismo de la vitamina D. Son poco frecuentes y hacen referencia a la deficiencia congénita de la 1-alfa-hidroxilasa renal que origina el llamado raquitismo vitamino-D-dependiente tipo I y la insensibilidad del receptor del 1-25-(OH)₂-D₃ que origina el llamado raquitismo vitamino-D-dependiente tipo II.

En el primer proceso existen estigmas clínicos y bioquímicos de raquitismo, el 25(OH)D₃ es normal o alto y el 1-25-(OH)₂-D₃ bajo.

En el segundo el raquitismo es severo, existe hipocalcemia, el 1-25-(OH)₂-D₃ está < muy elevado y aparece hiperparatiroidismo secundario.

5. Insuficiencia renal crónica. En este proceso la deficiente mineralización ósea es de origen diverso. Destaca el descenso de actividad de la 1-alfa-hidroxilasa por disminución de la masa renal, la acidosis y la hiperfosfatemia. En consecuencia disminuye la síntesis de 1-25-(OH)₂-D₃ y la absorción intestinal de calcio, que junto con la retención de fosfatos por la insuficiencia renal, provocan un descenso de la calcemia y un hiperparatiroidismo secundario con aumento de la reabsorción ósea. Además el déficit de 1-25-(OH)₂-D₃ disminuye la síntesis de enzimas como la lisil hidroxilasa y la lisil oxidasa que son necesarias para la maduración y el entrecruzamiento de las fibras del colágeno.

Otro factor importante en estos casos es el aluminio contenido en las soluciones de diálisis o en el hidróxido de aluminio empleado como quelante del fósforo en el intestino. El aluminio al acumularse en el hueso interfiere la función osteoblástica y osteoclástica e inhibe la formación de matriz ósea y el depósito de mineral.

Otros factores a considerar en la hipomineralización de estos pacientes son la hipermagnesemia, el aumento de los pirofosfatos circulantes, la uremia y el tipo, duración y tratamiento de la enfermedad causante de la insuficiencia renal. A este respecto y en casos tratados con corticoides, se ha considerado que esta terapéutica puede contribuir a la desmineralización ósea, como veremos más adelante, en mayor medida aún que la propia insuficiencia renal crónica (7) (8).

B- DEFICIENCIA DE CALCIO.

La reducción de la ingesta de calcio, así como la hipercalciuria crónica disminuyen la mineralización ósea, no sólo en el recién nacido pretérmino sino también en edades posteriores, dada la importancia del calcio durante el crecimiento para adquirir el pico de masa ósea adecuado.

Dado que la leche y derivados deben aportar hasta el 60% de las necesidades de calcio, la ingesta deficiente del mismo se produce particularmente cuando el consumo de lácteos no es adecuado o se utiliza alguna leche especial que no contiene la cantidad de calcio necesaria o dificulta su absorción a nivel intestinal.

Aunque la ingesta deficiente de calcio puede producirse en cualquier edad se ha comunicado sobre todo en la adolescencia, etapa en la que además las necesidades son elevadas y en la que debe adquirirse aproximadamente otro 30% del total de masa ósea, como ocurre en los primeros años de la vida. En este sentido se cita que la ingesta baja de calcio en la adolescencia puede explicar al menos parcialmente, la menor masa ósea que se observa con posterioridad en la edad adulta, habiéndose calculado una diferencia de 0,5 desviación estandar en la masa ósea entre mujeres que consumieron leche de forma habitual en su juventud y aquéllas otras que no la consumieron o lo hicieron de forma esporádica (9).

En el terreno de la patología, la deficiente ingesta de calcio se ha comunicado en el tratamiento de niños con hipercolesterolemia cuando se hace una supresión severa de la leche entera y productos lácteos. En estos casos se ha comprobado que muchas veces el niño no acepta adecuadamente la leche desnatada y que si además se le suprime el queso y el huevo, o se le recomienda leches de soja líquidas la mayor parte de las cuales contienen muy escasa cantidad de calcio y el que tienen es mal absorbido, es evidente que la cantidad de calcio que toman es claramente insuficiente y la osteopenia se produce (3) (10).

Algo similar ocurre en los pacientes alimentados de forma prolongada con fórmulas carentes de la lactosa. En dichas fórmulas, la lactosa puede ser sustituida por polímeros de glucosa y están suplementadas con las cantidades de minerales -entre ellos calcio y fósforo- vitaminas y oligoelementos recomendados por la EPSGAN. Aun cuando hay controversias, parece que la lactosa aumenta la absorción de calcio a nivel del intestino y por tanto la ingesta prolongada de dietas carentes de la misma, incrementa el riesgo de una absorción cálcica deficiente y por tanto de osteopenia. Así se demostró en un grupo de 89 niños de edades comprendidas entre 1 y 14 años estudiados en nuestro Departamento por Coronel, en los cuales la media de densidad ósea fue de 0,475 gramos de hidroxia patita por cm^2 frente a los 0,631 del grupo control ($p < 0,001$) y en los que tras tratamiento con lactasa adicionada a la leche conteniendo lactosa, la densidad mineral ósea volvió a la normalidad a partir de los seis meses del comienzo del mismo (11).

Sin embargo Tormo (3) en un estudio de 20 casos, estima que la ingesta en cantidad suficiente (mínimo 500 ml. al día) de fórmulas sin lactosa o fórmulas de soja, adicionadas adecuadamente de calcio, no altera la densidad mineral ósea, pues incluso las sales cálcicas ligadas a la caseína o a los productos de su hidrólisis, son mejor absorbidos que las sales inorgánicas. Sería por tanto la falta de calcio aportado lo que produce una osificación deficiente en estos niños y no un déficit de calcio absorbido (12).

Por todo ello es importante, que en los niños que toman fórmulas especiales carentes de lactosa de forma prolongada, se tenga en cuenta el riesgo que tienen de padecer deficiencia de mineral óseo, bien porque la leche en cuestión no contenga la cantidad suficiente de calcio -leche de soja líquida-, bien porque el calcio contenido no se absorba adecuadamente o bien porque la cantidad de leche que tomen sea insuficiente para cubrir las necesidades diarias, a pesar de que la absorción de calcio se produzca con normalidad.

En relación con la hipercalciuria, la asociación de hipercalciuria idiopática y osteopenia se ha descrito en los últimos años, estimándose como factores determinantes, los niveles elevados de calcitriol, al menos en algunos pacientes, la elevada producción de prostaglandinas E_2 , cierto grado de acidosis tubular renal o el aumento de interleukina-1 inducido por el calcitriol (13).

Respecto a la hipercalciuria que puede originarse por ingesta elevada de proteínas y sodio, faltan datos concluyentes en relación a la alteración de la masa ósea durante el crecimiento.

C- DEFICIENCIA DE FOSFORO.

Como se ha señalado antes, la deficiencia dietética de fósforo es la causa más importante de la osteopenia del prematuro. Sin embargo, esta circunstancia es excepcional en edades posteriores ya que el contenido en fósforo es adecuado en la mayor parte de los alimentos y por tanto su carencia dietética como causa de osteopenia es muy poco frecuente. Por el contrario la depleción de fósforo con descenso de la mineralización del esqueleto, se observa en las distintas alteraciones tubulares renales que cursan con hiperfosfatemia e hipofosfatemia, como son las diversas formas del raquitismo hipofosfatémico familiar o las acidosis tubulares renales primarias o secundarias como las que se presentan en el síndrome de Fanconi.

En ambos casos se produce un defecto de la reabsorción tubulo-proximal de fósforo que origina la hiperfosfatemia, la cual a su vez es la causa fundamental de la hipofosfatemia, el déficit de mineralización ósea y el raquitismo (14).

Procesos más raros que cursan con hipofosfatemia, déficit de masa ósea y raquitismo, son tumores de origen mesenquimal que segregan un agente hiperfosfatémico no identificado o nevus sebáceos lineares que producen una sustancia hiperfosfatémica que parece disminuir la síntesis de $1-25-(OH)_2-D_3$.

D- HIPOFOSFATASIA.

Es un defecto congénito en la producción de la isoenzima ósea, hepática o renal de la fosfatasa alcalina. Puede ser esporádica o heredarse, habitualmente de forma autosómico-recesiva, encontrándose el gen de la isoenzima afectada en el brazo corto del cromosoma 1.

De las diversas formas clínicas de la enfermedad, la de mayor interés es la forma infantil, cuyas manifestaciones comienzan en el primer semestre de la vida y que da lugar a signos evidentes de disminución de la mineralización ósea como ensanchamiento metafisario, rosario costal, deformidad en varo o en valgo de las extremidades inferiores y desarrollo somático insuficiente. Posteriormente se presentan la pérdida prematura de los dientes y demás signos físicos y radiológicos del raquitismo (15).

E- INHIBIDORES DE LA MINERALIZACION.

De éstos son de destacar el aluminio y los bifosfonatos. En Pediatría interesa sobre todo el aluminio que como se ha citado antes, al acumularse en el hueso puede inhibir la formación de matriz ósea y su mineralización. De ahí la necesidad de tenerlo en cuenta en la terapéutica con quelantes del fósforo, alcalinos o hidrolizados de caseína por su elevado contenido en este mineral.

Los bifosfonatos son sustancias inhibitoras de la reabsorción ósea que se emplean en el tratamiento de la osteoporosis. Su utilización en Pediatría es muy poco frecuente y entre sus efectos secundarios se citan su retención en el esqueleto con inhibición de la mineralización cuando la dosis es elevada.

II. DEFECTOS PRIMARIOS O PREFERENTES DE LA MATRIZ OSEA CON ALTERACION SECUNDARIA DE LA MINERALIZACION.

A diferencia de los procesos anteriores donde lo que domina primariamente es el defecto de mineralización, aunque en algunos casos se altere también la matriz ósea, en este grupo la disminución de la cantidad de hueso se asocia primariamente a una reducción del componente orgánico estructural del mismo y secundariamente disminuye la cantidad de mineral depositado.

Los procesos de mayor interés en el niño y adolescente son los siguientes:

A- SINDROME DE TURNER.

Se describe que en el 60-80% de los casos se produce disminución de la masa ósea que se inicia en los años prepuberales, sobre todo en la diáfisis de los huesos largos y se continúa en la pubertad con la afectación de los cuerpos vertebrales.

Las biopsias óseas sugieren un aumento de la reabsorción ósea similar a lo que sucede en las pacientes con osteoporosis post-menopáusicas, aunque también se han descrito signos histológicos de disminución de la formación de hueso. Dado que la osteopenia comienza a mitad de la infancia, no está bien aclarado si la alteración se debe a la deficiencia de hormonas sexuales a esta edad o a un defecto de formación ósea dependiente del cromosoma anormal. En estudios al respecto se ha comprobado, que la hormona de crecimiento no produce catch-up del contenido mineral óseo hasta por lo menos un año de tratamiento (16).

B- DESNUTRICION.

1. Fibrosis Quística. Clásicamente se ha admitido que el déficit de masa ósea en este proceso era debido más al déficit nutricional, sobre todo de proteínas, que a la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, estudios recientes (3), demuestran que a pesar de que el estado nutricional de los pacientes sea aparentemente normal, la densidad mineral ósea está disminuida en el 64% de los mismos y se implican factores diversos. De ellos se citan los siguientes: déficit de nutrientes necesarios para la formación de matriz ósea como proteínas, calcio, fósforo, magnesio y zinc, deficiente absorción de vitamina D secundaria a esteatorrea aunque esta sea larvada, acidez del contenido duodenal con pérdida fecal de ácidos biliares, capa anormal de moco cubriendo el glicocalix y los enterocitos funcionalmente deficientes, malabsorción de calcio por formación de jabones cálcicos, anomalías específicas en las células diana que regulan la absorción de calcio, defectos en los mecanismos de su absorción paracelular, hipogonadismo con déficit de estrógenos en adolescentes femeninos, elevados niveles de PGE_2 e interleukina 1 especialmente durante los episodios de infección pulmonar y acidosis respiratoria crónica.

De todo lo expuesto parece sospecharse que un déficit de absorción de calcio por esteatorrea subclínica o una mayor reabsorción de la matriz ósea por los osteoclastos, serían los factores principalmente responsables de la alteración de la mineralización ósea en estos pacientes y justificaría un aporte suplementario de calcio en su terapéutica (3) (17).

2. Anorexia nerviosa. La disminución del contenido mineral óseo es actualmente un hallazgo prácticamente constante en este proceso. Su origen es también diverso estimándose que los factores más importantes son la desnutrición, la deficiencia de estrógenos y el hipercorticismismo relacionado con el stress (18).

3. Otros procesos relacionados con nutrición deficiente. En este apartado pueden incluirse los celíacos en los que además de la malabsorción de vitamina D, la desnutrición juega un papel importante, la fenilcetonuria en niños mayores que no cumplen adecuadamente el tratamiento dietético, la homocistinuria, intolerancia lisídrica a las proteínas o la deficiencia hereditaria de proteínas. También la alimentación parenteral prolongada, en la que la osteopenia puede producirse por mecanismos diversos, tales como el aporte escaso de proteínas, calcio, fósforo o vitamina D, necesarios para la formación de matriz ósea y su mineralización, la inducción de acidosis e hipercalciuria, o el aumento de los depósitos corporales de aluminio contenidos en el hidrolizado de proteínas y en el gluconato cálcico (1) (19) (20).

C- DIABETES MELLITUS.

La osteopenia del niño diabético es debida probablemente al déficit de insulina y está relacionada con los niveles de Hb A1c. Diversas alteraciones del calcio y del magnesio, hacen sospechar que en su desencadenamiento intervienen anomalías en la regulación del $1-25-(OH)_2-D_3$ y de la PTH (1).

En nuestro Departamento se han estudiado 66 niños con diabetes mellitus insulín-dependiente con una edad media de 11,36 +/- 3,4 años y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 4,67 +/- 2,97 años, todos ellos tratados con insulina NPH, regular o ambas. En dicho grupo considerado globalmente la media de DMO fue de 0,739 +/- 0,147 gr. HA/cm² la cual no fue estadísticamente diferente de la del grupo control (0,733 +/- 0,182 gr. HA/cm²). (p= 0,758). Tampoco encontramos correlación entre los valores de masa ósea y el grado de control metabólico de la diabetes (r= 0,17, p= 0,183) valorado por los niveles medios de Hb A1c (8,85 +/- 1,32) obtenidos durante todo el periodo de evolución de la enfermedad para cada paciente (21).

D- IRRADIACION CRANEAL.

Su efecto sobre el contenido mineral óseo se ha observado sobre todo en niños con leucemia linfoblástica aguda, en los cuales se ha referido osteoporosis raquídea probablemente debida a la alteración en la producción de GH y de IGF-1 (1). En cualquier caso, la quimioterapia empleada en estos pacientes puede contribuir también a alteraciones del turnover \seo.

E- FARMACOS.

De ellos destacan los glucocorticoides, los cuales, administrados prolongadamente, producen osteopenia al inhibir la síntesis de proteínas y colágeno, aumentar la tasa de reabsorción ósea inducida por PTH, inhibir la absorción intestinal de calcio, e incrementar la excreción urinaria del mismo (22). La acción negativa del fármaco está relacionada directamente con la dosis, duración y régimen continuo o discontinuo del tratamiento. Así se ha comprobado en niños trasplantados de riñón o con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con metilprednisolona, estimándose que dosis iguales o menores de 0,3 mg./Kg. en días alternos no produce alteraciones en la mineralización (3) (8).

F- OSTEOGENESIS IMPERFECTA.

Comprende una serie de trastornos en la formación del colágeno tipo I (esquelético), caracterizados por fragilidad ósea anormal, osteoporosis y aumento de la tasa de fracturas. Las formas no letales al nacimiento son las tipo I, III y IV, habiéndose identificado diversas alteraciones genéticas, todas las cuales condicionan una conformación anormal de la triple hélice de la unidad de colágeno y la consiguiente fragilidad ósea (1).

F- MISCELANEA.

En este grupo incluimos procesos diversos en los que se ha comunicado osteopenia como el síndrome de Marfan, la deficiencia de hormona de crecimiento en relación a su acción anabolizante proteica y su influencia en la aposición ósea, el retardo constitucional del crecimiento, el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo por las alteraciones de la vitamina D y de la reabsorción ósea que la elevación de la hormona tiroidea produce, el síndrome de Down o la talasemia mayor. También es de interés resaltar la pérdida de masa ósea que la ausencia de actividad física produce, sobre todo en situaciones patológicas, así como el efecto negativo que tienen, el consumo de tabaco por disminución del nivel de estrógenos, el alcohol por interferir la absorción de calcio y el daño hepático que produce y la cafeína por aumentar la calciuria de forma parecida a lo que se ha descrito en adultos en relación con la dieta rica en sodio y proteínas (1) (4) (23) (24) (25).

Bibliografía

- 1- ROOT, A. W. Glándulas paratiroides y metabolismo del calcio del fósforo y de la vitamina D. En Endocrinología pediátrica clínica. W. Hung(ed). Mosby. Madrid 1992, pp 89-128.
- 2- HAWKINS, F. Homeostasis del calcio en el neonato y prematuro. Rev. Esp. Pediatr. 1993, 49(1), 7-12.
- 3- TORMO, R. INFANTE, D. DEL RIO, L. M. Contenido mineral óseo en niños y adolescentes afectos de patología digestiva. I Premio Especial Nestle sobre Nutrición Infantil. Ed. Nestle S.A. Barcelona 1996.
- 4- CARRASCOSA, A. GUSSINYE, M. YESTE, D. AUDI, L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. An. Esp. Pediatr. 1994, 40, 246-252.
- 5- PEYA, M. J. LLUCH, M. D. RAMOS, I. Metabolismo fosfo-cálcico en niños en tratamiento prolongado con anticonvulsivos II: Aspectos comparativos con diferentes fármacos. An. Esp. Pediatr. 1991, 35, 369-372.
6. GUICHOT, M. R. LLUCH, M. D. RAMOS, I. Valoración de la masa ósea por absorciometría fotónica doble en niños con tratamiento prolongado con anticonvulsivos. An. Esp. Pediatr. 1992, 37(2), 109-113.
- 7- CHESNEY, R. W. ROSE, P. MAZESS, R. B. DE LUCA, H. F. Long term follow-up of bone mineral status in children with renal disease. Pediatr. Nephrol. 1988, 2(1), 22-26.
- 8- MELGOSA, M. ROMERO DE PAZ, M. D. GARCIA, M. C. ALONSO, A. COYA, J. NAVARRO, M. Valor de la densitometría ósea en el trasplante renal pediátrico. An. Esp. Pediatr. 1997, 40, 373-377.
- 9- CARRIE-FASSLER, A. L. BONJOUR, J. P. Osteoporosis como problema pediátrico. Clin. Ped. N.

Amer. 1995, 4, 758-769.

10- INFANTE, D. TORMO, R. PICH, M. Riesgo de osteoporosis en patologías que precisan exclusión prolongada de leche. *An. Esp. Pediatr.* 1996, 76(supl.), 50-51.

11- CORONEL, C. Estudio cuantitativo del contenido mineral óseo en niños con intolerancia a la lactosa. Tesis Doctoral. Sevilla 1993.

12- MYKKÄNEN, H. M. WASERMAN, R. H. Enhanced absorption of calcium by casein phosphopeptide in rachitic and normal chicks. *J. Nutr.* 1980, 110, 2141-2148.

13- FERRANDEZ, C. GARCIA, V. RODRIGO, D. PEREZ, A. DOMINGUEZ, A. Estudio de la densidad mineral ósea en la hipercalcemia idiopática en la edad pediátrica. Premio Diego M. Guigou y Costa sobre Nutrición Infantil 1996. Sociedad Canaria de Pediatría. Ed. Nestlé S.A. Barcelona 1996.

14- PEYA, A. Raquitismo hipofosfatemico familiar. *Rev. Esp. Pediatr.* 1993, 49(1), 41-46.

15- CASWELL, A. RUSELL, R. WHYTE, M. Hypophosphatasia: Pediatric forms. *J. Pediatr. Endocrinol.* 1989, 3, 73-92.

16- RUBIN, K. Osteoporosis in Turner Syndrome. In Rosenfeld R. G. Grumbach, M. M. (Eds.). *Turner Syndrome*. New York. Marcel Dekker Inc. 1990, pp. 301-317.

17- YESTE, D. CARRASCOSA, A. DEL RIO, M. Densidad mineral ósea en niños y adolescentes afectados de fibrosis quística de páncreas. *An. Esp. Pediatr.* 1994, 41, 21-27.

18- BACHRACH, L. K. Bone mineralization in childhood and adolescence. *Current Opinion in Pediatrics*. 1993, 5, 467-473.

19- MCMURRY, M. CHAN, G. LEONARD, C. ERNST, S. Bone mineral status in children with phenylketonuria relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1992, 55(5), 997-1004.

20- PAN, E. GOMPERTS, E. MILLEN, R. GILSANZ, V. Bone mineral density and its association with inheited protein -s- deficiency. *Thromb. Res.* 1990, 58(3), 221-231.

21- MARIN, J. Masa mineral ósea y metabolismo fosfo-cálcico en niños con diabetes mellitus. Premio José González-Meneses Jiménez de Nutrición Infantil 1997 de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura. Ed. Nestlé S. A. Barcelona, 1996.

22- HODSON, S. Corticosteroid-induced osteopenia. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 1990, 19, 95-111.

23- MOLINA, J. A. NARBONA, E. MALDONADO, J. Valoración del contenido mineral óseo en el curso del tratamiento con hormona de crecimiento. *An. Esp. Pediatr.* 1993, 39 (Supl. 54), 51-54.

24- SAGGESE, G. BERTELLONI, S. BARONCELLI, G. Bone mineralization and calciotropic hormones in children with hyperthyroidism. Effects of methimazole therapy. *J. Endocrinol. Invest.* 1990, 13(7), 587-592.

25- SLEMENDA, C. W. MILLER, J. Z. REISTER, T. K. JOHNSTON, C. C. (Jr.). Role of physiological activity in the development of skeletal mass in children. *J. Bone Miner. Res.* 1991, 6, 1227-1233.

TRASTORNOS DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN EL NIÑO

Profilaxis y tratamiento de los trastornos de la mineralización ósea

Tojo, R. Leis, J. Maestro, D. Recarey. Dpto. De Pediatría. CHUS. Universidad de Santiago.

RESUMEN

La mineralización y consecución del máximo pico de masa ósea está relacionada con factores genéticos, endocrinológicos, nutricionales y mecánicos. La dieta juega un papel principal, en especial el aporte de calcio y vitamina D. En el momento actual un porcentaje importante de población pediátrica, en especial en la adolescencia y sobre todo las mujeres, tiene una ingesta de calcio debajo de la recomendada y de vitamina D tanto en el sexo masculino como femenino y a todas las edades. Este hecho tiene aún más influencia en las poblaciones que por su localización geográfica tienen una radiación ultravioleta menor. Por otra parte, los estilos de vida actuales llevan a un mayor grado de inactividad que en épocas anteriores.

Por todo ello para la consecución de un capital óseo óptimo se hace imprescindible una "ingesta adecuada" de los nutrientes implicados en la mineralización, debiendo promocionarse la suplementación con calcio y vitamina D de la leche y otros alimentos y una actividad física regular desde los primeros años de vida. Debe hacerse especial atención en orden a la suplementación dietética y/o intervención farmacológica para aquellos grupos de riesgo de alteración del metabolismo del calcio y la vitamina D.

Palabras clave: Calcio, vitamina D, contenido óseo mineral, pico de masa ósea, actividad física.

1. Mineralización y Consecución del Pico Máximo de Masa Osea

La formación y desarrollo del tejido óseo comprende el crecimiento en longitud del hueso, mediante la osificación endocondral del cartilago de crecimiento, y el establecimiento de su microarquitectura, a través de los procesos de neoformación de células diferenciadas y posterior mineralización de la matriz ósea. La cantidad de mineral depositado está condicionada por el balance positivo entre los mecanismos de aposición y reabsorción ósea.

La mineralización ósea es un proceso continuo, que presenta, al igual que el crecimiento en longitud, dos períodos de máxima velocidad: fetal-1ª infancia y pubertad. Durante el período prepuberal se gana aproximadamente el 40-50% de la densidad mineral del hueso (BMD), durante la pubertad el 30-40%, produciéndose los incrementos cuantitativamente más importantes entre el estadio III y IV de Tanner y entre éste y el final del crecimiento. Posteriormente se gana alrededor del 10-20%. Al finalizar el crecimiento longitudinal continúa aumentando el BMD durante unos años, hasta alcanzar primero el pico máximo en los huesos trabeculares y algo más tarde en los corticales. Aunque es generalmente aceptado que el pico óseo máximo se alcanza en ambos sexos a lo largo de la tercera década, debemos destacar que recientes estudios indican que en mujeres sanas de raza caucasiana con ingestas adecuadas de energía y calcio, la adquisición de mineral óseo se podría concluir al final de la segunda década, si bien es posible que tanto factores genéticos como ambientales condicionen este momento (1,2).

Estudios con densitometría ósea de doble energía y con ecografía ósea digital por ultrasonidos demuestran que el BMD y la velocidad de transmisión de ultrasonidos por el hueso son similares en ambos sexos durante el período prepuberal, mientras en los primeros años de la adolescencia en las niñas son significativamente superiores que en los niños, debido al inicio más precoz del desarrollo puberal. Con la consecución del pico de masa ósea se establece un claro dimorfismo sexual, con un mayor contenido mineral óseo en los varones, debido entre otros factores a un período de maduración ósea más prolongado, con un mayor incremento del tamaño óseo y del grosor de la cortical (1). Posteriormente a la consecución del pico sigue una fase de estabilización entre la aposición y la reabsorción ósea, para predominar ésta en las últimas décadas de la vida, lo que conlleva a la pérdida de contenido mineral, especialmente en las mujeres a partir de la menopausia. En el cuello femoral la densidad ósea decrece 0.0046cm/año en la mujer y 0.0031cm/año en el hombre, por lo que éste tiene el mismo riesgo de fractura que la mujer 5 años más tarde. A los 80-90 años, el hombre ha perdido el 25-35% de su masa ósea y la mujer el 45-55%.

En nuestros estudios sobre contenido óseo mineral mediante densitometría fotónica con Americio 241 en el radio de niños, adultos y ancianos de Galicia y con ecografía ósea digital por ultrasonidos observamos esta evolución.

La velocidad de transmisión de ultrasonidos por el hueso es significativamente superior en las niñas que en los niños entre los 11 y los 14 años (11 años: 1952 vs 1921m/seg, 12 años: 1983 vs 1941m/seg, 13 años: 1995 vs 1948m/seg y 14 años: 2073 vs 2005m/seg). A los 14 años, los varones alcanzan el 87% del pico de masa ósea y las mujeres el 93%. En el grupo de edad de 20-29 años, las mujeres presentan un BMD/W de 0.792 ± 0.17 g/cm² y los varones de 0.848 ± 0.14 g/cm². A los 70 años el BMD/W de las mujeres es 0.584 ± 0.13 g/cm² y el de los varones 0.734 ± 0.11 ($p < 0.001$).

2. Mecanismos implicados en la mineralización y el pico de masa ósea

La formación y desarrollo del tejido óseo implica la participación de factores genéticos, nutricionales, hormonales y mecánicos.

• Factores Genéticos

Estudios en gemelos han demostrado una mayor correlación entre la densidad ósea del cuello del fémur y de las vértebras en los monocigotos que en los dicigotos. También se ha demostrado que las hijas (36.9 ± 1.4 años) de madres con osteoporosis postmenopáusia (67.9 ± 1.5 años) tenían un BMD significativamente menor que el de las hijas de madres sin osteoporosis. Por tanto, dado que el BMD de las hijas está en función del menor pico de masa ósea alcanzado, el menor BMD encontrado en las madres osteoporóticas no es exclusivamente debido a un exceso de pérdida ósea, sino que también puede ser explicado en parte por la consecución de un pico de masa ósea menor (3,4). Por tanto, una historia familiar de osteoporosis debe ser considerada un importante factor de riesgo. En 1994, Morrison (5) demuestran la correlación entre la masa ósea y un único cambio alélico en el gen del receptor de $1,25$ (OH)₂ D, que explicaría más del 75% del efecto genético sobre el BMD. Estudios posteriores sugieren la influencia de diferencias alélicas en el gen del receptor de la vitamina D sobre la masa ósea, si bien difieren en la magnitud de la asociación (6). Es por tanto indudable la importante influencia de los factores genéticos en el proceso de mineralización ósea, explicando entre el 46-62% de la variabilidad de la densidad del hueso, mientras que los factores ambientales explicarían entre el 38 y el 53% (6).

• Factores Nutricionales

La nutrición constituye uno de los principales elementos que influyen en el proceso de mineralización, ya que el calcio, el fósforo y el magnesio son los principales componentes del hueso, la vitamina D desempeña un papel esencial en la regulación de la formación ósea y la homeostasis mineral, y el manganeso, zinc, silicio, boro y plomo influyen en la utilización del calcio. Se calcula que el contenido esquelético de calcio aumenta de 30 gramos en el recién nacido a unos 900 gramos en la mujer y 1200 gramos en el hombre, con una ganancia de alrededor de 70 gramos/año y una absorción del 30%. El contenido de fósforo aumenta de 17 gramos a 700 gramos, con una ganancia de alrededor de 40 gramos/año y una absorción del 60% y el de magnesio de 0.76 a 25 gramos, con una ganancia de 1.4g/año y una absorción del 45%. Los incrementos máximos del depósito mineral se producen durante el primer año de vida y en la pubertad (7).

Estudios en niños y adolescentes caucásicos con ingestas de calcio similares a las recomendaciones de las RDA-USA y en niños chinos con ingestas por debajo de éstas demostraron un incremento significativo del contenido óseo mineral con la suplementación de calcio durante 18 meses y 3 años. Estos resultados parecen indicar que una mayor ingesta de calcio favorece la adquisición de hueso y probablemente ayude a la consecución de un pico de masa ósea más elevado en la edad adulta (7,8). Sin embargo, debemos mencionar que estudios posteriores en estos mismos grupos poblacionales revelan que los efectos beneficiosos del suplemento de calcio sobre la adquisición del BMD desaparecen o son mínimos al suspender su administración (9). Así, niños chinos con un aporte dietético bajo en calcio, que recibieron un suplemento de éste durante 18 meses presentaban durante la fase de suplementación una ganancia del BMC un 17.9% superior a la de los niños controles, sin embargo al suspender el suplemento, las diferencias en el porcentaje medio ganado desaparecían, manteniéndose sólo una modesta ganancia del 5% en el BMD a los 30 meses. Por tanto, la suspensión de la suplementación de calcio parece reflejar una reducción transitoria del turnover óseo. Serán necesarios estudios a más largo plazo para confirmar si una ingesta más elevada favorecería la adquisición de mineral óseo y la consecución de un mayor pico de masa ósea, y determinar a su vez los requerimientos de calcio necesarios para que esto se cumpla (10).

• Regulación Hormonal

Múltiples hormonas, tanto con acción endocrina como autocrina, desempeñan un importante papel en la regulación del proceso de mineralización ósea, ya sea favoreciendo la neoformación, como el $1,25$ (OH)₂D, la GH, la

insulina, las hormonas tiroideas y los esteroides gonadales; o promoviendo la reabsorción ósea, como la hormona paratiroidea y los glucocorticoides, que a su vez inhiben la neoformación.

Estudios recientes demuestran también el importante papel de factores locales del crecimiento como el IGF-I, IGF-II, el factor beta de transformación del crecimiento TGF- β , el factor del crecimiento del fibroblasto, el factor del crecimiento plaquetario, las prostaglandinas, la endotelina, las citokinas y/o las linfoquinas en la regulación de estos mecanismos de aposición y reabsorción ósea (11).

• Factores Mecánicos

El estímulo o stress mecánico es otro factor implicado en la mineralización ósea. La inactividad física a todas las edades condiciona una disminución de la masa ósea; mientras que el ejercicio físico favorece la mineralización, la consecución de un pico de masa ósea máximo y su mantenimiento. Al estudiar el efecto de la edad de iniciación de actividades físico-deportivas sobre el contenido óseo mineral de niños y adolescentes se demuestra que los deportistas presentan un BMD superior al de los no deportistas y que la diferencia entre ambos es mayor cuanto más precozmente inician la actividad. Así, en jugadoras de tennis y squash, la diferencia en el porcentaje de ganancia de BMD es de 4 a 2 veces superior para los que las habían iniciado antes o durante la menarquia, que para aquellas que empezaban a jugar después. Es también de destacar que las jugadoras presentaban una diferencia en el BMD entre el brazo dominante y el no dominante significativamente superior a la de las no jugadoras (12). Estudios prospectivos demuestran que la actividad física predice la ganancia de BMD en niños de ambos sexos y adolescentes varones, pero no en las adolescentes. Por tanto, la no correlación en el grupo de las adolescentes podría ser explicada por el hecho de que en éstas la ganancia de masa ósea mediante el ejercicio sea menor en el período puberal y/o que la intensidad del mismo sea inferior a la de los varones. Dada la naturaleza multifactorial del desarrollo óseo y la posible correlación entre estos factores, serán necesarios más estudios prospectivos, en los que se controlen las variables (sexo, desarrollo puberal, factores endocrinos, actividad física, ingesta de nutrientes y otros determinantes potenciales del pico de masa ósea), antes de poder llegar a conclusiones definitivas (13).

Sin embargo, a pesar de la evidente ventaja de la realización de ejercicio físico regular para la consecución de un adecuado pico de masa ósea y la menor pérdida mineral posterior, debemos mencionar que el entrenamiento deportivo muy intenso, como en el caso de jóvenes gimnastas, antes y durante la pubertad puede dar lugar a un retraso en la edad de la menarquia y/o oligo/amenorreas con niveles bajos de estrógenos, que junto a la dieta estricta puede asociarse a un menor índice de adquisición de mineral óseo y consecuentemente a un pico de masa ósea más bajo (14).

3. Objetivos nutricionales y de estilos de vida saludable para alcanzar el pico máximo de masa ósea.

Dado que la mayor parte del contenido óseo mineral se adquiere en las dos primeras décadas de la vida, el desarrollo esquelético y la consecución de un pico de masa ósea adecuado es un objetivo prioritario en la edad pediátrica. Cuanto más BMD se haya acumulado durante el crecimiento, mayor será el capital óseo adulto y menor el posterior riesgo de osteoporosis y, consecuentemente, de fracturas a partir de los 50-60 años. En tal sentido, demostramos que el BMD/W del radio en ancianos de Galicia con historia de fractura de cadera es significativamente más bajo que en los que no tienen historia (0.563 vs 0.684g/cm²). Por tanto, la osteoporosis es un problema pediátrico, y es en este período de la vida cuando, el establecimiento de medidas preventivas, fundamentalmente dieta y hábitos de vida saludables, y si fuera necesario de intervención terapéutica son más eficaces para la consecución del máximo capital óseo (15).

3.1. Dieta

La dieta debe ser diversificada, variada y en cantidad suficiente para que los alimentos consumidos aporten la energía y los macro y micronutrientes necesarios para cumplir los requerimientos recomendados de las RDA para cada edad y sexo, y en especial para el calcio, el fósforo, el magnesio, la vitamina D, etc. (Tabla I)

3.1.1. Calcio

En el momento actual está en discusión, cuáles son los aportes óptimos de calcio en la edad pediátrica, especialmente en la adolescencia. Un acuerdo reciente del panel de expertos de NIH (1994) recomienda incrementar la ingesta de calcio a partir de los 11 años, sin embargo existen grupos que sostienen que una vez alcanzadas las RDA, no se requerirían suplementos en niños normales (16-18).

Los productos lácteos son la fuente más importante de calcio en la dieta occidental (65-75% de las RDA), viéndose favorecida su absorción por el elevado contenido de éstos en lactosa, a través de la formación de complejos lactosa-calcio, manteniendo un pH intestinal bajo (<5.0) y estimulando la vía paracelular, difusión no saturable, a nivel del intestino distal, independiente de la vitamina D. El resto puede ser aportado por el agua y alimentos de origen animal, fundamentalmente pescados, y también alimentos vegetales, en especial de hoja verde, si bien debemos tener en cuenta que su absorción se ve disminuida en algunos de ellos por la presencia de otras sustancias que la interfieren, como el ácido oxálico y el ácido fítico. Si el niño o el adolescente tiene hábitos dietéticos aterogénicos, un índice de masa corporal alto o un perfil lipídico de riesgo, sería recomendable el uso de lácteos semidesnatados más que enteros. Incluso esta recomendación podría extenderse a la población en general. (Tabla II)

El consumo de productos lácteos en los países mediterráneos es ligeramente menor que en los del Centro y Norte de Europa y en las últimas décadas la evolución de su consumo en nuestro país muestra una tendencia a la baja, como demuestra el informe de 1995 del Ministerio de Agricultura, al pasar de 413gr/hab/día en 1987 a 374gr/hab/día en 1993. No obstante, al desglosar el consumo de leche líquida del de derivados lácteos, se observa que es la primera la que desciende, mientras que el consumo de derivados, especialmente yogur y queso, aumenta, de 32gr/hab/día en 1987 a 45gr/hab/día en 1993 (19).

Según los resultados obtenidos en la encuesta alimentaria de siete días de evolución, realizada dentro del Estudio GALINUT, el consumo medio de leche en Galicia es de 375ml/día (3-5 años: 369ml, 6-13 años: 418ml, 14-18 años: 362 ml, 19-24 años: 389ml, 25-60 años: 385 años y >60 años: 300ml), situándose en cifras similares a las publicadas en otros estudios españoles (Madrid 361ml y Reus 315ml). El GALINUT pone de manifiesto una ingesta media relativamente baja de calcio (888±239mg/día) entre los 5-20 años, con una ingesta superior en los varones con relación a las mujeres a todas las edades (5-9 años: 916±266 vs 858±205, 10-14 años: 933±273 vs 850±253, 15-20 años: 1036±432 vs 799±243 mg/día) y con un porcentaje importante de adolescentes con ingestas por debajo de las RDA, alrededor del 79% de los varones y el 93% de las mujeres. El aporte medio de fósforo de 1347±334mg (5-9 años: 1258±255, 10-14 años: 1365±302 y 15-20 años: 1394±382 mg/día), supera las recomendaciones a todas las edades (800mg de 5-10 años y 1200mg de 11-18 años), dando lugar a una razón calcio/fósforo baja, lo que podría disminuir la absorción (20).

Por todo ello, en los primeros 6 meses de vida, dado que la ingesta de calcio procede exclusivamente de la leche materna o de la fórmula adaptada y la absorción del calcio contenido en ésta es mucho más baja (20-50% en la fórmula adaptada vs 55-75% en la leche de mujer) se debe aportar siempre en las fórmulas de inicio las cantidades de calcio recomendado para que se cumplan las RDA (400mg/día). Especial atención debe prestarse a partir de la introducción de la alimentación complementaria en el segundo semestre, momento en el que la disminución en la ingesta de leche puede suponer un riesgo para el no cumplimiento de las recomendaciones de aporte de calcio (600mg/día), por ello se debe promocionar el consumo de al menos 500 ml/día de leche, lo que supondría 625mg de calcio, que cubriría las RDA

Desde el año de vida hasta los 10 años, la ingesta de 500ml/día de leche cubriría el 78% de las recomendaciones (800mg) y un consumo de 750ml, el 117% de las RDA. Mientras que de 11-24 años, 500ml/día cubrirían el 52% de las RDA (1200mg), 750ml el 78% y 1000ml el 104%. Se debe tener presente que la adolescencia constituye una etapa de especial riesgo para la adquisición de un capital óseo adecuado, ya que por una parte el pico puberal supone un incremento de calcio óseo de 300-400mg/día y por otro, es la edad de máxima prevalencia de trastornos del comportamiento alimentario, de la práctica de dietas erráticas, vegetarianas y de la sustitución del consumo de lácteos por bebidas blandas, ricas en fósforo, que alteran la relación Ca/P de la dieta. Por tanto, se recomienda un consumo suficiente de leche y derivados lácteos en la niñez y muy especialmente en la adolescencia. La ingesta de derivados lácteos, especialmente ricos en calcio y el empleo de leches u otros alimentos enriquecidos en éste puede ser una alternativa tanto para la población general como especialmente para los grupos de riesgo. (Tabla III y IV).

Algunos grupos de riesgo merecen atención. Uno de ellos lo constituyen los niños y adolescentes con un déficit tardío de lactasa, que en Galicia suponen el 32.5% de la población, porcentaje bastante parecido al de otros estudios, y que pueden ver disminuidos sus ingestas de calcio, al restringir el consumo de leche y descender su absorción, por el menor aporte de lactosa (21). Sin embargo, no debemos olvidar que la mayoría de éstos toleran perfectamente la ingesta de pequeñas cantidades de leche y muy frecuentemente de cantidades habituales de consumo de productos lácteos fermentados, yogur o queso, y que por tanto estos alimentos constituyen una alternativa para lograr aportes de calcio adecuados. Además, en aquellos casos en que ni siquiera se toleren estos productos, la administración de

leche sin lactosa o de lactasa les permitirá el consumo suficiente de lácteos para cumplir las RDA. En las patologías en que está alterada la absorción intestinal debe tenerse también especial atención al aporte adecuado de calcio.

En aquellas patologías en que la dieta o los alimentos suplementados en calcio no garantizan el aporte recomendado, será necesario la administración de preparados medicamentosos, como el carbonato cálcico. Ingestas superiores a 2.5g/día pueden ser tóxicas.

3.1.2. Vitamina D

Alrededor del 25% de los depósitos de vitamina D proceden de la dieta, el otro 75% se sintetiza en la piel mediante la acción de la radiación ultravioleta. En Galicia, el aporte de vitamina D en la dieta de los niños y adolescentes (5-20 años) es de 2.1 ± 1.2 $\mu\text{g}/\text{día}$ (varones 2.4 ± 1.3 y mujeres 2.0 ± 1.0 $\mu\text{g}/\text{día}$), aumentando con la edad (5-9 años: 1.7 ± 0.9 , 10-14 años: 2.0 ± 1.1 , 15-18 años: 2.4 ± 1.3 $\mu\text{g}/\text{día}$), siendo significativamente superior en los varones de 15-18 años que en las mujeres (2.8 ± 1.6 vs 2.2 ± 1.1 $\mu\text{g}/\text{día}$), mientras que la ingesta media de los ancianos es de 1.7 $\mu\text{g}/\text{día}$, cantidades muy inferiores a las RDA (10 $\mu\text{g}/\text{día}$). Es decir, el aporte dietético es bajo a cualquier edad. La importancia de la radiación ultravioleta queda demostrada al comparar los niveles séricos de 25(OH)D en niños de tres ciudades de distinta localización geográfica como Sevilla (37°N), Santiago (43°N) y Tempere (61°N) (Invierno: Sevilla 36.3 ± 11 , Santiago 23.3 ± 10.8 y Tempere 18.1 ± 8.1 ng/ml. Verano: Sevilla 54.1 ± 17 , Santiago 40.5 ± 9.6 y Tempere 27.2 ± 10 ng/ml). En los ancianos de Galicia en invierno, la media de 25(OH)D es de 9.7 ng/ml, con un rango de 6.8-20. La diferencia geográfica se pone ya de manifiesto en el recién nacido, ya que los niveles de 25(OH)D se correlacionan con los de la madre y son altamente dependientes de variables tales como la estación del año, la raza, la exposición al sol y el aporte alimentario de ella. Por tanto, el déficit en la ingesta de vitamina D no se ve compensado por la acción de la radiación ultravioleta, sobre todo en invierno, cuanto más al norte se viva y cuanto menor sea la exposición ultravioleta.

A partir de estudios en poblaciones relativamente deficientes de vitamina D, como es el caso de mujeres asiáticas por dieta pobre y/o escasa exposición a rUV, se ha demostrado que la suplementación sistemática de éstas durante el embarazo aumenta el peso al nacimiento y disminuye el riesgo de hipocalcemia en el recién nacido. Por tanto, aunque no se ha determinado si las necesidades de vitamina D en el embarazo están aumentadas o no, dado que las de calcio sí lo están debido al crecimiento fetal, la Academia Americana de Ciencias señala que las cantidades diarias recomendadas (RDA) de vitamina D se deberían incrementar en este período a 400 UI (10 μg) (17). En Francia, la incidencia de hipocalcemias neonatales y de raquitismo precoz podría explicarse en parte por la carencia de vitamina D en la madre, lo que motiva que el Comité de Nutrición Francés considere que su suplementación en el embarazo debe tener carácter de recomendación oficial (22).

Con respecto al metabolismo y requerimientos durante la lactancia debemos decir que en el lactante a término alimentado con leche de mujer, la disponibilidad de vitamina D es fundamentalmente dependiente de la dieta de la madre y de la exposición al sol de ambos, ya que sus niveles séricos siguen un patrón cíclico, correspondiéndose con el de la exposición solar. Los niños alimentados con fórmula adaptada ingieren cantidades significativamente más elevadas de vitamina D que los alimentados con lactancia materna, aunque su biodisponibilidad es menor, pero aún así, los primeros presentan valores séricos de 25-(OH)D más altos y más contenido mineral que los alimentados con leche de mujer, sean suplementados o no. Por tanto, las cantidades recomendadas (RDA) para los niños alimentados con fórmula adaptada son de 300UI/día (7.5 $\mu\text{g}/\text{día}$) antes de los 6 meses y 400UI/día (10 $\mu\text{g}/\text{día}$) después de esa edad. Las recomendaciones para las madres que amamantan a sus hijos es que tengan un aporte de 400UI/día y que los hijos que no están expuestos adecuadamente a la luz solar deben recibir un suplemento diario de 200-300UI de vitamina D (17). Incluso, que independientemente del grado de exposición a la luz solar, lo reciban también. Para los niños prematuros, el cumplimiento de las recomendaciones es aún más exigitivo.

En USA y Europa las leches para lactantes contienen 400UI/l de vitamina D, no recomendándose genéricamente suplementación medicamentosa en los alimentados con ellas. El Comité de Nutrición francés en 1993 sin embargo comunica la necesidad de intensificar la atención en la prevención del raquitismo, ya que la falta de cumplimiento por parte de los algunos fabricantes, tanto en USA como en Europa, de la suplementación con las cantidades indicadas de vitamina D y la posibilidad de que los niños no consuman la cantidad suficiente de estas leches, incrementa el riesgo de un aporte deficitario. En países como Alemania, Bélgica, Luxemburgo, Noruega, Suecia y Suiza...se recomienda la administración de 400-500UI/día, a pesar de que la leche pueda aportar 200-300UI de vitamina D.

A partir de los 18 meses y hasta los 5 años, ya que en la mayoría de las ocasiones las leches consumidas no son suplementadas, se recomienda la prescripción sistemática de suplementos de Vit. D (400-800UI/día) (22). Como el pico de masa ósea se alcanza en la tercera década de la vida, probablemente hasta los 25 años debía asegurarse un aporte mínimo de 400UI/día.

En un reciente estudio en adultos de edad media y ancianos, un 57% presentaban deficiencia de vitamina D (25-OH-D 15ng/ml), sin evidencia clínica y tanto consumiendo cantidades inferiores a las recomendadas (66%) como más elevadas (37%) (23). La prevalencia tan alta de hipovitaminosis D subclínica sugiere entre otras posibilidades que las RDA son inadecuadamente bajas. Recientemente, el Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes del Institute of Medicine en 1997 (24) ha recomendado “ingestas adecuadas” de vitamina D (200UI/día de 19-50 años, 400UI/día de 51-70 años y 600UI/día en >71 años), en sustitución del término “ingestas diarias recomendadas”, para asegurar una cobertura adecuada y sin riesgos de hipervitaminosis (2000UI/día). Sin embargo, estos niveles todavía pueden ser insuficientes, recomendando algunos para todos los adultos entre 800-1000UI/día (25). Posiblemente, debe ser hecha también una revisión de las necesidades en niños, adolescentes y jóvenes adultos.

Por tanto, dado que pocos alimentos naturales contienen cantidades importantes de vitamina D, a excepción del pescado azul y blanco, aceites de hígado de pescado, los huevos y el hígado, y que por lo menos en el norte atlántico y cantábrico de España, la irradiación ultravioleta no parece compensar el deficiente aporte nutricional; más aún, si se tiene en cuenta que la acción de ésta puede ser ahora y en lo sucesivo menor que en épocas anteriores, ya que el aumento manifiesto del cáncer de piel promueve una menor exposición al sol y que las cremas protectoras tienen un posible efecto limitante, consideramos necesaria la suplementación con vitamina D de la leche y otros alimentos, para garantizar el cumplimiento de las necesidades en niños, adolescentes y jóvenes. En aquellas situaciones patológicas, en las que se ve alterada la absorción, la síntesis o el metabolismo de la vitamina D y no es suficiente la vitamina aportada por la suplementación alimentaria, deberemos recurrir a la administración farmacológica de la vitamina D o sus metabolitos.

3.1.3. Otros aspectos de riesgo para la no consecución de un pico de masa ósea adecuado

Especial mención merece la reciente correlación positiva demostrada entre el aporte de grasa poliinsaturada y el BMD en niñas adolescentes. Si bien no se conoce todavía la causa, algunos estudios, aunque indirectamente, evidencian que la ingesta grasa juega un papel en la mineralización ósea, probablemente actuando sobre el metabolismo estrogénico (14).

Varios estudios han demostrado que un inadecuado aporte de proteínas en la dieta juega un papel importante en el retraso del crecimiento esquelético y en la reducción de la masa ósea en niños malnutridos, lo que podría explicarse por un descenso del nivel de producción de IGF-I. Así mismo, un exceso del aporte proteico va a aumentar la excreción de calcio urinario y por tanto, también supone un factor de riesgo para la no consecución del máximo capital óseo.

Otros factores de riesgo son: el exceso de sodio en la dieta, que aumenta la excreción de Ca urinario, el exceso de fibra, que disminuye la absorción intestinal de calcio, el consumo de cafeína, que se asocia a niveles elevados de excreción intestinal y renal de calcio, proporcionalmente a la dosis ingerida, el consumo de alcohol, que disminuye la absorción intestinal de Calcio, magnesio, vitamina D y/o su aporte en la dieta, disminuye la síntesis hepática del 25 (OH) D y reduce los niveles circulantes de testosterona.

El hábito tabáquico, al afectar al metabolismo hepático de los estrógenos, disminuyendo sus niveles circulantes y la cantidad de tejido adiposo, principal reserva de éstos. El uso crónico de determinados fármacos, como los antiepilépticos que compiten metabólicamente con la vitamina D en el hígado pueden descender los niveles séricos de ésta. Así, en el estudio de Galicia demostramos niveles séricos significativamente más bajos de 25OHD, en todos los meses del año, en los niños con tratamiento anticonvulsivante que en los niños controles (Enero: 12.8 vs16.7ng/ml, Agosto 29.4 vs 52ng/ml). También en un estudio que compara el efecto del consumo de acetato medroxiprogesterona depot, levonorgestrel y contraceptivos orales, se observa que al menos temporalmente el primero reduce la mineralización ósea esperada en las adolescentes, mientras que el levonorgestrel y los contraceptivos orales se asocian con el incremento esperado.

Aunque el genotipo junto a la nutrición adecuada son los elementos principales de la consecución del máximo capital óseo, debemos hacer también una recomendación específica sobre la actividad física, ya que se ha demostrado

en los últimos años tanto en USA como en Europa una disminución de ésta. En nuestro estudio en Galicia, un 25% de los niños y adolescentes ven la televisión más de tres horas al día durante los días lectivos, incrementándose a seis el número de horas los fines de semana. También se debe prevenir la iniciación en hábitos como el consumo de alcohol, tabaco y cafeína y controlar el tipo de anticonceptivos orales, utilizados por las adolescentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Río L, Carrascosa A, Pons F et al. Bone Mineral Density of the Lumbar Spine in Caucasian Mediterranean Spanish Children and Adolescents. Changes Related to Age, Sex and Puberty. *Pediatric Research* 1994; 35: 362-6.
2. Gilsanz V, Roe ThF, Mora S et al. Changes in Vertebral Bone Density in Black Girls and White Girls During Childhood and Puberty. *N Engl J Med* 1991; 325: 1646-7.
3. Seeman E, Hopper JL, Bach LA et al. Reduced Bone Mass in Daughters of Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554-8.
4. Sambrook PN, Kelly PJ, Morrison NA, Eisman JA. Genetics of Osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1007-11.
5. Morrison NA, Cheng J, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV et al. Prediction of Bone Density from Vitamin D Receptor Alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
6. Sainz J, Van Tornout JM, Luiza Loro M, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D-Receptor Gene Polymorphisms and Bone Density in Prepubertal American Girls of Mexican Descent. *N Engl J Med* 1997; 337: 77-82.
7. Johnston CJ, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Siu Hui D, Christian JC et al. Calcium Supplementation and Increases in Bone Mineral Density in Children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-7.
8. Lee WTK, Leung SSF, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lau J et al. Double-blind Controlled Calcium Supplementation and Bone Mineral Accretion in Children Accustomed to Low Calcium Diet. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 744-52.
9. Slemenda CW, Reister TK, Peacock M, Johnston CC. Bone Growth in Children Following the Cessation of Calcium Supplementation. *J Bone Miner Res* 1993; 8: S154.
10. Lee WTK, Leung SSF, Leung DMY, Wang SH, Xu Y-C, Zeng W-P et al. Bone Mineral Acquisition in Low Calcium Intake Children Following the Withdrawal of Calcium Supplement. *Acta Paediatr* 1997; 86: 570-6.
11. Canalis E. Skeletal Growth Factors and Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1009-10.
12. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M et al. Effect of Starting Age of Physical Activity on Bone Mass in the Dominant Arm of Tennis and Squash Players. *Ann Intern Med* 1995; 123: 27-31.
13. Gunnes M, Lehmann EH. Physical Activity and Dietary Constituents as Predictors of Forearm Cortical and Trabecular Bone Gain in Healthy Children and Adolescents: A Prospective Study. *Acta Paediatr* 1996; 85: 19-25.
14. Lindholm C, Hagenfeldt K, Ringertz H. Bone Mineral Content of Young Female Former Gymnasts. *Acta Paediatr* 1995; 84: 1109-12.
15. Molgaard Ch, Lykke Thomsen B, Prentice A, Cole TJ, Fleischer K. Whole Body Bone Mineral Content in Healthy Children and Adolescents. *Arch Dis Child* 1997; 76: 9-15.
16. NIH Consensus Conference. Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994; 272: 1942.
17. National Research Council-Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances, 10th de. Washington DC: National Academy Press 1989; pp. 78-114.
18. Lee WIK, Leung SSF, Leung DMY, Cheng JCY. A Follow-up Study on the Effects of Calcium Supplement Withdrawal and Puberty on Bone Acquisition of Children. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 71-7.
19. Martí Henneberg, Arija V, Cucó G, Fernández Ballart J. Evolution of Nutritional Impact Produced by Milk and Dairy Products Intake in Spain. *Dairy Products in Human Health and Nutrition*, 1994.

20. Tojo R, Leis R, Recarey D, Pavón P. Dietary Habits of Preschool and School-Aged Children: Health Risks and Strategies for Intervention. In Nestlé Nutrition Workshop Series. Vol. 37 "Feeding from Toddlers to Adolescence". A. Ballabriga Ed. Lippincott Raven. Philadelphia, 1996, pp. 93-116.
21. Leis R, Tojo R, Pavón P, Douwes A. Prevalence of Lactose Malabsorption in Galicia. *J Pediatr Gastroenter Nutr* 1997; 25: 296-300.
22. Groupe d'Etude du Métabolisme du Calcium en Pédiatrie. Comité de Nutrition. Société Française de Pédiatrie. Supplémentation en Vitamine D des Aliments Lactés Diététiques et Prévention du Rachitisme Carentiel. *Arch Fr Pédiatr* 1993; 50: 543-4.
23. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani IR, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in Medical Inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
24. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Institute of Medicine, Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington D.C.: National Academy Press, 1997.
25. Utiger RD. The Need for More Vitamin D. *N Engl J Med* 1998; 338:828-9.

Recomendaciones de Ingesta de Calcio y Vitamina D

Edad (años)	NIH Expert Panel (1994) Ca (mg/día)	RDA (1989) Ca (mg/día)	RDA (1989) Vit D(µg/día)
0-0.5	400	400	7.5
0.5-1	600	600	10
1-10	800	800	10
11-24	1200-1500	1200	10
Mujer adulta			
25-49	1000	800	5
50-65	1500	800	5
65+	1500	800	5
Hombre adulto			
25-64	1000	800	5
65+	1500	800	5

Tabla

Alimento Ricos en Calcio (mg/100g)

* Leche y derivados		* Pescados	
Queso pasta dura	1000-1200	Boquerones	850
Queso pasta prensada	600-900	Sardina con espina	400
Queso pasta fundida	500-700	Salmón con espina	300
Queso pasta verde	500-700	Camarón	145
Queso pasta blanda lavada	400-800	* Frutas y vegetales	
Queso pasta blanda mohosa	200-500	Avellanas	290
Queso fresco	60-100	Almendras	250
Yogur	140-170	Berros	190
Cuajada	100-140	Higos secos	185
Leche desnatada	150	Leguminosas	150
Leche entera	150	Coles	110
		Pasas	100

Tabla II

Porcentaje de calcio aportado por 250-500-750ml de leche en relación con las RDA

Edad (años)	250		500		750 ml	
	Ca(mg)	%RDA	Ca(mg)	%RDA	Ca(mg)	%RDA
1-10	313	39	625	78	937	117
11-24	313	26	625	52	937	78
≥ 25	313	39	625	78	937	117
Embarazo	313	26	625	52	937	78
Lactancia	313	26	625	52	937	78

Tabla III

Porcentaje de calcio aportado por 50-100gr de queso y 125-250gr de yogur en relación con las RDA

Edad (años)	Queso		Yogur	
	50g (50-500mgCa)	100 gr (100-1000mg Ca)	125gr (188mgCa)	250gr (375mg Ca)
	% RDA	%RDA	%RDA	%RDA
1-10	6 - 62	12 - 124	24	48
11-24	4 - 41	8 - 83	15	31
≥ 25	6 - 62	12 - 124	15	31
Embarazo	4 - 41	8 - 83	15	31
Lactancia	4 - 41	8 - 83	15	31

Tabla IV

MESA REDONDA

INMUNOLOGÍA PARA PEDIATRAS

Introducción

Dra. T. Español. Barcelona.

La respuesta inmune es esencial en el mantenimiento de la integridad del individuo frente a las continuas agresiones exteriores. Esta respuesta, realizada por las células inmunocompetentes : los linfocitos y monocito/macrófagos especialmente, madura durante la vida fetal (1) y en los primeros años de vida experimenta la estimulación de los contactos diarios con nuevos antígenos. Es lógico, por tanto, que se produzcan manifestaciones clínicas de esta estimulación inmunológica, en forma de procesos febriles y reacciones inflamatorias sistémicas, con mayor frecuencia que en la edad adulta.

Diversas manifestaciones clínicas pueden estar causadas por anomalías en la respuesta inmune:

- por defecto, en las inmunodeficiencias primarias o secundarias
- por exceso, en las reacciones de hipersensibilidad
- por la actuación contra antígenos propios como en los procesos autoinmunes

El reconocimiento de la etiopatogénia inmunológica en distintos procesos, frecuentes en la edad pediátrica, va a condicionar su tratamiento y valoración pronóstica. Para ello debemos conocer bien el desarrollo del sistema inmune desde el nacimiento e interpretar adecuadamente las importantes variaciones que se producen en los primeros años de vida.

Debemos recordar que el R.N. tiene un relativo estado de inmadurez inmunológica dado que :

A) es virgen para la mayoría de antígenos y debe desarrollar su propia respuesta, pues no tiene todavía memoria inmunológica. La protección durante los primeros meses de vida le viene dada por el paso de anticuerpos maternos (Ig G) pero el lactante tiene :

- poca Ig M, por lo que hay una mayor susceptibilidad a las infecciones por E.Coli
- ausencia de Ig A : la síntesis de Ig A es lenta, no se alcanzan valores similares a los adultos hasta después de los dos años de vida, por lo tanto no hay Ig A en las secreciones y se dan infecciones respiratorias y digestivas con mayor frecuencia.

- una síntesis de las proteínas del complemento lenta (2), por lo que la capacidad fagocítica es también de menor eficacia.

- unos valores de Ig G2 bajos (la síntesis de Ig G2 es más lenta que la de otras subclases),

de ahí la mayor incidencia de procesos bacterianos y manifestaciones de respuesta anti-infecciosa en los primeros años de vida.

B) tiene una mayor proporción de células CD4 no sensibilizadas (2), menor síntesis de IFN γ y pocas CD8 con capacidad citotóxica específica, por lo tanto algunas infecciones virales (CMV, por ej.) tienen especial severidad.

Para una correcta interpretación del estado inmunológico en los lactantes y niños de corta edad se deben tener en cuenta :

1 - las variaciones en las cifras de Ig G, la fase de valores bajos (hipogammaglobulinemia “ fisiológica”) y la síntesis progresiva de anticuerpos. Sin embargo el R.N. tiene capacidad de respuesta rápida si hay una infección, produciendo Ig M y posteriormente Ig G.

2 - que el nº de linfocitos es mayor que en el lactante y niño de corta edad, y que los linfocitos CD4 son mayoritarios con un índice CD4 / CD8 superior a 2 (3, 4). Los valores normales de CD4 en el R.N. son superiores a 3.000 / mm³, a 2.500 al año de vida y a 1.500 hasta los 4 años de vida.

Factores como la prematuridad, las infecciones intrauterino y las condiciones del estado general en la madre (utilización de drogas, malnutrición..) pueden incrementar este estado de relativa inmadurez inmunológica en el lactante. Y si existe una infección congénita o en el período alrededor del parto, estas cifras pueden ser muy variables.

La respuesta frente a las infecciones ha de dar lugar, a pesar de todo, a una respuesta efectiva, que, caso de no producirse, ha de hacer sospechar la existencia de defectos congénitos de algunas de las funciones de la respuesta inmune. Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son defectos congénitos de esta respuesta que debemos sospechar para poder diagnosticar y tratar adecuadamente. Si bien la incidencia de estas anomalías inmunológicas no es muy alta (5), a excepción del Déficit de Ig A, todavía no se diagnostican en nuestro país todas las que posiblemente existen y por tanto no reciben el tratamiento adecuado (6) ni el consejo genético necesario para evitar la aparición de nuevos casos familiares en aquellas con un tipo de herencia conocida (7).

Algunas formas de IDP pueden presentarse como procesos autoinmunes (8,9) y en la evolución se dan procesos neoplásicos (10) con una mayor incidencia que en la población inmunocompetente. El pronóstico es variable, pero en todo caso la precoz valoración de la función inmunológica es imprescindible para establecer las pautas terapéuticas precisas y conseguir la mejor reconstitución inmunológica (tratamiento substitutivo con G.Globulinas, trasplante de médula ósea, IFNg, etc).

En situaciones patológicas causadas por respuesta excesivas, o fenómenos autoinmunes, el diagnóstico precoz es igualmente esencial para establecer las indicaciones terapéuticas y evitar las secuelas de dichos procesos, que podrían condicionar la calidad de vida del niño .

Es por tanto deber del pediatra conocer muy bien la respuesta inmune para sospechar, orientar y diagnosticar los diversos procesos inmunológicos implicados en la patología pediátrica, utilizando la variada tecnología a nuestro alcance.

1 – The neonatal immune system. Kemp AS. and Campbell DE. Semin. Neonatol. 1996; 1 : 65-75.

2 – The development of the complement system after 28 week's gestation. Wolach B., Dolfin T., Regev R., Gilboa S. and Acta Paediatr. 1997; 86: 523-7.

3 – Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte populations. Commans-Bitter WM., deGroot R., van den Beemd R. et al. J.of Pediatr.1997; 130: 388-393.

4 – Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. Erkeller-yuksel F., Deney V., Yuksel B. Et al. J. of Pediatr. 1992; 120: 216-22.

5 - Primary Immunodeficiency syndrome in Spain : First report of the National Registry in children and adults. Matamoros Flori N., Milla LLambí J., Español Boren T., Raga Borja S. and Fontan Casariego G. J. Clin. Immunol. 1997 ;17: 333-339.

6 – Human intravenous immunoglobulins in primary and secondary antibody deficiencies. Stiehm ER. Ped. Infect. Dis.J.1997; 16: 696-707.

7 – Predictive genetic testing : from basic research to clinical practice. Holtzman NA., Murphy PD., Watson MS. and Barr PA. Science 1997; 278: 602-605.

8 - Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. Conley ME., Park CL. And Douglas SD. J.of Pediatr. 1986; 108:915 – 922.

9 – Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. Cataldo F., Marino V., Bottaro G., Greco P. And ventura A. J. of Pediatr. 1997; 131 :306-8.

10 – Cancer in children with primary and secondary immunodeficiencies. Mueller BU. and Pizzo PA. J. Of Pediatr. 1995; 126: 1-10.

INMUNOLOGÍA PARA PEDIATRAS

Sospecha clínica de inmunodeficiencia primaria en lactantes y niños: pautas diagnósticas

Jesús Ruiz Contreras. Unidad de Inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

Uno de los puntos más importantes en el manejo de las inmunodeficiencias primarias es el diagnóstico precoz, ya que algunas de ellas suponen una amenaza inminente para la vida del niño, si no se le hace un trasplante de médula ósea. Además el retraso del tratamiento adecuado puede originar alteraciones irreversibles, sobre todo en el aparato respiratorio.

Clínicamente, estas enfermedades se manifiestan por un aumento de la frecuencia y gravedad de las infecciones, la mala respuesta al tratamiento y la aparición de infecciones oportunistas. No es infrecuente encontrar fenómenos autoinmunes, esantemas y alteraciones hematológicas.

La inmunodeficiencia combinada severa y los efectos de las células T se presentan, desde los primeros meses de vida, con diarrea crónica, retraso del crecimiento, e infecciones oportunistas graves.

Las deficiencias de anticuerpos no se manifiestan hasta los 6-12 meses y se caracterizan por infecciones sinopulmonares recurrentes por bacterias encapsuladas.

Algunas pruebas de laboratorio sencillas proporcionan una buena información inicial: hemograma (con recuento de leucocitos, linfocitos, plaquetas y frotis sanguíneo); la cuantificación de inmunoglobulinas, la determinación de anticuerpos naturales o frente a vacunas; las radiografías del tórax (para ver el timo), de la nasofaringe y del esqueleto; y las pruebas de hipersensibilidad retardada. Sin embargo, para llegar al diagnóstico pueden necesitarse pruebas más específicas.

La profilaxis con antibióticos, los tratamientos vigorosos de las infecciones, la buena nutrición de los pacientes, y el consejo genético son pilares fundamentales en el manejo. Las vacunas de virus vivos están contraindicadas y las transfusiones, en caso de necesidad, deben hacerse con sangre irradiada y negativa para el CMV.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria, trasplante de médula ósea, infecciones oportunistas.

INTRODUCCIÓN

La incidencia global de inmunodeficiencias primarias no se conoce y puede variar de un país a otro pero parece oscilar alrededor de 1 caso por 10.000 recién nacidos. Stiehm, excluyendo la deficiencia asintomática de IgA cuya prevalencia está entre 1/200 y 1/1000.^{1,2} Además de la naturaleza del trastorno, varios son los factores que pueden influir en la evolución, siendo el diagnóstico precoz uno de los más importantes. El manejo de algunas inmunodeficiencias supone una carrera contra el tiempo en la que dotar al niño de un sistema inmune por medio de un trasplante de médula ósea es el único medio de evitar su muerte en los primeros meses de vida. Además, el diagnóstico precoz hace posible la instauración de profilaxis frente a infecciones oportunistas y puede evitar actuaciones que pueden tener consecuencias desastrosas, como puede ser la administración de vacunas de virus vivos.

Tradicionalmente, se dice que la posibilidad de inmunodeficiencia debiera ser considerada en cualquier persona que tiene "demasiadas infecciones" causadas por patógenos normales, o, por el contrario, alguna infección por gérmenes oportunistas o no habituales¹⁻⁵. Es importante, sin embargo, tener en cuenta que muchos niños pueden tener hasta 6 u 8 infecciones respiratorias de vías altas al año, durante los primeros años de vida, por la inmadurez del sistema inmunológico y de las estructuras anatómicas. Esta frecuencia puede ser más alta cuando asisten a guardería o tienen hermanos que van a la escuela.

Por el contrario, los niños que tienen inmunodeficiencias padecen infecciones más graves, a veces de larga duración o recurrentes, y que responden mal a los tratamientos habituales.¹⁻⁵ Un dato importante es la repercusión de las infecciones en el peso y el desarrollo del niño. Sin embargo, no es infrecuente que algunos niños con inmunodeficiencias se desarrollan normalmente.

Además de las infecciones, hay otros trastornos, como los exantemas, los fenómenos autoinmunes, las alteraciones hematológicas, las anomalías y otros, que pueden sugerir inmunodeficiencias.¹⁻⁵ (Tabla I)

Los exantemas que comienzan poco después del nacimiento y persisten durante semanas o meses pueden ser el primer signo de inmunodeficiencia. A veces, traducen la existencia de una reacción injerto contra huésped por paso de linfocitos maternos al niño con inmunodeficiencia celular o combinada.^{6,7}

Además de la linfopenia característica de algunas inmunodeficiencias combinadas y celulares, otras alteraciones hematológicas pueden ser la primera manifestación de inmunodeficiencia congénita. Por ejemplo, la trombopenia crónica es muy rara en la infancia y debe siempre sugerir la posibilidad de un síndrome de Wiskot-Aldrich. De hecho, las petequias y otras manifestaciones de sangrado secundarias a la trombopenia pueden estar presentes desde el período neonatal y los primeros meses de vida.^{8,9} Es más, se han descrito casos de trombocitopenias ligadas al X que son, en realidad, variantes alélicas del síndrome de Wiskot-Aldrich sin ninguna otra manifestación clínica.¹⁰

En definitiva, los signos y síntomas de inmunodeficiencia son múltiples, como puede apreciarse en la tabla I, y aunque ninguno de ellos son específicos de un tipo de inmunodeficiencia, en ocasiones orientan hacia la función inmunológica que está alterada (Tabla II).

Como quiera que la mayoría de las inmunodeficiencias congénitas son hereditarias,^{1-5,7} muchas veces es posible encontrar una historia familiar, que ayuda al diagnóstico. Es importante indagar la existencia de parientes fallecidos en la primera infancia. Sin embargo, la frecuencia de nuevas mutaciones, sobre todo en trastornos ligados al X, es tan alta⁵, que sólo se encuentra historia familiar en un 25% de los casos.¹

Clásicamente, hay una tendencia a dividir las inmunodeficiencias en humorales y celulares, dependiendo de que las células afectadas sean preferentemente las B o las T. Sin embargo, algunas entidades no se ajustan a este esquema, como sucede con el síndrome de hiper-IgM, causado por mutaciones en el gen del ligando de CD40 (CD40L), que tienen manifestaciones mixtas. Además, dado que la célula B necesita el estímulo de la célula T, todas las inmunodeficiencias celulares tienen alteraciones humorales.¹⁻⁵ Por último, hay que tener en cuenta que hasta un 25% de las inmunodeficiencias no se ajustan a los cuadros descritos hasta la actualidad.¹

Por lo general, las manifestaciones clínicas reflejan la naturaleza del trastorno inmune subyacente (tabla II). Los síntomas de las inmunodeficiencias celulares y mixtas comienzan desde los primeros meses de la vida,¹⁻⁸ mientras que en las humorales se retrasan hasta después de los 6 ó 12 meses,¹⁻⁵ hasta que desaparece la protección de los anticuerpos transferidos por la madre.

Conducta a seguir ante la sospecha de inmunodeficiencias congénitas

Ante la sospecha de inmunodeficiencia, por algunas de las manifestaciones clínicas que parecen en las tablas I y II, es necesario seguir los siguientes pasos:

Diagnóstico del trastorno

El primer paso es descartar una infección por el VIH, toda vez que es mucho más frecuente que las inmunodeficiencias congénitas y comparte con ellas muchas manifestaciones clínicas. Una vez descartada esta infección, es muy importante, como se señala en el figura I, investigar la historia familiar del niño, intentando buscar parientes que hayan muerto en edades tempranas, o que padezcan infecciones graves, y la existencia de consanguinidad. Puede ser útil elaborar un árbol genealógico para determinar el patrón hereditario, aunque, como se ha citado más arriba, muchas veces no es posible por las mutaciones espontáneas.

En la historia del niño deben recogerse datos como: tiempo de caída del cordón umbilical (más de 3 semanas puede indicar un déficit de moléculas de adhesión leucocitaria),^{1,4} reacciones tras las vacunas, existencia de diarrea crónica, etc.

La exploración física debe ser detallada buscando, entre otros, los siguientes datos: rasgos dismórficos faciales (anomalía de Di George, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Job...); alteraciones del pelo (albinismo en el síndrome de Chédiak-Higashi); telangiectasias oculares (ataxia-telangiectasia); exantemas; úlceras en boca; tamaño de ganglios linfáticos y amígdalas (atróficos en muchas inmunodeficiencias); ulceraciones en boca; anomalías esqueléticas; y alteraciones dentarias.

Siempre es necesario recurrir a las pruebas de laboratorio (figura I)^{1,2,4}. Las pruebas de screening (tabla III) pueden ser realizadas por el pediatra general, mientras que otras pruebas más específicas requieren el concurso del especialista.

Manejo de las inmunodeficiencias congénitas

Una vez diagnosticada cualquier inmunodeficiencia congénita –e incluso ante la sospecha-, el pediatra debe establecer claramente una pauta de actuación, con objeto no sólo de prevenir posibles infecciones, sino de evitar actuaciones que pueden poner en peligro la vida del niño.

Inmunodeficiencia combinada severa y otros defectos de células T. El aislamiento del niño es fundamental en todas las formas de inmunodeficiencia combinada severa y otros defectos de la célula T, para evitar infecciones que pueden tener consecuencias desastrosas. Estas entidades constituyen una urgencia médica, ya que son invariablemente fatales a no ser que se dote al niño de un sistema inmune mediante un trasplante de médula ósea.^{6,8,12} Por tanto, una vez realizado, o sospechado, el diagnóstico, el paciente debe ser aislado para impedir que contraiga infecciones. Es necesario, también, realizar el tipaje de los antígenos de histocompatibilidad del niño y sus hermanos con objeto llevar a cabo un trasplante de médula ósea idéntico. Si no hay posibilidad, puede recurrirse a un trasplante haploidéntico desde uno de los padres, pero la probabilidad de éxito disminuye notablemente.^{6,12} La importancia de mantener al niño con un buen estado nutricional y sin infecciones con vistas al trasplante de MO viene demostrada por el hecho de una menor supervivencia en pacientes trasplantados con infección pulmonar.^{6,12} Si precisan transfusiones, los niños con inmunodeficiencia combinada severa o inmunodeficiencias celulares deben recibir sangre irradiada, para evitar una reacción injerto contra huésped, que puede ser mortal.⁸ De todas formas, sólo se transfundirá cuando sea absolutamente necesario y nunca con productos de familiares que, más tarde, puedan ser donantes, para no sensibilizar al paciente. Otro dato a tener en cuenta es que hay que transfundir sangre negativa para CMV, ya que la infección por este agente puede ser devastadora.

La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (T-S) está indicada desde el momento en que se sospecha cualquiera de estas entidades. La dosis es 150 mg/m² de trimetoprim y 750 mg/m² de sulfametoxazol, tres días a la semana o diariamente.

Inmunodeficiencias humorales (carencia de anticuerpos)

El tratamiento de la carencia de anticuerpos se realiza con gammaglobulina endovenosa, administrada a dosis suficientes para mantener “los valles” de gammaglobulina (niveles de inmunoglobulinas determinados inmediatamente antes de realizar la administración de la dosis) en cifras (500 mg/dl. Esto puede lograrse con dosis de 400-500 mg/kg cada 4 semanas, aunque al iniciar el tratamiento se administra una primera dosis que se repite a los 3-7 días.^{13, 14} Hasta lograr el equilibrio, los controles (inmediatamente antes de administrar la siguiente dosis) se hacen cada dos meses, pero después es suficiente cada 6 meses. En ocasiones, durante las infecciones activas puede ser necesario administrar dosis adicionales.

Es importante el tratamiento precoz y vigoroso de las infecciones pulmonares, generalmente producidas por neumococo y H. influenzae tipo b, no sólo para controlar la infección aguda, sino para evitar la neumopatía crónica, muy frecuente en estos pacientes

Vacunación de los pacientes con inmunodeficiencias primarias

Todas las vacunas de gérmenes vivos están contraindicadas en los niños con inmunodeficiencias primarias. Además, las personas que conviven en el mismo domicilio tienen que recibir la vacuna de polio tipo Salk, ya que la vacuna tipo Sabin puede contagiar al paciente al eliminarse el virus vivo por las heces. Estos mismos familiares deben recibir la vacuna antigripal cada año, para evitar que contraigan la enfermedad y la transmitan al niño.

La vacuna neumocócica y las nuevas vacunas conjugadas de H. influenzae tipo b están indicadas en muchas inmunodeficiencias congénitas, aunque son notablemente menos inmunógenas que en niños normales.

Consejo genético

El consejo genético es uno de los pilares fundamentales en el manejo de las inmunodeficiencias. Para hacerlo correctamente es necesario tener un diagnóstico genético exacto, aunque muchas veces no es posible. En ocasiones, puede no ser fácil establecer un consejo genético por parte del pediatra no habituado a hacerlo, siendo necesaria la consulta al especialista.

En las inmunodeficiencias que se heredan con carácter autosómico recesivo el consejo genético es menos importante, ya que, dada la escasa frecuencia de la mutación en la población general, es muy poco probable que el

paciente o sus hermanos tengan descendientes con la enfermedad (para ello sería necesario que el respectivo cónyuge tuviera la mutación). Desde el punto de vista clínico no es, por tanto, práctico la búsqueda de heterocigotos.

Por el contrario, en las inmunodeficiencias ligadas al X, la detección de portadoras y el consejo genético son de una importancia primordial, ya que todos los hijos varones padecerán la enfermedad.

El diagnóstico prenatal en los casos en los que existe un familiar afecto es posible, en la actualidad, para la mayoría de estas enfermedades.

Bibliografía

1. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general considerations. En: Stiehm ER ed. Immunologic disorders in infants and children. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 201-252.
2. Smith S, Sweetser MT, Wilson CB. The immunocompromised host. *Pediatr Rev* 1996; 17: 435-440.
3. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; 333:431-440.
4. Holland SM, Gallin JI. Evaluation of the patient with suspected immunodeficiency. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. New York. Churchill Livingstone: 1995; 149-158.
5. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997; 278: 1835-1841.
6. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-centre study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993; 123: 564-72.
7. Buckley RH, Schiff RI, Schiff SE, et al. Human severe combined immunodeficiency. Genetic, phenotypic, and functional diversity in one hundred eight infants. *J Pediatr* 1997; 130: 378-87.
8. Hong R, Clement LT, Gatti RA, Kirkpatrick CH. Disorders of the T-Cell system. En: Stiehm ER ed. Immunologic disorders in infants and children. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996:339-408.
9. Ozsahin H, Le Deist F, Benkerrou M, et al. Bone Marrow transplantation in 26 patients with Wiskott_Aldrich syndrome from a single center. *J Pediatr* 1996; 129: 238-244.
10. Saint Basile G, Lagelouse RD, Lambert L, et al. Isolated X-linked thrombocytopenia in two unrelated families is associated with point mutations in the Wiskott-Aldrich syndrome protein gene. *J Pediatr* 1996; 129: 56-62.
11. Levy J, Español T, Thomas T, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54.
12. Fischer A, Landais P, Friedrich W, et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990; 336: 850-54.
13. Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Pediatr Infect Dis* 1997; 16: 696-707.
14. Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325: 110-117.

Tabla I. Rasgos clínicos sugerentes de inmunodeficiencias

(tomada de la referencia 1)

Muy frecuentes	Frecuentes	Ocasionales
Infecciones respiratorias recurrentes de vías altas	Retraso del peso y la talla	Periodontitis
Infecciones bacterianas graves	Infecciones con organismos raros	Linfadenopatía
Infecciones persistentes con mala respuesta al tratamiento	Lesiones cutáneas (petequias, eccemas, alopecia, telangiectasia...)	Hepatoesplenomegalia
	Candidiasis oral persistente	Enfermedades virales graves
	Diarrea crónica	Hepatitis crónica y colangitis
	Bronquitis y neumonías recurrentes	Artralgias y artritis
	Autoinmunidad	Encefalitis crónica
	Ausencia de ganglios linfáticos y amígdalas	Retraso en la caída del cordón umbilical
	Anormalidades hematológicas	Estomatitis crónica

Tabla II. Manifestaciones clínicas de las deficiencias congénitas

	Función	Patógenos	Manifestaciones más frecuentes
Células B	<p>Inmunidad humoral (anticuerpos)</p> <p>Neutralización de enterovirus y otros virus en la circulación</p>	<p>Bacterias capsuladas (neumococo, <i>H. influenzae</i> tipo b, etc.)</p> <p>Enterovirus</p>	<p>Infecciones sinopulmonares recurrentes</p> <p>Infecciones bacterianas graves y recurrentes</p> <p>Encefalitis crónica por enterovirus</p>
Células T	<p>Inmunidad celular</p> <p>Ayuda a las células B</p> <p>Citoquinas</p> <p>Citotoxicidad</p> <p>Defensa frente a virus y patógenos intracelulares (protozoos y bacterias)</p> <p>Vigilancia inmune de la aparición de tumores</p>	<p>Organismos intracelulares</p> <ul style="list-style-type: none"> - virus (familia herpesvirus) - bacterias (micobacterias, <i>Listeria monocitogenes</i>). - Protozoos (<i>P. carinii</i>, <i>Toxoplasma</i>, <i>Cryptosporidium</i>) - Hongos (<i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>) 	<p>Infecciones diseminadas y graves por herpesvirus</p> <p>Neumonía por <i>P. carinii</i></p> <p>Diarrea crónica y retraso del crecimiento</p> <p>Candidiasis oral y del área del pañal persistentes</p> <p>Incidencia aumentada de neoplasias (sobre todo, linforreticulares).</p>
Células fagocíticas	<p>Fagocitosis y destrucción de microbios</p> <p>Presentación de antígenos</p> <p>Citoquinas</p>	<p><i>S. aureus</i>, hongos</p> <p>Gémenes catalasa positivos (<i>S. aureus</i>, <i>Serratia</i> sp, <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Aspergillus</i>) **</p>	<p>Abscesos de partes blandas, linfadenitis, abscesos de hígado y bazo, infecciones pulmonares, periodontitis, aftas bucales</p>
Complemento	<p>Opsonización</p> <p>Estímulo de quimiotaxis</p> <p>Aumento de la respuesta inflamatoria</p>	<p>Infecciones recurrentes por bacterias capsuladas</p> <p>Infecciones recurrentes por <i>Neisseria</i> (déficit de factores tardíos)</p>	<p>Infecciones sinopulmonares</p> <p>Meningitis recurrente por <i>N. meningitidis</i>.</p>

** en la enfermedad granulomatosa crónica

Figura I. Conducta a seguir ante la sospecha de inmunodeficiencia congénita

Ante la sospecha de inmunodeficiencia congénita es necesario realizar una historia clínica detallada, buscando el antecedente de parientes muertos en la infancia o que padecen infecciones. También es importante recoger todos los datos de la historia del niño (caída del cordón umbilical, reacciones a vacunas, etc.)(1). Las manifestaciones clínicas pueden ser determinadas por la carencia inmune (2), autoinmunidad (3) u otros signos, que orientan hacia algunas formas de inmunodeficiencia (4). Las manifestaciones de carencia inmune son diferentes, dependiendo de la función inmunitaria afectada (5), (6) y (7), necesitando distintas pruebas de laboratorio para su diagnóstico (8), (9) y (10). El screening puede, sin embargo, comenzar con pruebas relativamente sencillas como hemograma (número de neutrófilos, linfocitos, plaquetas y frotis de sangre), radiografía de tórax para ver timo y costillas, inmunoglobulinas, anticuerpos frente a vacunas y pruebas de sensibilidad retardada. Orientados por estas pruebas, se pasa a un segundo grupo de otras más especiales.

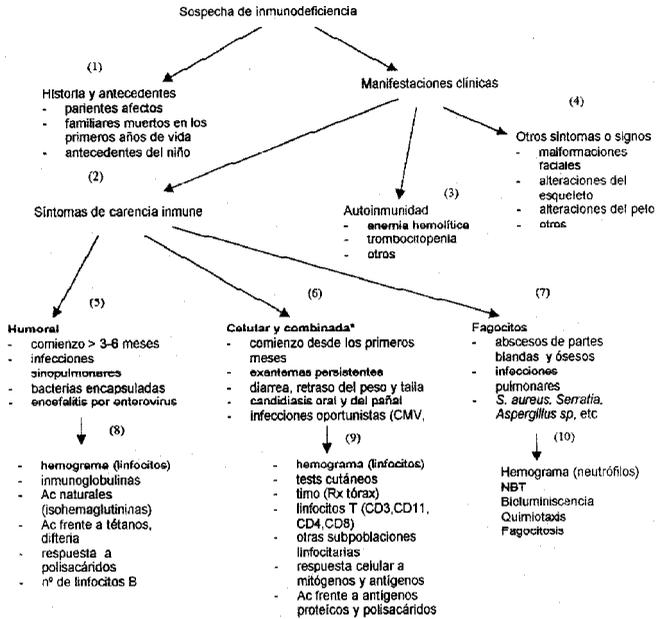


Tabla III. Pruebas de laboratorio iniciales en el diagnóstico de inmunodeficiencia congénita

Prueba	Información
Recuento y fórmula leucocitarias, Hb, plaquetas, con examen de frotis sanguíneo	Neutropenia: neutropenia congénita Trombopenia: síndrome de Wiskott-Aldrich (plaquetas pequeñas) Linfopenia: ** inmunodeficiencia combinada severa Pancitopenia: disgenesia reticular. Eosinofilia: síndrome Omman
Ca, urico, test de función hepática	Hipopocalcemia; anomalía de Di George Hipouricemia: déficit de nucleótido fosforilasa.
Cuantificación de inmunoglobulinas, Isohemaglutininas (anti-A y anti-B) Anticuerpos frente a vacunas previas (tétanos, difteria, H. influenzae tipo b)	
Actividad hemolítica del complemento (CH50)	
Radiografías: Tórax, lateral de faringe, esqueleto	Ausencia de timo (inmunodeficiencia combinada severa), anomalías de las costillas (déficit de ADA), etc

** El número de linfocitos varía con la edad, y una cifra que es normal para un adulto puede ser muy baja en un niño.

Tabla IV. Normas de manejo de las inmunodeficiencias congénitas una vez diagnosticadas

Inmunodeficiencia combinada severa y déficit de células T.

- Aislamiento del paciente para evitar infecciones
- Búsqueda inmediata de donantes compatibles para trasplante de MO
- Evitar transfusiones. Si son necesarias, hacerlo con sangre irradiada.
- Instaurar profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 150 mg/m² de trimetoprim y 750mg/ m² de sulfametoxazol, 3 días a la semana o diariamente.
- Tratamiento vigoroso de las infecciones.
- No administrar vacunas de virus vivos al paciente.
- No administrar vacuna de polio Sabin a otros miembros familiares.
- Administrar la vacuna antigripal a todos los miembros familiares para evitar que puedan contagiar esta enfermedad al niño.
- Mantener buen estado de nutrición.
- Consejo genético

Síndromes de carencia de anticuerpos

- Tratamiento sustitutivo con gammaglobulina endovenosa mensual
- Tratamiento vigoroso de las infecciones.
- Profilaxis antibiótica de las infecciones respiratorias si no se logra el control con las inmunoglobulinas
- Vacunas de virus vivos contraindicadas
- Vacuna de polio Sabin contraindicada en familiares
- Consejo genético

INMUNOLOGÍA PARA PEDIATRAS

Inmunodeficiencias Primarias: Técnicas diagnósticas

*M.A. García-Pérez, A. Corell, A. Madroño, L.M. Allende, A. López-Goyanes y A. Arnaiz-Villena
Servicio de Inmunología y Biología Molecular. Madrid.*

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias se producen debido al déficit o disfunción de uno o más compartimentos del sistema inmune. Estos defectos, determinados genéticamente, pueden afectar a la maduración-diferenciación y/o función de diferentes estirpes celulares del sistema inmune o producirse por déficits de proteínas que no siendo sintetizadas específicamente por células inmunes, comprometen su función, como las del sistema del complemento. Las inmunodeficiencias se pueden clasificar según el tipo celular afectado (sólo linfocitos B, sólo linfocitos T, o combinadas); o atendiendo al defecto que se observa (adhesión, estructura, activación, fagocitosis etc). En el presente trabajo se ha pretendido poner énfasis en los recientes avances de la genética y la biología molecular en el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias y se presentan clasificadas atendiendo a los defectos estructurales y/o funcionales que se observan.

Los recientes avances en los campos de la Inmunología clínica, la Biología y Genética Molecular han permitido la caracterización de muchas inmunodeficiencias a nivel bioquímico-funcional y genético. Un correcto diagnóstico molecular es sumamente importante en los laboratorios de Inmunología y Biología Molecular. No solo de las Inmunodeficiencias primarias con defecto genético conocido, sino también de aquellas en las que aún no se ha precisado el defecto molecular. Todo ello redundará en la posibilidad de realizar terapia génica para la corrección «in vivo» de alguno de estos defectos.

Palabras clave: Inmunodeficiencias Primarias, Diagnóstico Molecular

DESCRIPCIÓN DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

A) Inmunodeficiencia de defecto molecular conocido.

Describiremos brevemente las inmunodeficiencias cuyo defecto molecular se conoce actualmente y las clasificamos según el tipo de función alterada (Tabla I).

a1) Defectos en la diferenciación/maduración linfocitaria

Estas inmunodeficiencias primarias (**IDPs**) se caracterizan por la dificultad en llevar a cabo la maduración/diferenciación de uno o varios tipos celulares del sistema inmune; así por ejemplo el déficit de los genes activadores de la recombinación **Rag-1** y **Rag-2** (proteínas que intervienen en el reordenamiento genético V(D)J de los genes para el receptor de la célula T, TcR, y de las inmunoglobulinas, IgGs) se caracteriza por la ausencia de células T y B. Este defecto es un ejemplo de SCID, inmunodeficiencia combinada severa. Un reordenamiento anómalo de los genes del TcR y de las IgGs se ha descrito también en el ratón debido a mutaciones en el gen de la **DNA proteinquinasa (DNA-PK)**, fosfoproteína que interviene en la vía de transducción de la señal cuando se detectan roturas en el DNA. Aunque se conoce el gen DNA-PK en humanos, y algunas SCID humanas presentan una sintomatología similar a la del ratón, no se ha descrito este defecto en humanos. Se han descrito SCIDs humanos en genes que codifican para proteínas que nada tienen que ver con el reordenamiento ni la estructura del DNA. El **deficit de Jak 3** se debe a mutaciones en la tirosinquinasa Jak3, proteína asociada a la cadena (común de los receptores de la interleuquina 2 (IL-2), la IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Por otra parte, mutaciones en estos mismos receptores (cadena (común de los receptores para la IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, e IL-15) provocan el SCID ligado al cromosoma X (**X-SCID**). Tanto el déficit de Jak-3 como el X-SCID cursan con ausencia de células T y NK.

Existen **IDPs** que afectan sobre todo a la diferenciación de la célula B. La **agammaglobulinemia ligada al X (XLA, Bruton)** es el prototipo de una **IDP** pura de células B. El defecto se asocia con mutaciones en la proteína: **Btk** («B cell tyrosine kinase»), involucrada en mecanismos de transducción de señal. **Btk** es una proteína de expresión temprana en la ontogenia de las células B y esencial para la maduración/diferenciación del linfocito B. El **deficit de cadenas 6** y el **deficit de cadenas pesadas de las IgGs** son dos entes diferenciados, cursan con un número normal o disminuido de células B y con déficit de cadenas 6 o de algunas subclases de IgG, IgE o IgA, respectivamente.

a2) Defectos en la presentación antigénica

Una función clave de los linfocitos es la del reconocimiento antigénico mediante la interacción del TcR con moléculas de HLA portadoras de péptidos del patógeno. El **déficit de HLA de clase I** se produce por un **déficit de TAP2**, proteína que transporta los péptidos de los patógenos desde el citosol al retículo endoplásmico. Mutaciones en TAP2 provocan que las moléculas de HLA de clase I no puedan ensamblarse y translocarse a la membrana. La ausencia de moléculas HLA de clase I, con expresión normal de moléculas HLA de clase II se ha denominado también «síndrome del linfocito desnudo». El **déficit de HLA de clase II** es debido a un defecto en proteínas activadoras de la transcripción de moléculas de clase II. La enfermedad es heterogénea y se han descrito 4 grupos de complementación. El grupo A resulta de mutaciones en un gen trans-activador de clase II (**CIITA**); los grupos B y C resultan de mutaciones en los genes para el heterodímero **RFX5** que se une al promotor de los genes de clase II y activa su transcripción. Mutaciones en la proteína **p36** (se une a RFX5) dan cuenta del grupo D.

a3) Defectos de activación linfocitaria

El receptor antigénico de la célula T (TcR + CD3) es crucial para la respuesta inmunológica. Así pues mutaciones que impidan su función o su ensamblaje a la membrana causarán **IDP**. El **déficit de CD3** puede ser variable incluso dentro de una misma familia, debido a una variabilidad en la expresión del CD3 en la membrana del linfocito T. Se han descrito pocas mutaciones en CD3, todas ellas en las cadenas γ y ϵ .

Recientemente se ha descrito el **déficit de ZAP-70**, proteína clave en la activación de la célula T a través del TcR-CD3. Es una tirosinquinasa que se asocia al complejo CD3 y su déficit provoca ausencia de células CD8 circulantes, y las células CD4 presentan defectos en la activación, en el flujo de calcio y síntesis final de IL-2.

La molécula CD40, que se expresa en células pre-B y células B maduras es vital en la diferenciación y control del cambio de clase de las inmunoglobulinas. El receptor de CD40 en el linfocito T se le denomina CD40L (ligando de CD40), proteína de la familia de los receptores del TNF, y se han descrito mutaciones en CD40L que causan el **HIGM1 (síndrome con Hiper-IgM)**, caracterizado porque sus linfocitos B sólo expresan y producen anticuerpos del isotipo IgM, al no poder realizar el cambio de clase.

a4) Defectos en el control del ciclo celular

La proteína Fas (CD95), es una proteína de membrana que pertenece a la familia de receptores para TNF/NGF. La activación de la proteína por la unión a su co-receptor (FasL) regula en muchos tipos celulares la inducción de la muerte celular programada (apoptosis). Se han descrito **déficits** en **Fas** y en **FasL** y se caracterizan por inmunodeficiencia acompañada de linfoproliferación (por ausencia de procesos apoptóticos naturales), y fenómenos autoinmunes.

El gen afectado en la **Ataxia-Telangiectasia** se denomina **ATM** («Ataxia-Telangiectasia Mutated»), es de herencia autosómica recesiva, y codifica para una proteína que pertenece a la familia de la fosfatidil-inositol-3'-quinasas de mamíferos y levaduras, proteínas involucradas en transducción de señales, recombinaciones meióticas, control del ciclo celular y regulación del telómero. Estos pacientes tienen fallos en los puntos de control del ciclo celular cuando existen roturas en el DNA.

a5) Defectos por acumulación de sustratos tóxicos

En este apartado describimos 2 **IDPs** que tienen en común la acumulación de sustratos tóxicos para la célula; asR el **déficit de adenosina deaminasa (ADA)** se caracteriza por la acumulación de metabolitos tóxicos de la ruta de las purinas (dATP) y de la ruta de metilación (S-adenosilcisteína). Por otra parte el **déficit de purino-nucleósido fosforilasa (PNP)**, que se hereda de forma autosómica recesiva se caracteriza por la acumulación de dGTP intracelular, metabolito tóxico sobre todo para los linfocitos T.

a6) Defectos en la adhesión celular y/o fagocitosis

Déficit de adhesión leucocitaria (LAD):

Esta **IDP** resulta por la ausencia parcial o total de expresión de tres glicoproteínas leucocitarias, que constituyen la familia de las β 2-integrinas: CD11a/CD18 (LFA-1), CD11b/CD18 (Mac-1) y CD11c/CD18 (p150,95). Las β 2-integrinas son fundamentales para la adhesión y activación de leucocitos y el defecto se origina por mutaciones en la proteína CD18 (común a las tres integrinas).

Enfermedad Granulomatosa Crónica:

Fue la primera **IDP** caracterizada molecularmente y se hereda como ligada al sexo o autosómica recesiva. Mutaciones en el gen gp91^{phox} (subunidad grande del citocromo b de la NADPH-oxidasa de fagocitos) que mapea en el Xp21 causan la enfermedad ligada al sexo, mientras que mutaciones en los genes p22^{phox} (subunidad pequeña del citocromo b de la NADPH-oxidasa de fagocitos), p47^{phox} (componente citosólico pequeño de la NADPH-oxidasa) y p67^{phox} (componente citosólico grande de la NADPH-oxidasa) causan las formas autosómicas recesivas. Mutaciones en alguno de estos genes dificultan la producción de superóxidos y <ácido hipocloroso en fagocitos, metabolitos necesarios para la bacteriolisis de microorganismos fagocitados.

Otras 3 **IDPs** se deben también a problemas en la bacteriolisis de organismos fagocitados. Mutaciones en el gen de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) causan el **déficit de G6PD** que se caracteriza por la disminución en la generación de NADPH en neutrófilos. Este metabolito es esencial para la producción de H₂O₂ y por tanto para la bacteriolisis. El **déficit de mieloperoxidasa** en leucocitos polimorfonucleares impide la actividad bacteriolítica sobre *Candida*.

El IFN γ es la citoquina más importante para la activación del macrófago, para la producción de intermediarios reactivos del oxígeno y para la generación de óxido nítrico (NO). Se acaba de describir una **IDP** caracterizada por la extrema sensibilidad a infección por micobacterias producida por mutaciones en la **cadena» del receptor del IFN γ** .

a7) Otras enfermedades

El **síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)** cursa con trombocitopenia, eczema e inmunodeficiencia y se han encontrado diversas mutaciones en un gen que se ha denominado WASP, que codifica para una proteína citoplasmática cuya funcionalidad parece estar implicada en la transducción de señales para el reordenamiento del citoesqueleto. Mutaciones en el gen WASP también producen la **trombocitopenia ligada al X**.

a8) Proteínas del complemento

En la Tabla I se describen muy básicamente las características fundamentales y la localización cromosómica de las deficiencias en las proteínas del complemento. Brevemente, muchas de las deficiencias del sistema del complemento se caracterizan por un síndrome parecido al lupus eritematoso sistémico. Así mismo, la deficiencia en las proteínas que inician la cascada (C1q, C1r, C4) se caracterizan, además, por enfermedad reumatoide y las que forman el complejo de ataque a la membrana por diversidad de infecciones (piógenas, por *Neisseria* etc.).

b) DEFECTO MOLECULAR DESCONOCIDO

En la Tabla II enumeramos una serie de **IDPs** cuyo defecto molecular se desconoce. Muchas de ellas se heredan de manera autosómica recesiva, aunque para la mayoría de ellas se desconoce incluso el tipo de herencia y para alguna de ellas se da una herencia variable; es decir se ha descrito tanto herencia autosómica recesiva como dominante (déficit de IgA).

Diagnóstico MOLECULAR DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

1) Técnicas Estructurales/Fenotípicas

Citometría de flujo:

Esta técnica permite demostrar si una proteína se expresa adecuadamente en la superficie o citosol de una célula concreta. Se usan anticuerpos monoclonales marcados con fluoróforos dirigidos contra la proteína de interés y nos aporta datos no sólo cualitativos (expresión o no) sino cuantitativos (densidad de expresión) de la proteína en estudio (Figura 1). Además, mediante la Citometría de flujo, se puede medir la movilización de calcio intracelular tras la activación celular, otra técnica de gran interés en el estudio de inmunodeficiencias, y que nos puede ayudar en establecer en qué momento de la cascada de activación intracelular se produce la deficiencia.

Western Blot/ Inmunoprecipitación:

Ambas técnicas detectan la presencia de una determinada proteína en un lisado celular. El western blot se usa cuando nuestra proteína está muy representada en la célula y podemos trabajar con lisados totales; mientras que

si está en baja cantidad podemos secuestrarla del lisado total mediante Inmunoprecipitación y así aumentar la sensibilidad de detección. Con estas técnicas podemos estudiar la cantidad de proteína, el tamaño, y el estado de la proteína, es decir si se ha fosforilado, si presenta una glicosilación adecuada etc. Ambas técnicas necesitan que dispongamos un anticuerpo monoclonal específico contra la proteína que estamos estudiando.

2) Técnicas Funcionales

Ensayos de proliferación celular (mitogénesis):

Esta técnica permite evaluar la respuesta proliferativa de linfocitos a diferentes sustancias mitogénicas (lectinas, antígenos, anticuerpos monoclonales, células alogénicas). La utilización de sustancias que bypasean las rutas de transducción de señal (Ésteres de forbol, ionóforos de calcio) permite acotar el punto en el que la cascada de información se corta en la inmunodeficiencia, aportando información de las posibles moléculas implicadas en el defecto.

Ensayos de muerte celular (apoptosis):

Algunas inmunodeficiencias cursan con linfoproliferación debido a problemas en la muerte celular programada o apoptosis. Una de sus características es la activación de endonucleasas que fragmentan el DNA de forma internucleosomal. Se han desarrollado numerosas técnicas para cuantificar este proceso: se puede visualizar la fragmentación del DNA mediante electroforesis en gel de agarosa (observándose fragmentos de longitud múltiplos de 200 pb), se puede evaluar el contenido de DNA por Citometría de flujo (Ioduro de propidio o técnica TUNEL) o se puede determinar la concentración de nucleosomas libres mediante ELISA, entre otras posibles técnicas (Figura 1).

Actividad Proteín-Kinasa// Fosforilación de Tyr/Ser/Thr:

Estos ensayos sirven para estudiar la actividad enzimática de proteinquinasas. Se puede estudiar la capacidad de autofosforilación, o de fosforilar sustratos sintéticos. Estos ensayos se pueden realizar mediante citometría (anticuerpos contra fosfotirosinas etc., «in vivo», «in vitro» \ «in gel».

Recambio de inosítoles fosfato (PIP):

El inositol trifosfato es un segundo mensajero que activa muchos procesos celulares, generando señales mediadas por calcio. El uso de PIP2 radioactivo, nos permite un análisis cuantitativo del recambio de inosítoles después de la activación celular. El recambio de inosítoles es producto directo de la actividad de la fosfolipasa-C, proteína clave en la cascada de señales intracelulares.

Ensayos de retardo de DNA (shift-assay):

Esta técnica se basa en la diferente movilidad relativa del DNA con respecto a los complejos DNA/proteína. Uno de los últimos pasos en la activación celular es la expresión de una serie de genes que codifican para factores nucleares. Estos se unen a los promotores de genes (NF-AT, AP-1, CD28re, entre otros) que a su vez van a estimular la expresión de otros genes como la IL-2. La técnica nos permite ver si estos factores nucleares están presentes en las células activadas de los pacientes en estudio.

Movilización de Calcio

Existen diversas formas de ver la movilización de calcio tras la activación celular. En general todas se basan en detectar el catión Ca^{2+} acoplado a fluoróforos mediante espectrofluorometría, citometría o microscopía confocal.

3) Técnicas Moleculares:

Dividimos este apartado dependiendo de la utilidad real de cada técnica.

3.1) Detección de mutaciones en genes conocidos

3.1.1 SSCP (*polimorfismos conformacionales de simple cadena*)

Esta técnica detecta cambios en la secuencia nucleotídica de un fragmento de DNA o RNA amplificado mediante PCR que deben tener un tamaño entre 150 y 350 pb aproximadamente. La técnica consiste en la

desnaturalización del producto de PCR y electroforesis en geles de acrilamida no desnaturalizantes. Si existen cambios entre un paciente y un control se observan una migración diferente de cadenas simples que se forman tras la desnaturalización, ya que la conformación de las cadenas simples depende de la secuencia (Figura 2).

3.1.2 DGGE (electroforesis en gel en gradiente de desnaturalizante)

Cuando un fragmento de DNA se somete a electroforesis a través de un gradiente de desnaturalizante (calor, urea y/o formamida), los fragmentos mantienen la doble cadena hasta que se alcanza una concentración de desnaturalizante que equivale a su temperatura de fusión (T_m) del dominio de menor T_m . Este dominio se desnaturaliza y retrasa considerablemente la movilidad. Una mutación en el dominio de menor T_m , cambia esta T_m , y hace que el fragmento se quede en una posición distinta del gel. Para conseguir una eficacia alrededor del 100% en la detección de mutaciones se le añade un dominio de T_m muy alta (una un región de 40 G+C). La técnica **CDGE** (electroforesis en gel con desnaturalizante constante) es similar e incrementa la resolución de fragmentos mutantes ya que migran constantemente sobre la misma concentración de desnaturalizante.

3.1.3 REF (restriction endonuclease fingerprinting)

Es una suma de RFLP y SSCP y se aplica a productos de mayor tamaño (1000-2000 pb). Consiste en la digestión por separado del producto de PCR con 4-6 enzimas de restricción que den un promedio de fragmentos de aproximadamente 150 pb. Los productos resultantes se desnaturalizan y se aplican a geles de acrilamida no desnaturalizantes. Podemos encontrar de esta forma cambios debidos a que se ha creado/eliminado un sitio de restricción para alguna de las enzimas usadas o cambios en los SSCPs de alguno de los fragmentos resultantes.

3.1.4 Homo/heteroduplex

Si el tipo salvaje y mutado se encuentra simultáneamente en la misma reacción de PCR o mezclamos ambas especies y las desnaturalizamos, se forman moléculas homo y heteroduplex (alguna base desapareada) entre las dos especies de DNA. Las moléculas heteroduplex con variaciones en una única base pueden mostrar movilidad diferencial respecto a las homoduplex en geles convencionales de acrilamida. Así mismo podemos detectar la presencia de mutaciones (desapareamientos) mediante métodos químicos o enzimáticos. Si se ha obtenido heteroduplex DNA-RNA se puede usar el método del corte por la RNasa que va a cortar exactamente por el desapareamiento, aunque sólo sea de una base y se puede ver fragmentos acortados por autorradiografía o tinción de plata. También se pueden usar métodos químicos que cortan la molécula por la base/s desapareadas como la hidroxilamina.

3.2) Mutaciones/ligamiento en genes desconocidos

3.2.1 Southern Blot/RFLPs:

Es la técnica pionera en el estudio de polimorfismos en el DNA. Permite observar grandes deleciones en genes y realizar estudios de ligamiento, cuando se conoce la región donde está el gen afectado pero no se conoce su identidad. El DNA genómico de los individuos se digiere con enzimas de restricción, se separa mediante electroforesis en gel de agarosa y se transfiere a membranas de nylon o nitrocelulosa sobre las que se hibrida una sonda (DNA o RNA) marcada y se revela mediante autorradiografía, quimioluminiscencia o fluorescencia.

3.2.2 Microsatélites:

La amplificación de Microsatélites (regiones repetitivas del DNA) ha sustituido en la actualidad a los estudios de fragmentos de longitud polimorfa (RFLP) para los estudios de ligamiento de genes por el gran número de alelos que poseen y el elevado porcentaje de heterocigosidad. Si se pretende mapear un gen responsable de inmunodeficiencia y no se conocen genes candidatos es casi indispensable hacer un gran estudio de ligamiento de la enfermedad con Microsatélites a lo largo de todo el genoma y analizar informáticamente los resultados.

3.2.3 Citogenética (cariotipo/FISH)

En ocasiones la inmunodeficiencia se produce por grandes reordenamientos o cambios en los cromosomas. Un estudio del cariotipo (bandas G) en metafases de linfocitos del paciente puede dar información sobre ello. Se puede usar asimismo una técnica de hibridación *in situ* denominada FISH, que es más sensible que la anterior. Brevemente, se fijan células en portas, se desnaturaliza el DNA cromosómico y se hibrida con una sonda (gen, marcado fluorescentemente). Al sufrir excitación con luz ultravioleta, se detecta la emisión fluorescente del gen en estudio.

3.3) Diagnóstico prenatal/familiar

3.3.1 PCR-RFLP:

Si se conoce la mutación y esta crea o elimina una diana para una enzima de restricción el ensayo se vuelve muy simple y rápido. Se amplifica el DNA de los pacientes sometidos a estudio, se digiere con la enzima de restricción adecuada y se analiza el patrón de restricción en geles de agarosa/acrilamida de los posibles pacientes con controles sanos.

3.3.2 PCR con primers específicos de secuencia (PCR-SSP):

Si se conoce la mutación del gen, se pueden diseñar oligonucleótidos específicos para los alelos normales y mutado, y sometiendo al mismo DNA a las dos amplificaciones posibles obtener el diagnóstico molecular.

3.3.3 PCR e hibridación con oligonucleótidos específicos (PCR-SSO):

Muy similar en conceptos a la anterior: se realiza una única amplificación (PCR) y el producto resultante se inmoviliza en una membrana y se hibrida con primer específicos para los alelos «normal» y «mutante». También se denomina «Dot-blot».

4) Secuenciación del gen defectuoso

La técnica definitiva que en general se usa cuando se desconoce la mutación y se ha detectado algún cambio, mediante SSCP, REF etc, es la Secuenciación del DNA (o cDNA). La secuenciación (Figura 3) se puede realizar de forma directa (producto amplificado mediante PCR) o tras clonado en un vector. En ocasiones puede ser la técnica de elección en genes en los cuales el tamaño es adecuado o las mutaciones son difíciles de detectar mediante otros métodos de screening.

BIBLIOGRAFÍA

1. Regueiro, JR, Rodríguez-Gallego, C, y Arnaiz-Villena, A. *Human T Lymphocyte activation deficiencies*. R.G. Landes (ed). CRC press, Austin, USA, 1994.
2. Fischer, A, Arnaiz-Villena, A. *Immunodeficiencies of genetic origin*. Immunology Today 16: 510-514, 1995.
3. Rosen, FS, Seligman M. (eds). *Immunodeficiencies*. Harwood academic publishers, Switzerland, 1993.
4. Rosen, FS, Cooper, MD, and Wedgwood, RJP. *The primary immunodeficiencies*. The New England Journal of Medicine 333: 431-440, 1995.
5. Sambrook, J, Fritsch, EF, Maniatis T. (eds). *Molecular Cloning: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, USA, 1989.
6. Ausubel, FM, Brent, R, Kingston, RE, Moore, DD, Seidman, JG, Smith, JA, Struhl, K. (eds). *Current protocols in Molecular Biology*. John Wiley & Sons, Inc., New York, USA, 1994.
7. Korf, B. Molecular medicine: molecular diagnosis. *The New England Journal of Medicine* 332: 1218-1220, 1995.
8. Korf, B. Molecular medicine: molecular diagnosis. *The New England Journal of Medicine* 332: 1499-1502, 1995.
9. Innis, MA, Gelfand, DH, Sninsky, JJ, White, TJ. (eds). *PCR protocols: a guide to methods and applications*. Academic Press, Inc., San Diego, USA, 1990.
10. Fasth, A, Björkander, J. (eds) *Progress in immunodeficiency*. Elsevier Science B.V., Amsterdam, The Netherlands, 1996.
11. Report of a Who Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exp Immunol* 109: Suppl. 1: 1-28, 1997.

Tabla I. Inmunodeficiencias primarias de el defecto molecular conocido

Enfermedad ^a	Fenotipo	Proteína defectuosa/cromosoma	
Diferenciación linfocitaria			
SCID autosómico recesivo	Ausencia de células T y B	RAG-1, RAG-2	11p12-13
SCID murino	Reordenamiento defectivo de los genes del TCR y de las IgGs	DNA-PK ϵ	
JAK3, SCID	Ausencia de T y NK	JAK3	19p13.1
X-SCID	Ausencia de T y NK	Ry de IL2, 4 7, 9, y 15	Xq13.1-13.3
XLA	Ausencia de B	Btk	Xq21.5-22
Déficit de cadenas κ	Ig κ disminuida	2p11	
Déficit de cadenas pesadas de IgGs	Déficit de IgG1, 2, 4, IgE e IgA2		14q32
Presentación antigénica			
Déficit de HLA de clase I	Disminución de T-CD8 ⁺ y NK	TAP2	6p21.3
Déficit de HLA de clase II	Disminución de T-CD4 ⁺	CIITA	16p13.1-2
		REF5	1q21
Activación linfocitaria			
Déficit de CD3 γ y CD3 ϵ	Activación defectuosa de la célula T	CD3 γ CD3 ϵ	11q25 11q23
Déficit de ZAP-70	Activación defectuosa de la célula T y bajos niveles de T-CD8	ZAP-70	2q12
HIGM1	Cambio de isotipo de las IgGs defectuoso	CD40L	Xq26-27
Control del ciclo celular			
Déficit de FAS	Linfoproliferación	CD95	10q24.1
Déficit de FAS-L	Linfoproliferación	CD95-L	1q23
Ataxia Telangiectasia	Traslocación de la señal defectiva cuando se detectan roturas en el DNA	ATM	11q23.1
Acumulación de sustratos tóxicos			
Déficit de ADA	Linfopenia	ADA	20q134ter
Déficit de PNP ^b	Linfopenia de células T	PNP	14q13.1

Tabla I. Inmunodeficiencias primarias de el defecto molecular conocido

Adhesión celular/Fagocitosis			
LAD I	Adhesión leucocitaria defectiva	CD18	21q22.3
CGD	Bacteriolisis defectiva	gp91 phox	Xp21.1
		p22 phox	16q24
		p47 phox	7q11.23
		p67 phox	1q25
Deficiencia de G6PD	Bacteriolisis defectiva	G6PD	Xq28
Déficit de mieloperoxidasa	Bacteriolisis defectiva	Mieloperoxidasa	17q22-23
Déficit de rIFN γ	Infecciones por micobacterias	rIFN γ	6q16-21
Otras enfermedades			
WAS	Defectos estructurales de linfocitos y plaquetas	WASP	Xp11.22-11.3
Déficit de proteínas del complemento			
C1q	Enfermedad reumatoide y SLE	C1q	1p34.1-36.3
C1r	Enfermedad reumatoide y SLE	C1r	12p13
C4	Enfermedad reumatoide y SLE	C4	6p21.3
C2	SLE y polimiositis	C2	6p21.3
C3	Infecciones piógenas	C3	19p13.2-13.3
C5	Infecciones por Neisseria y SLE	C5	9q32-34
C6	Infecciones por Neisseria y SLE	C6	5p13
C7	Infecciones por Neisseria y SLE	C7	5p13
C8 α	Infecciones por Neisseria y SLE	C8 α	1p32
C8 β	Infecciones por Neisseria y SLE	C8 β	1p32
C9	Infecciones por Neisseria	C9	5p13
C1 inhibidor	Angioedema hereditario	C1 inhibidor	11q12-13.1
Factor I	Infecciones piógenas	Factor I	4q24-25
Factor H	Infecciones piógenas	Factor H	1q32
Propardina	Infecciones por Neisseria	Propardina	Xp11.23-21.1
MBL	Infecciones de repetición	MBL	10q11.2-21

^aTodas las inmunodeficiencias que se describen aquí son de herencia autosómica recesiva (AR) excepto las que se localizan en el cromosoma X y el déficit de C1 inhibidor que muestra herencia autosómica dominante (AD).
La deficiencia de C1q se asocia generalmente con una deficiencia de C1s (cromosoma 12p). La deficiencia de C8 α se asocia siempre con deficiencia de C8 β (cromosoma 9) debido a que esta proteína se asocia covalentemente con C8 α .

Tabla II. Inmunodeficiencias primarias de defecto molecular desconocido

Enfermedad	Fenotipo	Herencia
Déficit de IgA	Alergia y IgA1 y IgG2 disminuidas	Variable
Déficit selectivo de subclases de IgG	Cambio isotípico anómalo y déficit de alguna subclase de IgG	Desconocida
Fijoprogammaglobulinemia transitoria de la infancia	IgG y IgA disminuidas	Desconocida
Hiper IgM no ligada al X	IgD y IgM aumentadas	Desconocida
Inmunodeficiencia común variable (CVI)	Muchos isotipos disminuidos	Variable
Síndrome de DiGeorge	Aplasia tímica e hipoparatiroidismo	De novo o AD
Disgenesia reticular	Maduración de T y B defectiva	AR
Déficit de Factor D	Infecciones por Neisseria	AR
Neutropenia severa congénita	Neutropenia	AR. Algunos mutaciones en G-CSF-R
Neutropenia cíclica	Oscilaciones de plaquetas y reticulocitos	AR
Déficit de adhesión leucocitaria 2	Defecto en la quimiotaxis, fallo en convertir manosa-GDP a fucosa	AR
Deficiencia específica de gránulos	Defecto en la quimiotaxis	AR
Síndrome de Schwachman	Defecto en la quimiotaxis	AR
Deficiencia primaria de CD4	Disminución de linfocitos T-CD4	Desconocida
Deficiencia primaria de CD7	SCID	Desconocida
Deficiencia de IL-2	No expresión del gen de la IL-2	Desconocida
Deficiencia múltiple de citoquinas	Déficit de IL-2, IL-4, IL-5 e IFN γ	Desconocida
Deficiencia en la translocación de la señal	No transcripción del factor NFAT	Desconocida
Deficiencia en la movilización de Calcio	Deficiencia en la generación de diacilglicerol y movilización de calcio tras activación	Desconocida

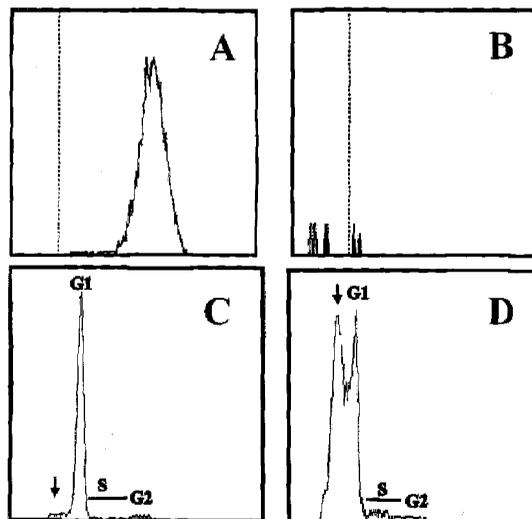


Figura 1. Aplicaciones de la citometría de flujo. Los paneles A y B muestran el marcaje de la molécula CD18 en una persona sana (A) y en un paciente con déficit de adhesión leucocitaria (B), observándose la falta de expresión de CD18 en la superficie de los leucocitos del paciente. Los paneles C y D muestran el estado del ciclo celular (marcaje con yoduro de propidio) de un tipo celular en reposo (C) y de un tipo celular tras la inducción de apoptosis mediante un anticuerpo anti-CD95 (D). Las células apoptóticas se muestran mediante una flecha y se muestra la fase G1 (cantidad de DNA 2n); la fase de síntesis de DNA (S) y la fase G2 (cantidad de DNA 4n en células que van a entrar en mitosis). Se puede observar el gran aumento de células con una cantidad de DNA menor de 2n (células apoptóticas) tras la inducción de apoptosis con un anticuerpo anti-CD95.

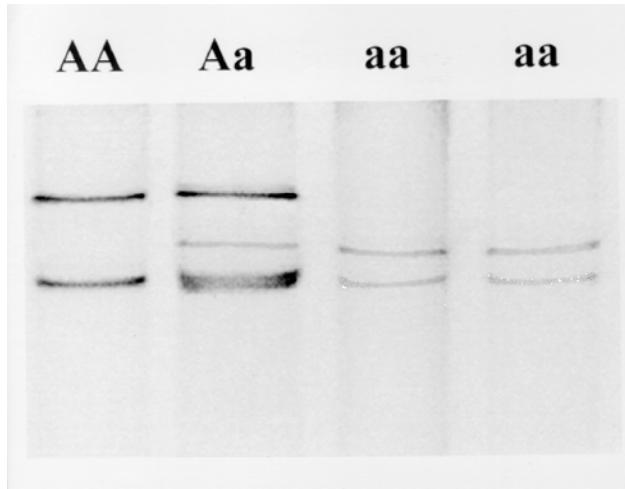


Figura 2. SSCP en gel de acrilamida y tinci3n de plata. Se amplific3 el producto mediante PCR, se desnaturaliz3 con un buffer de 95% formamida y se somet3 a electroforesis en gel de acrilamida no desnaturalizante con un 10% de glicerol. Se muestra la migraci3n de las cadenas simples de un DNA control y sano (AA); de un DNA que lleva una mutaci3n homocigota en la zona (aa), y de un DNA heterocigoto (Aa).

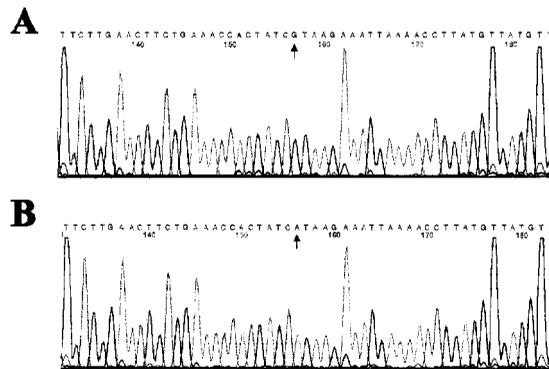


Figura 3. Secuenciaci3n autom3tica del DNA. Un fragmento de DNA se amplific3 mediante PCR, se purific3 y se clon3 en un vector. En la figura se muestra la secuenciaci3n autom3tica de un gen en una persona sana (A) y de un paciente (B) que es portador de una mutaci3n puntual (cambio de G por A; seZalado con una flecha).

INMUNOLOGÍA PARA PEDIATRAS

Síndromes Hemofagocíticos

Herrero Hernández Antonio. Médico Residente de Pediatría.

García Martín Francisco. Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias.

Ramírez Jiménez Susana. Médico Residente de Pediatría.

Martínez Valverde Antonio. Jefe de Servicio y Catedrático de Pediatría.

Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina. Hospital Materno-Infantil del H. Regional Carlos Haya y Hospital Clínico Universitario. Málaga.

RESUMEN

El Síndrome Hemofagocítico (SHF) o Síndrome de Activación del Macrófago (SAM) es una grave enfermedad secundaria a la activación inapropiada del macrófago, causada por un defecto en la regulación de las citocinas. Existen dos formas reconocidas, una familiar (Linfohistiocitosis Hemofagocítica: LHF) y otra reactiva (Síndrome Hemofagocítico Reactivo: SHFR), y ambas pueden asociarse a infecciones. Aunque la patogenia es desconocida, se han correlacionado los datos clínicos y de laboratorio con los efectos observados "in vivo" e "in vitro" de varias citocinas. Ambos síndromes se caracterizan por fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenia, coagulopatía, hipertrigliceridemia y hemofagocitosis. Tanto la Quimioterapia como el trasplante de médula ósea deberían usarse en la LHF, mientras que el tratamiento del SHFR debe ser etiológico. Los casos severos sin etiología podrían beneficiarse del etopósido, corticoides, inmunoglobulina intravenosa y ciclosporina A.

PALABRAS CLAVE: SINDROME HEMOFAGOCITICO. SINDROME DE ACTIVACION DEL MACROFAGO

ABSTRACT

Haemophagocytic Syndrome (HFS) or Macrophage Activation Syndrome (MAS), is a fatal disorder of inappropriate macrophage activation, caused by a defect in cytokine regulation. There are two forms recognized, familiar (Haemophagocytic Lymphohistiocytosis: HLH) and reactive (Reactive Haemophagocytic Syndrome: RHFS), and both may be infection associated. The pathogenesis is not known but the above clinical and laboratory findings are compatible with reported in vitro and in vivo effects of several inflammatory cytokines. They are characterized by fever, hepatosplenomegaly, cytopenia, coagulopathy, hipertriglyceridemia and hemophagocytosis. Chemotherapy and bone marrow transplantation should be used in HLH, while the RHFS' s treatment should be etiological. Severe cases without etiology could benefit from etoposide, steroids, intravenous immunoglobulin and cyclosporin A.

KEY WORDS: MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME. HAEMOPHAGOCYTTIC SYNDROME

Hemofagocitosis es la proliferación de histiocitos de morfología normal con intensa actividad fagocítica de células hemopoyéticas. Aunque fue considerado como un dato morfológico característico de histiocitosis maligna, se interpreta actualmente como un signo de activación funcional del histiocito más propio de proliferaciones reactivas que neoplásicas (1). La hemofagocitosis en pequeño número puede aparecer en anemias hemolíticas (autoinmunes o drepanocitosis), toxicidad por fármacos o en personas sanas.

Se acepta como Síndrome Hemofagocítico (SHF), Síndrome de Activación del Macrófago (SAM) o Histiocitosis Reactivas, al conjunto de datos clínicos, de laboratorio y hallazgos histológicos, donde la hemofagocitosis es prominente (2). Los criterios de S. Hemofagocítico, establecidos en 1991 por la Sociedad del Histiocito se exponen en la tabla I (3).

1.-SINDROMES HEMOFAGOCITICOS PRIMARIOS: LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCITICA FAMILIAR (LHF).

Acuñaado por Mac Maham en 1963, aunque la enfermedad fué inicialmente descrita en 1952 (4). Es el prototipo de S. Hemofagocítico, que a diferencia de los demás tiene un carácter familiar de probable herencia AR (2). Estudios suecos revelan una incidencia del 1-2 / 1. 000. 000 niños menores de 15 años / año, sin predilección por

el sexo (5). Es más frecuente en menores de 1 año; el 90% de los afectos no sobrepasan los 2 años, aunque existen casos publicados en niños de todas las edades. Los judíos Sefardies presentan mayor incidencia junto con casos familiares a mayores edades. Se considera infradiagnosticada, pues se calcula que sólo el 30% se diagnostican antemortem (6,7).

1.1. - FISIOPATOLOGIA

Las Histiocitosis Reactivas son procesos de activación y proliferación no maligna e incontrolado de los macrófagos-histiocitos, que llevan a un estado de hipercitoquinemia(7). Cuando existe infección asociada, el macrófago reacciona ante un antígeno extraño, aunque también pueden inicialmente estimularse los linfocitos T con activación secundaria de las células histiocíticas. En la LHF, aunque puede asociarse a un desencadenante infeccioso, existe un factor genético desconocido que incluye una inmunodeficiencia asociada y es responsable (junto a los factores precipitantes exógenos) de las exarcebaciones de la enfermedad(8).

Entre los datos inmunitarios, el recuento de los linfocitos T, B, Natural-Killer (NK), y monocitos circulantes, es normal en casi todos los casos. Se ha detectado un defecto en la función de los linfocitos T y NK, y en la activación de los linfocitos (aumento de OKT10 y HLA DR (+)) tanto CD4 (aumento del gamma-Interferon: INF- γ) como CD8 (aumento del Ag CD8-soluble)(9, 10). Puede estar alterada la respuesta linfocitaria frente a mitógenos, la oxidación de la glucosa en los fagocitos y hay casos con disminución de la Ig-A y otras inmunoglobulinas. El test NBT muestra en algunos pacientes niveles altos de reducción que aumenta con las recaídas. Durante la fase activa de la enfermedad o incluso en la fase de remisión, existe ausencia de respuesta de células NK al interferón-gamma (INF- γ). El examen de MO con técnicas de PCR muestra clonalidad con cambios genéticos en el receptor delta de las células T, apoyando el rol de la anormalidad de función de las células T en la patogénesis de este desorden (11, 12). Wagner y cols. (13) encontraron en una familia una subpoblación de CD 45 alterada, proponiéndolo como posible marcador de actividad o susceptibilidad. No se ha encontrado ningún defecto de inmunidad primaria, siendo todos los hallazgos inmunitarios probablemente secundarios a la enfermedad. Aunque no existen datos concluyentes sobre el papel de los antígenos HLA, se ha observado un alta prevalencia de los haplotipos A30, B8 y A1 en SHF.

Distintos estudios revelan aumentos de varias citocinas como interleukina- 1 (IL-1), IL-2, IL-6, receptor soluble de IL-2, factor de necrosis tumoral (TNF), INF-J, Ag CD8 soluble, activador del plasminógeno, tromboxano A2 (TXA2), prostaglandina E2 (PGE2) y PGF2 alfa (2,7,14,15). Todos ellos aumentan en la fase de actividad de modo reversible, presentando un mayor aumento el INF-J y TNF. Los niveles detectados de TNF son moderados, que al parecer son más dañinos (16). La mayoría de los síntomas, signos, datos de laboratorio y hallazgos anatomopatológicos, pueden explicarse por la hipercitokinemia (17,18) (tabla II). Se consideran también marcadores de actividad macrófaga la Neopterina (sintetizada por los macrófagos), Triglicéridos (el TNF inhibe la Lipoprotein-lipasa (LPL) en la fase activa de la enfermedad), ADA, LDH, B2-microglobulina y Alfa 1-antitripsina (7). La Ferritina se muestra como excelente marcador en varios estudios, por el mayor paso de monocitos a histiocitos, y la eritrofagocitosis; se han detectado cifras patológicas que oscilan entre 10. 000 y 450. 000 ngr/ml (19,20).

Aunque la patogenia es desconocida hasta el momento actual, el factor GENETICO junto a factores DESENCADENANTES (infecciones..) podrían ocasionar un defecto inmunitario secundario, con activación incontrolada de macrófagos-histiocitos. Se sugiere un defecto genético en la regulación de la actividad de las citocinas, que ocasiona una hipercitokinemia.

1.2. - CLINICA.

Ha de sospecharse ante todo SHF en niños menores de 2 años, con antecedentes familiares compatibles y que cumplen los criterios del SHF (incluido descartar causas de SHF secundario). El inicio del cuadro puede ser espontáneo o en un 17% asociado a infecciones: ecovirus, parvovirus B19 y virus de Epstein-Barr (VEB) entre otros (21-23). Henter y cols. (21) hallaron de 32 casos de SHF (16 de ellos formas familiares) 22 con antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal, de los cuales en 10 (7 de ellos familiares) se verificó la infección con datos de laboratorio serológicos o técnicas de biología molecular (5 VEB, 3 citomegalovirus (CMV) y 2 parvovirus). Estos datos sugieren que los virus pueden ser un estímulo sobreañadido en personas genéticamente predispuestas. Las infecciones asociadas al SHF no discriminan entre formas familiares y esporádicas.

Los hallazgos clínicos más frecuentes son la fiebre, esplenomegalia y hepatomegalia, presentes en más del 90% de los casos (24). Un 30% de los pacientes pueden presentar linfadenopatía, ictericia o síntomas neurológicos. Son más frecuentes las manifestaciones neurológicas generales (irritabilidad, disminución del nivel de conciencia e hipotonía) aunque a veces son locales (convulsiones)(5). Un 9% de los niños pueden presentar rash maculopapuloso de color rojo purpúrico, y con menor frecuencia afectación pulmonar (2).

1.3. - DATOS DE LABORATORIO

Destaca la citopenia de células sanguíneas (25), más frecuente la anemia y trombocitopenia que la neutropenia, aunque cuando ésta ocurre es severa(5). La citopenia se debe al secuestro periférico de células sanguíneas (hemofagocitosis e hiperesplenismo), menor liberación central por la hemofagocitosis, y al desplazamiento o inhibición de las células madre secundaria a la hiperplasia histiocitaria. La frecuencia de coagulación intravascular diseminada (CID) es de un 77%, pero aisladamente los PDF pueden estar aumentados debido a la menor depuración por parte del sistema mononuclear fagocítico.

Entre un 80 ó 90% de los casos presentan elevación de los triglicéridos, que junto al resto de los marcadores de actividad macrofágica se elevan desde el inicio del cuadro, pero los más específicos y que alcanzan mayores cifras son la Ferritina y las citocinas TNF e INF-J (19,20,26-28). Todos estos marcadores pueden usarse como marcadores de actividad en el seguimiento de la enfermedad. La pleocitosis en el LCR es de presentación más inusual (60-70%), ocurre en casos de clínica neurológica añadida y las células son mononucleares.

1.4. - HALLAZGOS ANATOMO-PATOLOGICOS.

Incluyen un aumento del número de linfocitos reactivos e histiocitos ordinarios con fagocitosis en grado variable de células sanguíneas o precursoras. Predomina la eritrofagocitosis. La formación de granulomas es rara. Al inicio del proceso es frecuente la proliferación linfoide, que posteriormente desaparece (2). Aunque la hemofagocitosis, un mínimo del 2%, es un signo prínceps en este síndrome, a veces puede no encontrarse, no excluyendo el diagnóstico de SHF si cumple el resto de los criterios. A este respecto, Hirst y Layton (5) en una serie de 23 enfermos no encontraron este hallazgo en 2 pacientes. El motivo de no hallarse hemofagocitosis, es la presencia en la muestra de «grumos» difíciles de extraer con técnica de punción-aspiración, precisando técnicas más invasivas como la biopsia; otras veces es por realizar la toma de muestra precozmente en el curso de la enfermedad o la reciente administración de terapia citorreductora o transfusiones sanguíneas. El lugar de elección para la toma de la muestra a analizar es la médula ósea (2,15). Si se sospecha éste diagnóstico y la punción-aspiración no muestra hemoagocitosis están justificadas adicionales tomas de biopsias. Cuando se realizan precozmente, lo más frecuente es que sea normal su análisis (sólo 1 / 3 de los casos mostró aumento de histiocitos y hemofagocitosis), sin embargo en estadios más avanzados sí es frecuente dicho hallazgo con depresión variable de las series celulares por « desplazamiento» o hiperplasia compensadora. La punción-aspiración de bazo es una buena técnica, pero precisa de mano experimentadas. Pueden buscarse hemofagocitos en hígado, ganglios linfáticos, piel (zonas de rash) o LCR, siendo la rentabilidad de estas muestras menor que la MO. Los hallazgos histológicos hepáticos examinados en adultos incluyen la hepatitis reactiva inespecífica, dilatación de sinusoides y esteatosis, acompañadas de hiperplasia difusa de células de Kuppfer con hemofagocitosis de predominio en espacios porta y sinusoides (29). Los ganglios linfáticos muestran una deplección linfoide con escasez de centros germinales, el bazo atrofia de la pulpa blanca e infiltración linfocitaria en la pulpa roja, y el cerebro infiltrados en las meninges y espacios perivasculares intraparenquimatosos (30).

1.5.-CITOLOGIA.

Tanto los linfocitos como los histiocitos son células de apariencia benigna. Se han aislado linfocitos Tc y Th, no encontrándose linfocitos B ni NK. Es típico e inexplicable que los histiocitos, y CD4 a veces, expresen la neuroproteína S-100. En un pequeño número de casos, pueden hallarse linfocitos con núcleo hiperclomático: células activadas o transformadas. Aunque este proceso no presenta datos histológicos y/o hematológicos de malignidad, Kaneko (12) encontró en 6 de 9 pacientes anomalías cromosómicas clonales asociadas a curso clínico fulminante; esto sugiere que la enfermedad pueda ser heterogénea e incluir malignidad, por eso consideran que ante la presencia de células clonales en médula ósea con anomalías en el cariotipo debe intensificarse la QT y considerarse candidato para trasplante de MO.

1.6. - EVOLUCION.

Los pacientes no tratados siguen un curso rápido de deterioro neurológico, sepsis y hemorragias, con riesgo de muerte en pocas semanas. Su evolución es similar al de una leucemia linfoblástica, asociando deterioro renal, hepático y alteraciones de la coagulación. La mayoría de los pacientes que inicialmente responden satisfactoriamente, sufren recaídas y por lo general mueren a los 2 años del diagnóstico. No existen actualmente marcadores predictivos de actividad antes de su debut ni en las recidivas.

1.7. - TRATAMIENTO

El régimen de tratamiento comprende terapia de soporte (transfusiones, ATB, monitorización de constantes, vigilancia en UCIP ...)(30) y medidas específicas. Es preciso que el tratamiento sea precoz para evitar la desestructuración de los órganos involucrados.

Inicialmente se usó la plasmaféresis, basándose en la presencia de actividad inhibitoria plasmática en la sangre de estos enfermos, pero la mejoría que experimentaban era transitoria, al igual que con la esplenectomía. El hito más importante terapéutico fue la quimioterapia «triple» de Fischer y colaboradores en 1985 (31), que consistía en administrar Etopósido o VP16 asociado a altas dosis de corticoides, y si presentaban LCR alterado o clínica neurológica se añadía Metotrexate (MTX) intratecal con o sin radioterapia (según edad del paciente). El Vp-16 es una droga particularmente activa sobre células de la línea mielomonocítica que se dosifica a 150-300 mg / m / día, durante 3 días, posteriormente se espacia semanal o mensualmente durante 1 año a mitad de dosis. El corticoide de elección es la metil-prednisolona a 3 mg / kg / día durante un tiempo variable de semanas o meses. Las dosis recomendadas para el MTX son de 6 inyecciones de 4-10 mg según edad, en 2-3 meses. Aunque no existen estudios comparativos entre VP16 y su asociación con corticoides o MTX, parece que mejora la respuesta con el tratamiento triple, siendo actualmente de primera elección el VP16, pues prácticamente todos los casos estudiados con remisión habían recibido VP16 (12,30). Estudios más recientes en los últimos 3 años, han descrito el uso de inmunosupresores más agresivos, Ciclosporina A y Globulina antitimocito, asociados a corticoides, con menor experiencia hasta el momento.

Se considera remisión completa cuando al menos persisten 1 mes sin manifestaciones clínicas, analíticas e histológicas de enfermedad (5). Si existe resistencia o recidiva a la quimioterapia (QT), se debe realizar un trasplante de médula ósea alogénico en fase de remisión, continuando con la QT hasta la realización del mismo (6). El trasplante se empezó a usar bajo la hipótesis de que se trataba de una producción autónoma incontrolado de histiocitos y linfocitos, debiendo contar con familiar compatible (32). Sobre el trasplante de médula ósea no alogénico existe menor experiencia y en los casos usados no respondieron con éxito, si bien se aplicó en la fase aguda de la enfermedad. Los pacientes en remisión completa durante años con sólo QT son escasos, siendo la mayoría no familiares (6,28).

El éxito del tratamiento es variable, con una tasa de curación baja. Hirst y Layton (5), de 23 casos tuvieron una mortalidad global del 66%, que fue del 75% para los menores de 2 años y del 33% en mayores de dicha edad; aunque en niños trasplantados la supervivencia puede alcanzar el 66%. Los casos con antecedentes familiares presentaron un 88% de mortalidad frente al 67% de los casos esporádicos.

La baja tasa de curación puede explicarse, en primer lugar, por las recidivas frecuentes en el SNC (40%), donde el VP 16 alcanza bajos niveles (33), y tanto el MTX como la radioterapia presentan una eficacia mal cuantificada con riesgo de ocasionar daño severo; sin embargo ambos están propuestos como terapia específica del SNC. Intensificar la QT sistémica en estos casos es controvertida, pues en menores de 1 año de edad aumenta la morbilidad por infecciones (34). En segundo lugar, y con mayor importancia, es que se trata de una enfermedad genética, hecho poco accesible a la QT (6). A pesar de esto, todo candidato al trasplante de MO alogénico debería beneficiarse del mismo pues aunque a largo plazo sean pocos los supervivientes, es el único tratamiento con el que en los casos utilizados han permanecido años en remisión y sin el uso de QT.

2.- SINDROME HEMOFAGOCITICO REACTIVO (SHFR).Tabla III.

Risdall y cols. (35) describieron el SHF asociado a virus (SHAV). Estos y otros autores (36-41) propusieron el SHAI (Síndrome Hemofagocítico asociado a Infecciones), relacionado con otras infecciones bacterianas, fúngicas o parasitarias (37,42-52). Al definirse su asociación a colagenosis, neoplasias, fármacos, etc.. pasó a denominarse

SHFR (53). La fase acelerada del Síndrome de Chediak-Higashi o Síndrome de Griscelli, es un SAM que a veces está desencadenado por virus. El Síndrome de Purtilo también presenta entre sus manifestaciones el SAM (54-56). Entre las colagenosis asociadas al SHF destacan por su frecuencia la Artritis Crónica Juvenil forma Sistémica (ACJ-S) (15,57-64), el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la Enfermedad de Kawasaki (15,65-66). Hoy se considera que el SAM es la complicación más frecuente de las enfermedades reumáticas crónicas, actuando las infecciones y las drogas antiinflamatorias como factores desencadenantes. Se han descrito asociaciones de SHFR con distintos desórdenes neoplásicos de linfocitos T, como linfomas de células T periférico, pre-T y la leucemia linfoblástica aguda T(29,67-69). Las neoplasias más frecuentes asociadas a SHF son los linfomas de células de T (70). Particularmente interesante ha sido la asociación en los últimos años de linfomas con SHF y VEB, se ha constatado que un subgrupo agresivo de LCT con clínica de SHF presentan ácido nucleico del VEB en sus células, incluso con marcadores serológicos de infección aguda y crónica negativos (71-73). En los casos de SHF asociados a Linfomas predominan los síntomas B, las adenopatías son poco prominentes, y la hemofagocitosis se observa en casi todos los aspirados de MO (10/10, según Linn, 70), sin embargo el porcentaje de células linfomatosas en el aspirado es bajo (2/10, según Linn).

La patogenia, hallazgos de laboratorio y la anatomía patológica, son similares a lo descrito para la Linfohistiocitosis familiar.

El pronóstico es peor en pacientes inmunodeprimidos, cuando no se detecta enfermedad desencadenante, o en la que siendo ésta conocida su pronóstico es malo o no existe tratamiento específico. La evolución es imprevisible, comprendiendo desde la resolución rápida y definitiva en la mayoría de los casos, hasta la muerte por la enfermedad desencadenante o complicaciones derivadas de éste.

Respecto al tratamiento, no existe una terapia específica para éste síndrome. Ha de iniciarse precozmente para yugular el fatal pronóstico de su curso. Además del tratamiento de sostén vital (transfusiones, soporte respiratorio,...) responsable de la resolución del SHF entre 46-70% de los casos, se debe tratar la enfermedad de base que ha desencadenado el síndrome. Si recibe inmunosupresores, debe reducirse la dosis o suspenderse su administración temporalmente. La ciclosporina A (que suprime selectivamente la función de los linfocitos T inhibiendo la producción de linfocinas), los corticoides a dosis altas o megadosis y las inmunoglobulinas se han mostrado eficaz en muchos casos(15,57,58,74). No existe terapia de primera elección, pues el volumen de casos es pobre y faltan estudios comparativos entre los fármacos usados, bien como pauta aislada o combinada.

En un estudio llevado a cabo en adultos con SHF asociado a virus (75), tanto en el grupo de inmunocomprometidos como en el de inmunocompetentes se detectaron niveles extremadamente elevados de Factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF). Están descritos casos de empeoramiento del cuadro clínico tras la administración de GM-CSF exógeno, sin embargo el uso de G-CSF se ha mostrado beneficioso en asociación con pulsos de esteroides o ciclosporina (76,77).

En general, en las enfermedades con terapia específica y si el estado clínico del paciente lo permite, se recomienda iniciar dicho tratamiento; si no se obtiene respuesta o recidiva (aparte de replantear el diagnóstico y descartar otra enfermedad de base) o en los casos sin terapia específica, se pueden asociar uno o más de los siguientes: corticoides a altas dosis 3-5 mg / Kg / día, Ciclosporina A, Inmunoglobulinas (eficaz en 6 casos usada aisladamente) o VP- 16.

Basándose en la activación de células T como posible mecanismo patogénico, Nijstein y cols. en 1987 propuso el tratamiento con Ciclosporina A. Este ha sido documentado con éxito en colagenosis e infecciones virales asociadas al SHF: Oyama 1989 (78), Imasshuku y Hiji 1991(79). Parece que inhibe la expresión del receptor de IL-II y la producción de citocinas. Se ha detectado tras la administración de la Ciclosporina una disminución del cociente CD4/CD8 y el aumento de Inmunoglobulinas. En los casos que se ha usado sólo la ciclosporina parece ser más rápida en acción que cuando se asocia a otros fármacos (80).

El VP-16 parece ser efectivo en casos de SHF reactivo, pero posee los riesgos usuales de la QT (1991; Hirst y Layton (5) describieron un fallecimiento por síndrome de la lisis celular). La gamma-globulina en los casos usados de forma aislada (81,82) se ha mostrado útil con una mejoría entre 24-48h después; aunque su mecanismo se desconoce todavía, podría disminuir los CD4 y aumentar los CD8, aunque también es posible que bloquee los receptores Fc del histiocito.

En todos los casos de SAM asociado a linfomas el curso fué fulminante tras el inicio del SHF, con una media de supervivencia de sólo 44 días, comportándose el SHF en LCT asociados a VEB como una severa complicación que es la principal causa de muerte. El pronóstico es bastante pobre a pesar del uso de QT(70), asociada en ocasiones con corticoides o inmunoglobulina antitumoral, sin embargo la instauración de la misma aconsejan que sea precoz en el SHF (Smith, 1991,83).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Esseltine DW, De Leeuw NKM, Berry GR. Malignant histiocytosis. *Cancer* 1983;52:1904-1910.
- 2.- Favara BE: Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A Hemophagocytic Syndrome. *Semin in Diagnost Pathol.* 1992; 9 (1): 63-74.
- 3.- Henter J-I, Elinder G, Öst A. The FHL study group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991;18:29-33.
- 4.- Farquhar JW, Claireaux AE. Familial hemophagocytic reticulosis. *Arch Dis Child* 1952;27:519-25.
- 5.- Hirst WJR, Layton DM, Singh S, Mieli-Vergane G, Chessells JM, Strobel S, Pritchard J: Haemophagocytic lymphohistiocytosis. Experience at two U.K. centres. *British J Hematolog* 1994; 88: 731-739.
- 6.- Blanche S, Caniglia M, Girault D, Landman J, Griscelli C, Fischer A. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: a single center study of 22 cases. *Blood* 1991;78:51-54.
- 7.- Henter J-I, Elinder G, Söder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1991;78(11):2918-22.
- 8.- Nezelof C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a syndrome correlation of clinicopathological data. *Pediatr Hematol Oncol* 1989;6:207.
- 9.- Sandvig S, Laskay T, Andersson J, De Ley M, Andersson U. Gamma-interferon is produced by CD3+ and 3- lymphocytes. *Immunol Rev* 1987;97:51.
- 10.- Ijzermans JNM, Marquet RL. Interferon-gamma: a review. *Inmunobiology* 1989;179:456.
- 11.- Owen G, Webb DK. Evidence of clonality in a child with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995;89(3):681-2.
- 12.- Kaneko Y, Maseki N, Sakurai M, Ido M, Tsunematsu Y, Mizutani S, Hattori T, et al. Clonal and non-clonal karyotypically abnormal cells in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995;90(1):48-55.
- 13.- Wagner R, Morgan G, Strobel S. A prospective study of CD45 isoform expression in haemophagocytic lymphohistiocytosis; an abnormal inheritance immunophenotype in one family. *Clin Exp Immunol* 1995;99(2):216-220.
- 14.- Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytosis syndromes. *Blood* 1989;73:2128.
- 15.- Stephan JL, Zeller J, Hubert PH. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Pediatr Rheum.* 1993;11: 451-456.
- 16.- Waage A, Halstensen A, Espevik T. Association between tumour necrosis factor in serum and fatal outcome in patients with meningococcal disease. *Lancet* 1987;1:355.
- 17.- Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial hostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1986;163:740.
- 18.- Kist A, Ho AD, R ath U, Wiedermann D, Bauer A, Schlick E, et al. Decrease of natural killer cell activity and monokine production in peripheral blood of patients treated with recombinant tumor necrosis factor. *Blood* 1988;72:344.
- 19.- Koduri PR, Carndang G, DeMarais P, Patel AR. Hyperferritinemia in reactive Hemophagocytic Syndrome. Report of four adult cases. *AM J Hematolog* 1995; 49: 247-249.

- 20.-Coffernils M, Soupart A, Pradier O. Hyperferritinemia in adult onset still's disease and the hemophagocytic syndrome. *J Rheum.* 1992; 19: 1425-7.
- 21.-Henter J-I, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infectious. *Acta Paediatr* 1993;82:369-72.
- 22.-Ware R. Human parvovirus infection. *Pediatrics* 1989;114:343-8.
- 23.-Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infections in humans. *J Infect Dis* 1985;152:257-265 .
- 24.-Janka GE. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 1983;140:221.
- 25.-Perry MC, Harrison EG, Burget EO, Gilchrist GS. Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis report of two cases and clinicopathologic review. *Cancer* 1976;38:209.
- 26.-Ohga S, Matsusaki A, Nishizaki M, Nagashima T, Kai T, Suda M, et al. Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome. Interferon-gamma as a sensitive indicator of disease activity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(3):291-8.
- 27.-Fujiwara F, Hibi S, Imashuku S. Hypercytokinemia in hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(1):92-8.
- 28.-Imashuku S, Hibi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr* 1997; 130:352-7.
- 29.-Tsui WM, Wong KF, Tse CC- Liver changes in reactive haemophagocytic syndrome. *Liver* 1992;12(6):363-7.
- 30.-Frasneda FE: Sistema mononuclear fagocítico. Patología del sistema mononuclear fagocítico. Histiocitosis de células de Langerhans. Síndromes hemofagocíticos. En: Sanz Sabrafen. Hematología Clínica. 3ª Ed. Barcelona: Mosby-Doyma. 1994- 422-436.
- 31.-Fischer A, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F. Treatment of four patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of VP16-213, steroids intrathecal methotrexate and cranial irradiation. *Pediatrics* 1985;76:263.
- 32.-Fischer A, Cerf-Bensussan N, Blanche S. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1986;108:267.
- 33.-O'Dwyer PJ, Leyland-Jones B, Alonso MT. Etoposide (VP16-213) currents status of an active anticancer drug. *N Engl J Med* 1985;312:692.
- 34.-Delaney MM, Shafford EA, Al-Attar A, Pritchard J. Familial erythrophagocytic reticulosis complete response to combination chemotherapy. *Arch Dis Child* 1984;28:173.
- 35.-Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME. Virus-associated haematophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant hstiocytosis. *Cancer* 1979;44:993-1002.
- 36.-Dalle JH, Dollfus C, Leverger G, Landman-Parker J, Tabone MD, Adam M, et al. Syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant infecté par le VIH. A propos de trois cas. *Arch Pediatr* 1995;2:442-446.
- 37.-Majluf-Cruz AS, Hurtado Montoy R, Souto-Meiriño C, Del Rio Chiriboga C, Simón J. Síndrome hemofagocítico asociado a histoplasmosis en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida: descripción de tres casos y revisión de la literatura. *Sangre* 1993;38(1):51-55.
- 38.-Menárguez Palanca J, Tardío Dovaio JC, Rábano Gutiérrez A, Izquierdo García F, Palencia Herrejón E. Síndrome hemofagocítico asociado a virus y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Med Clin* 1988;90:506-508.
- 39.-Sugita K, Kurumada H, Eguchi M, Furukawa T. Human herpesvirus 6 infection associated with hemophagocytic syndrome. *Acta Haematol* 1995;93(2-4):108-9.

- 40.-Shirono K, Tsuda H. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematol* 1995;89(4):923-6.
- 41.-Tsuda H, Maeda Y, Nakagawa K, Nakayama M, Nishimura H, Ishihara A. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with prominent. *Br J Haematol* 1994;86(2):413-4.
- 42.-Andreo JA, Vidal JB, Hernández JE, Serrano P, López VM, Soriano J. Síndrome hemofagocítico asociado a brucelosis. *Med Clin* 1988;90:502-505.
- 43.-Gutiérrez-Ravé Pecero V, Luque Márquez R, Ayerza Lerchundi M, Cañavate Illescas M, Prados Madrona D. Síndrome hemofagocítico reactivo: análisis de una serie de siete casos. *Med Clin* 1990, 94:130-134.
- 44.-Ündar L, Karpuzoglu G, Karadogan I, Gelen T, Artvinli M. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome: a report of two cases and a review of the literature. *Acta Haematol* 1996;96:73-78.
- 45.-Lam KY, Ng WF, Chan AC. Miliary tuberculosis with splenic rupture: a fatal case with hemophagocytic syndrome and possible association with long standing sarcoidosis. *Pathology* 1994;26(4):493-6.
- 46.-Gill K, Marrie TJ. Hemophagocytosis secondary to mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Med* 1987;82:668-670.
- 47.-Estrov Z, Bouch R, Shtalrid M, Berrebi A, Restnizky P. Histiocytic hemophagocytosis in Q fever. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:77.
- 48.-Iwasaki H, Haschimoto K, Takada N, Nakayama T, Ueda T. Fulminant Rickettsia tsutsugamuschi infection associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet* 1994;343(14):1236.
- 49.-Mascort Vaca G, Palomera Bernal L, Barcia Ruiz JM, De la Cruz Morgado D, Calvo-Rubio Romero-Portocarrero R, García Díez I, Pedrosa Rivas J. Síndrome histiocito hemofagocitario asociado a una infección por leishmania. *An Esp Pediatr* 1991;35(4):273-275.
- 50.-Betbesé AJ, Ayats R, Pérez M, Rialp G, Ballús J, Mancebo J. Síndrome hemofagocítico asociado a infección por Leishmania donovani. *Med Int* 1995;19:432-434.
- 51.-Auerbach M, Haubstock A, Solomon G. Systemic babesiosis: another cause of the hemophagocytic syndrome. *Am J Med* 1986;80:301-303.
- 52.-Keller FG, Kurtzberg J. Disseminated histoplasmosis: a cause of infection-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol Oncol* 1994;16:368-371.
- 53.-Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 patients and a review of the literature. *Medicine* 1988;67:369.
- 54.-Virelizier JL, Lagrue A, Durandy A. Reversal of natural Killer defect in a patient with Chediak-Higashi Syndrome after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1982;306:1055.
- 55.-Klein C, Philippe N, Le Deist F, Fraitag S, Prost C, Durandy A, et al. Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome). *J Pediatr* 1994;125:886-95.
- 56.-Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM, Pirruccello SJ, Davis JR, Kelly CM, et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery. *Pediatr Res* 1995;38:471-478. Still's disease and the virus-associated haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:349-353.
- 57.-Ravelli A, Benedetti F, Viola S, Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr* 1996; 128: 275-278.
- 58.-Herrero Hernández A, Blasco Ventas A, Oliva Rubio I, Montes de Oca F, Moreno Pacual P, García Martín F, Martínez Valverde A. Síndrome de activación del macrófago en artritis crónica juvenil forma sistémica. *Arch Pediatr. En prensa.*
- 59.-Heaton DC, Moller PW. Still's disease associated with coxsackie infection and haemophagocytic syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:341-4.

- 60.-Morris JA, Adamson AR, Holt PJ, Davson J. *Med* 1986;80:301-303.
- 61.-McPeake JR, Hirst WJ, Brind AM, Williams R. Hepatitis A causing a second episode of virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with Still's disease. *J Med Virol* 1993;39:173-5.
- 62.-Stephan J-I, Zeller J, Hubert P, Herbelin C, Dayer J-M, Prieur A-M. Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: a report of four new cases. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:451-6.
- 63.-Fishman D, Rooney M, Woo P. Successful management of reactive haemophagocytic syndrome in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:888-893.
- 64.-Bray VJ, Singleton JD. Disseminated Intravascular Coagulation in Still's Disease. *Semin Arthritis Rheum*.1994; 24(3):222-229.
- 65.-Wong Kf, Hui PK, Chan JKC. The Acute Lupus Hemophagocytic Syndrome. *Ann Inter Med*. 1991; 114: 387-390.
- 66.-Ohga S, Ooshima A, Fukuschige J, Ueda K. Histiocytic haemophagocytosis in a patient with kawasaki disease: changes in the hypercytokinaemic state. *Eur J Pediatr* 1995;154(7):539-41.
- 67.-Domingo-Claros A, Alonso E, Eventin A, Petit J, Crespo N, Ponce C. Oligoblastic leukaemia with (8;21) translocation and haemophagocytic syndrome and granulocytic cannibalism. *Leuk Res* 1996;20(6):517-21.
- 68.-Campbell JK, Mitchell CA. Immune thrombocytopenia in association with acute lymphoblastic leukaemia and a haemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 1993;51(4):259-61.
- 69.-Nakamoto T, Ogawa S, Mano H, Hirai H, Yazaki Y. Haemophagocytic syndrome associated with non-Hodgkin's lymphoma of B-cell type. *Am J Hematol* 1994;47(4):335-6.
- 70.-Linn YC, Tien SL, Lim LC, Lee LH, Teoh G, Goh YT, et al. Haemophagocytosis in bone marrow aspirate. A review of the clinical course of 10 cases. *Acta Haematol* 1995;94(4):182-91.
- 71.-Pringle JH, Primrose L, Myint SH. The presence of Epstein-Barr virus in multiple organs in a fatal case of virus-associated haemophagocytic syndrome. *J Infect* 1995;31:159-160.
- 72.-Ishihara S, Okada S, Wakiguchi H, Kuraschige T, Morishima T, Kawa-Ha K. Chronic active Epstein-Barr virus infection in children in Japan. *Acta Paediatr* 1995;84(11):1271-5.
- 73.-Yao M, Cheng AL, Su I-J, Lin MT, Uen W-C, Tien H-F, et al. Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in Epstein-Barr virus-associated peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 1994;87:535-543.
- 74.-Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750-4.
- 75.-Shiroco K, Tsuda H. Virus-associated haemophagocytic syndrome in previously healthy adults. *Eur J Haematol* 1995;55(4):240-4.
- 76.-Kondo H, Date Y. Effects of simultaneous rhG-CSF and methylprednisolone "pulse" therapy on hepatitis A virus-associated haemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol* 1995;54:271-273.
- 77.-Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 1996;93:572-575.
- 78.-Oyama Y, Amano T, Hirakawa S, Hironaka K, Suzuki S, Ota Z. Haemophagocytic syndrome treated with cyclosporin A: a T-cell disorder. *Br J Haematol* 1989;73:276-278.
- 79.-Imashuku S, Hibi S. Cytokines in haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1991;77:438-440.
- 80.-Watson HG, Goulden NJ, Manson LM, McDermid G, Gray JA, Parker AC. Virus associated haemophagocytic syndrome. further evidence for a T-cell mediated disorder. *Br J Haematol* 1994;86:213-215.
- 81.-Gill DS, Spencer A, Cobcroft G. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 1994;88:204-206.

82.-Freeman B, Rathore MH, Salman E, Joyce MJ, Pitel P. Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. J Pediatr 1993;123(3):479-481.

83.-Smith KJ, Skelton HG, Giblin WL, James WD. Cutaneous lesions of hemophagocytic syndrome in a patient with t-cell lymphoma and active Epstein-Barr infection. J Am Acad Dermatol 1991;25:919-924.

TABLA I: SINDROMES HISTIOCITICOS

<p>1.-HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS (HISTIOCITOSIS I)</p> <p>2.-SINDROMES HEMOFAGOCITICOS (HISTIOCITOSIS II)</p> <p>- PRIMARIOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Linfohistiocitosis Hemofagocítica Familiar * Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva <p>- SECUNDARIOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Síndrome hemofagocítico reactivo <p>3.-SINDROMES HISTIOCITICOS MALIGNOS (HISTIOCITOSIS III)</p> <p>- LEUCEMIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Leucemia aguda monocítica * Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) <ul style="list-style-type: none"> LMMC del adulto LMMC de la infancia o juvenil <p>- HISTIOCITOSIS MALIGNA</p> <p>- LINFOMA HISTIOCITICO VERDADEPO</p> <p>- RETICULOSIS MEDULAR HISTIOCITICA DE SCOTT Y ROBB-SMITH</p> <p>4.- HISTIOCITOSIS ACUMULATIVAS (Gaucher, Niemann-Pick...)</p>
--

TABLA II: CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DE SINDROME HEMOFAGOCITICO.

SOCIEDAD DEL HISTIOCITO. 1991.

<p>1.- Fiebre: Picos de 38. 5 °C , mínimo 7 días</p> <p>2. - Esplenomegalia de 3 cms.</p> <p>3. - Dos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia < de 9 de Hb - Trombocitopenia < 100. 000 - Neutropenia < 1000 <p>4.- hipertrigliceridemia > 2. 0 mmol / L ó > 3 DS ó Hipofibrinogenemia < 1. 5 gr / L ó < 3 DS (< de 150)</p> <p>5.-Hemofagocitosis sin evidencia de MO hipoplásica o neoplasia maligna</p>

TABLA III: CITOCINAS Y EFECTO CLINICO-PATOLOGICO

IL-1	Proliferación de linfocitos Transformación de linfocitos Aumento de linfocinas Fiebre
IL-2	Aumento de receptor soluble IL-2 Activación de histiocitos Hemofagocitosis
Receptor soluble IL-2	Hemofagocitosis
Interferón gamma	Aumento de receptor soluble IL-2 Activación de los histiocitos Hemofagocitosis
PGE2	Hemofagocitosis Anormal respuesta in vitro inmune
PGF2 alfa	Fiebre Hiperlipidemia Lipolisis
TXA2	Coagulopatía
FNT	Fiebre Trombocitopenia Anemia, Leucopenia
Activador plasminogeno	Supresión NK Hiperfibrinogenemia Coagulopatía

TABLA IV.

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL SINDROME HEMOFAGOCITICO REACTIVO:

1.- INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: Chediak-Higashi, Griscelli, Purtilo...

2.- INFECCIONES:

- VIRALES: VEB, CMV, VHS, varicela-zoster, herpes virus 6, adenovirus, rubéola, influenza, parainfluenza, HIV, arbovirus, parvovirus.
- BACTERIANAS: Micobacterias, brucella, neumococo, estafilococo, haemophilus, serratia, micoplasma, legionella, salmonella typhi, bacilos entéricos gramnegativos.
- HONGOS: Cándida, histoplasma, criptococo.
- PARASITOS: Leishmania, babesia, toxoplasma.
- OTROS: Rickettsia, coxiella, chlamydia.

3.- COLAGENOSIS: LES, ACJ, Kawasaki.

4.- NEOPLASIAS:

- LINFOMAS Hodgkin y no Hodgkin
- LEUCEMIAS agudas y crónicas
- SINDROMES MIELODISPLASICOS
- MIELOMA MULTIPLE
- CARCINOMAS: estomago, mama, ovario, pulmón, vejiga urinaria, nasofaringe.
- TUMOR DE CELULAS GERMINALES

5.- OTRAS:

- FENITOINA
- TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES
- POSTVACUNACION
- SARCOIDOSIS
- HIPERALIMENTACION CON LIPIDOS

INMUNOLOGÍA PARA PEDIATRAS

Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D

Boronat M., *Arnal C., Carreras M., *Pena M., Bertran J.M., Español T.

*Inmunodeficiencias, *Reumatología y *Laboratorio del Hospital Infantil Valle d'Hebron. Barcelona*

RESUMEN

El síndrome de hiperinmunoglobulinemia D o Hiper Ig D (HIGD) se caracteriza por episodios de fiebre recurrente, dolor abdominal, artritis o artralgia, poliadenopatías, alteraciones cutáneas y cifras elevadas de Ig D.

Se presentan cuatro casos observados en nuestro centro, dos de ellos hermanos en los que la artritis es el síntoma predominante y persistente. Se recalca la importancia de este síndrome en el diagnóstico diferencial de la fiebre recurrente del niño.

Palabras clave: Hyperimmunoglobulinemia D, Recurrent Fever, Arthritis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D se caracteriza por la presencia de episodios de fiebre recurrente, artralgias o artritis, lesiones dérmicas e hipergammaglobulinemia policlonal especialmente Ig D.

Es de descripción reciente, en 1984 Van Der Meer (1) publicó los seis primeros casos. Diez años más tarde Drenth (2) y un grupo de estudios internacional comunicaron cincuenta casos procedentes de Europa, la mayoría holandeses y franceses. En 1996 Grosse (3) aportó los dos primeros pacientes de EEUU.

Afecta por igual a ambos sexos. Se han descrito (4) hasta doce familias con dos o más miembros afectados lo que sugiere un mecanismo de transmisión de tipo autosómico recesivo.

Los mecanismos etiopatogénicos no se conocen con exactitud. El resultado es un exceso de respuesta inflamatoria a unos desencadenantes desconocidos (5).

Presentamos cuatro casos observados en nuestro centro, dos de ellos hermanos. Comentamos las características clínicas, su evolución y el manejo terapéutico.

PACIENTES

Paciente nº 1:

Varón remitido por sospecha de inmunodeficiencia por presentar desde los ocho meses episodios repetidos de fiebre, poliadenopatías, hepatoesplenomegalia, que cedían tras tratamiento antibiótico (Tabla I). En los antecedentes personales destacaba presencia de hidramnios en el embarazo e hiperrespuesta vacunal. Nunca se demostró un agente infeccioso responsable. Los estudios inmunológicos detectaron hipergammaglobulinemia con aumento de la Ig A. Se trató con gammaglobulina sin mejoría evidente. Los cuadros febriles se acompañaban de dolor abdominal y vómitos que en una ocasión se diagnosticó de obstrucción intestinal mecánica. En la laparotomía se observó serositis con múltiples adenopatías abdominales cuyo estudio anatomopatológico diagnosticó adenitis inespecífica. Desde los seis años presentó tumefacciones articulares tras traumatismos mínimos que se resolvían espontáneamente en pocos días. A los nueve años presentó artritis franca de muñeca derecha. El cultivo y las investigaciones serológicas del líquido articular fueron negativas. Se realizó estudio biopsico que demostró infiltrado inflamatorio. Tratado con Aines y corticoides a dosis bajasremitiendo a los pocos meses. Posteriormente han desaparecido los dolores abdominales y los episodios febriles se han ido distanciando, por el contrario las artritis de grandes articulaciones han ido repitiendo. A los trece años se diagnostica de S. de Hiper Ig D. Se han intentado diversos tratamientos con colchicina, Aines, metotrexato y ocasionalmente inyección intraarticular de corticoides con respuesta variable. En la actualidad tiene diecisiete años, la estatura es normal en relación a la talla de los padres y presenta una osteopenia ligera. Los repetidos episodios de artritis se han resuelto sin dejar secuelas a excepción de una lesión erosiva a nivel del olecranon derecho que ha precisado tratamiento quirúrgico.

Paciente nº2:

Varón, hermano del anterior. También presentó hidramnios durante el embarazo. Al nacer por distres moderado ingresó en UCI con sospecha de infección. Al mes de vida nuevo ingreso hospitalario por diarrea intratable

y hepatomegalia. En este momento se detectan anemia y cifras altas de Ig A, se inició tratamiento con gammaglobulina endovenosa. En la evolución posterior va presentando episodios febriles repetidos diagnosticados de infecciones víricas que a partir de los quince meses se acompañan de artritis del codo derecho que no se resuelve al ceder la fiebre. Tratado con aspirina y corticoides. En los meses siguientes aparecen artritis de ambos tobillos, muñecas (fig.1) y pulgar. Los episodios febriles se acompañan de exantemas periorales o generalizados. Los reactantes de fase aguda VSG y PCR permanecen siempre muy elevados. A los tres años se diagnostica de S. de Hiper Ig D. El tratamiento con colchicina no es útil. En la actualidad tiene siete años, presenta un retraso importante de talla y una osteopenia severa. Para frenar la importante actividad inflamatoria se han intentado tratamientos con ciclosporina A, metotrexato y azatiopina con respuesta desigual.

Paciente nº3

Niña que desde los tres meses de vida presenta episodios febriles de tres a cinco días de duración con diarrea sin productos patológicos y dolor cólico abdominal con adenopatías generalizadas acompañadas, en ocasiones, de lesiones papulares aisladas. Se trató con gammaglobulina endovenosa (por la presencia de CMV en orina y serología positiva) y colchicina (por sospecha de fiebre mediterránea familiar). A los seis años se diagnostica de S. de Hiper Ig D. Se reinicia tratamiento con colchicina con lo que se consigue espaciar los episodios febriles. Posteriormente abandonan el tratamiento. En la actualidad tiene diez años, un desarrollo pondoestatural correcto y los episodios febriles continúan presentando una frecuencia mensual.

Paciente nº4:

Niña sin antecedentes de embarazo, parto y período neonatal. Vacunaciones según calendario sin hiperrespuesta vacunal. A los ocho meses ingreso hospitalario por neumonía. A los quince meses presenta proceso febril con artritis reactiva de cadera y a partir de entonces episodios repetidos de fiebre acompañados de tos, diagnosticados de otitis y catarros de vías altas. Tratados con antibióticos y se repiten cada quince días. A los cuatro años se diagnostica de S. de Hiper Ig D. Los episodios febriles se acompañan de lesiones cutáneas en tronco y extremidades (fig.2) y en ocasiones dolor abdominal. Se inició tratamiento con colchicina con lo que se espaciaron los cuadros febriles. A los pocos meses se suspendió la colchicina por presencia de leucopenia. En la actualidad tiene cinco años y un buen desarrollo pondoestatural, los procesos febriles siguen repitiendo cada dos meses aproximadamente.

RESULTADOS Y DISCUSION

El diagnóstico del síndrome de Hiper Ig D es sindrómico. En la Tabla II se exponen las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio característicos.

Los cuatro casos presentados cumplen con el criterio básico de presentar episodios de fiebre superior a 38 grados, de duración variable, pero siempre inferior a una semana. La frecuencia de los episodios varía según la edad (más frecuente en los más pequeños) y según el individuo. En los casos 1 y 2 es irregular, el caso 3 es mensual y el cuarto no llega a las dos semanas. Los episodios febriles se desencadenan por infecciones virales o por vacunaciones, como en nuestros casos 1 y 2.

La edad de inicio es precoz, inferior al año de vida. Todos nuestros casos cumplen este criterio.

Las artralgiás y las artritis se han descrito en varias series (6,7) y adultos (8), aparecen después de unos años de evolución, son de carácter transitorio y no destructivas. En nuestro paciente 2 las artritis son de aparición temprana y evolución persistente durante varios meses, con tendencia progresiva a autolimitarse, dejando alteración radiológica y limitación de la movilidad en una articulación. La biopsia de la sinovial evidencia una sinovitis inespecífica, con depósitos de inmunoglobulinas A,G,M y complemento. En nuestros pacientes 1 y 2 se detectó inmunofluorescencia positiva para Ig D y negativas para el resto.

Las manifestaciones cutáneas son polimorfas, transitorias, poco sintomáticas, no se correlacionan con los valores de Ig D y aparecen siempre durante los episodios febriles (9) como en nuestros pacientes 1,2, y 4. El estudio histopatológico muestra una reacción urticariforme con vasculitis leucocitoclástica.

Las alteraciones biológicas se caracterizan por la presencia de reactantes de fase aguda: VSG, PCR, leucocitosis muy elevadas durante los episodios febriles que se normalizan progresivamente. La Ig D policlonal elevada (v.n. > 100 U/ml) detectada en dos ocasiones separadas por un mes de intervalo como mínimo es esencial para el diagnóstico. A menudo se correlaciona con niveles altos de Ig A (más del 80% de los casos), que en ocasiones precede a la elevación de la Ig D. Los picos séricos de Ig D no se correlacionan con la intensidad de los síntomas aunque en nuestro paciente 2 las manifestaciones clínicas más severas van parejas a niveles altos de Ig D e Ig A. Las poblaciones linfocitarias y la respuesta a mitógenos son normales.

La evolución del síndrome de Hiper Ig D se caracteriza por una disminución de la frecuencia y gravedad de las crisis febriles a medida que aumenta la edad de los pacientes. No se ha detectado ninguna predisposición a desarrollar infecciones graves ni neoplasias, sobretudo mielomas por Ig D. No se ha comunicado ningún caso de amiloidosis en las series de enfermos adultos seguidos durante años y con episodios severos. En nuestros enfermos 1 y 2 la detección de sustancia amiloide en grasa por la tinción del Rojo Congo ha sido negativa a los 16 y 6 años de evolución respectivamente.

El diagnóstico diferencial más importante es con la fiebre mediterránea familiar (FMF) debido a la similitud clínica entre ambas enfermedades. A partir de la descripción del gen de esta última enfermedad situado en el cromosoma 16 (10) se han realizado estudios genéticos (11) con un grupo de familias de HIGD y otros comparativos con grupos de enfermos de FMF y HIGD (12) que concluyen que dichas enfermedades son distintas desde el punto de vista clínico, inmunológico y genético.

La artritis crónica juvenil en su forma de inicio sistémica constituye otra entidad a considerar en el diagnóstico diferencial de este grupo de enfermos (Tabla III).

El tratamiento es sintomático. La colchicina tiene un efecto parcial en un número limitado de pacientes. Los antitérmicos y antiinflamatorios son útiles para disminuir los síntomas. Un problema aparte lo constituyen los casos que presentan manifestaciones articulares importantes ya que en nuestra experiencia la eficacia de los corticoides inmunosupresores es inferior a la que tienen en otros procesos inflamatorios.

Como conclusión resaltar la importancia de este síndrome en el diagnóstico diferencial de la fiebre recurrente en la infancia para evitar exploraciones y tratamientos innecesarios, agresivos y costosos y llamar la atención sobre la existencia de formas de evolución severa cuyo manejo terapéutico continua siendo difícil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van der Meer J.W.M , Vossen J.M. , Radl J.et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever : A new syndrome. *Lancet* 1984 ; 1 : 1087 - 90
2. Drenth J.P.H. , Haagsma C. , Van der Meer J.W.M. , and the International Hyper FgD Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Medicine* 1994 ; 73 : 133 – 144 the clinical spectrum in a series of 50 patients.
3. Grose Ch , Schnetzer R., Fernante A. et al. Children with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 1996 ; 15 : 72 – 7
4. Drenth J.P.H. , Weemaes C.M.R. First patents with Hyperimmunoglobulinemia D syndrome from the United States (letter) *Pediatr Infect Dis J* 1996 : 15 : 924 –25
5. Drenth J.P.H. , Van Deuren M. , Van der Ven – Jongekrijg et al. Cytokine activation during attacks of the Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood* 1995 ; 85 : 3586 – 93.
6. Prieur A.M. , Griscelli Cl. Aspect nosologique des formes systemiques d'arthrite juvenile a debut très precoce. A propos de dix-sept observations. *Ann Pediatr* 1983; 30:565-9.
7. Hiemstra I. , Vossen J.M. , Van der Meer J.W.M. et. al. Clinical and immunological studies in patients with increased serum IgD level. *J. Clin Immunol* 1989 ; 9 : 393 – 400.
8. Loeliger A.E. , Kruize A.A. , Bijlsma J.W. Arthritis in Hyperimmunoglobulinemia *Ann Rheum. Dis* 1993; 52 : 81 – 88.
9. Cartier H. , Guillet M.H. , Lemoigne E. et al. Syndrome Hyper – IgD on pseudo – maladie périodique. *Ann. Dermatol Venereol* 1996 ; 123 : 314 - 321.
10. Aksentijevich I., Prtas E., Gruberg L. et al. Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. *Am. J. Hum. Genet.* 1993; 53:451-461.
11. Drenth JPH., Mariman ECM., Van der Velde-Visser SD., Ropers HH., Van der Meer JWM and the international Hyper-Ig D study group. Location of the gene causing hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome differs from that of the familial mediterranean fever. *Hum. Genet.* 1994: 94:616-620.
12. Livneh A., Drenth JPH., Klasen IS. et al. Familial mediterranean fever and hyperimmunoglobulinemia D syndrome: two diseases with distinct clinical, serologic, and genetic features. *J. Rheumatol* 1997; 24:1558-63.

Tabla I

Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio

Paciente	1 (F.N. 0-00)	2 (F.N. 12-60)	3 (F.N. 10-66)	4 (F.N. 0-63)
Embarazo	hidemios	hidemios	norm.	hipertensión
Inicio síntomas	9 m.	1 m.	2 m.	16 m.
Respuesta vacunal	+	++	-	-
Episodios febriles	++	+	+++	+++
Síntomas abdominales	vómitos, dolor	dolor, diarrea	dolor abdominal	dolor abdomen
Laparotomía	obstrucción mecánica	-	-	-
Artralgias / Artritis	++/-	+/++++	-	-
Linfadenopatía	+++	+	-	-
Lesiones dérmicas	+	+	+/+	+++
Tratamiento	G. Glucósido corticoides Metotrexato	G. Glucósido, Cortis corticoides Metotrexato, CyA	G. Glucósido corticoides Colchicina	Colchicina
Biopsia sinovial	Infiltrado PMN +++ Células Ig D -	Infiltrado PMN Células Ig D -	- -	- -
Leucocitosis / VSC	+/+	+++++	+/+	+/+
Ig D (U/ml)	950	1200	600	961

TABLA II

Características del síndrome Hiper-Ig D.

- General

Ig D elevada (> 100 u/ml) en 2 ocasiones, intervalo 1 mes

Ig A elevada (> 2.6 g/L)

Episodios recurrentes

- Durante los accesos

VSG elevada, Leucocitosis

Fiebre de inicio brusco

Linfadenitis

Trastornos abdominales

. vómitos

. diarrea

. dolor

Manifestaciones cutáneas

Artralgias / Artritis

Esplenomegalia

Tabla III

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

	Fiebre Med. fam.	Artritis crón. juvenil	S. Hiper Ig D
Inicio síntomas	<20 años	<15 años	<10 años
Linfadenopatitis	no	+/+	++
Carditis	no	+	no
Pleuritis	+	+	no
Peritonitis	+	no	+/+
Amiloidosis	++	no	no

SESIÓN PLENARIA

NUTRICIÓN AÑO 2000

Posición actual y perspectivas para el año 2000 de la nutrición en la infancia

Angel Ballabriga.

Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma Barcelona

RESUMEN

El concepto de nutrición va ligado hoy día al de salud pública. Los patrones de alimentación están influenciados enormemente por los estilos de vida, el medio ambiente y la evolución socioeconómica. El desarrollo de la pirámide alimentaria y sus variantes la pirámide mediterránea y la vegetariana, contribuyen a establecer un reparto cuantificado equitativo de los cinco grupos principales de alimento. Los nuevos estilos de vida con el consumo de comidas rápidas y de snacks juegan un papel importante en los hábitos actuales. Los mejores conocimientos del valor de los micronutrientes y de los elementos llamados fitoquímicos contribuyen al aporte de elementos no necesariamente nutritivos pero que tienen efectos protectores sobre la salud. En cuanto a las perspectivas de futuro, se discuten diversos aspectos en relación al empleo de grasas estructuradas, sustitutivos de las grasas, probióticos y prebióticos y se señala la importancia que los alimentos transgénicos pueden desempeñar en el futuro.

Palabras Clave: Fitoquímicos. Sustitutivos de las grasas. Grasas estructuradas. Probióticos. Prebióticos. Alimentos transgénicos.

EVOLUCIÓN DE LA NUTRICIÓN-ALIMENTACIÓN EN LOS HUMANOS

La ciencia de la nutrición se desarrolló en su origen esencialmente en el siglo pasado gracias a los estudios de Von Liebig, que fue el fundador de la química orgánica. Max Rubner con sus conocimientos sobre los valores energéticos de los macronutrientes y Lusk, Heubner y Howland entre otros, crearon las bases de lo que sería la ciencia de la nutrición en la infancia. La colaboración entre científicos en ciencias básicas e investigadores clínicos significó una etapa importante hacia una mejor comprensión de los aspectos científicos de la alimentación. Al propio tiempo se produjo una estrecha relación con la pediatría que alcanzaba ya entonces su identificación como medicina de un ciclo cronológico de la vida del hombre, y esta pediatría se asentaba como materia docente universitaria en los estudios médicos. Una parte importante del curriculum pediátrico está basado en la nutrición.

Al comienzo del presente siglo tiene lugar la primera revolución en el pensamiento nutricional y su relación con la salud pública. Como ha señalado Phillip James (1), en esta etapa los nuevos conocimientos sobre las vitaminas y el concepto de la influencia de la alimentación-nutrición en relación al crecimiento y clase social, juegan un papel importante en el desarrollo del concepto de deficiencia. La agricultura europea en desarrollo a base de pequeñas granjas con un número limitado de cosechas, dependiendo fundamentalmente de las condiciones climáticas, se está diferenciando entre la Europa del Norte y la Europa del Sur, con un mayor desarrollo en la primera en lo referente al apoyo en la producción de carne y leche.

La llegada de la Segunda Guerra Mundial llevó consigo la experiencia del concepto de racionamiento en la alimentación, con la idea de distribución de alimentos de acuerdo a las necesidades para favorecer el esfuerzo de producción para la guerra. Esta primera etapa había conllevado también al terminar la guerra la necesidad de resolver los problemas de alimentación de millones de personas desplazadas, y se habían establecido claramente los conceptos de privación nutricional y la relación entre alimentación y salud.

La segunda revolución alimentaria tiene lugar al comienzo de los años 50 con la aparición de nuevas tecnologías en la agricultura. Comprenden la eficiencia en la aplicación de fertilizantes, pesticidas y la selección genética. El desarrollo de la ganadería a base del empleo de piensos de cereales para la alimentación de los rumiantes que lleva consigo un enorme aumento en la producción de carne y de leche. A lo largo de esta segunda época que comprende desde los años 50 hasta los años 75 tiene lugar no solo el progreso en la producción de carne y leche, sino también en el consumo, es la época del bienestar económico y de la sociedad opulenta, y se producen grandes progresos en el desarrollo de la industria de procesamiento de los alimentos. Es necesario la orientación no solo de la industria de la alimentación en producir más alimentos sino que además se produzcan en una dirección nutricionalmente adecuada.

Una tercera revolución alimentaria con un refuerzo del concepto de nutrición relacionada con la salud pública tiene lugar a partir de los años 75 y se extiende hasta hoy día. En este periodo el patron alimentario ya no se considera como ligado a un alto consumo de carne y de leche sino que el alto aporte de proteínas va siendo sustituido progresivamente por otro concepto referido a una alimentación mas racional y diversificada. Se establecen patrones distintos mas variados, se orientan tipos de alimentación con base en el reino vegetal, así como la influencia de los estilos de vida que están cambiando, del medio ambiente y de la evolución socioeconómica. Se considera la influencia que los nuevos estilos de vida y la alimentación tienen sobre lo que se puede llamar enfermedades de la civilización, entre ellas la patología coronaria y los problemas derivados del consumo de la cantidad y calidad de las grasas (2).

Situación actual

En esta última década han aparecido nuevos conceptos en relación con la alimentación, como pueda ser la diversificación de la dieta y la recomendación de comer diariamente un buen número de alimentos distintos repartidos equitativamente entre los 5 grupos de alimentos importantes (leche y productos lácteos, carne incluidas proteínas animales y vegetales, granos, frutas y vegetales), de modo a obtener diariamente 40 nutrientes indispensables para mantener una buena salud.

Se ha desarrollado también el concepto de distribución de la pirámide alimentaria (3) y sus variantes de pirámide mediterránea (4) y pirámide vegetariana (5), fundamentadas todas ellas en el consumo de una amplia base de pan, pastas, arroz e hidratos complejos. A ello se asocia el consumo preferente y amplio de frutas y vegetales acompañado del uso de aceites ricos en poliinsaturados y/o monoinsaturados preferentemente y el consumo bajo de grasas saturadas y colesterol.

La necesidad de un mejor conocimiento acerca del consumo alimentario va también acompañada por la urgente necesidad de compensar los cambios negativos que algunas influencias de los diversos estilos de vida pueden tener sobre la salud.

Así ha ocurrido con el cambio de la alimentación tradicional familiar cuando es sustituida en un gran número de casos en la infancia por comidas tomadas fuera de casa, el consumo de alimentación del tipo de las llamadas comidas rápidas y los snaks que representan una importante contribución diaria dentro de lo que el niño consume. Variaciones en los estilos de vida condicionadas en muchos casos por el trabajo de la madre fuera de casa, que dedica menos tiempo a comprar y a preparar las comidas y también el número de horas que el niño dedica a observar la televisión, que motiva por una parte un estímulo a la falta de actividad física y por otra al consumo de dietas rápidas monolaterales, poco variadas y mal equilibradas.

Al propio tiempo han aparecido distintos grupos que adoptan actitudes atípicas ante el modo de alimentarse, sobre la base de consideraciones religiosas o filosóficas o de su peculiar modo de vida, actitudes con amplias variaciones que van desde el consumo rutinario de las llamadas «dietas basura» y dietas vegetarianas mal regladas en un extremo hasta dietas vegetarianas científicamente bien establecidas en el otro extremo.

Estas distintas influencias en los estilos de vida y el modo de alimentarse han conducido en la infancia a variaciones e incrementos en la frecuencia de la deficiencia en hierro, caries dental, trastornos en la conducta alimentaria con obesidad o anorexia y hipercolesterolemia.

El programa americano Gente Sana para el Año 2000 en lo que afecta a la nutrición (6), señala la importancia de la relación entre la dieta y la salud, los programas de educación nutricional en la escuela, el fomentar la lactancia materna, programa del control del colesterol, control de la obesidad, control de la anemia, del retraso de crecimiento y la importancia del etiquetaje de los alimentos.

Paralelamente a esto se busca también la identificación y establecimiento de los patrones de alimentación en la infancia que puedan ser útiles para prevenir en el futuro el desarrollo de enfermedades crónicas en etapas más avanzadas de la vida. Ello nos lleva a considerar brevemente la importancia de los conocimientos actuales sobre la influencia de los trastornos de la nutrición en las primeras épocas de la vida, entendiéndose el periodo fetal, el periodo neonatal inmediato y a lo largo del primer año de la vida sobre la aparición a largo término de algunas enfermedades y al concepto de reprogramación que pueda influir de un modo positivo en el sentido de impedir las (7,8).

La ciencia de la nutrición está pasando a un mejor conocimiento de la importancia y función de los micronutrientes, tanto en lo referente a los elementos traza como a los elementos ultratrazas, lo cual ha llevado a la fortificación de algunos alimentos con micronutrientes. Profundiza también en el conocimiento de la importancia del aporte de elementos antioxidantes y en el conocimiento de las acciones de los pro-oxidantes y de los efectos negativos de los radicales libres.

Hemos entrado en una época en la que los hallazgos de la epidemiología nutricional nos están relacionando el consumo de determinados patrones de alimentación con la patología, como pueden ser la relación entre el consumo de grasas y la aparición de isquemia coronaria, la relación entre el consumo de frutas y verduras y disminución del riesgo de cáncer (9), la disminución de los efectos neurales en relación con el mayor aporte de ácido fólico y la relación entre el empleo de oxidantes y la disminución de la aparición de cataratas.

Mejores conocimientos de los llamados elementos fitoquímicos de los alimentos, considerando como tales sustancias no nutritivas de las plantas que tienen efectos protectores sobre la salud (10) orientan hacia el papel que elementos como los alilsulfidos, fitasas, glucaratos, lignanos, isoflavonas, fitoestrógenos, saponinas, indoles, isotiocianatos, tocotrienoles, poliacetilenos, flavonoides y terpenoides representan en la protección antitumoral (11) y en el aporte de antioxidantes (12). Los efectos positivos protectores de las dietas ricas en elementos fitoquímicos son mejor obtenidos a través del consumo frecuente de frutas, vegetales y granos y no de sus extractos. Tengase en cuenta que hasta 2000 pigmentos de las plantas pueden tener alguna influencia, incluyendo 800 flavonoides, 450 carotenoides y 150 antocianinas (13).

En esta situación cabe preguntarse ¿cuales son las expectativas que nos esperan en la nutrición en los comienzos del siglo próximo y en los años siguientes?

Perspectivas de futuro

Dentro de la amplia gama de perspectivas en las que ya hemos entrado o estamos entrando, las centraría brevemente sobre los siguientes aspectos: i) grasas estructurales, ii) sustitutivos de las grasas, iii) probióticos y prebióticos, iv) alimentos transgénicos.

i) Grasas estructurales. En ellas los triglicéridos han sido rotos formando ácidos grasos libres y glicerol y luego reesterificados para formar nuevos triglicéridos conteniendo mezclas randomizadas de ácidos grasos de cadena larga y de cadena corta (14), el resultado siendo triglicéridos con combinación de diferentes longitudes de cadena de sus ácidos grasos sobre cada núcleo de glicerol y de acuerdo a las posibles combinaciones la situación preferencial de algún ácido graso en posición sn-2 en la molécula de glicerol. Estas grasas estructurales experimentadas tanto por vía enteral como por vía intravenosa parecen ser seguras, sin manifestaciones tóxicas por parte del sistema nervioso central, ni cetosis ni variabilidad en los niveles de lípidos sanguíneos. Basándose en la absorción preferencial de la posición sn-2 pueden diseñarse fórmulas específicas para algunos tipos de afecciones, como es el caso de la fibrosis pancreática.

ii) Sustitutivos de las grasas. Se han desarrollado productos que tengan una calidad organoléptica semejante a la grasa pero que permitan poder reducir el ingreso en calorías, adaptándose bien al propio tiempo a las recomendaciones nutricionales (15,16). Estos productos se han obtenido sean: a) derivados de las proteínas, b) derivados de los hidratos de carbono, c) basadas en las propias grasas.

Entre los derivados de las proteínas las proteínas microparticuladas imitan muy bien la textura y sabor de la grasa, reteniendo agua dentro de su estructura. Son digeridos y absorbidos como proteínas pero su valor energético está reducido en el sentido de suministrar 1 o 2kcal por gramo y a temperaturas extremas se desnaturalizan y pierden su textura cremosa.

En las derivadas de los hidratos de carbono, se incluyen polímeros modificados obtenidos a partir de cereales y granos, polioles e hidrocoloides.

Dentro del grupo de sustitutivos basados en las propias grasas, se pueden incluir: i) triglicéridos de los ácidos grasos aramificados, ii) diésteres del glicerol, iii) poliésteres de los ácidos policarboxílicos, iv) poliésteres de los poligliceroles, v) poliésteres de la sacarosa o sucroésteres, y entre ellos los hexa a octaésteres. De ellos, dentro de los sucroésteres el obtenido de los ésteres de los ácidos grasos de la glucosa forma un preparado no calórico, no absorbible ni metabolizable, no extento totalmente de inconvenientes y que ha entrado actualmente en el empleo del mismo para la confección de snacks.

iii) Probióticos y prebióticos. El empleo de probióticos y prebióticos ha entrado dentro del concepto de «alimentación funcional», entendiéndose como tal el alimento en el que hay un componente, se trate o no de nutriente, que afecte a una o a un número limitado de funciones que influyen en el mantenimiento de la salud (17). Los probióticos son suplementos o alimentos microbianos vivos que benefician al huésped mejorando su equilibrio microbiano. Los prebióticos son ingredientes no digeribles que benefician al huésped, estimulando selectivamente el crecimiento o actividad de un número limitado de bacterias del colon que pueden mejorar la salud del huésped (18). Los sinbióticos son una mezcla de probióticos y prebióticos cuyos beneficios afectan al huésped mejorando la sobrevivencia y la implantación de suplementos dietéticos de microbios vivos en el tracto intestinal.

La idea de obtener una colonización permanente en el intestino requiere una cuidadosa selección de las cepas capaces de resistir un pH bajo, que sean de origen humano, no patógenas y capaces de adherirse al epitelio intestinal. El objetivo de su empleo sería: i) mantenimiento y restauración del equilibrio intestinal normal en cuanto a su flora, ii) aumento de la digestibilidad de la leche, iii) actividad antitumoral, iv) actividad inmunomoduladora, v) reducción de los niveles de colesterol, vi) aumento de la absorción de calcio, vii) producción de vitaminas.

En el campo de los prebióticos el empleo de fructo-oligosacáridos plantea la posibilidad de poder ser incorporados a productos lácteos o bebidas.

Al manejar cepas vivas se impone prudencia ante el posible empleo de cepas humanas o animales en las que pueda haber potencial para transferencia génica. Esta transferencia génica supone que algunos genes resistentes a los antibióticos, especialmente aquellos que están codificados por plásmidos, pueden ser transferidos entre microorganismos. La valoración de obtener una seguridad en los probióticos es de máxima importancia (19), teniendo en cuenta que se necesita conocer claramente la relación riesgo/beneficio. Especial atención debe prestarse al empleo de estos preparados en personas inmunocomprometidas. El campo de los probióticos y prebióticos abre grandes perspectivas dados los efectos favorables que pueden tener en la participación de los mecanismos de defensa anti-infecciosa (20) y en la promoción de mecanismos endógenos de barrera en casos de alergia alimentaria (21).

iv) Alimentos transgénicos. La necesidad de desarrollar productos alimentarios que tengan un perfil nutricional adecuado a nuestras necesidades ha conducido a un enfoque de globalización en la producción de productos por una parte, y por otra a la necesidad de una regulación de la seguridad de los productos a través de una nueva biología en la cual la ingeniería genética juega un papel de primer orden (22). Esta ingeniería genética se puede considerar como potencialmente el avance más importante en la industria en relación a la moderna agricultura. Las posibilidades son enormes al abrir la posibilidad de programar a las células de las plantas para aumentar la producción de productos naturales raros, o programar el contenido nutricional de los alimentos en el sentido de aumentar o disminuir un particular nutriente según las necesidades específicas de un grupo de población.

Nuevas tecnologías de ADN recombinante aplicadas al reino vegetal o la utilización de mamíferos como biorreactores para la producción de proteínas activas de la leche humana. Bacterias recombinantes pueden producir una proteína determinada en grandes cantidades y producir en la leche bovina proteínas humanas biológicamente activas incluyendo anticuerpos pasivos, proteínas y enzimas.

Vacas transgénicas que llevan el gen de la lactoferrina humana están ya disponibles actualmente, y otros rebaños son capaces de producir otras proteínas. También por este procedimiento se pueden eliminar alérgenos como la B-lactoglobulina, con nuevas técnicas como de tecnología recombinante antisentido o de recombinación homóloga.

En la aplicación en el campo de la agricultura las posibilidades son enormes, así en la producción de patatas resistentes a las plagas, insertando un gen de una bacteria que produce una sustancia dirigida específicamente contra el escarabajo de la patata, como en la inmunización de alimentos frente a enfermedades infecciosas en los cultivos lo que supone una falta de necesidad de utilizar protectores químicos, es decir de contaminantes (23). La eliminación de proteínas alérgicas y de anti-nutrientes en los granos de soja o la reducción de las cantidades de ácidos grasos saturados en el maíz y en la soja o la modificación del almidón de las patatas y con ello la disminución de la grasa absorbida al freirlas, y la producción de arroz con mayores cantidades de lisina abren grandes perspectivas.

Sin embargo, la necesidad de investigación va a ser continuada. La fracción albumina 2S de la nuez de Brasil es un gran alérgeno, y la soja transgénica analizada en un estudio contiene esta proteína demostrando que un alérgeno procedente de un alimento conocido por ser alérgico puede ser transmitido a otro alimento a través de la ingeniería genética (24).

La extensión de los cultivos para producción de alimentos transgénicos va en aumento y basta decir que en lo referente a cultivos de soja y maíz transgénicos se ha pasado de superficies cultivadas de 400.000 y 525.000 hectáreas en 1996 a 5.250.000 y 4.400.000 hectáreas respectivamente en 1997 (25).

BIBLIOGRAFÍA

1. James WPT.: Nutrition science and policy research: Implications for Mediterranean diets. *Am J Clin Nutr* 1995;61(Suppl):1324S-8S.
2. Ballabriga A.: Feeding from Toddlers to Adolescence. Workshop Series Vol.37, Lippincott-Raven 1996:1-311.
3. US Dept. Agriculture. Food Guide Pyramid. Washington DC, Home and Garden Bulletin 1992:249-52.
4. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A y cols.: Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am*

J Clin Nutr 1995;61(Suppl):1402S-6S.

5. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets. J Am Diet Assoc 1997;97:1317-21.
6. Healthy People 2000. DHHS, Washington 1990.
7. Barker DJP.: The fetal origins of diseases of old age. Eur J Clin Nutr 1992;46(Suppl.3):3-9.
8. Boulton J, Laron Z, Rey J.: Long Term Consequences of Early Feeding. Workshop Series Vol.36, Lippincott-Raven 1996:1-236.
9. Caragay AB.: Cancer-preventative foods and ingredients. Food Tech 1992;46(4):65-8.
10. Craig WJ.: Phytochemicals: Guardians of our health. J Am Diet Assoc 1997;97(Suppl.2):S199-S204.
11. Elson CE, Yu SG.: The chemoprevention of cancer by mevalonate-derived constituents of fruits and vegetables. J Nutr 1994;124:607-14.
12. Thompson LU.: Antioxidants and hormone-mediated health benefits of whole grains. Crit Rev Food Sci Nutr 1994;34:473-97.
13. Frances FJ.: Pigments and other colorants. En: OR Fennema (ed) Food Chemistry. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker Inc., 1985.
14. Bell SJ, Bradley D, Forse RA y cols.: The new dietary fats in health and disease. J Am Diet Assoc 1997;97:280-6.
15. Mela DJ.: Nutritional implications of fat substitutes. J Am Diet Assoc 1992;92:472-6.
16. Zimmermann A, Kretchmer N.: Non nutritive dietary supplements in pediatrics. En: F Lifshitz (ed) Childhood Nutrition. CRC Press, Boca Raton 1995:225-38.
17. Roberfroid M.: Functional effects of food components and the gastrointestinal system. Nutr Review 1996;54:S38-S42.
18. Gibson R, Roberfroid M.: Dietary Modulation of the human colonic microbiota introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995;125:1401-12.
19. Adams MR, Marteau P.: On the safety of lactic acid bacteria from food. Intern J Food Microbiol 1995;27:263-4.
20. Schiffrin EJ, Brassart D, Servin AL y cols.: Am J Clin Nutr 1997;66:515S-20S.
21. Majamaa H, Isolauri E.: Probiotics: A novel approach in the management of food allergy. J Allergy Clin Immunol 1997;99:179-85.
22. Gaull GE.: Genetic engineering and the future of food and nutrition. XX International Congress of Pediatrics, Rio de Janeiro 1992.
23. Food Biotechnology: Health and Harvest for our times. International Food Information Council, Washington DC 1994.
24. Nordlee JA, Taylor SL, Townsend JA y cols.: Identification of a Brazil nut allergen in transgenic soybeans. N Engl J Med 1996;334:688-92.
25. European Food Information Council, Newsletter. What's in the fields today? Foodtoday 1, 1997.

NUTRICIÓN AÑO 2.000

Agregación familiar y nutrición: Factores genéticos y ambientales

R. Tojo, R. Leis, P. Cabanas. Dpto. Pediatría. CHUS. Universidad de Santiago de Compostela.

RESUMEN

Los cambios socioeconómicos, de estilos de vida y dietéticos de las últimas décadas han influido en el desarrollo de la epidemia actual de las enfermedades de la opulencia (hiperlipidemia, obesidad, hipertensión, diabetes, cardíaca coronaria). Aunque se expresan clínicamente en la edad adulta, su inicio es en la infancia y el acúmulo de factores de riesgo y la agregación familiar de los mismos es progresivo desde esta época. La influencia de la desnutrición materna sobre el feto puede tener efectos permanentes en la regulación genética, el desarrollo de órganos, el metabolismo o la regulación hormonal, favorecedores del desarrollo de estas enfermedades en la vida adulta. Se hace imprescindible por tanto establecer estrategias pediátricas de prevención e intervención para la consecución de una dieta saludable, de un grado de actividad física adecuado, de un menor número de horas dedicado a la visión de televisión y utilización de aparatos electrónicos, de no iniciación en el hábito del consumo de tabaco y alcohol, de cuidado y atención esmerada a la mujer embarazada y a la madre lactante y su hijo y de identificación de niños a riesgo.

Palabras clave: Enfermedades de la opulencia. Programación Metabólica fetal. Agregación Familiar. Dieta aterogénica. Inactividad Física. Consumo alcohol y tabaco. Visión de la televisión. Hipercolesterolemia. Obesidad. Hipertensión.

1. EL MODELO DE VIDA OCCIDENTAL. LA SOCIEDAD DE LA OPULENCIA

Los cambios dramáticos socioeconómicos, de la industrialización, urbanización, estructura familiar, hábitos dietéticos, actividad física y de ocio, junto al progreso médico experimentados en los países occidentales a partir de la Segunda Guerra Mundial y muy especialmente, en los últimos veinticinco años han hecho posible disminuir o prácticamente desaparecer enfermedades infecciosas y por déficits nutricionales, que en un pasado reciente eran la principal causa de morbimortalidad y, por el contrario, han hecho emerger otras, las enfermedades de la opulencia, bien representadas por la obesidad, la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cardiovascular y el cáncer, que hoy son la principal causa de morbimortalidad y de menor expectativa de vida (1,2).

Es de destacar que durante 40000 generaciones la dieta de los humanos se ha basado en alimentos de origen vegetal, con un alto contenido en carbohidratos y fibra, y el organismo durante estos miles de años debió adaptarse metabólicamente a las dificultades de conseguir un balance positivo de energía y en consecuencia de acúmulo de grasa corporal. Por el contrario, en las dos últimas generaciones ha tenido lugar un cambio radical de la dieta, con un aumento notable del consumo de alimentos de origen animal, un balance positivo de energía más continuado y un mayor acúmulo de grasa corporal. Estos cambios son en gran parte responsables del aumento en la prevalencia de las enfermedades de la opulencia. Los principales cambios sufridos por la “dieta tradicional” en su transformación hacia la “dieta occidentalizada” son el aumento del aporte energético y del porcentaje de éste como grasa total y saturada, una disminución del aporte de energía como hidratos de carbono complejos y de fibra, un aumento de la ingesta de colesterol, azúcar y sal, así como una tendencia creciente al consumo de alimentos procesados industrialmente en sustitución de los naturales. Especial mención merece el hecho de que en el momento presente una importante cantidad de alimentos consumidos por niños y adolescentes lo son sin supervisión familiar tanto dentro como fuera del hogar, y muchos de ellos tienen un bajo valor nutricional pero son ricos en grasa y energía (3).

Cuando los individuos y las poblaciones tienen fácilmente disponibles una cantidad excesiva de calorías y un porcentaje importante de ellas proceden de las grasas, la facilidad para aumentar el peso y el contenido de grasa corporal es mayor, al verse favorecida por el fenómeno de la jerarquización oxidativa de los nutrientes, ya que si bien los hidratos de carbono, las proteínas y el alcohol son totalmente metabolizadas, las grasas lo son tan sólo parcialmente, depositándose el resto. Estas circunstancias favorecen que los niños occidentales aumenten los niveles séricos medios de su perfil lipídico, de la presión sanguínea y del índice de masa corporal con la edad mucho más intensamente que los niños de sociedades en vías de desarrollo o en pueblos primitivos. Consecuentemente, la elevación no debe ser totalmente fisiológica en natura y debe repercutir negativamente en la salud adulta (4). Este hecho queda definitivamente demostrado al estudiar los efectos de la occidentalización de la dieta y los hábitos de vida en pueblos primitivos hasta muy recientemente con ancestrales modos de

vivir. Los indios tarahumora de México, los indios pima de Arizona y los masai de Africa son un buen ejemplo. Los tarahumora con una dieta tradicional en que la grasa representa menos del 10% de las calorías y el colesterol menos de 100mg/día, con niveles bajos de colesterol total y LDL-C y sin apenas riesgo aterogénico, al incorporarse a la dieta occidental experimentan una importantísima elevación del colesterol total, el LDL-C, los triglicéridos y VLDL-C, aunque también de HDL-C; y al mismo tiempo, el peso se incrementa significativamente. Por el contrario, aquellos que aún persisten en la vida y dieta tradicional el peso y el perfil lipídico continúan siendo más saludable. Esta misma circunstancia acontece en los pima, observándose en ellos además de un aumento de la hipercolesterolemia y la obesidad, uno muy significativo de la diabetes. En los masai los cambios dietéticos y el aumento importante del consumo de sal incrementan significativamente la prevalencia de la hipertensión (5).

Un descubrimiento de similar o mayor trascendencia que la imprenta ha sido la televisión, cuyos primeros programas se inician en la década de los treinta y se universaliza en la de los setenta. De la importancia de este invento da cuenta el hecho de que en la generación actual después de dormir es la actividad horaria más importante del niño incluido ir a la escuela. Se ha convertido en una fuente de información y de hábitos y estilos de vida que muchas veces compite con los padres y los maestros y en no pocas ocasiones ventajosamente. La incorporación de los ordenadores, los videojuegos, internet, es decir el nuevo mundo audiovisual y de las autopistas de la información está cambiando aún más aceleradamente los hábitos de vida de los niños y también de los adultos. A pesar de los evidentes beneficios del uso de estos medios, tanto educacionales, de ocio, sociales, etc, pueden tener efectos negativos sobre la salud y el desarrollo biopsicosocial del niño. Entre ellos destaca el aumento de la inactividad física, con el bajo gasto de energía que ello conlleva, la preferencia por alimentos presentados por la publicidad televisiva, en no pocas ocasiones de alto contenido energético y grasa y baja calidad nutricional y el estímulo a comer delante de la pantalla, fundamentalmente estos. Existe evidencia de que cuanto mayor es el número de horas dedicado a los aparatos audiovisuales y electrónicos mayor es el riesgo de desarrollar exceso de peso y obesidad y, en especial, en niños de hogares de bajo nivel socioeconómico y educacional (6).

La sociedad occidental actual es extremadamente inactiva. La urbanización, la afluencia y el tipo de actividad escolar, profesional o de ocio llevan desde la niñez al uso continuado del coche, el ascensor, la silla, el sillón y el sofá. Por ello, el mayor gasto de energía en nuestra población está relacionado con la tasa metabólica basal, es decir, en reposo, sentado o durmiendo. En este sentido, el National Children and Youths Fitness Study de USA pone de manifiesto que los niños y adolescentes americanos no alcanzan las capacidades físicas requeridas para conseguir un buen estado de salud, debido al bajo nivel de ejercicio que realizan y, fundamentalmente, a que éste disminuye con la edad, sobre todo en el sexo femenino a partir de la adolescencia, posiblemente porque las niñas reciben menos estímulos y facilidades para la práctica de la actividad física que los niños, aunque parece que esta tendencia disminuye. El descenso de la actividad física es también evidente en los niños y adolescentes europeos. La actividad física del niño está influenciada por factores biológicos, psicológicos, socioculturales y ambientales, pero también y muy importante por factores familiares. Los padres que son más activos físicamente tienen hijos más activos que aquellos padres más sedentarios, al igual que los padres que dan a sus hijos más estímulos y facilidades para la práctica de actividad física, es decir la familia es un importante modelo de actividad para los hijos. El riesgo es real, cuantos más miembros de una generación sean inactivos, la siguiente sufrirá más intensamente las consecuencias negativas de la inactividad; que entre otras se expresan en una mayor tendencia a aumento de peso y obesidad, un aumento de la tensión arterial, de un perfil lipídico adverso y de riesgo aumentado de aterosclerosis. La importancia de la inactividad en el desarrollo de la obesidad queda patente en que ésta ha aumentado en los últimos años en algunos países de Europa, aún cuando no ha aumentado el consumo de energía, pero sí decrecida la actividad física (7).

Entre los factores ambientales más adversos para la salud cabe destacar el tabaco, hoy la mayor causa prevenible de muerte para los fumadores activos y la tercera para los pasivos. Como hacía patente recientemente la 10ª Conferencia Mundial sobre Tabaco y Salud de la OMS en 1997 “el tabaco es un producto altamente tóxico, el más importante factor determinante de niveles de partículas suspendidas en el ambiente y en el interior de la casa” y en consecuencia, un factor de riesgo importante e independiente asociado a las enfermedades con la mayor tasa de morbimortalidad. Los efectos del tabaco pueden considerarse epidémicos, ya que no sólo afectan al 30-40% de la población occidental fumadora, la mayoría de ellos habiendo iniciado el hábito tabáquico antes de los 18 años, sino también y muy especialmente, al alto porcentaje de fumadores pasivos en la población, con grave repercusión en el período prenatal, en la niñez y en la adolescencia. El tabaco tanto en su forma de consumo activo como pasivo en los niños y adolescentes está implicado en el aumento de los niveles séricos de colesterol total, LDL-C, Apo B y triglicéridos y una disminución de los niveles de Apo A-I, HDL-C y Lp(a). Además se relaciona con un aumento de la agregación plaquetaria, una disminución del transporte de oxígeno y un aumento de la presión sanguínea, todo ello conduciendo a un mayor riesgo progresivo de aterosclerosis. El aumento de adolescentes

fumadoras puede ser debido en parte al uso del tabaco como un mecanismo para controlar el peso y el apetito, ya que éste aumenta el REE, sobre todo nocturno, dentro del culto a la delgadez como modelo ideal actual de imagen corporal (8).

Un hecho importante para la salud de los niños y adolescentes es el estatus socioeconómico y educacional familiar, ya que existe una herencia social de conductas, estilos y condiciones de vida que tienden a agruparse, influyendo positiva o negativamente sobre ésta. Numerosos estudios ponen de manifiesto una relación inversa entre el nivel socioeconómico familiar y el nivel educacional, especialmente, el de la madre, con hábitos dietéticos, perfil lipídico, presión sanguínea, índice de masa corporal, consumo de tabaco, alcohol y drogas que aumentan el riesgo aterogénico (9).

2. LA UNIDAD BIOLÓGICA MADRE-HIJO: CRECIMIENTO Y DESARROLLO FETAL Y DE LA PRIMERA INFANCIA Y ENFERMEDADES EN LA VIDA ADULTA.

Recientes estudios epidemiológicos, en especial los de Hertfordshire, Sheffield y Preston, llevados a cabo por los grupos de Barker y Lucas, ponen de manifiesto que la deficiente nutrición en la vida fetal y en la primera infancia puede producir cambios permanentes en la composición corporal, en la fisiología, en el metabolismo o en la función hormonal del niño y del adulto. Lucas propone el término de “programación” para definir los procesos mediante los cuales un insulto o estímulo en los períodos críticos del desarrollo tiene efectos prolongados o permanentes. Los mecanismos celulares implicados estarían en relación con alteraciones de la expresión de los genes, reducción del número celular, selección de clones de células, secreción de hormonas y función de los receptores de las membranas celulares, que pueden condicionar cambios en la estructura y función de órganos como el hígado o el riñón, en la composición corporal, en especial en el tejido adiposo, y alteraciones del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono y de la función del sistema inmune entre otros (10, 11).

Dentro de los efectos de la desnutrición en el período crítico fetal y de la primera infancia cabe destacar la relación inversa entre el peso y la circunferencia abdominal al nacer y el peso al año de edad con un perfil lipídico más aterogénico, como demuestran los niveles séricos más elevados de colesterol total, LDL-C y Apo B en la edad adulta. Y una relación directa entre estos parámetros lipídicos y la ratio peso placenta/peso del recién nacido, duración superior a un año de lactancia materna y uso exclusivo de leche de fórmula en el primer año de vida. Estas mismas relaciones se observan para el fibrinógeno y el factor VII, componentes importantes del sistema de agregación plaquetaria y coagulación (10, 11).

Se demuestra también una clara relación entre la nutrición fetal y la tensión arterial en la edad adulta, así la desnutrición puede condicionar en el período crítico de crecimiento renal, un deficiente desarrollo, con un menor número de nefronas, que favorezca desde la niñez un aumento de la presión sanguínea y el desarrollo posterior de hipertensión. La inversa relación entre el peso al nacer y la presión sanguínea en niños de 5-7 años, así como la mayor prevalencia de hipertensión en los adultos con peso bajo al nacer habla a favor de esta posibilidad. Por el contrario, se ha demostrado una relación directa entre el peso de la placenta al nacimiento y la presión sanguínea (10, 11).

Igual que acontece para la presión sanguínea o el perfil lipídico, la desnutrición fetal también está relacionada con la diabetes no insulino dependiente. Un menor peso en el recién nacido y en el primer año de vida se relaciona con el desarrollo en la edad adulta de una menor tolerancia a la glucosa y una mayor resistencia a la insulina, favoreciendo el desarrollo de la diabetes y del Síndrome X. Una posible explicación, bien demostrada en experimentación animal, es que la malnutrición durante el embarazo con un aporte bajo de proteínas en la dieta produce en el feto una reducción significativa de las células beta pancreáticas y de la vascularización de los islotes (10, 11).

En conclusión, parece evidente que una situación adversa en el período fetal y en el primer año de vida va a influir en el desarrollo posterior de enfermedades aterogénicas, que llevan a una mayor morbimortalidad en ambos sexos en la vida adulta (11). Sin embargo, queremos llamar la atención sobre los resultados de un recientísimo estudio longitudinal de treinta años de duración en afro-americanos urbanos de USA, donde no se demuestra relación entre el peso al nacer y la presión sanguínea a los 28 años, ni con otros factores cardiovasculares de riesgo. Es sólo a partir de los 0.3 años para el peso y de los 2.2 años para el índice de masa corporal (IMC) cuando comienza a correlacionarse con el peso y el IMC adultos. Y el peso sólo es predictivo del riesgo para diabetes no insulino dependiente a partir de la adolescencia. Una limitación de este trabajo es el número de la muestra sólo 137 personas y una edad de sólo 28 años en el último examen (12).

3. AGREGACIÓN FAMILIAR

Las enfermedades pueden agregarse en familias, ya sea porque sus miembros presentan una susceptibilidad genética idéntica a la enfermedad, comparten una misma exposición ambiental, o por una interacción de ambas. La existencia de

agregación familiar de una determinada patología es un factor necesario, pero no suficiente para establecer la base genética de la misma. El patrón familiar de semejanza entre diferentes tipos de parientes puede ayudar a conocer la contribución relativa de los genes y los factores ambientales de riesgo, por ejemplo la correlación entre hermanos o entre padres e hijos reflejan que el rasgo es influenciado por genes y factores ambientales comunes, mientras que si existe correlación entre el padre y la madre se demuestra tan sólo el efecto de los factores ambientales compartidos. Así, la “heredabilidad” es una medida relativa de la importancia de los genes en la etiología de una enfermedad, y refleja la proporción de la varianza fenotípica explicada por los efectos genéticos, que incluyen alelos independientes (efectos aditivos), la interacción entre dos alelos de un locus determinado (efectos dominantes) y la interacción entre alelos de diferentes locus. Sin embargo, al ser ésta una medida relativa la influencia de los genes en las variaciones fenotípicas de una determinada patología está condicionada por los factores ambientales presentes, de tal forma que cuanto más homogéneos sean éstos mayor será la influencia de los primeros y, en consecuencia, la heredabilidad. La existencia de una historia familiar es por tanto predictiva de futura enfermedad en los descendientes, y la predicción es más fuerte en función directa de la precocidad de presentación de la enfermedad y del número de familiares afectados, tanto en primera como en segunda generación (13).

Múltiples estudios en niños, adolescentes y jóvenes como el Bogalusa, Muscatine, Tecumseh, Princeton City School District, Lipid Research Clinic Family, The Cardiovascular Risk Young Finns Study, The Cardia Study y el Estudio Galinut ponen claramente de manifiesto la agregación para los componentes del perfil lipídico, colesterol, LDL-C, HDL-C, Apo A, Apo B, Lp (a) y triglicéridos entre padres e hijos, fundamentalmente en los extremos de la distribución de los valores y con diferentes coeficientes de correlación en función de la edad y el sexo de los hijos con el padre, la madre o ambos. También se evidencia una importante agregación para el IMC y otros parámetros de adiposidad, para la presión sanguínea, para la diabetes y para las enfermedades cardiovasculares (14-17). Tablas I-IV.

La agregación familiar tiene una enorme importancia tanto epidemiológica como preventiva. Alrededor del 5% de familias en la población general son responsables aproximadamente del 50% de la mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria antes de los 50 años. En estas familias de alto riesgo, los parientes de primer grado tienen de tres a diez veces más riesgo de desarrollar tempranamente un evento coronario y, debemos tener presente que esta predisposición genética se expresa con mayor o menor precocidad y severidad en función de la presencia o no de factores modificables de riesgo, como el fumar, dieta aterogénica, hipertensión, etc. Las medidas de prevención e intervención en estas familias con fuerte predisposición deben proporcionar mayores beneficios que en la población en general.

Otro hecho de interés es el impacto de los polimorfismos de Apo E en la varianza interindividual de las concentraciones séricas de colesterol total y LDL-C, ya evidente desde los primeros años de vida. Así los que presentan el fenotipo E2/E2 con relación a los E4/E4 tienen de 30 a 60mg menos de colesterol total. Por lo tanto, el alelo E4 es significativamente más aterogénico que el E2. En consecuencia, el efecto de una misma dieta en niños o adultos con distintos fenotipos de Apo E influirá con distinta magnitud en las variaciones del perfil lipídico. De todo ello se deduce que la mayoría de las formas de enfermedad cardíaca coronaria e hiperlipidemia son el resultado de la interacción de influencias genéticas y ambientales. Así una mala dotación genética en un ambiente no saludable da lugar a una mayor expresión y severidad de la enfermedad que si el ambiente es saludable (18).

La similitud de peso, IMC y composición corporal en gemelos pone en evidencia la influencia de la genética en su regulación. Así en gemelos idénticos alimentados excesivamente durante 100 días, el aumento de peso en cada par es idéntico, aunque existe un rango de 3-14Kg en la serie. Además, sometidos a un programa de ejercicio, la pérdida de peso también es idéntica en cada par. Los factores hereditarios afectan también a la tasa metabólica en reposo (REE), lo que se demuestra tanto en familias como en grupos étnicos. Los indios pima, los afroamericanos cuando se comparan con los blancos USA tienen un REE relativamente más bajo, que puede favorecer la susceptibilidad a la ganancia de peso y a la obesidad. La observación de que la leptina puede incrementar la tasa metabólica abre nuevas expectativas en la identificación y descripción de genotipos asociados con la obesidad. Existe también una clara agregación de la obesidad entre padres e hijos. Pero aún así, ésta justifica tan sólo un tercio de la variabilidad fenotípica, y 2/3 corresponden a los factores ambientales. La tendencia al aumento de la prevalencia de la obesidad, experimentada en los últimos años en los países occidentales, no parece ser debida exclusivamente a cambios genéticos (susceptibilidad alélica). El pool de genes ha sido estable durante muchas generaciones y es necesario un cambio ambiental y de estilos de vida, fundamentalmente ingesta y actividad física, para que los factores genéticos se expresen y se incremente la prevalencia de sobrepeso y obesidad, como ocurre actualmente (19).

Para la hipertensión arterial, tanto sistólica como diastólica, existe también una clara agregación familiar ya desde la

niñez, así niños en percentiles altos de tensión arterial se asocian más frecuentemente a padres con hipertensión y, a su vez, padres hipertensos tienen más frecuentemente hijos con tensión alta que los padres con tensión arterial normal. La agregación familiar puede ponerse de manifiesto a largo plazo, como es el caso de hijos de madres con historia de hipertensión, evidente durante el embarazo, que a los 20 años presentan cifras de tensión arterial superiores a los hijos de madres sin historia. Incluso, niños normotensos pero con historia familiar de hipertensión desarrollan hipertensión entre 20 y 50 años, con una frecuencia cuatro veces superior a los que no presentan historia familiar (12).

Debemos hacer referencia también a la tendencia a agruparse factores de riesgo aterogénico, ya desde la niñez y con un claro componente de agregación familiar. La suma de factores de riesgo tiene más que un efecto aditivo, sinérgico, por lo que aumenta significativamente el riesgo y la severidad de la enfermedad aterogénica. El Estudio Bogalusa y The Cardiovascular Risk Young Finns Study ponen de manifiesto una mayor agregación de factores de riesgo en varones que en mujeres adolescentes, lo que podría estar relacionado con la más precoz presentación de enfermedad cardiovascular en el varón adulto (14, 20).

4. ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DEL DESARROLLO DE ENFERMEDADES DE LA OPULENCIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

El tabaco está ya relacionado en niños y adolescentes con un perfil lipídico más aterogénico, con un aumento del CT, LDL-C, Tg, Apo B, Lp (a) y un descenso de los niveles séricos de Apo A-I, HDL, HDL3 y especialmente de HDL2, la disminución del transporte de oxígeno, el aumento de la agregación plaquetaria, de radicales libres y de oxidación de las LDL, favoreciendo el daño arterial endotelial y la iniciación y rápida progresión de la aterosclerosis, con el consiguiente riesgo de futura enfermedad cardiovascular. Esta circunstancia adversa se ve potenciada por el riesgo del menor consumo de los fumadores de vitamina C, β -caroteno, vitamina E, vitamina B6, B12 y fólico, relacionados con la capacidad antioxidante y el metabolismo de la homocisteína, lo que tiene un efecto negativo en la integridad de las arterias y el perfil lipídico. Se hace por tanto imprescindible considerar una prioridad pediátrica la acción preventiva antitabáquica tanto en fumadores activos como pasivos (8, 21, 22).

Un moderado consumo de alcohol disminuye el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria por su efecto beneficioso sobre los niveles séricos de HDL y Lp (a), con un menor riesgo aterogénico. Sin embargo, no debe ser en absoluto recomendado su consumo en niños y adolescentes, cada vez mayores consumidores, por la incorporación significativa de las adolescentes a este hábito, ya que puede afectar negativamente a sus niveles de vitamina A, C, D, B1, B2, B6, ácido fólico y al calcio, fósforo, hierro y Zinc, tanto sea por un aporte deficiente, una disminución de la absorción o un aumento de la excreción de los mismos. La deficiencia de estos nutrientes repercutiría negativamente en la regulación metabólica de funciones vitales. Por otra parte, se ha demostrado con el consumo del alcohol, un aumento de los niveles séricos de triglicéridos, colesterol total y LDL-C, que puede limitar, neutralizar o incluso superar los efectos beneficiosos del alcohol sobre el HDL y la Lp (a). Además de todos los otros efectos tan negativos del consumo del alcohol sobre la salud y la conducta social. La no iniciación y eliminación del consumo de alcohol es por tanto otra estrategia prioritaria en la actividad preventiva pediátrica (23).

Si un factor de riesgo modificable como es el ejercicio físico puede retardar el inicio o disminuir la severidad de enfermedades que comienzan en la niñez, aunque se expresen en la vida adulta, tan prevalentes y causantes de tanta morbimortalidad como las de riesgo aterogénico, la mejor esperanza de una estrategia preventiva eficaz sería la promoción de la actividad física desde los años de la infancia. Crear hábitos y estilos de vida activos desde la niñez es la mejor forma de conseguir la persistencia del ejercicio físico como actividad regular a lo largo de la vida. Existe una amplia información científica que claramente asocia la actividad física regular, en especial la aeróbica, con un aumento de los niveles séricos de HDL, HDL2 y HDL3 y Apo A, y una disminución de los de colesterol total, LDL, Apo B y Tg, una disminución de la masa grasa corporal, del índice de masa corporal, una mayor sensibilidad a la insulina, un descenso de la presión sanguínea y un aumento del contenido óseo mineral. Todos estos efectos van a favorecer significativamente desde la infancia, la menor incidencia y severidad de la arteriopatía coronaria, hipertensión, obesidad, diabetes y osteoporosis. Pero además la actividad física tiene importantes beneficios sobre la conducta y las actitudes prosociales. La promoción del ejercicio se convierte en otra prioridad preventiva pediátrica (24).

Existe una clara relación entre los patrones dietéticos y la presión sanguínea. Clásicamente se ha relacionado el aumento del consumo de sal con la mayor prevalencia de hipertensión en poblaciones, un caso claro es el altísimo consumo de ésta en algunas áreas del Japón con elevada prevalencia de hipertensión. El hecho real es que en la sociedad occidental se

consumen de 2-4 veces más sodio del recomendado, y que cada vez un porcentaje mayor es aportado por los alimentos procesados industrialmente. La ingesta de sal, especialmente en los individuos sal-sensibles, tiene un efecto acumulativo niño versus adulto. Así mismo, hay clara evidencia ya desde la lactancia, de que una reducción de la ingesta de sodio se acompaña de un descenso de los niveles de presión sanguínea, fundamentalmente sistólica. También se conoce desde hace tiempo que el consumo elevado de grasa saturada tiene relación con niveles más elevados de presión sanguínea. Pero ha sido más recientemente cuando se ha demostrado la importancia de un aporte adecuado de potasio, calcio, magnesio y zinc para una mejor regulación de la presión sanguínea. Bajos aportes de potasio y de calcio juegan un papel importante en la génesis de presión sanguínea elevada. Más aún, estos bajos aportes favorecen el efecto negativo del sodio. The Dietary Approaches To Stop Hypertension (DASH), un estudio multicéntrico sobre los efectos de la dieta en la presión sanguínea ha demostrado muy recientemente que una dieta rica en frutas, vegetales y en leche y derivados lácteos bajos en grasa reduce significativamente la tensión sistólica y en menor grado la diastólica, tanto en hipertensos como en normotensos, y el descenso de la presión sanguínea es de la misma magnitud que el de la monoterapia antihipertensiva en pacientes de hipertensión media. Un reciente metaanálisis de ensayos clínicos demuestra que el aporte oral suplementario de potasio reduce significativamente la presión sistólica y diastólica. También se ha puesto en evidencia el efecto beneficioso de los poliinsaturados, n-3, sobre los niveles de presión sanguínea. Por tanto, es función también prioritaria de los pediatras que los niños reciban una dieta lo más saludable posible, limitando el aporte de sodio y favoreciendo el consumo de cantidades adecuadas de calcio, potasio, magnesio y zinc. En este sentido es de gran trascendencia que esté bien identificado en el etiquetado de los productos manufacturados el contenido en ClNa (25).

La reducción del peso y del perfil lipídico aterogénico por medio de modificaciones del patrón dietético es probablemente la mejor estrategia poblacional para prevenir la hiperlipidemia, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. Una dieta saludable y una educación y consejo dietético adecuados desde la niñez deben mejorar permanentemente los hábitos y preferencias nutricionales. Un hecho de gran trascendencia es que durante el siglo XX en los países occidentales se ha pasado de una ingesta de grasa, que sólo representaba aproximadamente el 20% del total de la energía diaria, a la actual, de alrededor del 40%. El mayor consumo de alimentos de origen animal, de alimentos procesados, de fast-food y snacks, que ya representan el 20-30% del total de calorías diarias de los niños y, especialmente de los adolescentes, de alimentos ricos en ácidos trans y las propiedades organolépticas tan atractivas de las grasas están relacionadas con este fenómeno. Esta situación ha favorecido un perfil lipídico muy aterogénico en los niños y en los adultos occidentales. El consumo diario de varios snacks, además de las comidas principales, somete al organismo a un estado de casi permanente lipemia postprandial, lo que podría ser un importante factor en la aterosclerosis, ya sea a través de las propiedades aterogénicas de las lipoproteínas postprandiales ricas en triglicéridos o por la influencia en los cambios de composición de otras lipoproteínas implicadas en dicho proceso (26).

En consecuencia se convierte en una prioridad desde los primeros años de vida, reducir la ingesta de grasa total desde el actual 40% del valor calórico total de la dieta hasta un 30% y descender el porcentaje de grasa saturada a menos del 10%, no más del 10% como poliinsaturada y el resto como monoinsaturada, haciendo una restricción importante del aporte de ácidos trans. Existe importante documentación científica que demuestra que del 1º al 3er año de vida, una dieta baja en grasa (28-35%), grasa saturada y colesterol no tiene efectos adversos sobre la salud y el crecimiento y mejora el perfil lipídico. También en niños de 3 a 9 años se ha demostrado una importante reducción del colesterol total y del LDL-C después de hacer una sustitución isocalórica de leche entera por otra descremada enriquecida con ácido oleico (27, 28).

En algunos grupos existe la preocupación de que la dieta baja en grasa, además de descender los niveles de LDL-C, disminuye también los de HDL-C. Este descenso del HDL-C puede ser sólo un mecanismo fisiológico de adaptación a la menor necesidad de transporte de grasa desde los tejidos periféricos. Y además no tienen la misma significación de riesgo unos niveles bajos de HDL-C con una dieta baja en grasa, que con una dieta alta en grasa. Vegetarianos, miembros de órdenes religiosas, que tienen unas dietas muy estables, bajas en grasa, presentan niveles de HDL-C bajos y baja incidencia de enfermedad cardíaca coronaria. Por todo ello, creemos que para la situación actual de España con unos niveles séricos de colesterol total en niños de 175mg/dl y de LDL-C de 107mg/dl, el descenso del aporte de grasa en la dieta, aunque signifique una ligera disminución del HDL-C, no debe disminuir significativamente el efecto beneficioso del descenso también esperado del LDL-C.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of Hypertension in the US Adult Population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-13.

2. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing Prevalence of Overweight among US Adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 272: 205-11.
3. Tojo R, Leis R, Recarey D, Pavón P. Dietary Habits of Preschool and School-Aged Children: Health Risks and Strategies for Intervention. In *Feeding from Toddlers to Adolescence*. De. Angel Ballabriga. Nestlé Nutrition Workshop Series, Vol. 37. Nestec Ltd. Vevey/Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996; pp. 93-115.
4. Rössner S. Childhood Obesity and Adulthood Consequences. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1-5.
5. Howard BV, Davis MP, Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH. Plasma and Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride Concentrations in the Pima Indians: Distributions differing from those of Caucasians. *Circulation* 1983; 68: 714-24.
6. Freedman DS, Srinivasan SR, Valdez RA, Williamson DF, Berenson GS. Secular Increases in Relative Weight and Adiposity Among Children Over Two Decades: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1997; 99: 420-6.
7. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: Gluttony or Sloth?. *British Medical Journal* 1995; 311: 437-9.
8. Committee on Environmental Health. American Academy of Pediatrics. Environmental Tobacco Smoke: A Hazard to Children. *Pediatrics* 1997; 99: 639-42.
9. Bergström E, Hernell O, Persson LA. Cardiovascular Risk Indicators Cluster in Girls from Families of Low Socio-Economic Status. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1083-90.
10. Sayer AA, Cooper C, Barker DJP. Is Lifespan Determined in Utero?. *Arch Dis Child* 1997; 77: 162-4.
11. Barker DJP. *Mothers, Babies, and Disease in Later Life*. Ed. BMJ Publishing Group, London 1994.
12. Hulman S, Kushner H, Katz S, Falkner B. Can Cardiovascular Risk Be Predicted by Newborn, Childhood, and Adolescent Body Size? An Examination of Longitudinal Data in Urban African Americans. *J Pediatr* 1998; 132: 90-7.
13. Mitchell BD, Dyke B. Use of Genetic Epidemiological Methods to Study Complex Genetic Diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1997; 7: 467-79.
14. Bao W, Srinivasan SR, Valdez R, Greenlund KJ, Wattigney WA, Berenson GS. Longitudinal Changes in Cardiovascular Risk from Childhood to Young Adulthood in Offspring of Parents With Coronary Artery Disease. The Bogalusa Heart Study. *JAMA* 1997; 278: 1749-54.
15. Muhonen LE, Burns TL, Nelson RP, Lauer RM. Coronary Risk Factors in Adolescents Related to Their Knowledge of Familial Coronary Heart Disease and Hypercholesterolemia: The Muscatine Study. *Pediatrics* 1994; 93: 444-51.
16. Burke GL, Savage PJ, Sprafka JM, Selby JV, Jacobs DR, Perkins LL, Roseman JM, Hughes GH, Fabsitz RR. *Circulation* 1991; 84: 1176-87.
17. Tojo R, Leis R, Queiro T, Pavón P. Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. Interrelationship Between Family History, Living Habits and Lipid Profile. In *Infant Nutrition in Special Situations*. Ghraf R, Aggett P, Lifshitz C, Walker-Smith J, Morán J. Eds. Ergon S.A.. Madrid 1995; pp. 41-57.
18. Lapinleimu H, Viikari J, Niinikoski H, Tuominen J, Rönnemaa T, Välimäki I, Marniemi J, Jokinen E, Ehnholm C, Simell O. Impact of Gender, Apolipoprotein E Phenotypes, and Diet on Serum Lipids and Lipoproteins in Infancy. *J Pediatr* 1997; 131: 825-32.
19. Dietz WH. Is Reduced Metabolic Rate Associated With Obesity?. *J Pediatr* 1996; 129: 621-3.
20. Raitakari OT, Porkka KVK, Viikari JSA, Rönnemaa T, Akerblom HK. Clustering of Risk Factors for Coronary Heart Disease in Children and Adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatr* 1994; 83: 935-40.
21. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279: 119-24.
22. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson JAE, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A Prospective Study of Passive Smoking and Coronary Heart Disease. *Circulation* 1997; 95: 2374-9.

18. Lapinleimu H, Viikari J, Niinikoski H, Tuominen J, Rönnemaa T, Välimäki I, Marniemi J, Jokinen E, Ehnholm C, Simell O. Impact of Gender, Apolipoprotein E Phenotypes, and Diet on Serum Lipids and Lipoproteins in Infancy. *J Pediatr* 1997; 131: 825-32.
19. Dietz WH. Is Reduced Metabolic Rate Associated With Obesity?. *J Pediatr* 1996; 129: 621-3.
20. Raitakari OT, Porkka KVK, Viikari JSA, Rönnemaa T, Akerblom HK. Clustering of Risk Factors for Coronary Heart Disease in Children and Adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatr* 1994; 83: 935-40.
21. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279: 119-24.
22. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson JAE, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A Prospective Study of Passive Smoking and Coronary Heart Disease. *Circulation* 1997; 95: 2374-9.
23. Paasilta M, Kervinen K, Rantala AO, Savolainen MJ, Lilja M, Reunanen Am Kesäniemi A. Social Alcohol Consumption and Low Lp(a) Lipoprotein Concentrations in Middle Aged Finnish Men: Population Based Study. *BMJ* 1998; 316: 594-5.
24. Craig SB, Bandini LG, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Dietz WH. The Impact of Physical Activity on Lipids, Lipoproteins, and Blood Pressure in Preadolescent Girls. *Pediatrics* 1996; 98: 389-95.
25. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
26. Sethi SK. Postprandial Lipaemia, Atherogenic Lipoproteins and Coronary Artery Disease. *Clin Biochem Revs* 1997; 18: 22-9.
27. Niinikoski H, Viikari J, Rönnemaa T, Lapinleimu H, Jokinen E, Salo P et al. Prospective Randomized Trial of Low-Saturated-Fat, Low-Cholesterol Diet during the First 3 Years of Life. The Strip Baby Project. *Circulation* 1996; 94: 1386-93.
28. Estévez-González MD, Saavedro-Santana P, Betancor-León P. Reduction of Serum Cholesterol and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in a Juvenile Population after Isocaloric Substitution of Whole Milk with a Milk Preparation (Skimmed Milk Enriched with Oleic Acid). *J Pediatr* 1998; 132: 85-9.

Tabla I. Agregación Familiar de los Niveles Séricos del Perfil Lipídico. El Estudio Galinut Residuos ajustados de Habermann.

	CT		LDL		HDL	
	A	B	A	B	A	B
Madre/hijos	4.4***	2.5*	4.6***	4.7***	3.8***	4.3***
Padres/hijos	3.1**	3.3***	3.2**	4.3***	3.4***	NS
Madre/hijo	4.4***	NS	3.4***	3.2**	2.4*	3.7***
Padre/hijos	3.2**	3.7***	2.4*	2.6**	2.7**	NS
Madre/hija	NS	NS	3.1**	3.4***	2.8**	2.4*
Padre/hija	2.1*	NS	NS	2.5*	NS	2.8**
Padre/hijo	2*	3.1**	NS	NS	2.2*	NS

A: CT padres <200, hijos <170; LDL padres <130, hijos <110; HDL padres e hijos >60 mg/dl
 B: CT padres <240, hijos <200; LDL padres <160, hijos <130; HDL padres e hijos >35mg/dl

Tabla II. Agregación Familiar de los parámetros de Tensión Arterial en p 90 y p 10. El Estudio Galinut
Residuos ajustados de Habermann.

	T SISTÓLICA	T DIASTÓLICA
Madre/hijos	4.1***	3.9***
Madre/hija	3.6***	4.8***
Madre/hijo	3**	3.4***
Padre/hijos	2.9**	4.2***
Padre/hijo	2.6**	2.3*
Padre/hija	NS	35***

Tabla III. Peso e IMC de los padres en función del peso e IMC de sus hijos. El Estudio Galinut

	HIJOS					
	PESO			IMC		
	<p25	>p75	p	<p25	>75	p
Padre (x)	74.6	77.9	0.01	28.5	29.9	0.01
Madre (x)	65.7	72.1	0.01	27.4	29.9	0.01

Tabla IV. Correlaciones entre la Ingesta de Macronutrientes de Niños y Adolescentes de Galicia y el Perfil Lipídico, el Peso y la Presión Sanguínea. El Estudio Galinut

	CT	LDL	HDL	Tg	Peso	TAS	TAD
	Significación en las diferencias						
Energía				0.01	0.00	0.02	
HdC			0.03	0.01	0.01		
Grasa			0.02	0.02			
Gr. Monoins.	0.04	0.01			0.01		
Gr. Saturada					0.00	0.001	0.03
Gr. Poliins.					0.00	0.001	0.02
Colesterol		0.04			0.00	0.001	

NUTRICIÓN AÑO 2.000

Importancia cuantitativa y cualitativa del aporte de grasas en el primer año

M. Moya, E. Cortés y F. Carratalá. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández, Alicante.

IMPORTANCIA CUANTITATIVA Y CUALITATIVA DEL APORTE DE GRASAS EN EL PRIMER AÑO

La importancia cuantitativa del aporte nutricional de grasas radica en su alto contenido energético, la leche de madre madura aporta bajo la forma de grasas entre el 50-60% de toda la energía. Este modelo ideal de nutrición en etapas iniciales permite aportar en poco volumen un gran contenido energético, necesario para las importantes tasas de crecimiento que tienen lugar en el primer año de vida con velocidades netamente superiores a las del tirón puberal. Durante el primer año de vida e incluso en el pretérmino y a diferencia de las tradicionales ideas hoy conocemos como está garantizada la absorción de grasas (1).

La importancia cualitativa de las grasas está sujeta a un mayor grado de controversia. A determinados ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados (LCPUFA) especialmente el araquidónico (AA, C20:4n-6) y el docosahexaenoico (DHA, C22:6n-3) se les ha considerado esenciales porque el organismo humano no sería capaz de sintetizar sus precursores, el ácido linoléico (LA C18:2n-6) y el α -linolénico (α -LNA, C18:3n-3) y por lo tanto deben ser aportados por la dieta.

Si a esta premisa se añade el hecho de su presencia en la leche de madre, la atribuida inmadurez metabólica del niño pretérmino y su presencia especialmente importante en las membranas del cerebro y de la retina, no tiene nada de extraño que haya cundido una grave preocupación acerca de los retrasos que puedan derivarse de déficits en las funciones cognitivas o retinales, cuando se produce su carencia. Además el Prof. A. Lucas ha introducido el concepto de periodo vulnerable y «programación», que viene a decir que cuando una carencia o una agresión se produce en ese momento del desarrollo puede tener una consecuencia duradera que afecta a la estructura o función en este caso del cerebro y retina (2).

En este sentido y con un criterio práctico planteamos si la presencia de LCPUFAs en la dieta tiene una repercusión en el contenido cerebral de AA y DHA y si este contenido afecta o mejora la función cognitiva.

Bien es verdad que se conoce la biodisponibilidad y la absorción de diferentes ácidos grasos en recién nacidos, en el pretérmino y en el lactante, lo que no se conoce es la variación de la composición de las membranas neuronales del sistema nervioso central y si se produce esta variación que repercusión tiene en la esfera cognitiva.

La experimentación animal con ratas a término y estudiadas al final de su lactancia ha permitido dar algunas respuestas que pasan a ser analizadas. En un grupo de ratas las madres han tenido una alimentación normal durante toda la lactancia (Rat & Mouse Standard diet) que contiene 34.3% wt/wt de LA, mientras que el otro grupo fue alimentado con la misma dieta pero enriquecida con aceite de girasol (LA 58% wt/wt). Ello ha supuesto un incremento en la proporción de LA de la dieta hasta el 41% de todos los ácidos grasos, sin variar cantidad de α -LNA que se sitúa en torno al 2% wt/wt (Fig. 1). Las ratas fueron sacrificadas en el 21 día de vida, periodo en el que empieza el destete, habiendo ingerido la leche de su madre con diversos niveles de enriquecimiento en LA. El cerebro fue extraído y congelado a -70°C hasta su procesado, que fundamentalmente supuso el análisis del patrón de ácidos grasos en fosfolípidos de membrana mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas. Los resultados obtenidos (Fig. 2) muestran como el contenido de LA apenas se ha modificado y existe una elevación de AA discreta, y también y en el mismo intervalo se aprecia una elevación de DHA y de toda la serie n-3 que no resulta fácil de explicar.

El siguiente escalón es el de valorar las repercusiones que ésto haya podido tener en la función cognitiva de estos animales. Otros dos grupos fueron tratados en idénticas condiciones a las descritas y fueron sometidos a la resolución de un laberinto en unas condiciones bien estandarizadas en nuestro departamento experimental. Dichas pruebas tienen lugar para todos los animales en los días postnatales 25, 26 y 30, y en ellos se evidencia una mejoría progresiva de acuerdo con el aprendizaje en los parámetros de alcance del alimento y en la resolución del problema. No existieron diferencias significativas ($p=1$; $p=0.8$; $p=0.4$) entre los animales con suplemento materno y los que no lo tuvieron.

Se podría concluir que dichos suplementos, aún modificando el contenido cerebral de AA y DHA no han mejorado la capacidad de aprendizaje a la edad de un mes, a diferencia de lo que ocurre en la especie humana con el niño alimentado con leche de madre. En materia de suplementos nutricionales de LCPUFAs quedan todavía por resolver, antes de generalizar su recomendación, los siguientes problemas:

niño alimentado con leche de madre. En materia de suplementos nutricionales de LCPUFAs quedan todavía por resolver, antes de generalizar su recomendación, los siguientes problemas:

- i) Averiguar la proporción ideal de los mismos en el SNC así como del ratio n6/n3.
- ii) Averiguar la representatividad real de los valores en las membranas de eritrocitos,
- iii) Al no existir un patrón óptimo de neurodesarrollo en el niño, es difícil conocer las ventajas en su administración.

Referencias

1. Moya, M.; Juste, M.; Cortés, E.; De Dios J. Intestinal absorption of LCPUFAs and plasma pattern in the preterm infant.

Pediatric Research 1997; 42: 409.

2. Dobbing, J. Developing Brain and Behaviour: the rate of lipids in Infant Formula.

Academic Press, San Diego 1997.

Fig. 1. % Ácidos grasos (>1%) en las grasas de la dieta estándar para ratas, y la suplementada (10%) con aceite de maíz.

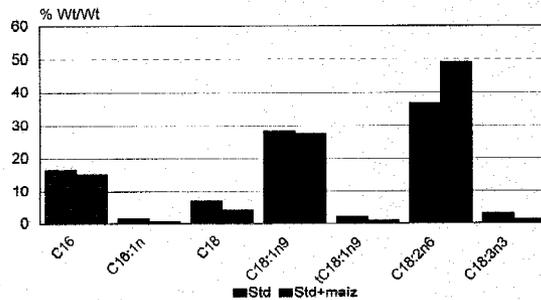
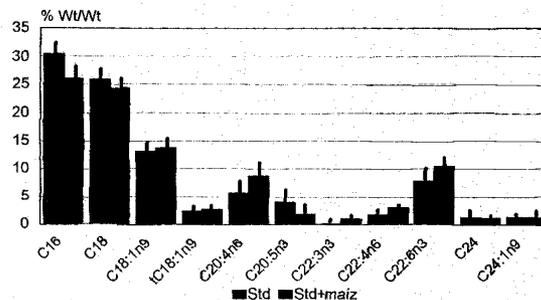


Fig. 2. % Ácidos grasos (>1%) en los fosfolípidos de cerebros de ratas con dieta estándar (n=10) y suplementada con aceite de maíz (n=8)..



SESIÓN PREFERENTE AVANCES EN TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Avances en el diagnóstico por Ultrasonidos

Dra. Goya Enríquez, Servicio de radiología infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO POR ULTRASONIDOS

Uno de los avances más importantes en el diagnóstico por ultrasonidos durante los últimos 10 años lo constituye la utilización de la tecnología Doppler (1,2). Aunque los principios básicos del mismo ya son conocidos desde hace mucho tiempo, ha sido en los últimos años cuando se han producido importantes mejoras técnicas en dicha tecnología posibilitando su utilización en nuevas indicaciones clínicas. La aplicación clínica más simple y de más valor es la detección de flujo lo que permitirá determinar si una estructura visualizada en ecografía convencional es vascular, o no, y si corresponde a un vaso arterial o venoso. Las indicaciones de estudio o de utilización del Doppler en pediatría son múltiples, algunas de las más importantes son resumidas en la tabla adjunta. Se presentan diversos pacientes con distintas patologías que demuestran claramente la utilidad de dicha técnica, no solo para establecer el diagnóstico si no también para guiar la terapéutica.

En los últimos dos años, se ha incorporado a las máquinas de última generación un nuevo sistema de Doppler color conocido como Power Doppler o Doppler Energy (3) que permite la visualización de vasos con muy bajo flujo. Esta nueva técnica permite por ejemplo a nivel renal visualizar los vasos más periféricos y se está utilizando en el estudio de procesos inflamatorios tales como la pielonefritis aguda. En el riñón afecto visualizaremos zonas desprovistas de vascularización, afectando generalmente a los polos renales, que son superponibles a los defectos de captación del trazador vistos en los estudios de Medicina Nuclear con DMSA que se practican rutinariamente a estos pacientes.

Aunque el estudio de algunas patologías requiere disponer de máquinas de alta resolución, algunos estudios pueden practicarse con máquinas más sencillas y en la práctica pueden resultar de gran utilidad. Tal es el caso del estudio del flujo en la arteria pericallosa, que nosotros practicamos en todos los estudios cerebrales rutinarios con una máquina sencilla con Doppler en blanco y negro. En nuestra experiencia, este estudio aporta importante información y en algunos pacientes nos va a permitir sugerir la existencia de un Ductus Arteriosus shuntando de izquierda a derecha, que muchas veces pasa clínicamente desapercibido o su sintomatología queda enmascarada por la de la propia enfermedad de base.

En la segunda parte de esta charla quería hablar de un nuevo avance tecnológico como es la utilización de contrastes en ecografía (4). Aunque dichos contrastes se han utilizado en experimentación animal desde hace años, es ahora cuando se empiezan a utilizar en nuestro país con fines diagnósticos en humanos. Los contrastes son líquidos elaborados con galactosa que introducidos por vía endovenosa incrementan la señal de Doppler, lo que mejora el estudio de la vascularización de las masas y la identificación de vasos de muy pequeño calibre y bajo flujo. Existe una indicación que es exclusiva en pediatría que es su uso en la práctica de las cistografías miccionales permitiendo la visualización del reflujo vésicoureteral sin utilizar radiación ionizante. En estos casos el contraste se introduce en la vejiga a través de una sonda llenándose aquella con material ecogénico, en parte debido a la presencia de microburbujas, que en caso de existir reflujo vesicoureteral son fácilmente detectado en el uréter o en el sistema colector superior. Con dicha técnica no puede estudiarse la uretra, ni catalogar el grado de reflujo encontrado, por lo que sería más recomendable para la práctica de controles evitando así la irradiación. Según los estudios comparativos efectuados por el grupo de K Darge en Heidelberg entre la cistografía con contraste ecográfico y la cistografía convencional, la cistografía con contraste tiene mayor sensibilidad que la cistografía convencional siendo la sensibilidad del 100 % en aquella.

Resumiendo, la utilización del Doppler y de los contrastes en pediatría constituyen los temas principales que se trataran como principales avances en el diagnóstico por ultrasonidos.

Tabla. Indicaciones del estudio con Doppler en pediatría

Estudio de masas tanto superficiales como intraabdominales
Estudio del escroto agudo

Estudio de la hipertensión portal
Estenosis arteriales-estenosis de arteria renal
Estudios de transplantes renal y hepático
Malformaciones vasculares cerebrales
Estudio rutinario de flujo en arteria pericallosa

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Merritt CRB. Doppler color flow imaging. J Clin Ultrasound 1987,15:591-597
- 2.- Merritt CRB, Hykes DL, Hedrick WR et al.. Medical diagnostic ultrasound instrumentation and clinical interpretation. JAMA 1991,265:1155-1159
- 3.- Rubin JM, Bude RO, Carson PL et al.. Power Doppler US: A potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. Radiology 1994,190:853-856
- 4.- Unger EC. Drug delivery applications of ultrasound contrast agents. Second European Symposium on ultrasound contrast imaging. Book of abstracts. 1977.

AVANCES EN TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Avances diagnósticos en biología molecular

Dra. Fca. Ballesta y Dra. Rosa Queralt. Servicio de Genética. IDIBAPS. Hospital Clínic.Barcelona.

RESUMEN

Los continuos avances técnicos en biología molecular y su aplicación en Medicina a través de la citogenética y genética molecular, están permitiendo un mejor conocimiento de las enfermedades de causa genética no solo mendelianas sino cromosómicas. Concretamente la utilización de la técnica de PCR y de FISH en síndromes pediátricos con malformaciones y/o con retraso mental mediante estudios de ligamiento a secuencias de ADN polimórficas (microsatélites) o la identificación de material genético en la metafase, representan una importante ayuda no solo para confirmar o establecer diagnósticos sino para comprender el mecanismo patogénico de síndromes complejos y para establecer con eficacia un consejo genético. Ejemplos de su utilidad son el estudio de los síndromes por microdelección como el síndrome de Williams, los síndromes por expansión de tripletes como el FRAXA y FRAXE, la detección y localización exacta de las bandas cromosómicas implicadas en las deleciones y trisomias cromosómicas, permitiendo conocer el origen parental de la mutación.

Palabras clave: Microsatélites, FISH, PCR, X-frágil, Williams.

Uno de los avances diagnósticos en biología molecular es la aplicación con fines diagnósticos de la técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa). Desde su descubrimiento en 1985 (1), se han puesto a punto multitud de nuevas pruebas diagnósticas en Medicina. La técnica de PCR es un procedimiento *in vitro* de síntesis o amplificación del ADN. La síntesis enzimática de secuencias del ADN se realiza empleando dos oligonucleótidos sintéticos que hibridan con las cadenas complementarias del ADN y así delimitan la región de interés o diana del ADN. Una serie repetitiva de ciclos que incluyen desnaturalización de la doble cadena a sintetizar, reasociación de los oligonucleótidos sintéticos y extensión de los oligonucleótidos con la ADN polimerasa termoestable, producen una síntesis exponencial del fragmento diana delimitado por los extremos 5' de los oligonucleótidos. El producto sintetizado en el primer ciclo sirve de molde en el siguiente y el número de cadenas de ADN se dobla aproximadamente en cada ciclo. De este modo con 30 ciclos de PCR se sintetizan aproximadamente $\pm 2^{30}$ cadenas de ADN.

Aplicaciones diagnósticas

Una aplicación de la PCR es el análisis de polimorfismos del ADN mediante **microsatélites** utilizados en estudios de ligamiento siguiendo la cosegregación de los diferentes alelos y aplicable al diagnóstico genes responsables de una enfermedad. En la reacción de PCR se amplifica una región de ADN genómico que incluye en su interior una secuencia *core* repetitiva de dos, tres o cuatro nucleótidos. El número de repeticiones es variable entre individuos y por tanto el tamaño del fragmento amplificado producirá, por separación electroforética, un patrón de bandas alélico propio de cada individuo. Este método diagnóstico es muy empleado hoy en día para detectar deleciones del ADN como en el síndrome de Williams y otros síndromes por microdelección así como en las duplicaciones cromosómicas (trisomias). La gran ventaja de la técnica incluye la gran rapidez del resultado final ya que desde la obtención del ADN, la reacción de PCR dura aproximadamente unas dos horas, la separación electroforética tres o cuatro horas, es decir en un día es posible la obtención del resultado.

Interpretación

La posterior interpretación es también relativamente fácil. Con la reacción de PCR se produce la amplificación de dos alelos que pueden ser del mismo tamaño, en este caso se habla de un homocigoto para un locus, o bien, dos alelos de distinto tamaño, en este caso se habla de un heterocigoto para un determinado locus. Se amplifican dos alelos ya que un locus se encuentra doble por amplificarse dos cromosomas. Tanto en la delección como en la duplicación de un locus determinado, es necesario disponer del ADN del propósitus y de los padres. La reacción de PCR se hace por triplicado, con el ADN de los dos progenitores, padre y madre, y el ADN del hijo en tubos distintos. Con la posterior electroforesis de cada reacción de PCR se consigue la separación de los distintos alelos de cada individuo.

Una vez identificados los alelos de los progenitores se puede reconocer el alelo que cada progenitor ha pasado al hijo. En una situación normal un hijo hereda un alelo del padre y otro de la madre; en la figura 1 se muestra en esquema un ejemplo. El padre y la madre son heterocigotos, presentan dos alelos de distinto tamaño (1, 3) y (2, 4) respectivamente. El

hijo hereda dos alelos de distinto tamaño, uno paterno (3) y otro materno (2). En el caso de la delección de un locus, el hijo solamente hereda un alelo que puede ser materno o paterno, delección paterna o materna respectivamente (Fig. 2). En caso de trisomía parcial, total o microduplicación, el hijo hereda para un locus determinado tres alelos, dos de los cuales son de un mismo progenitor, del padre o de la madre.

Otra aplicación de la técnica de PCR es el **SSCP** (Single Strand Conformation Polymorphism) o **SSCA** (Single Strand Conformation Analysis). Esta técnica se basa en que en condiciones no desnaturizantes, el ADN de cadena sencilla adopta una conformación que depende de la secuencia. Las condiciones de electroforesis permiten discriminar entre dos moléculas que difieren en un solo nucleótido. Esta técnica se utiliza para detectar mutaciones del ADN. Posteriormente la confirmación de la mutación se realiza mediante la obtención de la secuencia por reacción de secuenciación. Este es un método rápido de screening de mutaciones (2). Este método ha sido empleado para el análisis de enfermedades genéticas que cursan con una sola mutación, como es el caso de la fenilcetonuria y la fibrosis quística.

Citogenética molecular (FISH)

La técnica de FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) es una técnica de hibridación del ADN en cromosomas metafásicos con una sonda fluorescente que se unirá a la cadena homóloga una vez tratada la preparación cromosómica. Mediante el examen posterior de la metafase con los filtros de fluorescencia del microscopio se puede identificar la sonda en un determinado cromosoma. Con ella se pueden diagnosticar delecciones (por visualizarse una sola señal fluorescente) y duplicaciones cromosómicas (por visualizarse tres señales fluorescentes).

Otra aplicación es localizar secuencias de ADN e incluso un gen cuyo locus se desconoce, en el cromosoma correspondiente, contribuyendo a la construcción de los mapas genéticos. Con el empleo de múltiples sondas marcadas con distintos fluoróforos es posible en una misma hibridación obtener información sobre la posición de múltiples loci (3).

Una variación de la técnica de FISH es la técnica de **PRINS** (Primed *in situ* Labelin Reaction) que consiste en la aplicación de la técnica de PCR sobre cromosomas metafásicos o sobre núcleos en interfase. La técnica PRINS consiste en desnaturizar la doble hélice de ADN de los cromosomas, hibridar los oligonucleótidos o fragmentos cortos de ADN y por medio de la Taq polimerasa, se van incorporando los nucleótidos trifosfato, uno de los cuales está marcado con digoxigenina (digoxigenina-11-dUTP). Con esta reacción se consigue una doble cadena de ADN marcada con digoxigenina. La obtención de la señal fluorescente se consigue con la incubación de un anticuerpo Fab anti-digoxigenina-fluoresceína (4 - 6).

Aplicaciones

Son múltiples; su aplicación al síndrome de Williams, al síndrome del X-frágil y a las recombinaciones cromosómicas son buenos ejemplos.

El síndrome de Williams esta causado por una delección intersticial del cromosoma 7q11.2 (7). La longitud de la delección se estima en 1.5-2.5 Mb (una Mb corresponde a un millón de pares de bases) y está calificado como un síndrome de genes contiguos, es decir que en la delección están implicados distintos genes de la zona pudiéndose determinar el origen parental de la delección. En este estudio se pueden utilizar la técnica FISH y la técnica de PCR analizando los polimorfismos mediante microsatélites. La región delecionada comprende el locus del gen de la elastina (ELN) y los genes RFC2 y LIMK1. Los distintos microsatélites utilizados son del centrómero al telómero: D7S672, D7S653, D7S2516, D7S489, D7S2476, ELN y D7S1870. La ventaja de la utilización de estos microsatélites es que con una misma prueba se puede determinar los loci delecionados y el origen parental de la delección: se comprueba la existencia de los alelos de los padres, si aparecen dos alelos no existe delección para un determinado locus, si aparece un solo alelo se comprueba si es de origen materno o paterno y se determina el origen parental de la delección.

Con la técnica de FISH, se utiliza la sonda (LSI PW/A (SNRP/CEP15 (D1%Z1)/PMI) que hibrida en la región crítica. La confirmación de la patología se realiza con la visualización de una sola señal fluorescente en un cromosoma 7 y la ausencia de señal fluorescente en el otro cromosoma 7. Esta técnica no da información sobre el origen parental de la delección.

El síndrome del X-frágil es la causa más común de retraso mental heredable, afectando a 1/1250 hombres y a 1/2000 mujeres. Está caracterizado por la presencia de una rotura en los brazos largos del cromosoma X, en Xq27.3, cuando el cultivo se realiza con un medio pobre en folatos o con FURD. El primer gen conocido, causante del síndrome, fue el gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation) (FRAXA) situado en Xq27.3. La fragilidad se debe a una expansión inestable del triplete CGG en el extremo 5' del gen FMR1. Los sujetos normales poseen de dos a cincuenta copias de la repetición del triplete CGG. En la premutación los hombres sanos transmisores y las mujeres portadoras poseen de 50 a 200 copias y en

los afectos, el número de repeticiones es de más de 200 copias. Cuando el número de repeticiones aumenta (se expande), entonces se produce el proceso de metilación en las islas CpG proximales al gen y esto provoca el fallo en la expresión del gen y la ausencia de la proteína FRM1P (8).

El segundo gen conocido responsable del síndrome es el gen FMR2 (FRAXE) localizado en Xq28, que dista del gen FMR1 unas 600 Kb. Al igual que el gen FMR1, el gen FMR2 posee en su extremo 5' una zona de repeticiones del triplete CGG. Los sujetos normales poseen de seis a veinticinco copias de la repetición del triplete CGG. Los afectos poseen más de 200 repeticiones del triplete.

El primer análisis del síndrome se realiza mediante la técnica de PCR con el empleo de oligonucleótidos específicos para la amplificación de la región rica en el triplete CGG. Con esta técnica, se realiza un screening para la presencia del alelo normal. En la electroforesis posterior, la presencia de un solo alelo en hombres (portadores de un solo cromosoma X) y la presencia de dos alelos de un solo tamaño (homocigosis) o bien dos alelos de distinto tamaño (heterocigosis) en las mujeres, y todos ellos de tamaño normal, excluye la presencia de la expansión del triplete y por tanto se descarta el FRAXA o FRAXE.

En caso de gran expansión del triplete, la amplificación por PCR resulta negativa y por tanto se debe de realizar otra técnica para la detección del número de repeticiones, el «Southern Blotting». Para ello el ADN genómico se digiere con enzimas de restricción apropiados, *EcoRI* y *EagI* para el análisis del FRAXA y *HindIII* y *NotI* para el FRAXE. El ADN cortado se separa en un gel de agarosa, se transfiere a una membrana de nylon y finalmente se hibrida con la sonda marcada StB12.3 para el FRAXA o con la sonda OXE2.0 para el FRAXE (9).

Otra aplicación de interés del estudio molecular, en el estudio de **deleciones cromosómicas** resultado de alteraciones estructurales (translocaciones, duplicaciones, deleciones, etc).

Una vez aplicada la citogenética molecular (FISH) en ocasiones es difícil diferenciar con exactitud los puntos de rotura y las posibles deleciones o duplicaciones. Con el estudio de los microsatélites se obtiene información microscópica de las bandas cromosómicas involucradas en la reorganización. Para la interpretación de los resultados, primero se deben identificar los alelos de los progenitores y a continuación, reconocer en el hijo los alelos que ha heredado de cada progenitor. En una situación normal un hijo hereda un alelo de cada progenitor, padre y madre como se ha comentado anteriormente.(Fig. 1).

En la deleción de un cromosoma podemos conocer cuales son los loci delecionados y el origen parental de la deleción. En la deleción de un trozo de cromosoma, el hijo solamente hereda un alelo que puede ser materno o paterno (deleción paterna o materna respectivamente).

En la figura 2 se representa el patrón alélico de bandas de una deleción materna. El padre es homocigoto para los microsatélites estudiados y presenta dos alelos de igual tamaño (2,2); se ve una sola banda pero de mayor intensidad. La madre es heterocigota, presenta dos alelos de distinto tamaño (1, 3). El hijo solo tiene el alelo paterno y ha perdido el de origen materno. Este método se puede utilizar en todos los casos producto de translocaciones no equilibradas.

En el caso de trisomía parcial o total de un cromosoma, el hijo hereda para un locus determinado tres alelos, dos de los cuales son de un mismo progenitor, del padre o de la madre.

En la figura 3 se representa el patrón alélico de bandas de un caso de síndrome de Down por trisomía regular. En el análisis del primer microsatélite estudiado correspondiente a la figura 3A, el padre es homocigoto para el locus D21S16 (1, 1), la madre es heterocigota (1, 2) y en el hijo aparecen tres alelos (1, 1, 2) pero no es posible determinar el origen parental de la duplicación ya que el alelo 1 es compartido por la madre y el padre. En este caso se habla de un microsatélite no informativo para este locus. En el análisis del segundo microsatélite de la figura 3B, en el locus D21S258 se observa que el padre es homocigoto (2, 2), la madre es heterocigota (1, 3) y el hijo es portador de tres alelos, dos de origen materno (1, 3) y uno de origen paterno (2). En este caso el origen parental de la trisomía del cromosoma 21 es materna.

En conjunto es evidente que los avances técnicos están permitiendo aclarar la etiopatogénia de síndromes que previamente consideramos de mecanismo ambiental, esporádicos o consecuencia de heterogeneidad genética. Es posible confirmar o excluir diagnósticos, conocer el origen de una reorganización cromosómica, identificar los loci involucrados y en definitiva, poder emitir con mayor exactitud y eficacia el consejo genético.

BIBLIOGRAFÍA

1- Mullis K.B. and Faloona F. (1987) Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Meth Enzymol*, 155:335-350.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Mullis K.B. and Faloona F. (1987) Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Meth Enzymol*, 155:335-350.
- 2- Orita M., Suzuki Y., Sekiya T. and Hayashi K. (1989) Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. *Genomics*, 5:874-879.
- 3- Pinkel D., Landegent J., Collins C., Fuscoe J., Segraves R., Lucas J. and Gray J. (1988) Fluorescence in situ hybridization with human chromosome-specific libraries: Detection of trisomy 21 and translocation in chromosome 4. *Proc Natl Acad USA*, 85:9138-9142.
- 4- Koch J., Kolvraa S., Petersen K.B., Gregersen N. and Bolund L. Oligonucleotide-priming methods for the chromosome-specific labelling of alpha satellite DNA In situ. *Chromosoma* 1989;98:259-265.
- 5- Koch J., Hindkjaer J., Mogensen J., Kolvraa S. and Bolund L. An improved method for chromosome specific labelling of a alpha satellite DNA in situ. *GATA* 1991; 8:171-178.
- 6- Koch J., Hindkjaer J., Kolvraa S. and Bolund L. Construction of a panel of chromosome specific oligonucleotide probes (PRINS-primers) useful for the identification of individual human chromosomes in situ. *Cytogenet Cell Genet*, 1995;71:142-147.
- 7- Pérez-Jurado L.A., Peoples R., Kaplan P., Hamel B.C.J. and Francke U. (1996) Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of origin effects on growth. *Am J Hum Genet*, 59:781-792.
- 8- Milá M, Sanchez A, Glover G, Castellvi S, Carbonell P, Kruyer H, Ballesta F, Estivill X. Estudio genético y molecular de 85 familias afectas del síndrome del X frágil. *Ann Esp Pediatr* 1996;44:250-256.
- 9- Wang Q, Green E, Bobrow M, Mathew CG. A rapid non-radioactive screening test for fragile X mutations at the FRAXA and FRAXE loci. *J Med genet* 1995; 32:170-173.

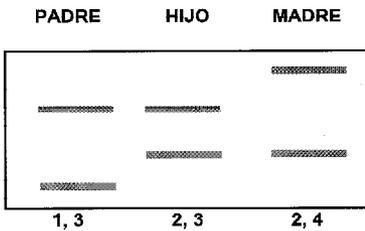


Figura 1

Figura 1: Ejemplo de un patrón de bandas alélicas de una familia. Los alelos se hallan numerados del más pequeño al más grande.

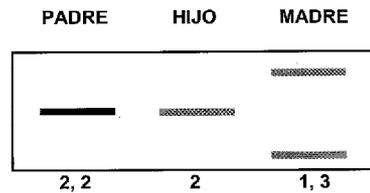


Figura 2

Figura 2: Esquema de una deleción de origen materno.

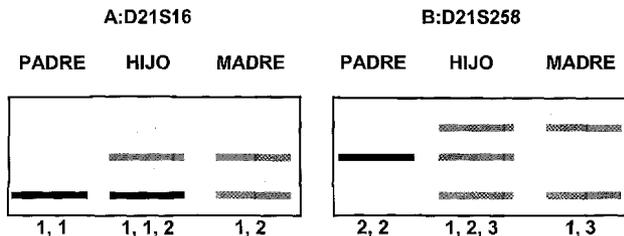


Figura 3: Patrón alélico de dos locus (A: D21S16 y B: D21S258) de un caso de síndrome de Down. Duplicación de origen materno.

AVANCES EN TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Aplicaciones del análisis cronobiológico en patología pediátrica

Julio Arduro Fernández, Jesús Andrés de Llano, Javier Aldana Gómez, Miguel A Revilla Ramos (), María P Aragón García. Departamento de Pediatría y de Matemática Aplicada y Computación (*). Universidad de Valladolid.*

RESUMEN

Los autores aportan su experiencia en trabajos relacionados con la Cronobiología en Pediatría. Comentan el significado conceptual de los ritmos biológicos, sus tipos y parámetros de valoración y análisis. Revisan los medios y pautas metodológicas para el estudio de los ritmos biológicos; así como el análisis ritmométrico. Finalmente, aportan los resultados de investigación cronobiológica en algunos procesos patológicos pediátricos. Estudio actimétrico del sueño en el cólico infantil. Resultados sobre la ausencia de ritmo circadiano de frecuencia cardiaca en el Síndrome de West. y comunican datos sobre los ritmos circadianos de melatonina salivar y sus variaciones en la enuresis y en las crisis febriles. Palabras clave: Cronobiología; ritmos biológicos; biorritmos; circadiano; niños; melatonina; actimetría; sueño.

ABSTRACT: USEFULNESS OF CHRONOBIOLOGICAL ANALYSIS IN PEDIATRIC DISEASES

The authors report their experience in works related to pediatric chronobiology. They establish the concepts and meaning of the biological rhythms parameters, their concepts, meaning and evaluation. The methodological techniques for the study of rhythms as well as the rhythmometric analysis are reviewed. Finally, they provide the results from chronobiological research in some pediatric illness. They report data about: actimetric study on infantile colic, heart rate rhythms in West Syndrome and salivary Melatonin variability in enuretic children and in febrile seizure patients.

Key words: Biological rhythms; Chronobiology; Circadian; Melatonin; Actimetry; Children

INTRODUCCION.

Es muy común en la práctica clínica, oír la expresión «compruebe y anote las constantes vitales de este paciente cada 3 horas». Cuando medimos una «variable», tal que la temperatura corporal, en 6 ocasiones a lo largo del día, en niños a edades de 1 día, 1 mes, 6 meses, 2 años y 5 años, observaremos dos cosas. En primer lugar, la distribución de las mediciones a lo largo de 24 horas no es constante, sino variable, con subidas y bajadas. En segundo lugar, esos cambios o variabilidad, se van haciendo mas pronunciados a medida que aumenta la edad; llegando un momento en que oscilan a lo largo del día con franca variabilidad entre el día y la noche.

Ese cambio a lo largo del tiempo, o variabilidad se repite cada 24 horas de una forma «rítmica», con ritmo. Y además, se establece en una edad determinada, una vez que el control de esa función ha adquirido la maduración correspondiente.

Si tomamos otra variable, como frecuencia respiratoria, o cardiaca o presión sistólica, etc; comprobaremos un efecto similar. La variabilidad y no la constancia de los parámetros que reflejan las funciones biológicas.

Esos cambios alcanzan desde la función de una enzima que cataliza una reacción, que tiene un máximo y un mínimo de actividad a lo largo de un período de tiempo (actividad/dimensión tiempo), hasta la actividad de una población, que duerme y trabaja con un período característico que tiene una duración aproximada de 24 horas. En el medio incluiríamos los cambios en la función de células, órganos, organismos completos (cuerpo humano), núcleo familiar. La vida se caracteriza por el cambio alternante de actividad-reposo, configurando un ritmo. Ahora resulta mas fácil comprender las definiciones conceptuales (1).

El término cronobiología contiene las etimologías de su definición (1): CRONO-BIO-LOGIA, que se traducen como sigue: a) Ciencia (LOGIA) que considera la estructura temporal (CRONO) de la vida (BIO); es decir, la estructura del TIEMPO VITAL.

Si RITMO es un hecho repetido en un período de tiempo, (BR) es un cambio funcional que se repite o ocurre con un período de tiempo. La expresión fisiológica de la vida, se basa en la sucesión alternante de actividad/reposo conformando un ciclo. La repetición de tal ciclo, constituye un biorritmo (1,2).

La Cronobiología aparece como cuerpo de doctrina sólida con LAYCOCK y SMITH entre 1812 y 1874; pero no pudo desarrollarse por falta de tecnología. En los últimos 40 años, ha crecido de forma paralela a la electrónica y la informática(1-5).

Actualmente, seguimos tomando las estructuras conceptuales del pensamiento anatomoclínico, fisiopatológico y etiopatogénico, como referencia diaria en nuestro bagaje y actuación. La base conceptual y operativa de la Cronobiología, se puede estructurar sobre el concepto de la función en el tiempo. La cronobiología, incorpora el concepto de dos dimensiones. Una es la de la escala de medición de la variable correspondiente (mg, ml, mmHg, latidos, etc), la otra es el tiempo. Es decir, la referencia de un valor según su escala y además referido a la escala temporal.

El análisis de una serie de datos en el tiempo, bajo el concepto de señal o serie temporal, no concluye con el hecho de señalar la existencia o no de variabilidad. Sino que implica su interpretación y la valoración de sus características (6,7). Los parámetros que caracterizan un ritmo se concretan en: 1)Periodo, tiempo requerido para que una oscilación describa un ciclo completo. 2)Frecuencia, es inverso del período. Expresa el número de ciclos o períodos en la unidad de tiempo. 3)Acrofase, tiempo en que se observa el valor máximo de una variable. 4)Amplitud, mitad de la altura que separa un valor máximo del mínimo a lo largo de todo un ciclo. 5)MESOR (Midline Estimating Statistic Of Rhythm), valor promedio en torno al cual oscilan todos los valores medidos (Figura 1). 6)Fase, punto del ciclo al que corresponde un valor observado. 7)Ritmo de curso libre, expresa el ritmo endógeno, cuando se ha suprimido toda influencia ambiental.

En función del periodo se conocen ritmos: Ultradianos, Circadianos (RC) e Infradianos. En función de los factores determinantes: Endógenos y exógenos. Ritmos ultradianos son los que tienen ciclos con periodo inferior a 20 horas (latido cardíaco). Circadianos, cuando tiene una duración entre 20 y 28 horas, es decir, alrededor del día (circa=alrededor; diem=día), como el sueño/vigilia. Infradianos cuando el periodo es superior a 28 horas. Estos a su vez pueden ser: semanales o circaseptanos (rechazo de órganos); mensuales o circatrigintanos (menstruación); estacionales (ulcus duodenal) o anuales (prevalencia de suicidios) (7).

Ritmos endógenos cuando están originados por una oscilación autoexcitable de centros propios del individuo o marcapasos temporales. Exógenos cuando son determinados por fenómenos externos, como la alternancia de luz con la variación día-noche (2,5).

Algunas de las aplicaciones han sido referidas en el apartado de interés de esta exposición. El ámbito pediátrico ofrece una gran cantidad de incógnitas al respecto. En los últimos 6 años, nuestro grupo en Valladolid, ha hecho estudios al respecto, que serán motivo de exposición a continuación.

METODOLOGIA

Hoy día esta a nuestro alcance la posibilidad de medir la existencia de ritmo en las variables que manejamos habitualmente en la práctica clínica. La secuencia de hechos que llevan a la determinación de un RB es la siguiente:

1). Debemos obtener mediciones de una función o parámetro a lo largo de un período de tiempo, para obtener una serie de observaciones que constituyen una SERIE TEMPORAL; por ejemplo, 50 mediciones de frecuencia cardiaca distribuidas en 24 horas (Figura 3). La forma mas común, sería a través de una monitorización continua, con registro en papel o en una base de datos de un ordenador, mediante la programación oportuna. El ideal es el sistema que propicia la disponibilidad directa de los datos en un soporte informático, para proceder al análisis con el menor error y esfuerzo, como es el desarrollo que nuestro grupo ha conseguido sobre un monitor comercial, lo que nos permite obtener de cada variable una observación por minuto, es decir, hasta 1440 datos por variable y día. En otro caso deberán ser dispuestos en ficheros de datos con estructura adaptada, para su manejo y análisis por medio de ordenadores.

2). Para valorar la variabilidad, debemos representar gráficamente la distribución de los valores medidos en una gráfica con dos ejes o escalas; la escala de valor del parámetro observado y la escala tiempo. Resultará una quebrada mas o menos acentuada (Figura 2), que Halberg (1,4,9) denominó análisis macroscópico, en similitud a la observación de un órgano en anatomía patológica. La información que produce puede ser demostrativa de variabilidad rítmica o no. Por otra parte, no permite decidir sobre si tal variabilidad es suficientemente marcada como para decidir que tiene ritmo y la cuantía estadística del mismo.

3). Para resolver tal cuestión, se requiere un análisis matemático de la distribución en el tiempo de la serie temporal observada. Para ello, podemos tratar de ver el ajuste de la serie a una función matemática sinusoidal, como la función coseno (Figura 1). A través de la función coseno, se pueden obtener datos concernientes a tres parámetros que la caracterizan: MESOR, AMPLITUD Y ACROFASE. Cuando la amplitud se diferencia de cero de forma significativa, de acuerdo con una distribución de la t de Student, se concluye que la variabilidad de la variable tiene ritmo; y se caracteriza por los valores e intervalos de confianza de los parámetros aludidos.

Este análisis fue denominado «microscópico» por Halberg (1,4), para contraponerlo al macroscópico y asimilando el análisis matemático, estadístico por ordenador a lo que hace el microscopio en anatomía patológica. El análisis permite obtener información adicional, como periodos prominentes, elipses de confianza, comparación entre diversos ritmos, análisis individuales, de grupos, etc.

REVILLA (8) ha llevado a cabo en nuestro grupo, el desarrollo de un programa informático (Rythmometric), que hace posible un análisis completo, incluyendo análisis espectral (transformada rápida de Fourier), para determinar los periodos mas significativos en la serie de datos.

El análisis de cosinor es un modelo para el cálculo de series temporales que permite: a) Posibilidad de tratar con datos no equiespaciados; b) caracterización de ritmos, tanto de un individuo, como de una población o grupo; c) chequeo de la significación estadística de los ritmos y sus diferencias.

Una vez observados y analizados los datos, se procede a la interpretación de los hallazgos en función de la hipótesis y objetivos de cada diseño.

APLICACIONES EN PATOLOGIA

Si las funciones fisiológicas tienen ritmo y la patología expresa la perturbación funcional fisiológica, en patología han de estar implicadas alteraciones de los BR.

Se conocen numerosos procesos con variabilidad circadiana como los ataques nocturnos de asma. El herpes zona incrementa las algias a mediodía, la artritis reumatoide muestra la rigidez matutina, la rinitis polínica cursa con mayor obstrucción matinal.

Otros procesos se ajustan a un ciclo semanal o circaseptano, y su descripción clínica clásica incorpora el calificativo, sin que hubieramos reparado en tal hecho. La purpura de Schonlein-Henoch muestra esa variabilidad, y el rechazo en el trasplante renal se produce con regularidad semanal.

También son clásicas las enfermedades que se exacerban o presentan coincidiendo con ciclos estacionales. La depresión endógena y el úlcus duodenal, los suicidios son significativamente mas frecuentes en las épocas de calor (8).

En la terapéutica el fundamento estriba en la variabilidad funcional en el tiempo de órganos y sistemas. Si la actividad y la sensibilidad de células, tejidos y órganos va a ser diferente en las diferentes partes del día, será necesario administrar los fármacos teniendo en cuenta esos aspectos.

Es decir, hay momentos para generar un máximo efecto terapéutico y otros en que se provoca una mínima reacción adversa. En definitiva, la variable susceptibilidad de órganos y sistemas, hace recomendable tomar en cuenta el TIEMPO BIOLOGICO del organismo, para conseguir máximos efectos con mínimo riesgo(1,7). La cronoterapéutica busca combinar ambas situaciones, administrando fármacos con criterio TEMPORAL.

Tomando en consideración los BR, se consigue un manejo mas funcional de los fármacos. Así, la pauta vespertina de teofilinas retardadas, actúan con mayor eficacia por conseguir su pico de concentración máxima al final de la noche, cuando se produce la mayor resistencia en la vía respiratoria. Lo mismo puede decirse del Depakine Crono (R). El Cisplatino produce menor reacción adversa, cuando la actividad renal es mas intensa, coincidiendo con la excreción máxima de potasio durante el día. El mensaje cronobiológico en terapéutica estriba, en que además de COMO tratar, debe tenerse en cuenta CUANDO tratar.

APLICACIONES EN PEDIATRIA

En Pediatría, hemos seguido una línea de investigación en este terreno a lo largo de los últimos nueve años. A continuación se comentan algunos ejemplos de estudios concretos que permiten entender la relación entre RB y patología en nuestro ámbito de acción cotidiana.

El cólico infantil ó del primer trimestre, como proceso morboso, rompe la sincronización del individuo con su entorno en la alternancia sueño-vigilia o actividad-reposo. La relación de ciclos actividad/vigilia y reposo/sueño, permite evaluar el estado sueño/vigilia indirectamente, a través de la actividad y movimientos corporales registrados por actimetría.

Partiendo del supuesto de que el cólico infantil modifica el comportamiento del niño, el sueño, su duración y distribución., se obtuvo la cuantificación del tiempo de actividad-reposo; así como su distribución en los períodos de día y noche

mediante un actímetro Mini Motionlogger AMA-32. Los resultados mostraron que los niños con cólico intestinal, duermen más durante el día, menos durante la noche, tienen más episodios de despertar y la duración de estos episodios es superior a la de los controles. Por tanto, el estudio del biorritmo sueño/vigilia constituye un método adecuado para la valoración de los casos con cólico. El 75% de los grupos tuvieron ritmo circadiano y el 87% ultradianos con diversos períodos, sobre todo de baja frecuencia (12 y 8 horas).. El estudio del sueño y sus parámetros actimétricos, constituyen un método adecuado para la valoración de los casos con cólico.

Otra experiencia significativa se obtuvo con el estudio de un caso diagnosticado de encefalopatía por sufrimiento perinatal, que evolucionó a Síndrome de West.

Se llevó a cabo un control longitudinal a intervalos variables en cinco ocasiones; a la edad de 1, 15, 57, 289 y 295 días; con monitorización de diversas variables durante un período de 24 horas consecutivas.

Con el test de cosinor simple, se detecta ritmo circadiano de la temperatura (T), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) el primer día de vida. El día 15 sólo presenta ritmo de la T.. En el día 57 tiene ritmo de la frecuencia respiratoria (FR), T, PAS y PAD. El día 295 muestra ritmo de la FR, T, PAS y PAM. Todas las variables manifiestan ritmo circadiano en varios registros, a lo largo del seguimiento, a excepción de la frecuencia cardíaca (FC), que no presentó ritmo circadiano en ningún momento del estudio.

El mecanismo patogénico que causa el S. de West, modifica el patrón de emergencia y prevalencia de los RU de las variables estudiadas; pero solamente altera de manera consistente el RC de la FC. El interés de esta observación estriba en la posibilidad de utilizar el análisis de los ritmos biológicos de diferentes variables clínicas como indicadores del estado neurológico del síndrome de West. Y posiblemente de otras enfermedades convulsivas.

La melatonina es una hormona de comprobada variabilidad circadiana en el adulto. En condiciones normales tiene un pico en horas nocturnas y sufre una fuerte disminución (casi desaparición) cuando el individuo se expone a la luz. Han sido descritas diversas alteraciones tanto en niños como adultos en los que se encuentra modificado su ritmo circadiano. Hemos llevado a cabo un estudio prospectivo en el que se incluyen pacientes con enuresis nocturna y niños afectados de crisis convulsivas febriles. En todos los pacientes se realizaron determinaciones de melatonina salivar mediante RIA a las 4, 8, 12, 16, 20 y 24 horas. Los cronogramas de melatonina salivar, muestran homogeneidad en los pacientes enuréticos en los que claramente se observa un descenso en las horas diurnas en comparación con las nocturnas. Los lactantes con crisis febriles muestran comportamiento similar aunque hay tres puntos discordantes que producen la impresión de heterogeneidad que aparentemente contrasta con el anterior grupo en este análisis macroscópico.

Al realizar los estudios ritmométricos (microscópicos) en el análisis del estudio por grupos, encontramos que el método de análisis de cosinor múltiple detecta en el grupo de enuréticos un ritmo circadiano ($p < 0.01$). Con el mismo análisis en el grupo de crisis febriles se detecta también un ritmo circadiano ($p < 0.05$) aunque con menor amplitud.

De estos resultados, deducimos que ambos grupos presentan ritmo circadiano para la melatonina salivar, si bien, los pacientes enuréticos tienen un ritmo mejor establecido con un máximo a la una de la madrugada. Los test de comparación de ritmos (igualdad de MESOR e igualdad amplitud-acrofase) no mostraron diferencias significativas entre los ritmos de melatonina de los pacientes enuréticos y con crisis febriles.

En definitiva, el fundamento de la actividad clínica, establecido sobre los desarrollos adquiridos en el siglo 18 y 19, puede incorporar un elemento dimensional en las valoraciones cuantitativas, que siempre hemos tenido a nuestro lado; pero que parecía invisible y que no es otro que la dimensión temporal. Es decir, la consideración de la estructura temporal de la biología del organismo, que esta marcada en sus genes a modo de un cronoma, por comparación al término genoma. Los ejemplos de aplicaciones recién expuestos, pueden ser beneficiosos para el rendimiento de medidas diagnósticas, terapéuticas y pronósticas, así como en diseños de investigación, en el afán de la búsqueda de conocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. HALBERG F, BARNWELL F, HRUSHESKY W, LAKATUA D. Chronobiology. A science in tune with the rhythms of life. E Bakkin Ed. Minneapolis, 1986.
2. BUENO M. Los biorritmos en pediatría. Rev Esp Pediatr, 1984;40:1-10.
3. GUILLEMINAULT C, SOUQUET M. Sleep states and related pathology. In Advances in Perinatal Neurology. Spectrum Pub. NY, 1979: 225-247.

4. HALBERG F. Chronobiology. Ann Rev Physiol, 1969; 31:675-725.
5. SILVA JC, VALBUENA I, VILLAR A, ARDURA J. Maduración de los ritmos biológicos. Bol Soc Cast Ast Leon Pediatr, 1984; 25:623-629.
6. GRAU FONOLLOSA C. Cronobiología del comportamiento. En C Ballus Ed, Psicobiología. Interrelación de aspectos experimentales y clínicos. Barcelona, 1983.
7. ARDURA J, ANDRES J, ARAGON MP, ALDANA J, BRETaña ML, REVILLA MA. Estudio de prevalencia y desarrollo de biorritmos en período neonatal. Prem Ordesa 1990. Ordesa ed, Barcelona, 1991:149-226.
8. REVILLA MA, ARDURA J. A multiple platform software for biological rhythm analysis. XXI Conf Internat Soc for Chronobiol. Quebec city, 1993; X:3.
9. NELSON W, TONG YL, LEE JK, HALBERG F. Methods for Cosinor-Rhythmometry. Chronobiologia, 1979; 6: 305-323.

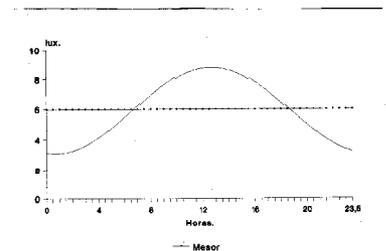
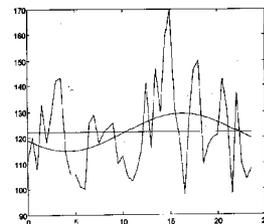
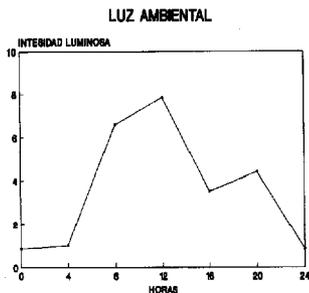
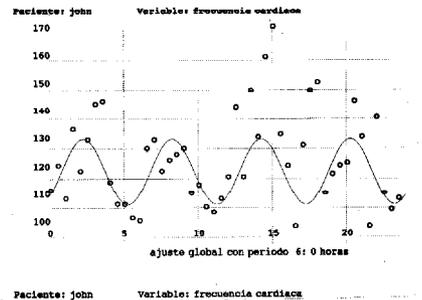
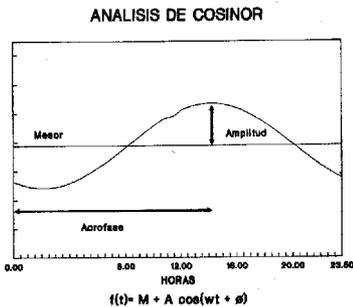
Figura 1. Forma, parámetros y fórmula de la función coseno, en relación a un período de 24 horas.

Figura 2. Los puntos muestran la distribución de observaciones de frecuencia cardíaca a lo largo de 24 horas. El análisis evidencia que la serie de datos se ajusta a una variabilidad ultradiana con período de 6 horas.

Figura 3. Distribución de observaciones de luminosidad ambiental en lux, a lo largo de un período de 24 horas. La representación por la imagen quebrada es un ejemplo de análisis macroscópico, donde se aprecia prominencia cercana a las 12 horas del día.

Figura 4. Representación simultánea de análisis macroscópico (quebrada) y microscópico (curva coseno y MESOR) de frecuencia cardíaca en un período de 24 horas.

Figura 5. El análisis microscópico de la distribución de luminosidad (lux), muestra variabilidad significativa, con acrofase a las 13 horas, MESOR de 6 y amplitud de 2,2 lux.



SESIÓN PREFERENTE

LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA PRIMERA INFANCIA

Los trastornos del sueño en la primera infancia

J.L. Pedreira Massa (*). L. Martín Álvarez (**)

(*). *Paidopsiquiatra. Unidad Salud Mental Infantil Avilés (SESPAS). Presidente Sección Psiquiatría Infantil AEP*
(**) *Pediatra. Centro Salud Avda. Portugal Madrid (INSALUD). Vocal Sección Pediatría Social AEP*

INTRODUCCION

Los trastornos del sueño y los trastornos de la conducta alimentaria representan los dos grupos de mayor relevancia, como indicadores de riesgo, para orientar hacia una alteración emocional y/o relacional. Su alteración aparece de forma precoz y presenta una gran variedad de formas de presentación -tanto en la forma como en el contenido- por lo que el proceso diagnóstico presenta dificultades relevantes.

La prevalencia de los trastornos del sueño en la primera infancia es algo poco determinado, aunque aparecen cifras de mayor o menor impacto, lo cierto es que casi ninguna de ellas reúne los mínimos requisitos desde la perspectiva de la metodología de investigación en epidemiología clínica, no obstante estudios pediátricos sitúan esta prevalencia en cifras que oscilan entre el 0,2% y el 7,8%, mientras que los psiquiatras infantiles lo calculan entre el 0,2% y el 19,4%. La oscilación es demasiado elevada para extrapolar los datos a la población general y representa solo la prevalencia en servicios clínico-asistenciales y no una prevalencia real sobre población.

Varios investigadores (Kreiser y cols.; Mindell) señalan que alrededor del 25% de los niños cuyas edades oscilan entre 2-5 años sufren alguno de estos trastornos y que entre 5-30% de sus madres dicen presentar trastornos del sueño debido a los problemas que sufren sus hijos. El clásico estudio de Salzarulo & Chevalier ilustra que en edades comprendidas entre los 2-15 años los trastornos del sueño presentes serían: 32% somnolencias; 31% pesadillas; 28% despertares nocturnos; 23% insomnio inicial; 17% enuresis; 10% bruxismo; 7% estereotipias y 7% terrores nocturnos.

Otro dato viene representado por la persistencia de los trastornos del sueño a lo largo de la vida, según estudios longitudinales la persistencia de ellos se debe a la presencia de factores ambientales estresantes que desencadenan este tipo de alteraciones previamente activada significativamente «locus minor resistentiae» de los clásicos.

Un último factor de cierta relevancia es que los trastornos del sueño se presentan de una u otra forma clínica según la etapa del desarrollo, p.e. los terrores nocturnos serán prevalentes entre los 24-30 meses y los 5 años; las pesadillas son prevalentes en edades comprendidas entre los 4-8 años; el sonambulismo en torno a los 6-11 años; la fobia a dormir es más frecuente en la etapa escolar, la fobia nocturna se presenta más frecuentemente en la preadolescencia y los sueños de ansiedad en la adolescencia. En otras ocasiones son expresión de cuadros psicopatológicos más importantes, p.e. se han descrito cuadros de rocking en niños/as institucionalizados y en trastornos vinculares de tipo reactivo; ciertos tipos de insomnio en trastornos de autismo y/o psicosis infantiles; trastornos en la conciliación y el curso del sueño en todas sus fases en los trastornos depresivos y ansioso-depresivos.

FORMAS CLINICAS

Seguimos a Toro en la clasificación de este tipo de trastornos al clasificarlos como:

1. Disomnias:

- 1.1. Insomnias
- 1.2. Narcolepsia
- 1.3. Apnea obstructiva del sueño

2. Parasomnias:

- 2.1. Despertar confusional
- 2.2. Trastorno de movimiento rítmico o balanceo o rocking
- 2.3. Sonambulismo
- 2.4. Terror nocturno

- 2.5. Bruxismo
- 2.6. Enuresis nocturna

3. Trastornos emocionales-conductuales:

- 3.1. Trastorno adaptativo del sueño
- 3.2. Despertar nocturno
- 3.3. Resistencia a dormir
- 3.4. Fobia nocturna

No obstante, en nuestra modesta opinión, existe un curioso y frecuente síndrome en el primer trimestre que merece nuestra atención: **Cólicos del primer trimestre**. En 1828 Billard lo describió, en su texto «Tratado de las enfermedades de los niños», de la siguiente forma: «Son niños que lloran sin que podamos conocer realmente la causa y, pese a su agitación continuada y sus **largos insomnios, no decaen**. Estos niños se caracterizan por sus llantos obstinados... y las nodrizas, que temen amamantarlos, los designan vulgarmente con el epíteto, bastante merecido, de **«niños malvados»**. Esta excitación continua proviene, sin duda, de una **exaltación de la sensibilidad**, más pronunciada en estos niños que en los demás; no por ello el llanto deja de **expresar un malestar** que es necesario investigar para darle una solución apropiada» (la negrilla es nuestra). Tras esta bellísima y acertada descripción fenomenológica, poco nos resta decir. Se ha buscado una y múltiples explicaciones para este trastorno, pero lo cierto es que sus fundamentos han resultado poco satisfactorios, ya que las características clínicas son las siguientes:

1º Suele desencadenarse poco después del abandono de la maternidad, entre 3-4 días, es decir en torno a la semana o los diez días de vida.

2º Predomina a la caída de la tarde y en la noche, permaneciendo tranquilo durante las mañanas y las primeras horas de la tarde generalmente.

3º Los alaridos se desencadenan tras la toma, cuando parece que el bebé se encuentra semidormido. Se precede de una gesticulación peculiar (interpretada por las madres como «retortijones de trip») que evoca hambre doloroso y no es extraño que se les intente dar más toma. A la exploración es frecuente encontrar meteorismo abdominal y en RX se verifica distensión abdominal. Estos datos se suelen seguir de tentativas de cambios dietéticos, de diagnósticos de meteorismo, etc. lo que no es extraño que pudiera añadir trastornos dispépticos a los previamente existentes y los tratamientos medicamentosos antiflatulencias o no tienen éxito o, si lo poseyeran, es solo transitorio.

4º Existen dos medios de calmar al niño/a: el chupete (basta la succión, no siendo necesaria la deglución) y el acunamiento (cuando cesa reaparece y con más fuerza, si cabe, son frecuentes las idas y venidas, intentos de dejarle con sumo cuidado en el cochecito que se truncan casi al instante de depositarle, entonces el acunamiento se desacompa y la tranquilización disminuye de forma sensible). No hay que olvidar que este trastorno origina buena parte de las consultas de urgencia pediátrica a altas horas de la madrugada y las figuras parentales se deshacen en explicaciones de agitación, llanto, dolores, ... mientras el bebé dormita plácidamente por el acunamiento del transporte.

5º Aparecen factores ambientales de significación, bien sea en el desencadenamiento y/o mantenimiento del proceso: mejora o desaparece si el bebé es cuidado por una niñera o en las hospitalizaciones; de hecho es un cuadro que nunca ha sido descrito en inclusas ni en hogares infantiles. Estos datos cuestionan las hipótesis de la inmadurez digestiva o hipersensibilidad, si son consideradas de forma holística y determinantes exclusivos.

6º El factor terreno del bebé es peculiar: cierta hipertonia fisiológica (bebé «tenso»), fácil desencadenamiento de los reflejos arcáicos, cierta voracidad y taquifagia (en conjunto con el llanto podrían explicar la distensión abdominal que, a su vez, incrementa la aerofagia, la distensión y el dolorimiento e incomodidad).

7º La observación de la interacción madre-bebé manifiesta una figura materna tensa, ansiosa y con actitud sobreprotectora, incluso invasora, que adopta una forma de expresión como una solicitud agobiante o llena de impaciencia y que se expresa con gestos bruscos y estallidos de enfado.

8º Temporalmente no suele dilatarse más allá de los tres-cinco meses de edad, desapareciendo de forma repentina en la mayoría de las ocasiones

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Como expresión de los formas clínicas más frecuentes en la primera infancia y la etapa escolar hemos seleccionado las pesadillas y los terrores nocturnos. En ambos trastornos la presentación es brusca, espectacular en ocasiones y presenta movimientos corporales, sonidos vocales, somniloquias, llantos, visión de animales o monstruos, etc que alteran al niño/a y sobresaltan y alteran a las figuras parentales, sobre todo a la materna.

En ambas situaciones se altera la secuencia del sueño del contexto familiar y las conductas familiares toman, en ocasiones, una escenificación un tanto cómica cuando es vista desde fuera, pero es vivida y sentida con tintes dramáticos: el niño/a acude a la habitación de los padres, la madre va a la habitación del niño/a, el padre reclama la presencia de la madre o bien le dice que al día siguiente debe madrugar y no aguanta más, o bien aparecen las amenazas, gritos o incluso alguna palmotada o franca bofetada.

En estas ocasiones el «trajín» familiar es patente, tanto por las noches como durante el día siguiente. Pero también aparecen las consultas a los pediatras u otros especialistas que intentan delimitar la «causa» de tales trastornos e inconveniencias. El rosario de pruebas complementarias tampoco soluciona la clínica y el malestar se incrementa.

SUEÑOS ANGUSTIOSOS (PESADILLAS)	TERRORES NOCTURNOS
I.- Despertares frecuentemente en el periodo de sueño principal o cuando se duerme durante el día (siesta), con recuerdo detallado de sueños prolongados y con componentes terroríficos acerca de la supervivencia, la seguridad y la autoestima.	I.- Episodios recurrentes de despertar brusco (1-10 min.), que aparece en el primer tercio del sueño principal y que suele iniciar con un grito de pánico.
II.- Al despertarse, la persona se orienta y pasa a la vigilia.	II.- Ansiedad intensa y signos de activación vegetativa en cada episodio (p.e. taquicardia, taquipnea, sudoración u otros) sin que se recuerde con precisión al contenido del sueño.

SUEÑOS ANGUSTIOSOS (PESADILLAS)	TERRORES NOCTURNOS
III. La vivencia de los sueños o la alteración del patrón de sueño hace que, al despertarse, aparezca un malestar significativo.	III. Cierta falta de respuesta a los intentos de los demás para calmar al sujeto durante el episodio con presencia de algunos minutos de confusión y desorientación, acompañándose de movimientos motores reiterativos (p.e. mirada fija, agarrarse a la almohada).
IV.- No se ha podido demostrar que una causa orgánica provoque o mantenga la alteración (p.e. algunos fármacos, epilepsia, tumor cerebral).	

SONAMBULISMO

Es la parasomnia más frecuente y alarmante en la etapa escolar y se caracteriza por:

1.- Episodios repetidos de levantarse de la cama durante el sueño para deambular, suele aparecer en el primer tercio del sueño principal.

- 2.- Durante el episodio de sonambulismo el sujeto está pálido, tiene la mirada fija, no responde a los intentos de los demás para interrumpir la deambulación o comunicarse con él y los intentos por despertarlo entrañan una gran dificultad.
- 3.- Cuando se consigue despertar, el sujeto no recuerda nada sobre el episodio que ha tenido.
- 4.- Varios minutos después de despertar del episodio no se observa un deterioro de la actividad mental ni de la conducta.
- 5.- No se ha podido demostrar, por el momento actual, que una causa orgánica haya iniciado y/o mantenido la alteración.

INTERVENCION RECOMENDADA EN LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

- 1.- Realizar una correcta historia y exploración del niño y de la familia.
- 2.- Tener presente:
 - 2.1- Los terrores nocturnos suelen ser frecuentes durante 2 1/2-5 años y no suelen tener ninguna significación.
 - 2.2- Las pesadillas suelen relacionarse, aunque algo distorsionado su contenido, con factores estresantes y resto de actividades y/o recuerdos diurnos.
 - 2.3- Existe una importante ansiedad y preocupación en la familia y suelen alterarse los hábitos en el dormir del contexto familiar.
- 3.- Tranquilizar a las figuras parentales y contenerlas, intentando dar normas sencillas, comprensibles y fáciles de llevar a cabo:
 - 3.1- Que cada uno duerma en su habitación.
 - 3.2- Tranquilizar al niño/a verbalmente.
 - 3.3- Evitar llevar al niño/a a la habitación de los padres o que sistemáticamente se vaya a la habitación del niño/a.
 - 3.4- Explicar las fases del sueño de forma comprensible y sencilla a las figuras parentales.
- 4.- Ofertar alguna actividad diurna al niño/a que le permita relajarse (p.e. gimnasia, natación, algdn deporte).
- 5.- NO PRESCRIBIR de entrada TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO.
- 6.- DERIVAR a Psiquiatría Infantil:
 - 6.1- Fracaso de los pasos anteriores tras 3-4 semanas.
 - 6.2- Alteración relacional intensa en la familia o con el pediatra.
 - 6.3- Asociación con algdn proceso psicopatológico mayor (p.e. cuadro depresivo, trastornos ansioso-depresivo, psicosis): la derivación será inmediata.

ORIENTACIONES DE TIPO PREVENTIVO

- 1.- Apoyar la separación de las figuras parentales, sobre todo de la figura materna, del niño/a en el momento preciso y de la forma más adecuada posible.
- 2.- El sueño es un momento idóneo para «saber estar solo». El sueño es estrictamente necesario, pero absolutamente indelegable.
- 3.- La separación del cuarto de los padres DEBE EVITARSE HACER entre los 8 y los 18 meses, ya que en esta etapa ocurre la ansiedad de separación de forma evolutiva y sería una separación real de forma sintónica con la fase evolutiva.
- 4.- Saber que entre los 2 y los 5 años son frecuentes los terrores nocturnos y las pesadillas de forma evolutiva.
- 5.- **EVITAR:**
 - 5.1- Acudir a la cama del niño/a para dormir con él.
 - 5.2- Dejar que el niño/a se introduzca, hábilmente, en la cama de los padres.
 - 5.3- Gritos, peleas, amenazas para que se vaya a la cama.
- 6.- **SABER:**
 - 6.1- Los niños/as, durante algunas etapas, quieren «controlar» a sus padres.
 - 6.2- Coger el ritmo de sueño es algo individual y se relaciona con régimen de vida, ansiedad, etc.
- 7.- Enseñar los límites de forma adecuada, con firmeza y seguridad, no sólo para dormir.
- 8.- Tranquilizar y disponibilidad no debiera significar invadir. Es decir: saber que están los papás y las mamás no quiere decir que duerman con ellos/as.
- 9.- También el cansancio y la ansiedad de las figuras parentales hacen tomar determinadas determinaciones nocturnas en relación con los hijos/as (p.e «comodidad»).
- 10.- Insistir que la separación nocturna es una separación más, por lo tanto habrá que potenciar las conductas de

autonomía infantil adecuadas a su etapa de desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guedeney, A.: Les troubles de l'endormissement et du sommeil au cours des trois premiers semestres de la vie. En S. Lebovici & F. Weil-Halpern (Dirts.): *Psychopathologie du bébé*. ParRs: PUF, 1989, págs. 401-11.
2. Kreisler, L.; Fain, M. & Soulé, M.: *El niño y su cuerpo*. Buenos aires: Amorrortu, 1977.
3. Kreisler, L.: El insomnio del lactante. En S. Lebovici; R. Diatkine & M. Soulé (Dirts.): *Tratado de Psiquiatría del niño y del adolescente*. Madrid: Biblioteca Nueva, 1990, tomo V, págs. 149-60.
4. Mazet, P. & Stoleru, S.: *Psychopathologie du nourrisson et du jeune enfant*. París: Masson, 1988, págs. 115-20.
5. Mindell, J.A.: Sleep disorders in children. *Health Psychol*, 1993, 12, 2, 151-62.
6. Pedreira, J.L.: *Protocolos de Salud Mental Infantil para la Atención Primaria*. Madrid: ELA-Arán, S.A., 1995.
7. Pedreira, J.L. & Tomás, J. (Coords.): *Puericultura, vulnerabilidad y problemas comunes de la maduración de los niños. Actitudes educativas*. Barcelona: Laertes, 1997.
8. Pedreira, J.L.: *Introducción a la Psicopatología de la primera infancia*. Barcelona: Martínez-Roca (en edición).
9. Salzarulo, P. & Chaher, A.: Sleep problems in children and their relationship with early disturbances of the waking-sleeping rhythms. *Sleep*, 1983, 6, 47-51.
9. Sameroff, A.J. & Emde, R.N. (Edts.): *Relationship Disturbances in Early Childhood*. New York: Basic Books, 1989.
10. Toro, J.: Los trastornos del sueño. En J. Rodríguez-Sacristán (Dir.): *Psicopatología del niño y del adolescente*. Sevilla: Prensas Universitarias, 1995, tomo I, págs. 413-28.
11. Wolfson, A. & Ricci, C.: Programas de intervención y preventivos para los problemas del sueño en la primera infancia. *Focus on Psychiatry*, 1993, 2, 34-43.

SESIÓN PREFERENTE

MALOS TRATOS EN LA INFANCIA

Introducción

Dr. Juan A Molina Font. Granada

Los malos tratos a la infancia continúan siendo una dolorosa realidad, aunque la forma de los mismos ha ido modificándose en función de las características culturales, sociales y el desarrollo económico. Es un concepto muy amplio, que ha sido motivo de numerosas aportaciones bibliográficas, algunas muy valiosas, y de la organización de numerosos Cursos, Reuniones, Simposiums, Congresos, etc. Como exponente de esa evidente y al mismo tiempo necesaria preocupación han nacido numerosas Asociaciones para el estudio, prevención y tratamiento de este cuadro. La Federación de Asociaciones para la Prevención del Maltrato Infantil (FAMPI), es un ejemplo de esta evidente preocupación. Incluye desde el abandono total (paliado por la adopción), o encubierto y la carencia afectiva hasta el síndrome del niño apaleado. Hoy día interesan las formas enmascaradas o sutiles de maltrato infantil, que deben ser objeto de estudio. La lista es larga y continuamente incrementada:

1. - Rechazo u olvido de las normas de higiene durante la gestación.
2. -Rechazo de las practicas de puericultura(vacunaciones, higiene general, bucodentaria, etc.).
3. - Dietas limitadas o carenciales, con pretextos no siempre justificados, cuyo resultado será un retraso pondoestatural o una clara malnutrición global o parcial.
4. - Sobrevaloración de síntomas mínimos o fisiológicos. La consecuencia suele ser, consultas médicas frecuentes, exámenes diagnósticos complementarios innecesarios, «Síndrome de Ulises», tratamientos incorrectos o limitaciones no justificadas en el régimen de vida.
5. - Negativa a la administración de antibióticos, con lo cual las infecciones pueden llevar un curso desfavorable con complicaciones y secuelas.
6. - Rechazo de todo tipo de medicamentos, con lo cual las enfermedades persisten haciendo al niño más dependiente de la madre.
7. - Negación de cuidados médicos como grado máximo de los anteriores. Existe miedo o menosprecio conceptual y la consecuencia es el recurso a «otras» medicinas o la falta de asistencia.
8. - Síndrome de Munchausen, en la que el niño es víctima de enfermedades fantásticas inducidas o fabricadas por los familiares o personas próximas.
- 9.- Terrorismo psicológico, con el pretexto de educar mejor, que pueden dar lugar a graves trastornos psicológicos.
- 10.- Abuso pedagógico, con el deseo de una mejor formación, en el cual el niño después de pasar la mayor parte del día en la escuela, es obligado a asistir a clases extras de informática, idiomas, música, deportes, ballet, etc. sin contar con sus posibilidades y aptitudes e impidiendo que tenga tiempo libre para el reposo y el juego.
11. - Hipocrecimiento psicosocial, en el cual el niño a consecuencia de carencias múltiples tiene un menor nivel de crecimiento y desarrollo.

En torno a este tema, todas las investigaciones, publicaciones y actos desarrollados han de ser bien recibidas, en cuanto puedan contribuir a un mejor conocimiento del problemas y sentar las bases de su necesaria prevención. Por ello nos ha parecido muy oportuno incluir en el programa científico de este Congreso una mesa sobre el maltrato. No obstante dado que existe una abundante y variada bibliografía sobre los diversos aspectos del tema, en la presente mesa se van a abordar solo algunos aspectos puntuales, que probablemente no han sido tratados con tanta extensión en otras ocasiones, y que pensamos pueden contribuir a aumentar el conocimiento del mismo.

Para aquellos que se inicien en esta problemática encontrarán quizá una visión incompleta y parcial pero que creemos de interés actual, evitandole el esfuerzo de buscar dicha información dentro de una bibliografía muy extensa y desperdigada, ya que su interés ha traspasado el ámbito exclusivamente pediátrico. Para los ya iniciados o conocedores del tema, que cada vez son mas, les será de utilidad para matizar algunos datos y conocer la experiencia de otros investigadores y de otras regiones.

Ojalá llegue un día en que la Organización de este tipo de actos no sea necesaria, lo cual sería señal de que habría desaparecido esta vergonzosa lacra social.

MALOS TRATOS EN LA INFANCIA

Análisis comparativo entre distintos modelos de acogida

*Ruiz-Cosano, C., Muñoz-Hoyos, A., Molina-Carballo, A., Masegosa-Jiménez, C., Martínez Medina, E., Molina-Font, J.A.
Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Granada.*

Resumen:

Clásicamente se ha admitido que el internamiento de niños en situación de riesgo social en instituciones de acogida, condiciona negativamente su desarrollo físico y psicológico, existiendo numerosos estudios ya clásicos, que han valorado estos aspectos. Actualmente la vida de los niños en los internados ha cambiado sustancialmente. En un intento de valorar de que manera influye en el crecimiento físico y desarrollo psicomotor la institucionalización sobre los niños en ellas acogidos nos hemos propuesto en el presente trabajo, en primer lugar comparar dos modelos de acogida tras un período de tiempo de 10 años, y en segundo lugar estudiar parámetros somatométricos, nutricionales y psicométricos entre tres modelos de acogida de características infraestructurales y filosóficas diferentes. Como respuesta a nuestro primer objetivo, encontramos diferencias significativas al valorar los parámetros previamente referidos tras el paso del tiempo, comprobando una clara mejoría en la mayoría de ellos con el paso del tiempo. Igualmente pudimos observar cómo la existencia de distintos modelos de acogida influye igualmente sobre los parámetros previamente referidos. Creemos tras analizar nuestros resultados, que si bien la institucionalización no es la solución ideal de los problemas que se plantean en los niños con grave riesgo social, sí existe una mejora al compararse con épocas anteriores, y que es una solución válida transitoria en un primer paso para desplazar a ese niño en riesgo del ambiente familiar o social causa de su maltrato físico o psíquico.

Análisis comparativo entre distintos modelos de acogida

1.- Introducción.

Clásicamente se ha admitido que el internamiento de un niño en una institución de acogida durante los primeros años de su vida tiene efectos desfavorables sobre su desarrollo afectivo. Las publicaciones pediátricas fueron las primeras en recoger de forma puntual este concepto, destacando las aportaciones de Chapin (1) quien refería en 1908 como aparecen ciertas atrofias en niños que habían permanecido durante mucho tiempo en instituciones. Posteriormente, autores como Bowlby y Levy (2), (3) coinciden en señalar que los niños que sufren la experiencia de privación pierden la capacidad para establecer relaciones íntimas duraderas. En los niños que sufrían una privación continua, aparecía un embotamiento o una grave alteración de su desarrollo intelectual, afectivo, social y físico. Además, en los que quedaban separados de sus madres durante el final del segundo semestre de vida aparecían graves depresiones (4, 5). Desde un punto de vista estrictamente pediátrico, Bakwin (6) y Chapin (1) señalaron que durante este período, la privación completa afectiva tiene efectos nocivos tanto sobre el desarrollo físico como sobre el psicológico, dando gran importancia a la posibilidad de presentación de «marasmo» así como a un importante aumento de la mortalidad y morbilidad por enfermedades infecciosas en niños pequeños sujetos a prolongadas hospitalizaciones. Otras aportaciones hacen referencia a los efectos de separaciones transitorias y breves en instituciones, sobre todo en ingresos en hospitales (7), (8), (9), (10). Hoy se admite que las consecuencias de la hospitalización son variables: algunos niños muestran sólo una ligera regresión, otros al darles de alta se muestran distintos de cuando ingresaron, otros por último, pueden incluso mostrar un cierto progreso si se consideran las malas condiciones de vida anterior.

Actualmente la vida de los niños en los internados ha cambiado sustancialmente, pasándose desde una situación incluso peligrosa para la integridad del niño en épocas pasadas, a una intermedia y otra final correspondiente a nuestros días, en la que las instituciones infantiles tanto de acogida como sanitarias han cambiado de una forma espectacular en todos los órdenes; nutricionales, espacios físicos, atención sanitaria, profesionalización del personal, etc. Estamos plenamente convencidos que actualmente en la mayoría de las instituciones casi todos los niños pasan por ellas sin que se deteriore más la situación anterior.

2.- Justificación y Objetivos

Considerando las propuestas anteriormente definidas en relación a la influencia de la institucionalización sobre el adecuado desarrollo y crecimiento de los niños ingresados en los centros de acogida, esta ponencia no es más que un

aspecto puntual de una línea de trabajo de nuestro grupo de investigación (11), (12), (13), (14), iniciada hace más de 10 años. Desde entonces hemos intentado responder a las siguientes cuestiones: 1.-Intentar definir mejor el RCNO. 2.- Buscar explicaciones patogénicas que de alguna manera nos sirvieran para poder conocer mejor las manifestaciones clínicas del proceso. 3.- Estudiar cómo puede influir el hecho institucional sobre los patrones de crecimiento y desarrollo y finalmente valorar la influencia que una intervención de tipo psicomotriz puede ejercer sobre aspectos del desarrollo psicomotor.

En un intento de aproximarnos a estos objetivos, nos propusimos valorar, en primer lugar, si tras el paso de una década parámetros fundamentales del crecimiento, nutrición y desarrollo, ofrecen diferencias en dos grupos de niños institucionalizados en dos épocas diferentes, y pertenecientes a centros de acogida de características similares, aunque lógicamente evolucionadas en el tiempo, y en segundo lugar establecer, en la medida de lo posible, la existencia o no de diferencias, entre distintos modelos de acogida, en relación a los parámetros referidos para el primer objetivo.

3.- Material y Método

Para la consecución del primer objetivo definimos 2 grupos de niños, uno denominado Grupo Inicial, constituido por 101 niños, acogidos en una institución de carácter benéficosocial, cerrada y según un modelo obsoleto, actualmente desaparecida, con edades comprendidas entre 7 y 14 años, con distintos tiempos de estancia en el centro y cuyos motivos de ingreso fueron entre otros el abandono, drogadicción, prostitución y/o delincuencia de los progenitores, los cuales fueron valorados en los años 1986 y 1987, y un segundo grupo, denominado Grupo Final, constituido por 66 niños, con edades comprendidas entre 1 y 18 años, acogidos en instituciones de carácter benéfico-social, con motivos de ingreso similares al Grupo Inicial, pero que diferían en las características institucionales, siendo éstas estructuralmente más pequeñas, con menor número de niños y con personal más cualificado y proporcionalmente en mayor número. La recogida de datos de este segundo grupo se realizó durante los años 1996 y primer semestre de 1997.

Para el desarrollo del segundo objetivo, distinguimos entre tres modelos de acogida, que definimos como modelo A, modelo B y modelo C. El modelo A está constituido por 14 niños, con edades entre 8 y 18 años, acogidos en un centro perteneciente a una ONG, caracterizado por asumir todo niño remitido desde otros centros u organismos, sin ningún condicionante, en la cual se pretende reeducar y readaptar al niño haciéndole partícipe de su propia educación, ofreciendo además la posibilidad de ir incorporándose al cumplir la mayoría de edad como un educador más. El modelo B, constituido por 35 niños, de edades comprendidas entre 3 y 18 años, acogidos en un centro oficial y el modelo C, formado por 17 niños, con edades comprendidas entre 12 y 18 años, centro dirigido por religiosas (Hermandades Trinitarias).

Método

A todos los niños, y una vez obtenidas las autorizaciones pertinentes de acuerdo con las recomendaciones de Helsinki, se les realizó una historia clínica pediátrica y exploración física completa, con especial atención a los antecedentes personales y familiares, obteniéndose unos datos de obligada custodia y confidencialidad. Definiéndose en el proyecto los siguientes grupos de variables: a) Valoración somatométrica (peso, talla) b) nutricional (pliegues cutáneos, e índices nutricionales: Peso/Talla, Índice de Masa Corporal y de Rorer), y c) valoración psicométrica mediante la realización del test de Boehm de Conceptos Básicos, test de Raven de Matrices Progresivas, Escala de Madurez Mental de Columbia y el test Elemental de Inteligencia (T.E.I.). Los parámetros somatométricos, pliegues e índices, fueron valorados tomando como referencia las tablas publicadas por el prof. M. Hernández (15). Todas las determinaciones auxológicas, así como la aplicación de los tests, fueron realizadas por el personal investigador y en condiciones similares, empleándose en los análisis comparativos los valores relativos expresados en percentiles. La metodología estadística utilizada fue la realización de la estadística descriptiva, test de la «t» de Student, análisis de la varianza de una vía, recta de regresión y coeficiente de correlación.

4.- Resultados

Para poder dar forma a los objetivos propuestos la realización de la inferencia estadística se concretó en la agrupación de variables somatométricas, nutricionales y psicométricas, tras la aplicación de un test de normalidad (test de d'Agostino). En respuesta al primer objetivo y al comparar los dos grupos de niños, en dos épocas diferentes, pudimos comprobar como se expresa en las figuras 1 y 2, la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el estudio de los parámetros somatométricos y nutricionales. Del mismo modo tras la aplicación y cuantificación de resultados de los test anteriormente citados, encontramos valores estadísticamente significativos en la comparación entre ambos grupos,

como se recoge en la Tabla I. Pudiendo afirmar la existencia de una mejoría en el trato a esa población pediátrica con el paso de los años. Lo que permite afirmar que con el paso de los años la institucionalización ha experimentado un cambio sustancial que queda reflejado en la situación de esta población infantil.

En el análisis del material en relación a la consecución del segundo objetivo, obtuvimos igualmente resultados de interés en relación a las variables antropométricas, y nutricionales valoradas. Como se demuestra en la (figura 3), y tras la aplicación del correspondiente ANOVA, para conocer las diferencias entre grupos, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, entre las de mayor interés, en las siguientes variables: 1) Peso. Encontramos diferencias al comparar los modelos A y B, con un menor peso en los primeros y $p < 0.01$. 2) Talla. Con idéntico resultado al anterior, y menor talla en los niños del modelo A respecto al B, con $p < 0.05$. 3) Índice de Rorer. Indicador nutricional de gran interés, arrojó valores significativos al comparar el modelo A y B, siendo menor en el primero, con $p < 0.05$, y entre los modelos B y C, siendo mayor en el B, con $p < 0.05$. Deduciéndose la existencia de un mejor índice de Rorer entre los niños del modelo B (oficial). Finalmente también observamos similares resultados al comparar los datos de los parámetros nutricionales, con mayores valores en el modelo B (Fig.- 3).

6.- Discusión

En relación a los datos que aportamos, bajo un punto de vista estrictamente pediátrico son ciertamente demostrativos, y nos permite afirmar la existencia de una clara mejoría en el nivel de salud de los niños que están hoy en día en los distintos centros de acogida para menores. De hecho, la expresión somática más importante del efecto perjudicial de la institucionalización sobre el niño, como es el retraso de crecimiento no orgánico, aunque todavía presente, ha disminuido su incidencia de forma clara en estos últimos 10 años. Como cuestión metodológica previa, parece evidente considerar que para este tipo de análisis, debería cumplirse el hecho de que se compararan los mismos niños, lo que es imposible, dada las características de la población en estudio, por lo que sólo podremos valorar el mismo modelo institucional con población pediátrica diferente. No obstante en un trabajo previo de nuestro grupo (16), conseguimos estudiar parcialmente la misma población, en un periodo de tiempo más corto, y el resultado fue ver que la institucionalización, sin ser un acontecimiento deseable ni recomendable, no representa una agresión sobreañadida a la triste situación que presentan estos niños, sino más bien una solución temporal a su problemática, familiar, en la mayoría de los casos. Es necesario buscar las razones que justifiquen los cambios encontrados. La primera hay que referirla a los cambios experimentados en la sociedad misma, con la mejora de las condiciones económicas, en la atención sanitaria, comunicaciones, legales, etc. Una segunda razón la encontramos en la mejora de la cualificación profesional en el personal que suele atender a estos niños. No obstante estos hechos, también hemos de destacar que si bien en la atención al niño desprotegido se ha mejorado, como muestran nuestros resultados, la problemática se plantea en el niño largamente institucionalizado y que al llegar a la mayoría de edad debe abandonar estos centros, y que al no ser adoptado, ni integrado en una familia sustituta, quedan desprotegidos, incluyéndose en grupos marginales sociales, con fácil desviación hacia la delincuencia, prostitución y/o drogadicción, procreando en numerosas ocasiones hijos, que vuelven a quedar en desamparo, o son objeto de nuevo de malos tratos y reubicados en centros, cerrándose de esta manera el círculo vicioso de la marginación y el maltrato infantil.

El modelo de acogida A trata de responder a este reto, y está por ello caracterizado, primero porque la población a la que asiste son los niños que al cumplir la mayoría de edad no tienen a dónde ir, y permanecen en el centro incluso como corresponsables de la educación y cuidados de los otros niños de menor edad y un segundo aspecto importante y definitorio es que el responsable tiene como única actividad la dedicación a los niños las 24 horas del día, circunstancia claramente diferenciadora de los modelos oficiales o modelo de acogida B, en los que el personal, bien preparado, sólo dedica al niño un turno rotatorio de 8 horas. Es obvio que el afecto no sigue el mismo ritmo horario. Finalmente el modelo C, responde a una estructura de carácter religioso, en el cual el director o directora de la comunidad religiosa adopta el papel de director del centro. es de destacar la entrega del educador a estos niños, en ocasiones no formado con carácter profesional, así como le dedicación exclusiva e indefinida en el centro. No hay descanso alguno y esto también puede repercutir en la formación de los niños.

Volviendo a retomar el hecho institucional, merece la pena recordar conceptos acuñados a primeros de siglo en los que se afirmaba que cuando un niño era recluido en una institución benéfica, tenía una alta probabilidad de no salir vivo de ella, esta situación ha cambiado por completo pero no lo suficiente, y en el momento actual no es posible afirmar con exactitud que consecuencias va a tener el internamiento sobre el crecimiento, desarrollo, comportamiento social a corto y largo plazo. Lo que sí tenemos claro es que a pesar de las mejoras de medios, infraestructura y personal de los centros

de acogida, tanto los organismos oficiales y sociedades científicas competentes, como la sociedad en general no ha resuelto el hecho de que estos niños, en clara desigualdad a pesar de todo con la población infantil normal de referencia, cuando deban volver a vivir en la compleja trama social, seguirán en una manifiesta inferioridad de condiciones.

BIBLIOGRAFFA

- 1.- Chapin HD. A plan for dealing with atrophic infants and children. Arch Pediatr 1908; 25: 491.
- 2.- Bowlby J. The influence of early environment in the development of neurosis and neurotic character. Int J Psychol Anal 1940; 21: 154.
- 3.- Levy D. Primary affect hunger. Am J Psychiatry 1937; 94: 643.
- 4.- Spitz R, Wolf KM. Anaclitic depression. In Psychoanalytic study of the child. New York. International University Express, 1945, 313.
- 5.- Burlinghan D, Freud A. Infants without families. London, Allen and Unwin (eds) 1944.
- 6.- Bakwin H. Loneliness in infants. Am J Dis Child 1942; 63: 30.
- 7.- Bowlby J. Some pathological processes set in train by early mother child separation. J Men Sci 1953; 99: 265.
- 8.- Levy D. Physic trauma of operations in children and a note on combat neurosis. Am J Dis Child 1945; 69: 7.
- 9.- Moncrieff A. Social pediatrics. Courier 1951; 1(3): 3.
- 10.- Schaffer HR. Objective observations of personality development in early infancy. Br J Med Psychol 1958; 31: 174.
- 11.- Muñoz A, Acuña D, Martín E, Molina A. Pituitary neuropeptides ACTH and Beta endorphin in the failure to thrive syndrome. J Endocrinol Invest 1989; 12(S2-5): 102.
- 12.- Muñoz A, Aguilar MJ, Ruiz C, Molina A, Uberos J, Molina JA. Affective deprivation syndrome and the indoleamine theory of depression: possible correlation. Eur J Clin Invest 1995; 25 (S): A20.
- 13.- Moreno F, Martín E, Muñoz A, Molina A, palmero G. Assesment of pineal function in the nonorganic failure to thrive. J Endocrinol Invest 1991; 14 (S-9): 200.
- 14.- Palmero Guillén SG. Valoración de los neuropéptidos hipofisarios (ACTH y β endorfinas) y del metabolismo del triptófano (Vía metoxi-indoles y kinurenina) en el Síndrome de carencia Afectiva. tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1993
- 15.- Hernández M, Castellet J, García M, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz Y, Sánchez E, Sobradillo B, Zurimendi A. Curvas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbeagozo. Bilbao.
- 16.- Aguilar Cordero MJ. Influencia de la institucionalización y distíntos modelos de acogida sobre el crecimiento, el desarrollo y el comportamiento en el Síndrome de Carencia Afectiva en el niño. Tesis Doctoral. Universidadde Granada, 1995.

Tabla 1: Variables Psicométricas: Comparación en el tiempo entre modelos de acogida

	Grupo Inicial	Grupo Final	p
BOEHM (Puntuación Directa)	28.42 \pm 12.85	45.38 \pm 7.64	0.001
BOEHM (Percentiles)	21.94 \pm 19.94	58.62 \pm 23.45	0.001
RAVEN (Puntuación Directa)	18.78 \pm 7.23	32 \pm 6.6	0.001
RAVEN (Percentiles)	9.47 \pm 15.10	50.4 \pm 18.6	0.001
COLUMBIA (Puntuación Directa)	24.30 \pm 7.7	36.42 \pm 6.52	0.001
COLUMBIA (P.E.D.)	75.9 \pm 15.1	96.6 \pm 14.6	0.001
COLUMBIA (Percentiles)	14.6 \pm 14	58.9 \pm 23.4	0.001
COLUMBIA (Eneatipos)	2.6 \pm 1.4	4.8 \pm 1.65	0.001
COLUMBIA (I.M.)	4.76 \pm 1.27	5.9 \pm 1.20	0.001
Test Elemental Inteligencia (P. Directa)	11 \pm 3	17 \pm 4.3	0.001
Test Elemental Inteligencia (Percentiles)	5.10 \pm 6.65	46 \pm 17.4	0.001
Test Elemental Inteligencia (Eneatipos)	1.42 \pm 0.83	3.8 \pm 1.48	0.001

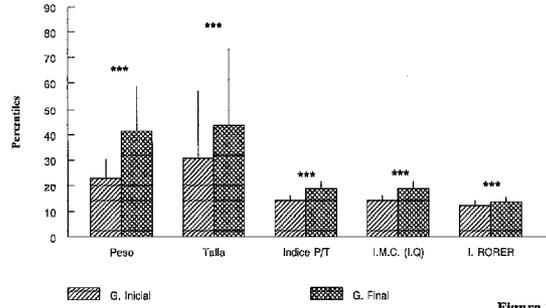


Figura 1

Figura 1.- Comparación de parámetros somatométricos y nutricionales entre dos modelos de acogida con 10 años de diferencia. Observamos diferencias respecto al peso, talla, índice peso/talla (I. P/T), índice de masa corporal (IMC), e índice de Rorer, con valores más elevados en el grupo final o grupo de niños alojados en la actualidad en centros de acogida. (*) $p < 0.05$; (**) $p < 0.01$; (***) $p < 0.001$.

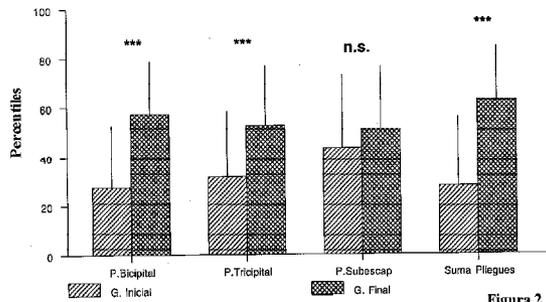


Figura 2

Figura 2.- Comparación de variables nutricionales entre dos grupos de niños institucionalizados y tras el paso del tiempo. Se comprueba igualmente mejores resultados en el grupo final o grupo de niños acogidos en centros en la actualidad. (*) $p < 0.05$; (**) $p < 0.01$; (***) $p < 0.001$.

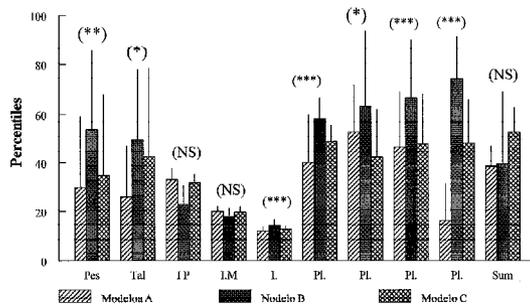


Figura 3

Figura 3.- Comprobamos como determinados parámetros tanto somatométricos como nutricionales pueden depender en nuestra muestra, del centro o institución en el que se encuentre acogido el niño, observando resultados estadísticamente significativos en el modelo de acogida B.. (*) $p < 0.05$; (**) $p < 0.01$; (***) $p < 0.001$.

MALOS TRATOS EN LA INFANCIA

Aspectos neuroendocrinos en el síndrome de carencia afectiva

Molina A, Muñoz A, Contreras G, Ruiz C, Galdó G y Molina Font JA.

Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Granada.

RESUMEN

Tras realizar una revisión de la literatura encontramos que exista una gran diversidad terminológica a la hora de definir la situación del niño que por circunstancias muy diversas sufre una situación de carencia afectiva, y en consecuencia vive en el seno de familias desestructuradas o son reclusos en centros de acogida, destacando como sinónimos más representativos los siguientes; Retraso de crecimiento de causa no orgánica, nanismo psicosocial, hiposomatotropismo reversible, hospitalismo, síndrome de Kaspar-Hauser, abandonismo, etc. Dándose además la circunstancia de no haberse podido conocer con precisión los mecanismos a través de los cuales se producen las manifestaciones que se describen en el transcurso del proceso. En el presente trabajo nos planteamos como objetivos por una parte profundizar en el conocimiento patogénico de la enfermedad, recurriendo para ello al estudio de diversos marcadores neuroendocrinos de especial interés en el marco de los trastornos afectivos, y por otra mostrar evidencias que definen al síndrome de carencia afectiva y el retraso de crecimiento no orgánico como un mismo proceso en dos estadios evolutivos diferentes. Para ello estudiamos tres grupos de niños: Un grupo control (formado por niños normales), un grupo con un síndrome de carencia afectiva y un tercer grupo de niños con un retraso de crecimiento de causa no orgánica. En todos los casos estudiamos los niveles circulantes de; Melatonina, serotonina, Beta-endorfinas, ACTH y los metabolitos del triptófano por la vía de la kynurenina (tanto durante el día como durante la noche). Obteniéndose como resultados de mayor interés una clara y significativa disminución de los niveles de cada uno de los mediadores neuroendocrinos (Melatonina, serotonina, Beta-endorfinas y ACTH) en los niños del grupo con carencia afectiva, disminución que es aún más manifiesta en el grupo de niños con un retraso de crecimiento. Por otra parte se demuestra además —como sucede en otros trastornos afectivos— que hay igualmente modificaciones de interés en la metabolización del triptófano. Llegándose a la conclusión de que habrá que admitir en el futuro la existencia de mecanismos neuroendocrinos para poder justificar las manifestaciones clínicas de estos pacientes, así como la estrecha conexión existente entre síndrome de carencia afectiva y retraso de crecimiento de causa no orgánica.

Palabras clave: *Síndrome de carencia afectiva, Retraso de crecimiento no orgánico, Nanismo Psicosocial, Melatonina, Serotonina, ACTH, Triptófano, Trastornos afectivos.*

Justificación y Objetivos

La evolución psico-social del niño es un proceso complejo que puede verse negativamente afectado cuando se producen desequilibrios en la esfera afectiva o familiar 1-3. Por razones muy diversas, en nuestro medio seguimos asistiendo a un considerable número de niños que han de ser atendidos en centros de acogida, instituciones específicamente creadas para la atención del menor con problemas de tipo familiar o social. De hecho, en nuestra provincia existen en la actualidad 23 centros legalmente reconocidos en los que se acogen niños en régimen de internado.

De hecho, es unánimemente aceptado que la existencia de determinadas circunstancias familiares (pobreza, drogadicción, encarcelamiento, divorcio, etc.) van a tener con gran facilidad consecuencias deletéreas sobre el equilibrio psicológico y emocional del niño 4,5. El estudio de esta patología ha posibilitado la aceptación de un síndrome que en la literatura aparece con una amplia y variada sinonimia 6, entre los que destacan los siguientes términos: (nanismo psicosocial, síndrome de escharbar basura, hospitalismo, abandonismo, hiposomatotropismo reversible, retraso de crecimiento no orgánico, retraso de crecimiento y desarrollo no orgánico, síndrome de carencia afectiva, síndrome de Kaspar-Hauser, privación materna, privación emocional, fracaso de crecimiento ambiental, nanismo por privación, nanismo psicosomático, y nanismo por abuso), terminología que probablemente ha adquirido esta amplitud y variedad, como consecuencia de la falta de unificación de criterios y la diversidad de profesionales que se han dedicado a su estudio (psicólogos, pedagogos, médicos, psiquiatras, endocrinólogos, pediatras, etc.).

Desde un punto de vista patogénico, la situación dista mucho de ser conocida en profundidad aunque hay que admitir que ya se han señalado importantes aportaciones 7-10. En el presente trabajo, pretendemos analizar el posible papel que determinados mediadores neuroendocrinos juegan en el desarrollo del proceso, así como matizar

conceptualmente las diferencias entre el síndrome de carencia afectiva (SCA) y el retraso de crecimiento de causa no orgánica (RCNO).

Material

Se seleccionaron 72 niños con edades comprendidas entre 4 y 11 años, los cuales fueron inicialmente divididos en dos grupos de estudio.

A) Grupo control, formado por 36 niños (50% de la muestra) con las mismas edades (± 6 meses) y sexos que cada uno de los pacientes pertenecientes al grupo problema. Para entrar a formar parte de este grupo, debían reunirse las siguientes condiciones: 1) Ausencia entre los antecedentes familiares de enfermedades hereditarias o neurológicas, 2) Nacimiento mediante un parto normal, 3) Ausencia en la historia personal de enfermedades orgánicas conocidas, a excepción de las enfermedades propias de la infancia, las cuales siguieron un curso evolutivo favorable, y 4) Desarrollo neuromotor normal y rendimiento escolar adecuado.

B) Grupo Problema, integrado por otros 36 niños, los cuales permanecieron ingresados durante el tiempo del estudio en una institución de acogida de carácter benéfico-social, por alguna de las siguientes causas: a) Padres drogadictos, b) Padres alcohólicos, c) Madre soltera, d) Encarcelamiento de los progenitores, e) Enfermedad psiquiátrica, f) Falta de recursos económicos, g) Retraso mental materno, y h) Separación de los padres. En este grupo se descartaron aquellos niños que además fuesen portadores de enfermedades graves o trastornos neurológicos, endocrinos o inmunitarios, los cuales en consecuencia pudiesen modificar la normal respuesta neuroendocrina.

Por otra parte y con la finalidad de profundizar y diferenciar entre dos situaciones muy parecidas, pero con expresión somática diferente (síndrome de carencia afectiva y retraso de crecimiento de causa no orgánica), el grupo problema se dividió en dos subgrupos: 1) Grupo con RCNO (G-RCNO), formado por 21 niños con la característica fundamental de presentar una somatometría de primer orden (peso y talla) inferior al percentil tres y no encontrar causa orgánica que lo justifique, tras la aplicación de un protocolo de baja talla, y 2) Grupo compuesto por 15 niños recluidos en una institución de acogida, con una somatometría normal, pero en una situación evidente de carencia afectiva (G-SCA).

Métodos

Método clínico.- Se emplearon los instrumentos fundamentales que permiten acercarse a la realidad clínica del paciente, como son: a) La historia clínica, y b) La exploración física. A través de dichos instrumentos pudimos seleccionar las muestras, así como clasificarlas en función de los criterios antes señalados.

Posteriormente, y al objeto de observar la máxima discreción y las normas de ética y respeto tanto hacia los pacientes como a las instituciones a las que pertenecen, y de acuerdo con los criterios de Helsinki, se diseñó un plan de trabajo, según el cual la valoración de cada niño se hizo en un momento distinto y adecuado, haciendo coincidir la obtención de muestras para la determinación de las variables objeto de estudio, con el momento de extracción por una indicación clínica (decaimiento, dolor abdominal, despistaje de cuadro anémico, etc.), o por un examen de salud. En el mismo día de la extracción se recogió orina de 24 horas, en dos muestras separadas: a) Muestras diurnas, que consistió en la recogida de toda la orina emitida por el niño en el transcurso de las horas comprendidas entre las 09.00 y 21.00 horas, y b) Muestras nocturnas, consistente en la obtención de orina en el lapso de tiempo comprendido entre las 21.00 y 09.00 horas del día siguiente. Este fraccionamiento horario desde un punto de vista metodológico es fundamental porque nos permite estudiar posibles variaciones circadianas de las variables objeto de estudio. Admitiendo que se trata de un análisis puntual con sólo dos determinaciones, ya que por problemas éticos no es posible realizarlo de otra manera durante la infancia.

Método analítico.- La medición de melatonina, Beta-endorfinas, serotonina y ACTH se realizó mediante técnicas de radioinmunoanálisis (RIA), mientras que los metabolitos del triptófano por la vía de la kynurenina fueron determinados mediante cromatografía en capa fina, según la técnica descrita por Copini y Benassi y modificada por Nuñez y Narbona.

Método estadístico.- Los datos obtenidos se expresaron en las unidades correspondientes a cada variable como media \pm DS, empleándose para su análisis estadístico las técnicas y procedimientos que se detallan: Análisis de la varianza de una vía (Anova) y comparaciones posteriores (Test de Bonferroni).

Resultados

En la Tabla I recogemos los resultados obtenidos para cada uno de los grupos de estudio considerados, los cuales fueron expresados mediante el valor medio de cada grupo \pm la DS, en las unidades correspondientes a cada una de las variables estudiadas en las muestras sanguíneas. Datos que permitieron obtener los siguientes resultados tras la realización del correspondiente análisis estadístico:

ACTH. La realización de un análisis comparativo entre los grupos, puso de manifiesto que la producción de ACTH fue significativamente mayor entre los niños pertenecientes al grupo control ($F= 57.13$; $p<0.001$). La aplicación de un test de Bonferroni mostró a su vez que estas diferencias se establecen entre el GC y el GRCNO ($p<0.01$) y entre GC y el GSCA ($p<0.01$).

Beta-endorfinas. En el mismo sentido que la variable anterior, en el caso de las Beta-endorfinas encontramos un valor de ($F=9.65$; $p<0.001$), datos que ofrecieron en el análisis posterior al Anova diferencias entre los grupos GC y GRCNO ($p<0.01$) y entre el GRCNO y el GSCA ($p<0.05$).

Serotonina. Igualmente en el caso de la 5-hidroxi-triptamina se puso de manifiesto que durante las horas diurnas, la producción de esta amina fue significativamente mayor entre los niños pertenecientes al grupo control ($F=95.19$, $p<0.001$), demostrándose a su vez diferencias entre cada una de las comparaciones realizadas entre los grupos GC y GRCNO ($p<0.01$), así como entre el GC y el GSCA ($p<0.01$), y entre el GRCNO y el GSCA ($p<0.01$).

Melatonina. La determinación de este metoxi-indol mostró un comportamiento muy similar al ofrecido por el resto de las variables descritas con anterioridad, con un valor de ($F= 27.71$; $p<0.001$), resultado que aunque obtenido en horas diurnas, ya resulta de gran interés. Tras el análisis de Bonferroni se encontró que tales diferencias procedían de las comparaciones del grupo control con los otros dos grupos de estudio con un valor de $p<0.01$ en cada caso.

Por otra parte, y tal como se muestra en la Tabla II, recogemos los datos correspondientes al resto de las determinaciones realizadas, expresando los datos obtenidos mediante el valor medio de cada grupo y su desviación standar, así como el nivel de significación estadística, en este caso se trata de los metabolitos del triptófano (vía de la kynurenina) estudiados en muestras urinarias recogidas durante el periodo diurno. Como se puede apreciar en ninguno de los metabolitos encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos.

Con respecto a las determinaciones de estos metabolitos durante el periodo nocturno, y como se puede apreciar en la Tabla III, se observaron diferencias significativas con la kynurenina ($F=7.17$, $p<0.001$), hidroxikynurenina ($F= 5.44$, $p<0.001$), ácido kynurénico ($F= 311.07$, $p<0.001$) y ácido xanturénico ($F= 78.56$, $p<0.001$).

Discusión

La información disponible en la actualidad no permite diferenciar con claridad entre síndrome de carencia afectiva (SCA) y retraso de crecimiento de causa no orgánica (RCNO). A pesar de que los términos en principio parecen hacer alusión a dos enfermedades no relacionadas, la literatura ofrece con frecuencia referencias en las que se emplean ambos nombres de forma indistinta para referirse a una misma situación.

Confusión que probablemente obedezca a la forma en que estos pacientes han sido estudiados, así como a la diversidad de profesionales que se han preocupado por el tema (psiquiatras, psicólogos, médicos, pediatras, enfermeras, etc.). En este sentido Wilcox11 al comienzo de esta década hizo una amplia revisión de la literatura y llegó a concluir que en relación a esta importante problemática infantil existe una *«falta de unificación de criterios»*, lo que ha dado lugar a que no exista una definición exacta y científicamente aceptable.

Además, a estas consideraciones se han de añadir otras no menos importantes como son: a) El cambio sustancial que han experimentado los centros de acogida, tanto en su concepción como en su infraestructura de personal y medios, modificaciones que han posibilitado poder afirmar que en un considerable número de casos la institucionalización *«en sí misma»* no va a jugar un papel negativo sobre distintos aspectos del crecimiento y desarrollo infantil 12. b) La naturaleza dinámica y cambiante del proceso, sobre el que van a interactuar factores familiares, sociales, afectivos, institucionales y personales, para dar lugar finalmente a una situación que puede ofrecer distintas manifestaciones clínicas 13. c) Probablemente las certeras afirmaciones de Bowlby al indicar que *«existe una relación específica entre privación durante los primeros años de la vida y el desarrollo de un carácter psicopático y antisocial inclinado a la delincuencia difícil de tratar»* fueron magnificadas y como

consecuencia se minimizó el papel jugado por otros factores, posibilitándose así la confusión terminológica existente en la actualidad.

A la luz de estas consideraciones y tras realizar una revisión del tema creemos que en términos pediátricos deberíamos contemplar el problema bajo el siguiente marco conceptual: a) La existencia de determinados factores predisponentes (sociales, familiares, afectivos e institucionales) van a ser vivenciados de forma muy diferente por cada niño, y del conjunto de esta interacción ambiental e individual y de su mayor o menor prolongación en el tiempo se van a desarrollar mecanismos internos (no bien conocidos) que finalmente darán lugar a una amplia gama de posibilidades clínicas entre las que destacan: Repercusiones sobre el crecimiento, desarrollo, psico-afectivas, personalidad y sociabilidad, así como otras diversas y variadas manifestaciones¹³. b) El dinamismo del proceso y la prolongación en el tiempo -fundamentalmente- van a posibilitar que una falta de afecto más o menos intensa (SCA) va a permitir que se desarrollen mecanismos biológicos que finalmente darán lugar a serias repercusiones orgánicas que en su mayor expresión conducirán al niño a un verdadero nanismo (peso y talla inferior al percentil tres) , sin causa orgánica demostrable (RCNO).

Esta última afirmación no es gratuita, y tiene sus fundamentos en los trabajos recogidos en la literatura, en determinadas experiencias vividas por nuestro grupo, así como en los datos ofrecidos en el presente trabajo, en los que en concreto hemos podido apreciar : a) El importante papel que en el desarrollo del proceso «*síndrome de carencia afectiva*» hacia «*retraso de crecimiento no orgánico*» juega la persistencia en el tiempo tanto de los trastornos afectivos como de otros factores predisponentes negativos. b) En el caso de existir un RCNO, hemos podido comprobar, como así ha sido comunicado por otras referencias de la literatura que esta situación en principio se ha de considerar como reversible, de tal manera que si desaparecen los condicionantes ambientales y afectivos, se puede observar una recuperación de los patrones de crecimiento. c) Existe a nivel de respuesta neuroendocrina y metabólica una diferencia gradual entre niño normal, niño con síndrome de carencia afectiva y niño con retraso de crecimiento de causa no orgánica, en el sentido de haberse apreciado una disminución de marcadores tan importantes como pueden ser la 5-hidroxi-triptamina, beta-endorfinas, melatonina, ACTH, etc., en el niño con un SCA, el cual se hace mucho más evidente cuando se llega a la situación de RCNO¹⁴⁻¹⁵ . Por todo ello creemos que nos encontramos ante una misma enfermedad o situación pero en dos estadios evolutivos diferentes y en consecuencia con posibilidades de expresión clínica igualmente distintas.

Aceptar esta afirmación significaría que debe existir un sustrato patogénico que explique esta evolución, y creemos que en la actualidad no pueden ser aceptados las clásicas hipótesis exclusivamente nutricionales o digestivas, puesto que la oferta nutricional y el estado nutritivo ha cambiado de forma sustancial, y admitiendo que en algún caso en concreto cualquiera de estos factores pueden jugar un papel de primera fila, no es válido aceptar como explicación fundamental o genérica, y en consecuencia habrá que recurrir a otras explicaciones. Bajo nuestro punto de vista, creemos que ya es posible perfilar una *hipótesis psiconeuroendocrina* en base a los siguientes argumentos: a) La permanente situación tensión y preocupación en la que viven la mayoría de estos niños, puede ser considerada como un auténtico modelo de estrés crónico, de hecho hemos podido apreciar como ciertos indicadores de la respuesta al estrés (Fig.- 1) ofrecen un nivel de respuesta periférica clara y gradualmente inferior al de una población infantil de referencia. b) Determinados hallazgos encontrados en niños con SCA y RCNO en relación a los niveles circulantes de melatonina (Fig.-1) y serotonina (Fig.- 2) guardan una estrecha conexión con la teoría indoleamínica de los trastornos afectivos, de tal manera que se puede admitir la posibilidad de conexión entre trastornos afectivos en el niño y el metabolismo de ciertas indoleaminas. c) Finalmente y en consonancia con estas ideas habrá que aceptar que los resultados ofrecidos en las (Fig.-3) y (Fig.-4) muestran que es válida tanto la variación circadiana en las vías de metabolización del triptófano -aunque de menor intensidad en estos casos- como la «*teoría de la doble compuerta*» en relación a las distintas vías metabólicas del triptófano^{16, 17}. En este sentido es oportuno recordar que durante tiempo se han venido empleando pautas de tratamiento en pacientes depresivos, utilizando el triptófano como sustrato de las vías metabólicas que presentamos en este trabajo.

Retomando nuevamente el tema de la pluralidad sintomática, creemos que es interesante comentar algunos trabajos de interés en este sentido. En concreto Skuse y col¹⁸ estudian un grupo de niños con RCNO, asociado a condiciones de estrés psicosocial. A diferencia de otras descripciones, los síntomas concomitantes con el retraso estatural eran hiperfagia y polidipsia , en singular contraste con la anorexia existente en otros cuadros de retraso de crecimiento de idéntica etiología. Destacan los autores en este estudio, que cuando se apartó a los niños de las circunstancias familiares estresantes, en una proporción considerable de ellos, la insuficiencia de hormona de crecimiento se resolvió espontáneamente. En este sentido merece la pena recordar que, Silver y Finkelstein¹⁹ tres décadas antes ya habían mencionado que estas manifestaciones debían ser consideradas como un aspecto más del síndrome psicosocial, y todos los síntomas,

incluidos los conductuales, se relacionan con la causa primaria: el ambiente familiar psicoafectivo perturbado, muestra ilustrativa de la pluralidad sintomática inherente al proceso. En este sentido volvemos a destacar que, entre nosotros, tanto Martín como Moreno 20,21, ya hicieron hincapié sobre estas manifestaciones, disintiendo con dicho autor en la interpretación que discutimos, porque entendemos que se pretende parcelar algo que es un todo, ya que lo que se relata es una manifestación mas de tipo comportamental propio del niño con SCA.

Por otra parte, Kerdanet 22 presenta cuatro casos de nanismo psicosocial, cuyo seguimiento no concuerda con la descripción clásica de rápida mejoría conductual y normalización de niveles plasmáticos de hormona de crecimiento al modificarse o desaparecer las causas estresantes responsables. Los autores no deducen de ello que se trate de una entidad clínica idiopática o esencial, sino que en determinados niños la perturbación psicosocial original puede conducir a trastornos psicopatológicos severos, cuya terapia requeriría instituciones especializadas. En este caso, habría que recordar los factores pronósticos ya descritos por nuestro grupo 6, en los que señalábamos como la duración de la situación adversa esta estrechamente relacionada con la reversibilidad de la situación conflictiva, de tal manera que si se prolongase mucho en el tiempo, la recuperación tiende sólo a ser parcial.

Finalmente, la unificación de criterios en torno al síndrome ha hecho también acto de presencia en la bibliografía psiquiátrica, con la denominación equivalente de desorden reactivo afectivo de la infancia (RADI), se acepta así, implícitamente, la importancia decisiva de lo que Bowlby designaba como «*historia natural y función que cumple la figura de apego*» 23, el paradigma propuesto por Bowlby, se basa en la teoría de la evolución y coincide con el de la biología moderna en el aspecto teleológico de impulsos que emergen de necesidades psicoorgánicas primarias. Lo que Freud denominaba «*enigmáticas fobias*» de los niños pequeños y «*temor de permanecer solos, o en la oscuridad, o rodeado de extraños*» es interpretado por Bowlby como una tendencia natural al hombre, mas manifiesta en la infancia. Según dicho autor, «*las teorías psiquiátricas y psicoanalíticas sobre la ansiedad no han reconocido en medida suficiente el rol del ambiente familiar de un niño en su bienestar afectivo-emocional*». La pluralidad sintomática por tanto, es intrínseca al síndrome, y valorarla debidamente es indispensable a efectos de diagnóstico y terapia adecuadas. Aceptada por nuestra parte y grupo, esta concepción con el apoyo que presentamos, damos por sentado que la búsqueda de soluciones del problema es un hecho muy complejo al que, no obstante, se podrá llegar mejor, si conocemos cómo se producen los acontecimientos a nivel de la fisiología infantil.

En definitiva, creemos que no es descaminado considerar que nos encontramos ante una misma realidad sindrómica y definirla requerirá seguir profundizando en la participación de cada uno de los factores que la favorecen, los mecanismos patogénicos que pueden desarrollar las consecuencias clínicas y fundamentalmente, partiendo de estos conocimientos, buscar soluciones terapéuticas que puedan minimizar las graves consecuencias que estos trastornos pueden llegar a ocasionar en el niño.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mussen PH, Conger JJ, Kagan J. Desarrollo de la personalidad en el niño. Edición México 1977;13:47
- 2.- Patton R, Gardner L. Influence of family environment on growth: the syndrome of maternal deprivation. Pediatrics 1962;30:957-962
- 3.- Masse NP. Introducción a la Pediatría Social. En: Mande R, Masse N, Manciaux M Ed. Pediatría Social. Ed. Española. Labor. Barcelona 1978
- 4.-Bowlby J. Maternal care and mental health. World Health Organization. Ginebra, 1951.
- 5.-Casler L. Maternal deprivation: a critical review of the literature. Mon Soc Res Child Devel 1961;26: N°-2
- 6.- Palmero G, Muñoz A, Molina A, Molina JA y col. Contribución al conocimiento del retraso de crecimiento de origen psicosocial. Valoración clínica, nutricional, somatométrica, psicométrica y neuroendocrina. Premio Nutrición infantil. Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental. 1994
- 7.- Blizzard RM. Psychosocial short stature. En: Lifsnitz F (Ed). Pediatric Endocrinology. A clinical guide. New York. Marcel- Drekker, 1990;87-107
- 8.-Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism: Clinical evaluation of the syndrome. N Engl J Med 1967;276:1271-1278

- 9.-Muñoz A, Aguilar MJ, Ruiz C, Molina A, Molina Font JA. Affective deprivation syndrome and the indoleamine theory of depression: Possible correlation. *Eur J of Clin Invest* 1995;25:(2)107-110. Cupoli MD, Hallock JA, Barness LA. Retraso de crecimiento psicosocial. *Current problems in Pediatrics* 1982;2:4
- 11.-Wilcox WD, Nieburg P, Miller DS. Failure to thrive . A Continuing problem of definition. *Clin Pediatr* 1989;28:391-394
- 12.- Contreras G. Contribución al conocimiento patogénico del retraso de crecimiento de causa no orgánica. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1997
- 13.- Molina Font JA, Muñoz Hoyos A. Retraso de crecimiento no orgánico. En. Casado J, Diaz JA, Martínez C Eds. Niños maltratados. Ed. Diaz de Santos. Madrid. 1996.
- 14.-Palmero G. Valoración de los neuropeptidos hipofisarios (ACTH y Beta-endorfinas) y del metabolismo del triptófano (vías de los metoxi-indoles y kynurenina) en el síndrome de carencia afectiva. Tesis doctoral. Universidad de Granada. 1993.
- 15.- Muñoz A, Acuña D, Martín E, et al. Pituitary neuropeptides ACTH and Beta-endorphin in the failure to thrive syndrome. *J Endocrinol Invest*, 1989;S2-5:102
- 16.- Muñoz A, Molina A, Rodríguez T, Uberos J, Ruiz C and Acuña D. Relationships between methoxyindole and kynurenine metabolic pathways in plasma and urine in children suffering from febrile and epileptic seizures. *Clin Endocrinol* 1997;47(6):667-678
- 17.- Muñoz A, Molina A, Macias M, Narbona E, Rodríguez T, Valenzuela A, Martín E and Acuña D. Comparison between tryptophan methoxyindole and kynurenine metabolic pathway in normal and preterm neonates and neonates with acute fetal distress. *Eur J Endocrinol* (Accepted).
- 18.- Skuse D, Albanese A, Stanhope R, Gilmour J, and Voss L. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency. *The Lancet* 1996;348:353-358
- 19.- Silver HK and Finkelstein M. Deprivation Dwarfism. *J Pediatr* 1967;70:317-324
- 20.-Moreno F, Martín E, Muñoz A, et al. Assessment of pineal function in the non organic failure to thrive syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991; S(9):200
- 21.-Martín E. Diagnostico de salud y valoración de la función pineal en un grupo infantil sometido a una situación de estrés mantenido. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1990.
- 22.- Kerdanet M, Severo T, Lecornu M. Retard de croissance d'origine psicosociale. Aspects cliniques et biologiques de quatre observations. *Pediatrie* 1993;48:783-787.
- 23.-Bowlby J. Attachment and loss: II. Separation, anxiety and anger. Hogarth Press. 1973. Trad Cast.: La separación afectiva. Paidós. Buenos Aires. 1976.

Fig.-1. Como se puede apreciar existen evidencias neuroendocrinas que permiten diferenciar entre niño normal, niño con carencia afectiva y niño con retraso de crecimiento de causa no orgánica, dándose además la circunstancia de existir una situación intermedia en relación a cada uno de los mediadores estudiados en los niños que sólo tienen una situación de carencia afectiva.

Fig.-2. Determinaciones plasmáticas de serotonina en niños normales (izquierda), con síndrome de carencia afectiva (parte central) y afectados de un retraso de crecimiento de causa no orgánica (izquierda).

Tabla I. Valores correspondientes (media \pm DS) a las variables estudiadas en muestras sanguíneas en cada uno de los grupos

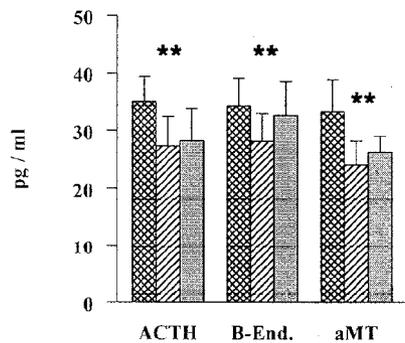
	GC	G-RCNO	G-SCA
ACTH	35.14 \pm 4.29**	27.36 \pm 5.03	28.24 \pm 5.6
Beta-endorfinas	34.24 \pm 4.81**	28.14 \pm 4.81	32.6 \pm 5.97
Serotonina	229 \pm 56.54***	74.76 \pm 18.31	124.66 \pm 19.31
Melatonina	33.19 \pm 5.62**	24.04 \pm 4.2	26.24 \pm 2.83

Tabla II. Excreción urinaria de metabolitos del triptófano por la vía de la kynurenina (media \pm DS) en cada uno de los grupos de estudio en las muestras obtenidas durante el periodo diurno (09.00-21.00 horas)

	GC	G-RCNO	G-SCA
Kynurenina	4.68 \pm 1.8	5.51 \pm 2.17	4.8 \pm 1.85
Hidroxi-kynurenina	14.03 \pm 5.01	17.37 \pm 6.89	13.63 \pm 5.35
Acido kynurénico	14.88 \pm 5.35	17.95 \pm 6.56	14.76 \pm 5.41
Acido xanturénico	15.44 \pm 5.52	17.44 \pm 6.66	15.41 \pm 5.33
Acido antranílico	1.8 \pm 0.87	2.12 \pm 0.95	1.76 \pm 0.5

Tabla III. Excreción urinaria de metabolitos del triptófano por la vía de la kynurenina (media \pm DS) en cada uno de los grupos de estudio en las muestras obtenidas durante el periodo nocturno (21.00-09.00 horas)

	GC	G-RCNO	G-SCA
Kynurenina	3.06 \pm 0.61	5.03 \pm 2.92*	3.9 \pm 2.13
Hidroxi-kynurenina	9.63 \pm 2.05*	14.86 \pm 8.84	12.14 \pm 6.64
Acido kynurénico	11.76 \pm 2.51***	112.71 \pm 19.66	38.72 \pm 22.62
Acido xanturénico	9.75 \pm 2.29	149.47 \pm 54.34	137.5 \pm 77.82
Acido antranílico	1.2 \pm 0.37	2.18 \pm 1.14	1.9 \pm 0.95



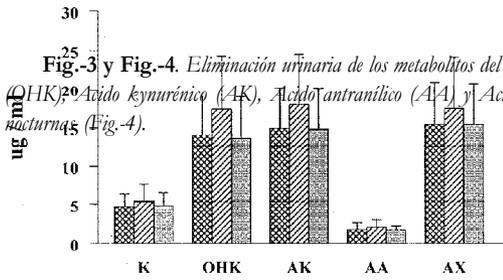
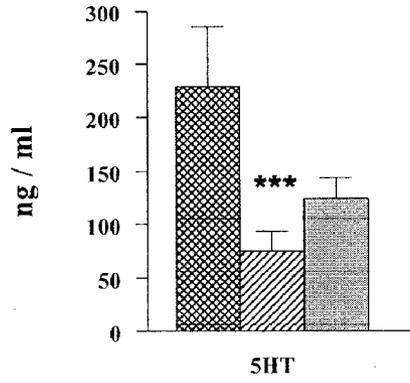
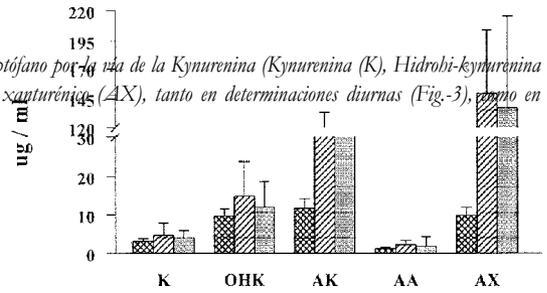


Fig.-3 y Fig.-4. Eliminación urinaria de los metabolitos del triptófano por vía de la Kynurenina (Kynurenina (K), Hidroxi-kynurenina (OHK), Acido kynurénico (AK), Acido antranílico (AA) y Acido xanturénico (AX), tanto en determinaciones diurnas (Fig.-3), como en nocturnas (Fig.-4).



MALOS TRATOS EN LA INFANCIA

Diagnóstico por la imagen de los malos tratos infantiles

Antonio M^o López Barrio. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío SEVILLA

RESUMEN

Se exponen y analizan los hallazgos que las diversas Técnicas de Imagen (Radiología convencional, Medicina nuclear, Ecografía, Tomografía computada y Resonancia magnética) pueden identificar en el Maltrato físico infantil.

Se describen, según cada técnica, los diversos signos radiológicos haciendo especial énfasis en aquellos que son patognomónicos o muy específicos de los malos tratos.

PALABRAS CLAVE: Niño maltratado. Técnicas de diagnóstico por la imagen.

INTRODUCCION.-

En 1.946 el Radiólogo Pediátrico John Caffey(1) identifica el cuadro clínico-radiológico de los malos tratos infantiles. Desde entonces muchos han sido los autores que han colaborado en su mejor catalogación clínico-radiológica, destacando, a nuestro juicio, los trabajos de Kempe(2), Silverman(3), Swischuck(4), Merten(5) y Kleinman(6).

En nuestro país hay que destacar las Monografías de Casado(7), Delgado(8), Gómez de Terreros(9) y Querol(10), en las que el capítulo del diagnóstico por la imagen ocupa un lugar importante.

La revisión de la bibliografía sobre los malos tratos pone claramente de manifiesto que la incidencia de lesiones orgánicas demostrables por técnicas de imagen es escasa. En nuestra propia experiencia sólo un 7,5% de los estudios radiológicos fue positivo, aunque es importante reseñar que en un 3,7% de nuestras exploraciones se demostraron lesiones que ni la historia clínica inicial ni la exploración física habían detectado previamente(11).

En el presente trabajo tratamos de exponer los hallazgos que nos pueden proporcionar las diversas técnicas de imagen (Radiología convencional, Medicina nuclear, Ecografía, Tomografía computada y Resonancia magnética) con respecto al maltrato infantil.

A) RADIOLOGIA CONVENCIONAL.-

1) "Estudio radiológico del esqueleto": debe de realizarse siempre que hay sospecha de malos tratos(12,13), ahora bien debe de huirse de realizar exploraciones de amplias zonas del esqueleto, a la vez que es aconsejable utilizar películas y chasis especiales que aporten mayor nitidez a la radiografía sin aumentar considerablemente la irradiación.

Existe un acuerdo generalizado en realizar sistemáticamente radiografías anteroposterior de brazos, antebrazos, manos, muslos, piernas y pies, de ambos lados y por separado, así como de tórax y pelvis en anteroposterior y una proyección lateral de columna, en todos los niños menores de dos años, a las que hay que añadir, siempre, radiografías de cráneo en doble proyección. Esto debe ser así porque es más que sabido que por debajo de esta edad las fracturas metafisarias no tienen porque impedir caminar, provocar cojera, dificultar el movimiento de las piernas o gatear. Por encima de los cinco años la exploración sistemática del esqueleto está demostrado que no tiene utilidad, quedando una época entre los dos y cinco años en la que cada caso de malos tratos debe de explorarse, por técnicas de imagen, según orienten los datos clínicos.

Está, generalmente, admitido como lesiones esqueléticas de gran especificidad diagnóstica de maltrato a aquellas fracturas, a veces muy sutiles, que aparecen en la región epífiso-metafisaria en forma de luxación, arrancamiento o desplazamiento epifisario, o adoptando las típicas formas de fracturas metafisarias descritas como en "asa de cubeta" o en "esquina metafisaria" (fotografía nº 1) y que son debidas a las distintas imágenes provocadas por la proyección radiológica de las fracturas descritas por Salter y Harris como del tipo II(14); y que tienen su origen en los movimientos bruscos de estiramiento y torsión simultánea provocados al coger por las extremidades a los niños para balancearlos, golpearlos contra algún objeto o proyectarlos a distancia. Hemos observado como en los niños sometidos a este tipo de maltrato físico, a los pocos días de la agresión aparecen, generalmente, en ambas tibiae unos levantamientos periosticos (fotografía nº 2) que consideramos patognomónicos del maltrato, ya que no se observan en los peronés al estar éstos protegidos por la masa muscular(15,16). Igualmente los levantamientos periosticos secundarios a hemorragias subperiosticas en otros huesos, así como las fracturas costales y los arrancamientos de la clavícula o del acromión, son bastante específicas del maltrato infantil.

Son también bastante sospechosas de maltrato aquellas fracturas esqueléticas que se descubren casualmente en una exploración, así como aquellas lesiones esqueléticas, generalmente fracturas, en las que no hay buena correlación con la historia clínica.

La aparición de varias fracturas en diversos estadios nos debe hacer sospechar siempre malos tratos, especialmente cuando se asocian a lesiones extraesqueléticas.

2) “radiografía de cráneo” :es fundamental en el diagnóstico del maltrato ya que la presencia de una fractura craneal compleja, diastásica o con hundimiento, en presencia de hemorragias retinianas, asociada a otras lesiones en piel y mucosas, y/o a otras fracturas, junto a signos externos de abandono, y, sobre todo, cuando no concuerdan los hallazgos con la lesión que cuentan los padres, es prácticamente diagnóstica de maltrato infantil.

Los tipos de fracturas craneales que se pueden observar son: lineal de bordes nítidos, estrellada, con hundimiento y diastásada; esta última indicativa, casi siempre, de complicación intracraneal.

El que una fractura de cráneo sea múltiple, bilateral o cruce las suturas, es considerada sospechosa de tener un origen en maltrato.

La deformidad de los huesos propios de la nariz, que provocan una configuración en “nariz de boxeador”, es muy específica del maltrato(fotografía nº 3).

3) “radiografía de tórax” : no sólo nos mostrará las fracturas costales, de localización preferente en la región pósterolateral, sino que igualmente nos pondrá de manifiesto neumotórax, contusión pulmonar o derrame pleural(17). Para Feldman(18) las fracturas costales en los malos tratos son muy frecuentes, encontrándolas éste autor en un 15% de sus casos.

4) “radiografía simple de abdomen” : en el maltrato se suele observar abdómenes con abundante meteorismo por el llanto continuo, modificaciones del patrón aéreo en relación con neumoperitoneo, sangrado peritoneal por contusión de las asas intestinales y del meso, hematoma duodenal o pseudoquistes de páncreas, a la vez que se puede localizar cuerpos extraños introducidos por los agresores; en estos casos es recomendable realizar una radiografía panorámica de tórax-abdomen en doble proyección. Igualmente la radiografía de abdomen debe poner de manifiesto las grandes fracturas pélvicas.

5) “radiografía de columna vertebral” : el aplastamiento vertebral en forma de cuña es un hallazgo bastante característico del maltrato, estando su origen en la hiperflexión-hiperextensión forzada al coger al niño por la cabeza y las piernas para golpearlo contra algún objeto. El golpe directo en esta zona puede producir, igualmente, fracturas, a veces, con luxación y lesión medular.

6) “estudios baritados” : son útiles para el diagnóstico del hematoma duodenal y para demostrar que el escaso desarrollo del niño y sus vómitos no están relacionados con un reflujo gastro-esofágico.

7) “exploraciones con contrastes yodados” : tienen una utilidad muy limitada en el maltrato dado que la rotura renal, por este motivo, es rara.

B) MEDICINA NUCLEAR.-

La “Gammagrafía ósea” es una técnica de imagen de utilidad diagnóstica en el maltrato, estando su aplicación preferente en demostrar cambios óseos tan solo unas horas después de la agresión, y cuando aún estos no son visibles en la radiografía esquelética(19). A pesar de ello las radiografías óseas siguen siendo el método de elección para la valoración de las lesiones óseas, ya que pueden proporcionar datos que nunca aporta la gammagrafía como es la de diferenciar las fracturas de los tumores o de las osteoartritis, a la vez que realizan un estudio cronológico del callo de fractura(12).

C) NUEVAS TECNICAS DE IMAGEN(Ecografía, Tomografía computada y Resonancia magnética).-

La “Lesión intracraneal” tan importante de detectar en los malos tratos infantiles, está reconocida como la causa de mayor mortalidad y morbilidad en el Síndrome del Niño Maltratado(20).

La observación de una lesión intracraneal en un lactante, en ausencia de antecedentes de un traumatismo importante, constituye una base suficiente para una investigación oficial de posibles malos tratos al niño(21).

La caída accidental provoca excepcionalmente lesiones intracraneales, así Kravitz(22) sólo encuentra un hematoma

subdural en 330 caídas accidentales de niños de menos de dos años; esto es debido a la gran flexibilidad de la bóveda craneana, a la mayor plasticidad cerebral, a la gran cantidad de líquido cefalorraquídeo que rodea al cerebro y a la vasorreactividad de la circulación del cerebro pediátrico. Helfer(23) no encontró lesiones graves o que pusieran en peligro la vida del niño en 246 caídas de la cama o de la camilla de exploración del hospital en niños menores de cinco años. Se puede deducir, por tanto, que solo los accidentes de tráfico pueden producir lesiones similares a las descritas en el Síndrome del Niño Maltratado.

Merten(20) describe en dos grupos, ya sean agudas o crónicas, las lesiones cerebrales que se pueden producir en el maltrato infantil. Dentro de las agudas hay que distinguir aquellas de localización extracerebral como son: la hemorragia subdural(la más frecuente),la hemorragia subaracnoidea y la hemorragia epidural. Dentro del cerebro podemos encontrarlos con un edema difuso o con un hematoma parenquimatoso y dentro del sistema ventricular(fotografía nº 4) se puede producir una hemorragia dentro del mismo, ya sea aislada o asociada a los diversos tipos referidos previamente.

Cuando la lesión intracraneal es de evolución crónica nos podemos encontrar con un higroma subdural, una encefalomalacia focal, una atrofia cerebral generalizada, una ventriculomegalia(fotografía nº 5) o una porencefalia.

La Ecografía transfontanelar, en la detección de la lesión intracraneal del maltrato(24), juega, mas bien, un papel de desbrozamiento, debiendo realizars siempre un Tomografía computada en la fase aguda, y una Resonancia magnética para valorar las secuelas neurológicas, a largo plazo, en éste tipo de pacientes.

Está bien establecido que la Tomografía computada sólo es superior a la Resonancia magnética en la detección de la hemorragia subaracnoidea y en la valoración de las lesiones de la bóveda craneal, siempre que éstas no tengan una disposición axial. A pesar de esto, insistimos, que en la fase aguda del proceso siempre es más rápida y operativa, a la vez que más disponible , la exploración con Tomografía computada. Una vez superada la fase aguda siempre se deberá hacer una exploración con Resonancia magnética(25).

Para el estudio de la "Lesión torácica y abdominal" inicialmente se deben de aplicar protocolos diagnósticos similares a los utilizados para una lesión de tipo accidental.

Teniendo en cuenta que las lesiones abdominales son especialmente graves en el maltrato del niño preescolar y escolar, una vez realizadas las exploraciones radiográficas simples debe de procederse a la realización de una Ecografía y/o unaTomografía computada que nos pueden poner de manifiesto como hallazgos más relevantes: un hematoma duodenal intramural, un pseudoquistes de páncreas o una pancreatitis hemorrágica.

Terminemos insistiendo en la gran importancia del diagnóstico por las técnicas de imagen en el maltrato infantil, pero valorando éstas tras, y dentro del contexto, de una historia clínica social y de una exploración física muy cuidadosa y exhaustiva.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1) Caffey J: Multiple fractures in the long bones of infants suffering from chronic subdural hematoma. A J R, 1.946;56:163-173.
- 2) Kempe CH, Silverman FN, Steele BF et al.: The battered child syndrome. J A M A, 1.962; 181:17-24.
- 3) Silverman FN: Unrecognized trauma in infant, the battered child syndrome, and the syndrome de Abroise Tardieu:Rigler lecture. Radiology, 1.973; 104:337-353.
- 4) Swischuk LE: Radiology of the skeletal system in child abuse and neglect. In Ellerstein NS(ed): A medical reference(pp 263-269). New York, John Wily and Sons.
- 5) Merten DF, Carpenter BLM: Imagen radiográfica de la lesión intencional en el síndrome del niño maltratado. Clin Pediatr N Amer, 1.990; 4:865-886.
- 6) Kleinman PK: Diagnostic Imagen of Child Abuse. Williams and Wilkins. Baltimore 1.987.
- 7) Casado Flores J, Díaz Huertas JA y Martínez González C: Niños maltratados. Editorial Díaz Santos. Madrid 1.997.
- 8) Delgado A: Grandes síndromes en Pediatría. Maltrato en el niño. Cátedra de Pediatría del País Vasco. Bilbao 1.996.

- 9) Gómez de Terreros I: Los profesionales de la salud ante el maltrato infantil. 2ª edición. Editorial Comares. Granada 1.997.
- 10) Querol X: El niño maltratado. Anselmo Garrido-Juan(ed). Barcelona. Editorial Pediátrica 1.990.
- 11) Millan Miralles L, López Barrio AM, Malo Aragón JM y Gómez de Terreros I: Análisis de nuestros hallazgos radiológicos en el maltrato infantil. *Vox Paediatrica*, 1.995; 3:165-170..
- 12) Ellerstein NS, Kimberley J y Norris BA: Valor de la exploración radiográfica del esqueleto en la determinación de los malos tratos a los niños. *Pediatrics*(ed. esp.), 1.974; 18:390-394.
- 13) American Academy of Pediatrics. Section on Radiology: Diagnóstico por la imagen de los malos tratos infantiles. *Pediatrics*(ed. esp.), 1.991; 31:115-117.
- 14) Salter RB, Harris WH: Injuries involving the epiphyseal plate. *Amer J Bone Surg*, 1.963; 45:587-622.
- 15) Lirola MJ, López Barrio AM, Malo JM y Gómez de Terreros I: Análisis de los hallazgos radiológicos en un caso relevante de maltrato infantil. *Bienestar y Protección Infantil*,1.996; 2:61-66.
- 16) López Barrio AM, Pérez Candela V, Martínez Pérez A, Malo Aragón JM, Curto de la Mano A, Calvo Rosales J y Gómez de Terreros I: Levantamiento perióstico tibial: signo definitorio de maltrato infantil. *Cuad Med For*, 1.997; 10: 37-47.
- 17) de la Peña de Torres J, Calvo Celada R, Galindo León LP y López Lorente D: Reacción pleural por malos tratos en el niño. *Rev Esp Pediatr*, 1.979; 35:333-336.
- 18) Feldman KW, Brewer DK: Malos tratos en los niños, reanimación cardíaca y fracturas costales. *Pediatrics*(ed. esp.), 1.984; 17:64-67.
- 19) Kienberger JP: Comparación de la radiografía simple y de la gammagrafía ósea en el diagnóstico del síndrome del niño apaleado. *Pediatrics*(ed. esp.), 1.984; 17:46-48.
- 20) Merten DF, Osborne DRS, Radkowski MA, Leonidas JC: Craniocerebral trauma in the child abuse syndrome: radiological observations. *Pediatr Radiol*, 1.94, 14:272-277.
- 21) Billmire ME, Myers PA. Traumatismo craneal grave en lactantes. ¿ Accidente o malos tratos?. *Pediatrics*(ed. esp.), 1.985; 19:117-119.
- 22) Kravitz H, Driesseng G, Gomberg R et al.: Accidental falls from elevated surfaces in infants from birth to one year of age. *Pediatrics*, 1.969; 44:869-872.
- 23) Helfer RE, Slovis TI, Black M: Injuries resulting when small children fall out of bed. *Pediatrics*, 1.977; 60:533-535.
- 24) Jaspan T, Narborough G, Punt JAG et al.: Cerebral contusion tears as a marker of child abuse-detection by cranial sonography. *Pediatr Radiol*, 1.992; 22:237-245.
- 25) Alexander RC, Schor DP, Smith WL: Magnetic resonance imaging of intracranial injuries from child abuse. *J Pediatr*, 1.986; 109:975-979.

Fotografía nº 1: Radiografía localizada de la rodilla izquierda, mostrando fracturas "en esquina"(flechas grandes) y "en asa de cubeta"(flechas pequeñas).

Fotografía nº 2: Radiografía panorámicas de miembros inferiores, del mismo niño de la fotografía nº 1, en los que se aprecian fracturas metafisarias a nivel de la rodilla izquierda y de la metafisis distal de la tibia derecha, junto a levantamientos



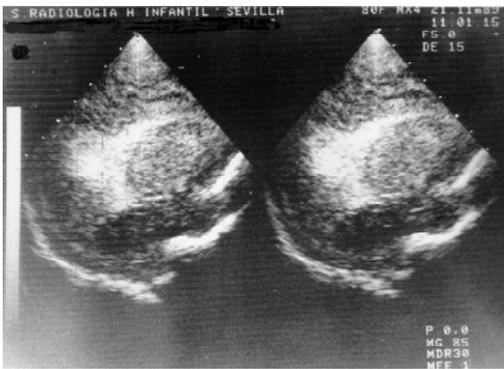
Fotografía n° 1: Radiografía localizada de la rodilla izquierda, mostrando fracturas "en esquina" (flechas grandes) y "en asa de cubeta" (flechas pequeñas).



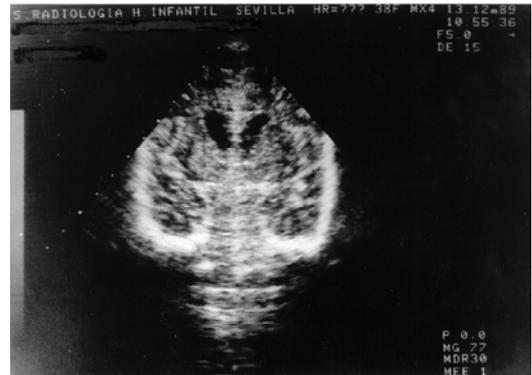
Fotografía n° 2: Radiografía panorámica de miembros inferiores, del mismo niño de la fotografía n° 1, en los que se aprecian fracturas metafisarias a nivel de la rodilla izquierda y de la metafisis distal de la tibia derecha, junto a levantamientos periósteos exclusivos, tibiales de tipo sólido y laminar.



Fotografía n° 3: Fractura antigua con deformidad de los huesos propios de la nariz.



Fotografía n° 4: Cortes ecográficos sagitales que ponen de manifiesto hemorragias parenquimatosas e intraventriculares en una niña de 3 meses golpeada en la cabeza.



Fotografía n° 5: Control ecográfico, en corte coronal, de la niña de la fotografía n° 4, y en la que se aprecia una ventriculomegalia secundaria a atrofia cerebral.

SESIÓN PREFERENTE PREVENCIÓN DE ACCIDENTES

Introducción. Epidemiología. Normativa Española y Comunitaria

Juan J Cardesa García.

Facultad de Medicina de la UEX. Badajoz.

RESUMEN

Los accidentes infantiles siguen siendo un grave problema en nuestro país. En el período de tiempo de 1980 a 1995, la mortalidad total por accidentes y las tasas de mortalidad han disminuido en todos los grupos de edad, salvo en el grupo entre los 15 y 19 años, que experimentó un ascenso entre 1985 y 1990, con disminución posterior. El porcentaje de la mortalidad debida a accidentes no se ha modificado prácticamente en los grupos de edad de 0 a 14 años, y tiende a ascender entre los 15 y 19 años. Los estudios epidemiológicos realizados en distintos centro y áreas del país muestran escasa características diferenciales. Existen normativas comunitarias específicas que buscan la seguridad para los niños referidas a juguetes, dispositivos de retención en vehículos de motor, y preparados peligrosos cuyos envases deben ir provistos de un cierre de seguridad para niños; estas directrices se van actualizando periódicamente y prácticamente la totalidad de ellas se aplican en nuestro país. Se echan de menos normativas y directrices referidas a la seguridad en edificios, aparatos electrodomésticos, en lugares de recreo y en la vía pública referidas específicamente a niños.

PALABRAS CLAVE: Accidentes infantiles.

INTRODUCCIÓN

En el año 1995, los accidentes fueron responsables de un total de 1400 muertes para edades comprendidas entre el nacimiento y los diecinueve años, lo cual nos puede dar una idea de la magnitud del problema. A lo largo de la sesión se dedicará una especial atención a los accidentes en vehículos con ruedas, a las intoxicaciones accidentales y a los accidentes en el medio doméstico y su entorno, por ser aspectos importantes en el momento actual, aunque, por obligación del tiempo, no se podrán tratar en toda la extensión que se requeriría.

EPIDEMIOLOGÍA

La mortalidad por accidentes infantiles, considerada en el período de 1980, con 2512 muertos, a 1995, con 1400 muertos, ha disminuido en número total al igual que las tasas, figura 1. Las tasas son más altas de manera evidente para los grupos de edad de uno a cuatro años y de quince a diecinueve años. Entre los quince y diecinueve años de edad, la mortalidad presentó un incremento entre los años 1985 a 1990, con un descenso posterior; la principal causa en este grupo de edad son los accidentes de tráfico y la aplicación de medidas que luego serán comentadas por el Dr. Hernández-Rastrollo, han contribuido, en los años 1991 a 1995 a la disminución significativa de esta mortalidad.

Aunque la mortalidad por accidentes ha disminuido, la importancia de su peso porcentual en la mortalidad infantil no ha disminuido, figura 2. Para los menores de un año, este porcentaje oscila entre el 3,2 y el 4,3, para el grupo entre uno y cuatro años oscila entre el 25 y el 33 por ciento, para el grupo de edad entre cinco y nueve años sube al 31 y 40 por ciento, con un nuevo incremento porcentual muy discreto para el grupo de edad entre diez y catorce años, situándose entre el 32 y cuarenta y tres por ciento, y con una elevación espectacular para el grupo entre quince y diecinueve años que se sitúa entre el 52 y el 70 por ciento, siendo este último grupo el único que presenta una clara tendencia al alza porcentual, lo cual debe ser motivo de atención y especial dedicación a la prevención.

NORMATIVA COMUNITARIA Y ESPAÑOLA

La Comisión de las Comunidades Europeas en el aspecto de la Seguridad para Niños tiene tres áreas sobre las que ha establecido una serie de Directivas que periódicamente ha ido actualizando: estas áreas son a) Preparados peligrosos cuyos envases deben ir provistos de un cierre de seguridad para niños y/o de una indicación de peligro que sea detectable al tacto, b) Medidas de Seguridad para niños en vehículos de motor, relativas fundamentalmente al uso de cinturones de seguridad y dispositivos de retención, y c) Seguridad de los juguetes. Todas estas disposiciones han sido asumidas por la legislación española, como más adelante exponen los doctores Hernández Rastrollo y Pou.

Desde una perspectiva preventiva se echan de menos normas y directivas específicas referidas a la seguridad en niños respecto a 1) la seguridad en edificios: ventanas, escaleras, barandillas, ascensores, sistemas de calefacción y refrigeración, agua caliente, aparatos electrodomésticos, puertas en general y puertas de garage en particular, electricidad y gas, 2) en lugares de recreo y su entorno: características del lugar y del material, vigilancia, acondicionamiento y actualización del material, etc, y 3) en la vía pública urbana, especialmente en áreas de concentración de niños como son los colegios, guarderías y áreas de recreo.

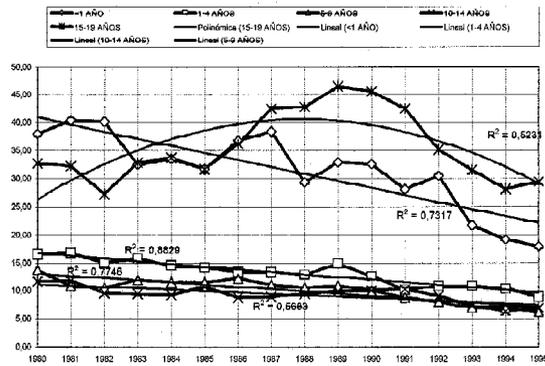


Figura 1. Mortalidad por accidentes infantiles por 100.000 niños de esa edad. Años 1980 a 1995, según datos del INE.

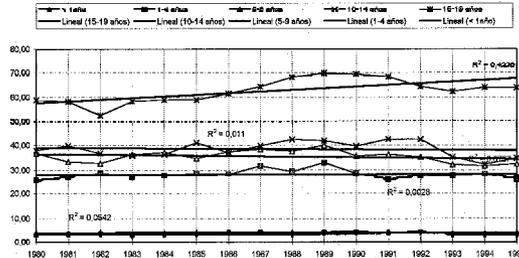


Figura 2. Porcentaje de la mortalidad debida a accidentes en cada grupo de edad. Años 1980 a 1995, según datos del INE.

PREVENCIÓN DE ACCIDENTES

Prevención de Accidentes Domésticos y en su entorno

*J.M. Martín, A. Rodríguez Núñez, I. Martínez Soto y R. Tojo
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela*

RESUMEN

Los accidentes infantiles son en la actualidad la primera causa de morbi-mortalidad infantil postneonatal. En este así fundamental capítulo de la Pediatría, los accidentes que ocurren en el hogar o sus alrededores suponen, con mínimas variaciones y en la mayor parte de las casuísticas, el 50% de los casos. La base de una actuación preventiva, pasa por el análisis epidemiológico de las circunstancias que acontecen en los mismos y la aplicación de medidas de prevención e intervención activas y pasivas. Es precisamente la intención de nuestra ponencia el hacer una aproximación a éstas partiendo de la valoración y estudio de los datos recogidos de un total de 12.800 niños accidentados en nuestra Comunidad Autónoma, en el periodo natural de un año.

Palabras claves: Accidentes infantiles. Accidentes infantiles en el hogar y alrededores. Prevención.

INTRODUCCION

Tal como se expuso en la introducción de esta sesión y sin duda repetiremos en todas las aportaciones a la misma, los accidentes en el niño son en la actualidad la primera causa de morbimortalidad infantil postneonatal. Cuando se tratan de sentar las bases de la prevención en cualquier tipo de patología, el análisis de los factores condicionantes que la inducen son el primer paso a seguir; esta afirmación es si cabe aún más válida cuando nos referimos a los accidentes, cuya prevención parte del análisis de las circunstancias que concurren en los mismos. En el caso de los accidentes domésticos, que son los que nosotros trataremos, se juntan todos estos condicionantes, adquiriendo una importancia primordial en la prevención y también en la intervención. En el hogar del siglo XX fue surgiendo la complejidad propia de una arquitectura y tecnificación, hasta muy recientemente incontrolada; con la irrupción de nuevos diseños e interiorismo; las aristas, el metal y el vidrio proliferaron, al tiempo que resurgió la vivienda unifamiliar y el concepto de dúplex, que impone distintos niveles y escaleras; los instrumentos eléctricos se multiplican, sin variar las instalaciones; los útiles de limpieza, en la búsqueda de una mayor eficacia, incrementan su toxicidad; en las zonas rurales surge la mecanización y los nuevos hervicidas y pesticidas...; en suma la potencialidad accidental en la vivienda y sus alrededores, se multiplica exponencialmente hasta alcanzar cifras auténticamente alarmantes.

Por todo lo expuesto y en razón de nuestra dedicación personal preferencial, es fácil comprender que para nosotros los accidentes, hayan sido de siempre, un motivo reiterado de estudio y análisis siendo ello lo que quizá pueda justificar nuestra presencia en este foro (1-7). Siguiendo esta línea, en el año 1993, llevamos a cabo un estudio prospectivo de la accidentabilidad infantil en Galicia, recogiendo la casuística de los Departamentos y Servicios de 8 centros hospitalarios de referencia de nuestra Comunidad Autónoma (5). De esta forma logramos recopilar los datos epidemiológicos más relevantes de un total de 12.868 niños asistidos por accidentes (16,1 por cien graves, que motivaron ingreso hospitalario, con una mortalidad de 6,2 por cien y morbilidad del 41,2). En esta casuística, el 42,3 por cien de los accidentes (el grupo numérica y significativamente más importante) acontecieron en el hogar o sus alrededores y en su análisis de causalidad apreciamos como las caídas ocuparon el primer lugar, siguiéndole las heridas, intoxicaciones y causticaciones, aspiración de cuerpos extraños, quemaduras, mordeduras de animales, manipulación de maquinaria y/o juguetes inadecuados, etc.

Sin embargo, a pesar de los múltiples trabajos realizados y la constancia cada vez mayor, por parte de la población de la accidentabilidad en el hogar, la realidad actual ya expuesta, nos demuestra que toda atención es poca cuando se trata este problema. Nuestra sociedad es aún más sensible ante un caso aislado de meningitis, que ante lo cotidiano de los accidentes. Recordamos un lema utilizado por la OMS en 1961, con motivo de la celebración del día Mundial de la Salud, que decía "los accidentes no son accidentales" y es una realidad que cuentan con la mejor de las vacunas, "la prevención", pero no se aplica (8,9); y la prevención impone que cada comunidad o región, por su especial y particular idiosincrasia, costumbres y estilo de vida, tienda a padecer determinados tipos de accidentes y son los diversos aspectos sociales, económicos y culturales de los diferentes colectivos, los que confieren una "especial" naturaleza a los accidentes. Conviene pues considerar a la familia y su hogar como un núcleo que se puede estudiar, investigar y tratar como un todo; única forma de poder actuar de manera efectiva en los aspectos de la prevención.

ANÁLISIS DE CAUSALIDAD

Las caídas

Siguiendo las diferentes etapas cronológicas del niño, en el primer periodo de la lactancia, las caídas suelen acontecer, por precipitación, desde la propia persona que sostiene al niño o lo transporta; o también desde la superficie que el cuidador utiliza para vestirlo o asearlo (el lactante tiene capacidad para voltearse espontáneamente desde el segundo - tercer mes de vida)(8). El hecho suele acontecer al quedar sin vigilancia el niño y en tan solo unos breves segundos.

De los 2 a los 6 años es cuando sobrevienen, las caídas más graves: desde los balcones, escaleras, ventanas..., aunque son las más frecuentes, pero revistiendo un menor potencial de lesión las caídas que se producen al mismo nivel, propias del inicio de la sedestación y deambulación, así como los impactos por choque y tropezones. Respecto a las primeras, la atención debemos centrarla en unas infraestructuras inadecuadas. En nuestro medio, la habitabilidad de viviendas en obra, sin terminar, es el vector de inducción más importante; así como el precipitarse desde árboles, muros o caer en zanjas o pozos. Las escaleras en las viviendas unifamiliares son otro lugar de importante lesividad.

Estrategias de prevención en las caídas

Medidas activas. Educación de los padres y los niños acerca de situaciones y lugares de riesgo. Recomendar actuaciones precisas para estas situaciones. El niño nunca solo. Enseñarle a caminar, sin dispositivos andadores.

Medidas pasivas. Iluminación adecuada. Adecuación de infraestructura del edificio (barandillas y pasamanos; inclinación de escaleras y tamaño de los peldaños). Barreras de protección en escaleras, terrazas y balcones. Diseño de muebles sin aristas o ángulos agudos y a ser posible de material deformable (indispensable en sus zonas de juego habituales). Alfombras bien ajustadas con adhesivos antideslizantes. En el baño el niño siempre acompañado, colocando asas de sujeción. Cunas y literas con barrotes de seguridad en altura y separación. En los suelos no utilizar limpiadores o abrillantadores que los hagan deslizantes y en el exterior (jardín o huerta) la superficie del terreno ha de ser de tierra batida o de hierva. Ventanas con cerraduras de seguridad y difícil alcance; atención especial al acristalamiento de éstas y de puertas. No a los andadores. Calzado adecuado.

Heridas y cortes

Es el segundo tipo de lesión doméstica, después de las caídas. La edad de mayor frecuencia en este tipo de accidente se sitúa entre los 2 y los 5 años. Los utensilios sobre los que se prestará especial atención son: instrumentos punzantes (tijeras, agujas, alfileres, clavos, chinchetas, sacacorchos...) o cortantes (cuchillos, navajas, hachas, machetas, envases de hojalata, cremalleras, y útiles varios de cocina). También herramientas y electrodomésticos.

Estrategias de prevención en heridas y cortes

Medidas pasivas. Los niños solo manipularán tijeras de puntas redondeadas y hojas romas. Los cuchillos deben estar lejos de su alcance y protegidos por fundas. Las herramientas y útiles de costura y de labranza se mantendrán en armarios cerrados. Procurar que puertas y ventanas cuenten cierres y con vidrios de seguridad.

Medidas activas. Una vez más, la educación de padres y cuidadores es fundamental. En lo posible se evitará la manipulación con instrumentos cortantes o punzantes, delante de los niños (estos están en su mejor momento de aprendizaje, lo que les lleva a "imitar" constantemente lo que visualizan). No fomentar jamás la utilización de maquinaria agrícola en la edad infantil; en nuestra casuística los tractores se constituyeron como uno de los elementos inductores de mayor mortalidad y morbilidad (7). Señalizar las puertas de cristal. Evitar el uso y manipulación de cremalleras.

Atragantamiento y asfixia

Este tipo de accidente se produce por el taponamiento y generalmente déficit de oxigenación secundario, inducido por una falsa ingestión, de un cuerpo extraño a vías aéreas o sofocación por compresión extrínseca. Aunque puede acontecer a cualquier edad, existe una mayor propensión a presentarse en niños menores de 5 años; esto es debido al característico mecanismo respiratorio-deglutorio que se da a estas edades, con la tendencia a mantener constantemente abierta la epiglotis, mientras se produce la deglución (10). Un condicionante mayor es además la tendencia de los niños, durante esta primera etapa de la vida, a introducir todo tipo de objetos en la boca (11).

En los atragantamientos, el material aspirado puede ser de cualquier naturaleza, pero predominan los productos orgánicos (alimentos y sobre todo frutos secos); también las pequeñas piezas de algunos juguetes, monedas y pilas de "botón" (con su doble efecto asfíxico y cáustico a nivel digestivo. Todo ello facilitado y manipulado por el propio niño, ante la ignorancia de su peligrosidad por parte de padres o cuidadores, o bien recibidos a través de hermanos mayores.

Otras formas de sofocación menos habituales son las que se producen accidentalmente en la cama por exceso de ropa, la almohada o incluso otro cuerpo humano que duerme con el pequeño en la misma cama. Otros posibles vectores de asfixia son los ahogamientos en la bañera, bañeríos o cubetas de alimentación de animales; introducción de la cabeza en una bolsa de plástico y emanaciones de gases.

Estrategias de prevención en atragantamientos y asfixia

Medidas activas. Impedir que los niños menores de 3 años manipulen o ingieran los posibles elementos inductores de atragantamiento y asfixia. Educar a los niños en la masticación adecuada de los alimentos. Evitar los juegos con bolsas de plástico o globos, potencialmente asfixiantes y/o aspirables. Procurar el sueño de los pequeños en cunas de superficie rígida, sin almohada ni elementos acolchados. Como prevención dar a conocer u divulgar las maniobras de expulsión.

Intoxicaciones

Es otro de los accidentes habituales que acontecen en casa, en general y casi siempre por negligencia y falta de precaución de los padres. Es práctica habitual, que llega a alcanzar en algunas casuísticas el 90 por cien de los intoxicados ingresados en un hospital en situación de alteración de la conciencia (5), que los familiares del niño afectado nieguen tajantemente, en la anamnesis dirigida inicial de sospecha, esta posibilidad; sin duda ante posibles responsabilidades. Esto debe ser siempre tenido en cuenta por el pediatra que recibe a un paciente, con síntomas de inconsciencia aguda de etiología desconocida.

Generalmente se deben a la ingestión de medicamentos de fácil acceso, que o bien consume algún convivente o vecino o se almacenan indiscriminadamente en el domicilio, después de procesos patológicos tratados ambulatoriamente. En el medio rural son de altísima peligrosidad los hervicidas y pesticidas, vendidos a granel y almacenados en envases de refresco o similares, sin tapones de seguridad. También aunque con connotaciones distintas desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico, pero en muy parecidas proporciones de incidencia, incluiremos en este grupo la ingestión de productos cáusticos.

Al margen de intentos de suicio en la preadolescencia y adolescencia, la edad más habitual de intoxicación, comprende el periodo preescolar.

Estrategias de prevención en intoxicaciones

Medidas pasivas. Fabricar envases de medicamentos o productos tóxicos con dosis totales no tóxicas. Estos envases, así como los “casuísticos domiciliarios” deben a su vez contar con tapones de seguridad.

Medidas activas. Mantener en casa la menor cantidad posible de medicamentos y productos tóxicos. Situarlos en lugares seguros, fuera del alcance de los niños. Campañas de prevención e información en los medios de comunicación, así como divulgación del teléfono de información del centro de toxicología. Divulgar también las acciones primarias (inducción del vómito) en intoxicaciones medicamentosas y el uso y comercialización del jarabe de ipecacuana, como producto emetizante; así como las contraindicaciones (ausencia de reflejo nauseoso o sospecha de ingestión de cáusticos o productos volátiles inhalables, por riesgo de recausticación o neumonitis).

Quemaduras

Es una lesión muy común domiciliar. Se producen generalmente en la cocina o baño (las zonas más habitadas y peligrosas del hogar para los niños). Los elementos inductores más habituales suelen ser los líquidos hirviendo o las llamas. La forma de producirse es la escaldadura por precipitación (cacerolas a ras de suelo, en el caso de cocinas de solar o mangos cazos o sartenes colocados hacia el borde anterior de la cocina). La ropa impregnada después de la escaldadura o prendida por las llamas, es el elemento potenciador más importante de gravedad al perpetuar la actuación de la noxa, incrementando extensión y profundidad.

La primera medida terapéutica es la aplicación tópica de agua fría (no helada, pues ello potenciaría una vasoconstricción dañina); sin embargo casi nunca se realiza por desconocimiento. La población debe conocer que el agua posee tres acciones fundamentales en estas situaciones: evita la progresión de la quemadura, es un buen antiséptico y disminuye el dolor. La rutina de tratamiento inicial en los diferentes estudios epidemiológicos es tan variada como, generalmente, ineficaz (5,10,11): pomadas de excipiente graso no antisépticas, aceite, remolacha, vinagre...

En nuestro entorno (3-5) las quemaduras y lesiones mayores producidas por explosivos o armas de fuego, ocupan un lugar importante, como costumbre habitual, sobre todo en zonas rurales, donde se almacenan estos elementos, para utilizar en celebraciones y festejos o bien para caza y/o defensa.

Las quemaduras por electricidad tienen otras connotaciones totalmente distintas (13). Si el niño soporta la descarga eléctrica y sobrevive al riesgo de despolarización cardíaca, su carácter de quemadura en profundidad hacen incierto los

pronósticos, siendo el planteamiento terapéutico primario pasivo y procediendo únicamente una cirugía posterior plástica-reparadora.

Estrategias de prevención las quemaduras

Medidas pasivas. Limitación de temperatura en los calentadores de agua. Cuando se prepara el baño del niño con agua hirviendo para mezclar posteriormente con agua fría y alcanzar una temperatura óptima, la secuencia será siempre inversa; es decir primero el agua fría y posteriormente la caliente. Deseables los detectores de humo en las viviendas y sistemas automáticos de apagado de incendios. No almacenar explosivos o armas de fuego en casa y de tenerlos, siempre inaccesibles a los niños. Enchufes y diferenciales de seguridad. Cables eléctricos blindados y resistentes a la mordedura infantil.

Medidas activas. Prohibir la venta al público de fuegos artificiales. Alertar y educar a padres y población sobre los riesgos anteriormente descritos y sus consecuencias. Alertar sobre los peligros del agua hirviendo, planchas de cocina y de ropa.

Mordeduras de animales

En nuestra serie (5), al igual que en la mayoría de las revisadas (12,14), el animal agresor más habitual suele ser el perro, siguiéndole los gatos, picaduras o mordeduras de insectos, vacas, caballos y roedores.

En el caso de los perros, la importancia radica también en su lesividad, con una alta incidencia de producción de mortalidad y morbilidad grave. El lugar de lesión más habitual es la cara, cuello y anexos. Generalmente la agresión se producen por la atracción que siente el niño hacia estos animales y el desconocimiento de su peligrosidad al incitarlos a competir con ellos por juguetes, alimentos o utensilios varios. También se muestra con una factor importante de agresión, aquellas especies de perros que generalmente están atados y se les suelta de forma esporádica.

En zonas rurales, las picaduras o mordeduras de ofidios pueden tener bastante importancia y dependiendo de las especies, en alguna ocasión provocar mortalidad o necrosis de tejidos. En Galicia, este problema es menor, no constándonos ningún caso de fallecimiento, en razón a la naturaleza de los reptiles de esta área geográfica.

Estrategias de prevención las mordeduras de animales

Medidas activas. Control comunitario-inmunitario de los perros y animales domésticos. Educación e instrucciones a los niños, en el comportamiento con los animales; índices de peligrosidad. Aconsejarse por un experto antes de adquirir un animal doméstico. Atar el perro, cuando existen niños jugando y no conocidos a su alrededor. Uso de bozales en perros mordedores. Evitar en lo posible que los niños caminen descalzos o gateen en zonas de vegetación herbácea.

OTROS CIRCUNSTANCIAS Y TIPOS DE ACCIDENTES DOMÉSTICOS

Quisieramos finalmente a hacer algunas consideraciones generales sobre lugares de riesgo y algún tipo de lesiones “especiales”.

Después de todo lo comentado hasta el momento es una obviedad decir que en el hogar, las áreas más peligrosas son aquellas que más frecuentan los niños, por razones de “necesidad” (15-19). La cocina y el baño ocupan un lugar destacado y así debe hacerse, tal como se fue aconsejando en los diversos tipos de accidentes, una prevención activa y pasiva, centrada en estos lugares.

Alertamos también sobre unas causas de accidentabilidad del medioambiente infantil, actualmente muy a tener en cuenta; nos referimos a las lesiones producidas por **malos tratos**, que quizá aun no pudiendo englobarse en el concepto puro de los accidentes, condicionan lesiones físicas equiparables a estos y tienen características que aconsejan una normativa diferente de detección y prevención. La detección de los malos tratos en los niños no es difícil para el pediatra, ya que suele ser una constatación que los agresores, tratando de eludir responsabilidades o por su sentido de culpabilidad, acuden con frecuencia a las consultas ambulatorias, generalmente alegando motivos distintos como justificación al acto médico, pero que al médico alertado, no le es difícil de sospechar. Los índices de atención más habituales son (20): lesiones externas en diferentes periodos evolutivos; callos óseos; contradicción en la recogida de datos anamnésticos y clínicos (cambio constante de pediatra, ignorancia del calendario vacunal, carencia de cartilla de salud e informes médicos anteriores...); síndromes carenciales (contradicciones entre “mala nutrición” y relatos de buen comedor; trastornos del comportamiento...). Todo ello suele darse en núcleos familiares monoparentales, o relaciones de pareja tensas e inestables; modales dominantes en el agresor y sumisos y de encubrimiento del otro cónyuge; progenitores distintos a uno de los convivientes; hijos no deseados de padres alcohólicos o drogadictos, etc. En nuestra casuística el “retrato robot” de la familia del niño maltratado era (20): bajo nivel educacional en el 65% de los casos; bajo nivel económico en el 67%; estrés familiar en el 45% y carencias sociales en el 72%.

Es una obligación que debemos imponernos ante una detección de maltrato, el dar a conocer e instar a la tutela del menor agredido, mediante los medios de los que actualmente dispone la administración (parte judicial, “teléfono del menor” (21) y asociaciones en defensa del niño).

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínón, JM, Suárez Losada y Varela M, Los accidentes infantiles en el hogar y sus alrededores. Forma de prevenirlos, Xunta de Galicia. Consellería de Sanidad. Dirección Xeral de Saude Pública. Edit. Portela SL, Santiago de Compostela, 1984.
2. Tojo, R y Martínón JM. Investigación epidemiológica sobre accidentes en niños de Galicia. En: Manual de Prevención de los accidentes infantiles. Edit. Suárez Losada M, Xunta de Galicia. Consellería de Sanidad. Dirección Xeral de Saude Pública, VELOGRAF, SA, Santiago de Compostela, 1985.
3. Martínón JM y Tojo R. Prevención de riesgos domésticos y accidentes infantiles. En: Documentos 33/92. Prevención de deficiencias. Ministerio de Asuntos Sociales. ARTEGRAF, Madrid, 1992.
4. Rodríguez A, Trabazo S, Tojo R, y Martínón JM, Traumatismo accidental como causa de ingreso en cuidados intensivos pediátricos, *Rev Esp Pediatr*, 1993, 49-3:216-19.
5. Tojo R., Rodríguez A, Novo I y Martínón JM, ACINAGALIA 93. Estudio de los accidentes e injurias en los niños y adolescentes de Galicia. En: Avances en Pediatría III, De. Tojo R y Martínón JM. Sandoz Nutrition SA. Valladares, La Coruña, 1994.
6. Martínón JM. Prevención y atención primaria en los accidentes infantiles. En: La Salud del niño desde su nacimiento hasta la edad escolar. Subdirección Operativa de Investigación y Docencia. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago, 1996.
7. Rodríguez Nuñez A, Cid E, Tojo R y Martínón JM, Accidentes Infantiles graves en relación con tractores. *An Esp Pediatr*, 1996, 44-5:461-63.
8. Division of Injury Control center for enviromental health and injury Control Centers for Disease Control, Children injurie in the United States, *Am J Dis Child*, 1997, 145:788-96.
9. Widome M, Pediatric injury prevention for the practitioner, *Curr Probl Pediatr*, 1991, 6:428-68.
10. Quiroga E, Ingestión de cuerpos extraños y causticación esofágica. En L. Casado, Urgencias y transporte del niño grave. Edit ERGON, Madrid, 1997.
11. Committee on Injury and Poison prevention, Ahogamiento en lactantes, niños y adolescentes, *Pediatrics* (ed. Esp.), 1993, 36:107-109
12. Jackson J, La santé pour tous en Europe d'ici l'an 2000. Accidents domestiques mortels. OMS, , 1997, RC567:112-59.
13. Adelson D y KochaneK P, Head injury in children, *J Child Neurol*, 1998, 13-1:15.
14. Wergman WE, Annual Summary of vital stadistics-1997. *Pediatrics*, 1998, 78-1:135-43.
15. Christoffel K, Violent death and injury in US children. *Am J Dis Child*, 1997, 144:697-706.
16. Avner J y Baker M, Mordeduras de perro en niños en zonas urbanas, *Pediatrrics* (ed. Esp.), 1991, 32:2-4.
17. Widome D, Ignorancia sobre accidentes, *Pediatrics* (ed. Esp.), 1992, 33:303-305.
18. Vanneville G, Schye T y Cogger H, Accidents severes chez l'enfant dus aux machines agricoles, *J. Pediatr*, 1993:6:329-36.
19. Gestal Otero J, Accidentes. En Piédrola Gil G. Medicina Preventiva y Salud Publica. Edit Salvat, Barcelona, 1990.
20. Trabazo S, Redondo, L, Rodríguez A y Martínón JM, El niño maltratado. Aspectos pidemiológicos de una casuísticas, *Pediatrika*, 1992, 12:38-43.
21. Guía para a detección de situacións de maltrato infantil, Xunta de Galicia. Dirección Xeral de Familia, Consellería de Familia Muller e Xuventude, Santiago, 1997.

PREVENCIÓN DE ACCIDENTES

Prevención de Accidentes por vehículos con ruedas

Ramón Hernández Rastrollo. Hospital Universitario Materno Infantil Infanta Cristina de Badajoz.

RESUMEN

Los accidentes en la infancia constituyen un grave problema de salud pública, destacando por su gravedad los accidentes por vehículos, que siguen aumentando continuamente, siendo causa de muerte, invalidez y enfermedad crónica. La prevención de éstos y de sus consecuencias debe ser un objetivo fundamental de la medicina pediátrica actual. En esta revisión analizamos las medidas preventivas que se han demostrado más eficaces en la prevención de lesiones por accidentes de automóvil (sistema de retención adecuados a la edad del niño); de bicicleta (promoción del uso de casco protector y de las normas de educación vial) y de otros vehículos con ruedas, como motocicletas (casco protector), patines y monopatines (evitar zonas de tráfico) y tractores (evitar su manipulación por menores). Aunque es necesario un enfoque multidisciplinario, es fundamental que el pediatra se implique activamente en la difusión de estas medidas de prevención, que muchas veces son las únicas verdaderamente eficaces.

PALABRAS CLAVE: Prevención de accidentes; Vehículos; Sistemas de retención; Casco para ciclistas; Niños.

PREVENCIÓN DE ACCIDENTES POR VEHÍCULOS CON RUEDAS

Los accidentes en la infancia constituyen un grave problema de salud pública en los países desarrollados, siendo una de las causas fundamentales de muerte, invalidez y enfermedad crónica que, al producirse en edades tempranas de la vida, tienen consecuencias sociales y económicas muy importantes. Las características de los accidentes son diferentes, dependiendo principalmente de la edad del niño y de su entorno socio-económico [1,2]. En nuestro país, según los datos que proporciona el Instituto Nacional de Estadística [3], las muertes por accidente constituyen en los últimos años, entre el 30,54% y el 38,03% de todas las muertes en niños mayores de 1 año (figura 1), si bien se observa una tendencia progresivamente decreciente en su valor absoluto, al menos desde 1982. Las causas de este descenso no han sido suficientemente analizadas, pero es indudable que, al menos desde la Pediatría [1,2,4,5] ha habido preocupación y dedicación a este problema desde hace años, ofreciendo numerosas aportaciones positivas y promoviendo actitudes preventivas desde consultorios y hospitales, que muy probablemente son causa directa, entre otras posibles, de esta tendencia favorable. Sin embargo, los accidentes de tráfico mantienen, en el mismo periodo analizado, una importancia relativa creciente como causa de muerte en niños mayores de 1 año (figura 1). En diversos estudios realizados en nuestro medio se constata la importancia actual de los accidentes por vehículos en el conjunto de las lesiones accidentales en la infancia y, sobre todo, la mayor gravedad de los mismos. En un estudio realizado en Zaragoza sobre 14.301 accidentes infantiles atendidos en un año, sólo el 1,2% del total lo fueron por tráfico, pero entre éstos el porcentaje de ingreso fue del 27,9%, mientras que del total de accidentes atendidos ingresó el 2,9% [2]. Otro estudio, realizado en la región de Murcia, sobre 3.344 niños menores de 7 años accidentados y asistidos en servicios de urgencia, refiere que un 10,8% del total lo fueron por tráfico, pero éstos suponen el 54,5% del total de las muertes registradas [5]. Un dato interesante aportado por estos últimos es que los accidentes por bicicleta fueron la modalidad más frecuente de accidente de tráfico recogida en el estudio. La alta mortalidad es sólo una parte del problema, también es mayor el riesgo de secuelas que las que encontramos generalmente tras otro tipo de accidentes [6,7], con lo que esto conlleva enfermedad crónica, sufrimiento e invalidez; y esto a una edad en la que toda la vida está por delante. Urge, por tanto, adoptar medidas eficaces para la prevención de este tipo de lesiones. En la presente revisión analizamos las medidas disponibles para la prevención de lesiones en niños tras accidentes de automóvil, motocicletas, bicicletas y otras formas de vehículo con ruedas menos comunes, aunque algunas de ellas con éxito creciente en nuestros niños y adolescentes.

Prevención de lesiones por accidentes de automóvil en niños.

La medida preventiva que se ha demostrado más eficaz es el empleo de un **sistema de retención** adecuado [8,9]. Un sistema de retención es un dispositivo destinado a mejorar la seguridad de los niños dentro de los automóviles, limitando el riesgo de lesiones por expulsión del vehículo o por proyección sobre las estructuras del habitáculo y repartiendo las fuerzas de choque entre las partes más resistentes del niño y el propio sistema de retención. En cierto modo cumplen las mismas funciones que el cinturón de seguridad en el adulto [10]. Deben ser adecuados a las proporciones del niño (peso y talla) más que a su edad. En nuestro país la Dirección General de Tráfico, siguiendo la normativa europea, ha editado dos guías, una dirigida a profesionales de la salud [11] y otra para padres [12] que explican las características principales de los sistemas de

retención para niños y ofrecen recomendaciones útiles sobre su uso.

En general, la mayoría las casas comerciales siguen las soluciones planteadas por el Reglamento R-44 de Naciones Unidas, que pone en relación las características biodinámicas de los niños en diferentes grupos de edad, con los dispositivos más apropiados [10,13], como queda recogido en la Tabla I. Sin embargo España es una excepción dentro de los países europeos, dado que no ha desarrollado norma legislativa alguna en base a este reglamento, que fue redactado en 1981 y que obliga a los países firmantes a poner los medios para extender el uso de los dispositivos de seguridad infantil dentro del automóvil. Es por ello que podemos encontrar en los establecimientos, sin ningún tipo de traba legal ni administrativa, productos que no siguen ninguna norma de seguridad junto a otros homologados por diferentes países europeos. Para poder diferenciarlos basta buscar la etiqueta de homologación, que contiene la información básica que ayudará a elegir el producto adecuado [12]

Uno de los sistemas que está consiguiendo mayor aceptación en los últimos años, especialmente para el transporte de los niños menores de dos años, son las sillitas-cesta para colocar en el sentido contrario a la marcha (dispositivos “reboard”). La gran ventaja de este sistema es que las fuerzas de choque a las que se somete el lactante en caso de accidente, quedan repartidas de manera uniforme por su cuerpo, protegiendo especialmente cabeza y cuello (que a estas edades suponen aproximadamente el 30% del peso corporal) respecto de los dispositivos de orientación frontal [10,11]. En estos últimos, en caso de colisión, la cabeza queda prácticamente sin sujeción. No obstante, es preciso recordar que estos sistemas de contramarcha son incompatibles con el air-bag (problema que abordaremos más adelante), por lo que no deben colocarse en el asiento delantero del vehículo si dispone de air-bag para el pasajero.

La **eficacia** protectora de estos dispositivos ha sido bien establecida en diferentes estudios [8,9]. Ruta et al [8] estiman que se podrían evitar el 24,4% de todas las lesiones y el 49,5% de los traumatismos craneales si todos los niños viajasen sujetos por un dispositivo apropiado. Johnston et al [9] refieren que no llevar ningún dispositivo de retención multiplica por tres el riesgo de lesiones tras sufrir un accidente, observa asimismo una reducción del 60% en el riesgo de lesiones en niños menores de 4 años que utilizan un dispositivo de seguridad adecuado y además encuentra que el cinturón de seguridad convencional reduce un 38% la incidencia lesiones en niños de 5 a 14 años.

Los resultados de una encuesta realizada en nuestro país a padres y responsables sanitarios [13] revela el gran desconocimiento que existe sobre los sistemas de retención y su uso correcto (el 63% se consideran poco o nada informados), sin embargo la mayoría de los encuestados manifiestan una actitud abierta y receptiva, reconociendo la importancia de estar bien informados sobre este asunto. Por otro lado, entre los padres que compran dispositivos de seguridad se observan también algunos errores importantes. Uno de los más frecuentemente referidos es no emplearlo en trayectos cortos y dentro de la ciudad, actitud peligrosa ya que en caso de accidente, (incluso a velocidades tan bajas como 10 Km/h), la energía cinética transforma a un niño de 20Kg en una masa de una tonelada, y gran parte de los accidentes se producen en estas situaciones [8,9,11]. Otro hecho señalado es que el dispositivo de retención es único por familia, de tal manera que al nacer un nuevo hermano automáticamente el dispositivo adquirido pasa al nuevo miembro de la familia y el hermanito mayor (dos o tres años, o menos) queda sin protección. En estos casos es necesario recordar la necesidad de una protección adecuada que siguen teniendo los restantes hermanos, al menos hasta los 12 años (o hasta que alcancen una talla de al menos 150 cm).

La **legislación española** sobre seguridad de los menores en los vehículos no es muy exigente. El artículo 11.4 de la Ley de Seguridad Vial y el artículo 10.1 del Reglamento General de Circulación, establece la prohibición para menores de 12 años de viajar en los asientos delanteros, salvo que utilicen dispositivos de retención adecuados. Por otro lado, la Orden del Ministerio del Interior de 8 de febrero de 1993 (B.O.E. 15-2-93) por la que se da cumplimiento a lo dispuesto en la Directiva del Consejo de Comunidades Europeas 91/671/CE de 16 de diciembre, relativa a la utilización del cinturón de seguridad en la circulación de vehículos de motor, establece la obligatoriedad para niños de 3 a 12 años, cuya estatura no alcance los 150 cm, de utilizar un sistema de sujeción homologado adaptado a su talla y peso, *siempre que los vehículos que ocupen dispongan de él*. En caso contrario, deberán estar sujetos por el cinturón de seguridad trasero del vehículo *si el vehículo dispone del mismo*. Igualmente establece que los menores de 3 años deberán utilizar un sistema de sujeción adecuado a su talla y peso, *siempre que el vehículo disponga de tal sistema*.

Estas medidas legislativas son claramente insuficientes y con ellas no queda garantizada la seguridad del niño, ya que es frecuente en nuestro país la circulación de vehículos sin cinturones de seguridad traseros y además no obligan a llevar el dispositivo de seguridad adecuado al niño transportado.

El problema del air-bag no se limita a las sillitas colocadas a contramarcha. Un informe del CDC publicado en 1996

reporta 32 muertes en niños menores de 12 años relacionadas con air-bag de pasajero entre 1993 y 1996[14]. En nueve casos los niños iban sujetos con sillitas en sentido contrario a la marcha, pero los restantes 23 niños iban sin ningún tipo de sujeción o sólo con el cinturón de seguridad del vehículo. Según el mismo informe, en 1996 solamente el 11.4% de los vehículos en circulación disponían de doble air-bag, por lo que es previsible que el problema aumente con el tiempo ya que la disponibilidad de air-bag de pasajero en los nuevos vehículos es cada vez mayor. Urge, por lo tanto, llevar esta información a los padres.

En resumen, las **recomendaciones** que debemos hacer llegar a los padres podrían ser las siguientes [11,12,13]

1. Comprar un dispositivo o sistema de sujeción homologado, elegido en función del tamaño del niño, no por la edad.
2. Instalar el dispositivo correctamente en el vehículo, en el que debe quedar firmemente anclado, y colocar siempre al niño con los cinturones u otros elementos del dispositivo, debidamente ajustados y abrochados.
3. Utilizar el sistema de retención tanto en trayectos largos como en los cortos y vías urbanas.
4. En las sillas, es preferible el arnés de cinco puntos al de cuatro.
5. Llevar al niño en brazos no lo protege en absoluto en caso de accidente, la energía cinética transformará al niño en una masa incontrolable.
6. En los niños pequeños es preferible un sistema anclado en sentido contrario a la marcha; pero si el vehículo dispone de air-bag de pasajero, la sillita deberá colocarse en el asiento trasero.
7. En caso de no disponer de un dispositivo de seguridad específico, situar a los niños en los asientos traseros y (a partir de los 3 o 4 años), utilizar el cinturón de seguridad del vehículo.
8. El air-bag de pasajero no protege al niño, sino que por el contrario incrementa el riesgo de lesiones. Si es imprescindible que viaje en el asiento delantero, es fundamental una buena sujeción y alejar el asiento lo máximo posible del salpicadero.

Prevención de lesiones por accidentes de bicicleta en niños.

La bicicleta es un medio de transporte económico, respetuoso con el medio ambiente y, en principio, saludable. En nuestro país la suavidad del clima y la abundancia de horas de sol, hacen de la bicicleta un vehículo ideal, no solo para transporte, sino también para el ejercicio de actividades deportivas y recreativas diversas, digno de ser potenciado y promocionado desde diferentes ámbitos. Sin embargo, el auge en el uso de la bicicleta ha venido acompañado por un aumento en el número de niños lesionados o fallecidos, hecho constatado tanto fuera [15,16] como dentro de nuestro país [17,18]. Todos los estudios, unánimemente, han demostrado que la principal causa de muerte, hospitalización e invalidez por el ciclismo es el traumatismo craneoencefálico. Spence et al[15] analizan la mortalidad producida por accidentes de bicicleta en menores de 15 años entre enero de 1985 y diciembre de 1989 y encuentra que de las 81 muertes por este motivo (1,44/100.000 niños), el 89% fue consecuencia de un traumatismo craneoencefálico (ninguna víctima llevaba casco protector). Sacks et al[16] refieren que el traumatismo craneal es responsable del 62% de las muertes ocurridas por accidentes de bicicleta, con tasas más altas entre los 5 y 15 años. Más recientemente una extensa revisión sobre este problema [19] pone de manifiesto que el 6% de los usuarios de bicicleta vistos en servicios de urgencia requieren hospitalización, siendo el traumatismo craneal responsable del 33% de las consultas, el 67% de las hospitalizaciones y el 62% de las muertes ocasionadas por este tipo de accidentes. Los datos de nuestro país [17,18], aunque no permiten aclarar la frecuencia de los mismos, aporta datos bastante similares a los referidos por la literatura internacional, siendo el traumatismo craneoencefálico el tipo de lesión más frecuentemente encontrada (50 y 65%, respectivamente). Además, Fleta et al [18] ponen de manifiesto el aumento progresivo en el número de ingresos por accidente de bicicleta durante los años que abarca su estudio.

Entre las circunstancias favorecedoras de los accidentes y las lesiones, las más frecuentemente referidas son: 1) Colisión con vehículos de motor [15,16,18] (que además son causa de lesiones más graves, y que en su mayor parte son debidas a error del ciclista [15,20]. 2) No llevar casco protector [19,21], de cuya importancia hablaremos enseguida, 3) Deficiente educación vial [17,19] y 4) Deficiencia en el mantenimiento de la bicicleta [17,19].

Las **medidas preventivas** propuestas podemos resumirlas como sigue:

1. Educación y promoción: programas educativos sobre normas de circulación y educación vial. Información de las ventajas del uso de casco protector y fomentar su uso.
2. Legislación: promover la aprobación de normas que mejoren la seguridad y su correcto cumplimiento. Normativa para revisiones periódicas del estado de las bicicletas.
3. Adaptación del medio: creación de suficientes carriles para bicicletas y otros espacios apropiados para ejercitar con

garantías esta sana actividad.

Debido a que el traumatismo craneal es una de las consecuencias más frecuentes y graves de los accidentes de bicicleta, una de las medidas preventivas en las que más se ha insistido en países de nuestro ámbito, es la promoción del uso de casco protector [21-25]. La eficacia de esta medida está sobradamente demostrada [19,21]. Thompson et al [21], en el estudio prospectivo caso-control más amplio realizado hasta la fecha sobre la eficacia del casco protector para bicicletas, observa una reducción del riesgo de daño cerebral del 65% (OR 0.35; IC95% 0.25-0.48) y del 74% para daño cerebral severo (OR 0.26; IC95% 0.14-0.48). Demuestra igual protección en accidentes con implicación de vehículos de motor que en otros accidentes. Similar protección para todos los tipos de casco y todos los grupos de edad. No encuentra evidencias de que los niños menores de 6 años necesiten un tipo de casco diferente, como se había sugerido previamente [19]. Su efecto protector persiste tanto en vías de tráfico como en zonas de recreo. Además, el uso de otras estrategias preventivas (educación vial, mantenimiento adecuado de la bicicleta, carriles para bicicletas), no elimina la eficacia protectora del casco para ciclistas [19].

Es fundamental hacer llegar a los usuarios de bicicletas esta información en forma de **recomendaciones prácticas**, que podríamos resumir del siguiente modo:

- Deben usar casco protector todos los usuarios de bicicleta (conductores y pasajeros), de cualquier edad.
- Deben usarse tanto en trayectos largos como en los cortos y en cualquier lugar por el que se circule (vías de tráfico y zonas de recreo).
- Aunque algunos estudios han sugerido que los cascos con refuerzo duro son más eficaces, esto no siempre se ha demostrado. Cualquier casco es siempre mejor que ningún casco.

Las medidas propuestas para fomentar el uso de cascos protectores por los usuarios de bicicleta son diversas y con resultados desiguales. Los mejores resultados parecen obtenerse con una estrategia doble, comenzando con campañas de educación y promoción seguidas luego de medidas legislativas apropiadas. En la Tabla II esquematizamos los resultados de algunas experiencias publicadas [22-25].

No podemos olvidar, sin embargo, la promoción de otras medidas de seguridad mucho más básicas, pero igualmente necesarias, como son las normas de **educación vial** para usuarios de bicicleta, tan abandonadas en nuestro país [17,18], en el que, desde ningún ámbito oficial, se ha dedicado la atención ni los medios que este problema merece. Es el llamado decálogo del ciclista:

- Obedecer las señales de tráfico.
- Circular por la derecha en fila de uno. No circular en sentido contrario al tráfico.
- Indicar correctamente los giros o paradas.
- Observar las ordenanzas locales respecto al uso de bicicletas.
- Observar atentamente a los automovilistas.
- No llevar pasajeros o paquetes que impidan la visión o el control.
- No ayudarse de un vehículo de motor.
- Usar una bicicleta segura y en buen estado.
- Usar reflectores, luces, cascos y ropas de colores claros o llamativos.
- Cuidado con las carreteras de trazado y firme peligroso.

Entre las medidas medioambientales, la que ha demostrado proporcionar mayor seguridad es la creación de **carriles para bicicletas** en las vías urbanas [26], tan populares ya en países del centro y norte de Europa, como deficitarios en el nuestro.

Prevención de accidentes y lesiones por otros vehículos.

Las **motocicletas** son vehículos muy populares entre adolescentes y adultos jóvenes, y causa frecuente de accidentes. Una revisión extensa de sus consecuencias han sido expuestas en diferentes estudios ad hoc [27,28] y escapa a los propósitos de esta revisión centrada en problemas más puramente pediátricos. El uso de casco protector (obligatorio en nuestro país desde hace varios años), es la medida preventiva más eficaz en la prevención del traumatismo craneoencefálico, la lesión más frecuente y grave de las reportadas [28]. Sin olvidar medidas más generales que hemos apuntado al tratar los accidentes de bicicleta.

Algunos autores han reseñado un aumento creciente en las lesiones producidas por **patines y monopatines** [29,30], predominando las fracturas, especialmente en miembros superiores. El uso de equipo protector no se ha demostrado eficaz en la prevención de estas lesiones. La recomendación más repetida es evitar las vías de tráfico, ya que su uso en zonas de

recreo sólo conlleva un riesgo de lesiones menores aceptable.

Los accidentes infantiles en relación con **tractores**, aunque tienen baja incidencia, pueden condicionar una elevada morbimortalidad, especialmente en zonas rurales, como han puesto de manifiesto los autores de un estudio elaborado en Galicia [31], quienes han revisado las circunstancias de 11 niños accidentados de este modo, de los cuales siete fallecieron y dos quedaron con secuelas como consecuencia de las lesiones producidas. Los autores proponen diferentes medidas preventivas, entre las que destacamos la información/educación adecuadas en las poblaciones de mayor riesgo (principalmente rurales), la prohibición a los menores del trabajo con maquinaria agrícola y la adopción de sistemas de seguridad pasiva en estos vehículos.

¿Qué papel debe desempeñar el pediatra en la prevención de estos accidentes?

Como tantos otros problemas de salud pública, la prevención de accidentes de tráfico requiere un enfoque multidisciplinario. La promoción de conductas saludables exige que los mensajes sean escuchados repetidamente, en diferentes contextos y que sean socialmente reforzados. Mas aún, los estudios realizados en diferentes países han mostrado que para que se produzcan cambios de conducta con resultados positivos en la prevención de accidentes infantiles es necesario un esfuerzo educativo de años, (con participación activa de los pediatras), probablemente por el efecto acumulativo de diversas iniciativas que, aisladamente, tienen un impacto mínimo. Ninguna medida aislada es suficiente, pero todas son necesarias. Los pediatras, como principales defensores de la salud del niño, no podemos desentendernos de los aspectos preventivos, (que muchas veces son los únicos eficaces), de la principal causa de muerte en niños mayores de un año.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colomer C, Gascón E: La epidemiología de los accidentes en la infancia: datos actuales y perspectivas. *An Esp Pediatr* 1988;29(Supl 33):25-6.
2. Elias Pollina J, García Vera C, Buñuel Alvarez C, Cenarro Guerrero T, Castillo Laita JA, Labarta Aizpun JI, Jiménez Torrecilla A, Gastón Barcos M: Accidentes en la infancia: a propósito de los 14.301 casos atendidos durante 1 año. *An Esp Pediatr* 1991;35:385-8.
3. Instituto Nacional de Estadística. Estadísticas de causas de muerte. Años: 1982-1995. www.ine.es/tempus.
4. Abad Pérez J, Colmenar Revuelta J, Gascón Pérez E, Colmenar Revuelta C. ¿Qué se investiga en España sobre accidentes e intoxicaciones infantiles? Estudio descriptivo de los últimos once años. *An Esp Pediatr* 1987;26:255-7.
5. Cervantes Pardo A, Borrajo Guadarrama E, Canteras Jordana M, López Sánchez-Solis M, Pajarón de Ahumada M: Importancia de los accidentes en la infancia. Datos de un estudio regional. *An Esp Pediatr* 1990;32:493-8.
6. Köhler L: Los accidentes infantiles y el tráfico: un reto para la sociedad. *An Esp Pediatr* 1988;29(Supl 33):31.
7. Gómez Alcalde MS: Aproximación epidemiológica a las lesiones no mortales producidas en accidente de tráfico. *Mapfre Medicina* 1996;7:103-9.
8. Ruta D, Beattle T, Narayan V: A prospective study of non-fatal childhood road traffic accidents: what can seat restraint achieve? *J Pediatr Health Med* 1993;15:88-92.
9. Johnston C, Rivara FP, Soderberg R. Children in car crashes: analysis of data for injury and use of restraints. *Pediatrics* 1994;93:960-5.
10. Brun-Cassan F, Cailleret MC, TARRIERE C. Les apports de la biomécanique a la sécurité des enfants a l'intérieur des voitures. *Ann Pédiatr (Paris)* 1992;39:165-73.
11. Dirección General de Tráfico. Guía dirigida a profesionales sanitarios sobre dispositivos de retención infantil dentro del automóvil. DGT. Centro Superior de Educación Vial. 1996.
12. Dirección General de Tráfico. Guía dirigida a padres sobre dispositivos de retención infantil dentro del automóvil. DGT. Centro Superior de Educación Vial. 1996.
13. García-Matres Cortés B, Vergas Sánchez C. Estudio sobre seguridad infantil dentro del automóvil. *An Esp Pediatr* 1996;45:125-8.
14. CDC: Update: fatal air bag-related injuries to children (United States, 1993-1996). *MMWR* 1996;45:1073-6.
15. Spence LJ, Dykes EH, Bohn DJ, Wesson DE: Fatal bicycle accidents in children: A plea for prevention. *J Pediatr Surg* 1993;28:214-6.
16. Sacks JJ, Holmgren P, Smith SM, Sosin DM. Bicycle-associated head injuries and deaths in the United States from 1984 through 1988: how many are preventable? *JAMA* 1991;266:3016-8.
17. González Landa G, Sánchez Ruiz Y, Santos Terrón MJ, Rodríguez Delgado T, Busturia Gimeno P, Hermana

15. Spence LJ, Dykes EH, Bohn DJ, Wesson DE: Fatal bicycle accidents in children: A plea for prevention. *J Pediatr Surg* 1993;28:214-6.
16. Sacks JJ, Holmgren P, Smith SM, Sosin DM. Bicycle-associated head injuries and deaths in the United States from 1984 through 1988: how many are preventable? *JAMA* 1991;266:3016-8.
17. González Landa G, Sánchez Ruiz Y, Santos Terrón MJ, Rodríguez Delgado T, Busturia Gimeno P, Hermana Tezanos T: Prevención de los accidentes de bicicleta en el niño. *An Esp Pediatr* 1990;32:131-5.
18. Fleta Zaragozano J, Agüero Martínez MB, Sarría Chueca A, Bueno Sánchez M: Niños ingresados por accidentes producidos por caída de bicicleta. Evolución, costo económico y medidas preventivas, *An Esp Pediatr* 1991;47:305-9.
19. CDC: Injury-control recommendations: bicycle helmets. *MMWR* 1995;44(RR-1):1-17.
20. Ashbaugh SJ, Macknin ML, Medendorp SV: The Ohio Bicycle Injury Study. *Clin Pediatr* 1995;34:256-60.
21. Thompson DC, Rivara FP, Thompson RS. Effectiveness of bicycle safety helmets in preventing head injuries. *JAMA* 1996;276:1968-73.
22. Cameron MH, Vulcan P, Finch CF, Newstead SV. Mandatory bicycle helmet use following a decade of helmet promotion in Victoria, Australia (an evaluation). *Accid Anal and Prev* 1994;26:325-337.
23. Cote T, Sacks JJ, Lambert-Huber DA, et al. Bicycle helmet use among Maryland children: effect of legislation and education. *Pediatrics* 1992;89:1216-1220.
24. Rivara FP, Thompson DC, Thompson RS, et al. The Seattle children's bicycle helmet campaign: changes in helmet use and head injury admissions. *Pediatrics* 1994;93:567-569.
25. Morris BAP, Trimble NE. Promotion of bicycle helmet use among schoolchildren: a randomized clinical trial. *Can J Public Health* 1991;82:92-94.
26. Wachtel A, Lewiston D. Risk factors for bicycle-motor vehicle collisions at intersections. *Inst Transportation Eng J* 1994;64:30-2.
27. Drysdale WF, Kraus JF, Franti CE, Riggins RS. Injury patterns in motorcycle collisions. *J Trauma* 1975;15:99-115.
28. CDC: Head injuries associated with motorcycle use (Wisconsin, 1991). *MMWR* 1994;43:423-31.
29. Pendergrast RA. Skateboard injuries in children and adolescents. *J Adolesc Health Care* 1990;11:408-12.
30. Lohmann M, Petersen AO, Pedersen OD. Skateboard and rollerskate accidents. *Ugeskr Laeger* 1990;152:1591-3.
31. Rodríguez Núñez A, Cid Fernández E, Tojo Sierra R, Martín Sánchez JM: Accidentes infantiles graves en relación con tractores. *An Esp Pediatr* 1995;44:461-3.

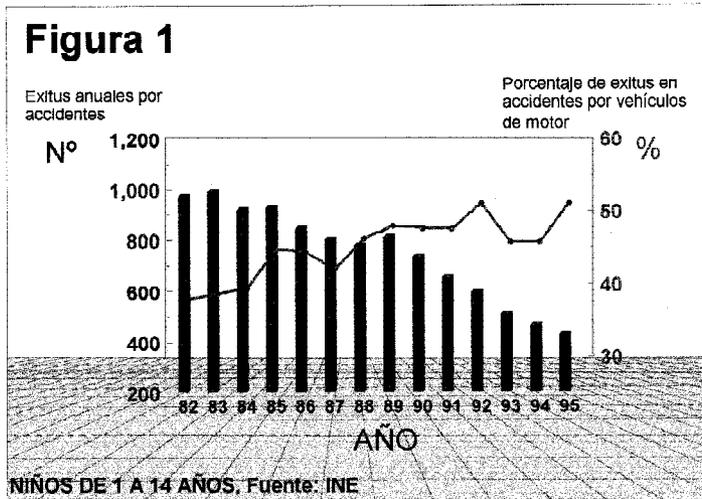
Tabla I. Dispositivos de Retención recomendados en niños y relación con sus características biodinámicas (10-13)

GRUPO	Características biodinámicas	Dispositivo recomendado
Grupo 0 0 – 10 Kg (0 – 9 meses)	Fragilidad total Estructura músculo-esquelética insuficiente Arnés de seguridad	Silla-cesta de seguridad Cucos para recién nacidos para capazo
Grupo I 9 – 18 Kg (9m – 3 años)	Musculatura insuficiente Fragilidad columna vertebral (principalmente cervico-dorsal)	Sillita en sentido contrario a la marcha. Sillas de orientación frontal
Grupo II 15 – 25 Kg (3 – 6 años)	Envergadura limitada Sistema músculo-esquelético respaldado en desarrollo	Cojines elevadores con Asientos con ajuste de cinta del cinturón del automóvil
Grupo III 22 – 36 Kg (6 – 12 años)	Estatura inferior a 150 cm Sistema músculo-esquelético en desarrollo.	Cojín elevador Cinturones especiales (tipo competición) Ajustador de altura del cinturón

Tabla II. Eficacia de los programas para incrementar el uso de cascos protectores en ciclistas (22-25)

País	Tipo de actuación	años evaluados	Tasa de uso del caso por niños	
			pre-programa (%)	post-programa (%)
Victoria, Australia	promoción y educación	1983-1990	6%	36%
Victoria, Australia	Legislación	1990-1991	36%	73%
HC, Maryland, EE.UU.	promoción y educación	1990-1991	8%	19%
MC, Maryland, EE.UU.	promoción + legislación	1990-1991	4%	47%
Washington, EE.UU.	promoción y educación	1987-1993	5%	60%
Ontario, Canadá	promoción + subsidio	1988-1989	0%	22%

Figura 1: Exitos anuales por accidentes y porcentaje de éstos producidos por accidentes de vehículos de motor.



PREVENCIÓN DE ACCIDENTES

Prevención de Intoxicaciones accidentales

Dr. Jordi Pou i Fernández, Cap del Servei de Pediatria. Universitat de Barcelona

A pesar de los múltiples avances de la Medicina y la sociedad en general, las intoxicaciones infantiles son un importante problema sanitario por su relativa frecuencia, por su potencial gravedad ya que pueden dar lugar a graves secuelas, pero sobre todo porque son evitables. Este último punto es sin lugar a dudas el de mayor interés puesto que una buena intervención de prevención puede llegar a reducir el problema a una expresión mínima.

Según datos obtenidos del Instituto Nacional de toxicología para el año 1996, 9478 niños, un 60% de las consultas realizadas a este Centro, presentaron una intoxicación. De ellos 7741 (el 81% de los niños) tenían menos de 3 años y además el 79,37% se intoxicaron en casa. Del total de las intoxicaciones un 27,75% fué por medicamentos y un 36,89% fueron productos de limpieza doméstica (1).

Estos datos sólo vienen a confirmar hechos que los pediatras conocemos y que nos deben permitir actuar y prevenir el problema (2,3). La mayor parte de estas intoxicaciones son accidentales y sus consecuencias son leves pero no debemos olvidar que no siempre es así y que los pediatras nos encontramos en ocasiones frente a consecuencias muy graves de una intoxicación accidental. Tampoco debemos olvidar que existen intoxicaciones voluntarias, sobre todo en la adolescencia, que pueden tener muy graves consecuencias.

Las conclusiones son muy claras. las intoxicaciones accidentales son un problema real, en ocasiones grave, que se produce sobre todo en los niños de 1 a 3 años, en el hogar y con medicamentos y productos de limpieza. La consecuencia también es clara. La implantación de medidas preventivas podrían hacer disminuir de forma efectiva las intoxicaciones infantiles. Estas medidas preventivas pueden dividirse básicamente en dos grandes grupos: medidas educativas y medidas técnicas.

Las medidas educativas deben ir dirigidas sobre todo a los padres y personas (maestros, puericultoras de guarderías, canguros, abuelos, etc), que se encuentran al cuidado de los niños comprendidos en las edades de máximo riesgo (1 a 3 años).

Esta acción preventiva sobre los padres es ejercida, creo yo que de forma masiva, por los pediatras en los controles rutinarios del niño sano.

Como ejemplo y por ser más cercano a mí, la Societat Catalana de Pediatria (SCP) a través de sus Protocolos de Medicina Preventiva a l'edat pediàtrica

(Programa de seguiment del nen sa) (4) recomienda que a partir de las visitas realizadas a los niños de 7 meses, se inicie la información sobre los peligros de las intoxicaciones y como prevenirlas. En cualquier Sociedad Pediátrica de la AEP existen estas recomendaciones o similares y estoy convencido de que los pediatras las cumplimos habitualmente. Pese a ello creo importante recalcar, a la vista de los datos reflejados, que nuestras recomendaciones deben ser máximas la llegar a la edad de máximo peligro, de 1 a 3 años y no deben bastar las medidas pasivas consistentes en la información sino que sería bueno pedir a los padres que nos traieran una lista de los medicamentos que tienen en casa o de los productos de limpieza que utilizan marcando cuáles creen que son tóxicos y cuáles no, que analicen como y dónde los guardan, si el niño puede llegar a ellos y es probable que de esta manera comprendan mejor los peligros y puedan establecer los medios y mecanismos para evitarlos.

Aunque no dudamos de la bondad y eficacia de estas medidas, que por ello se han convertido en rutinarias para nosotros, no es menos cierto que a pesar de ello estos accidentes se siguen produciendo.

Sin duda la mejor manera de evitarlos sería la actuación directa sobre el agente mediante la aplicación de medidas técnicas que impidan el acceso del niño al producto tóxico. Ello puede conseguirse de diferentes maneras pero seguramente la existencia de tapones de seguridad sería la mejor medida y la más fácil. Esto, que parece tan sencillo no lo es porque los tapones de seguridad representan dificultades para algunos adultos con problemas (ancianos, enfermos reumáticos, discapacitados de otro tipo, etc) y porque, además no tenemos que olvidar que la introducción de los tapones de seguridad representan un aumento de costes importantes hecho que impide que la industria lo asuma fácilmente.

La verdad es que los legisladores se han preocupado de este tema y en diferentes resoluciones del Parlamento Europeo,

La verdad es que los legisladores se han preocupado de este tema y en diferentes resoluciones del Parlamento Europeo, posteriormente asumidas en nuestro país, se describen cuáles son los productos que deben estar envasados con tapones de seguridad y con una indicación de peligro detectable al tacto (5,6,7,8,9,10) y también cuáles son las indicaciones que debe contener el etiquetado de acuerdo con la toxicidad de los contenidos.

La lectura de toda esta reglamentación para un profano en temas legislativos y sobre en química es harto difícil, pues las indicaciones vienen referidas por ejemplo de la siguiente forma (11):

“Características a que se refiere el artículo 1 (sobre cierres de seguridad)

identificación de la sustancia			
	Nº de registro CAS	Nº EINECS	Límite de concentración
1	67-56-1	2006596	Metanol > 3 %
2	75-09-2	2008389	Diclorometano > 1 %

Queda clara pues la dificultad para un pediatra en comprender la situación de que se nos habla. Pese a ello este no es el problema. Estamos seguros que toda esta normativa está asumida por los industriales de nuestro país y sabemos además que está recogida en la Legislación española pero pese a ello existen algunas lagunas.

Sabemos que no existe una obligación explícita de depositar las fórmulas de los diferentes productos en ningún sitio especial. Desde luego en el etiquetado no es obligación ponerla sino tan sólo poner algunos de los productos peligrosos y su concentración (8). El resultado es que en ocasiones podemos encontrarnos frente a un niño intoxicado por un producto del que desconocemos su formulación al detalle. Según la hora a la que esto ocurra, será imposible conseguirla, con el consiguiente perjuicio para el pequeño.

También es necesario reconocer que sigue existiendo en nuestro país un cierto porcentaje de productos de venta a granel o de formas más o menos fraudulentas que favorecen el peligro ya que cabe la posibilidad de que no cumplan al 100% la reglamentación establecida.

Finalmente cabe señalar que a pesar de todas las medidas establecidas existen niños que presentan intoxicaciones graves por productos a su alcance (12,13). El Instituto Nacional de Toxicología tiene establecido un sistema mediante el cual cuando una intoxicación aparece con cierta frecuencia en relación con un producto, da el aviso y se inicia un estudio concreto destinado a evitar el riesgo. Aún siendo una buena medida no es suficiente.

Pienso que los pediatras somos los que tenemos más posibilidades de enmendar , lo máximo posible este problema. En algunos países los pediatras han conseguido concienciar y demostrar a los industriales sobre la importancia de la prevención de algunos productos que aunque la ley le atribuye unas indicaciones y un envasado, la experiencia demuestra que es un producto potencialmente peligroso para los niños (14,15). Mediante una información objetiva, veraz y no demagógica han conseguido una colaboración con la industria que ha permitido minimizar los riesgos. Es de señalar que algunos fabricantes en nuestro país han mostrado ya una cierta buena voluntad al editar algunas informaciones destinadas a dar a conocer a los pediatras los componentes más importantes y peligrosos de sus productos y también la forma de solucionar los problemas derivados de su ingesta (16).

colaborativa en la labor de concienciar a nuestra sociedad de la gravedad, de los costos morales y personales y de la posibilidad de reducir de forma evidente las intoxicaciones por productos industriales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ministerio de Justicia. Instituto Nacional de Toxicología. Informe nº 0976/9 (datos no publicados).
- 2.- Dura Travé T., Juste Ruiz M., Gonzalez Montero J., Gonzalez de Dios J., Castaño Iglesias C., Raduan Ripoll F.J., Moya Benavent M. Intoxicaciones en la edad pediátrica (0-15 años). Edad preescolar y adolescencia como factores de riesgo. *Acta Pediátrica Española* 1997;55: 115-120
- 3.- Bedoya Perez R., Andres Martin A., Fijo Lopez-Viota J., Sanchez Moreno A., Luna Lagares S., Gomez de los Terreros Sanchez I., Conde Herrera M. Estudio epidemiológico de las intoxicaciones accidentales atendidas en un hospital pediátrico. *An. Esp. Pediatr.* 1993 38:38-42
- 4.- Protocolos de medicina preventiva a l'edat pediàtrica. Programa de seguiment del nen sa. Generalitat de Catalunya .Departament de Sanitat i Segurat Social.1995.
- 5.- Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 67/548/CEE.
- 6.- Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 88/490/CEE
- 7.- Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 88/379/CEE
- 8.- BOE nº 216.Real Decreto 1078/1993, de 2 de Julio
- 9.- BOE nº 121. Real Decreto 472/1988 , de 30 de Marzo
- 10.- BOE nº 46. Real Decreto 44/1996 de 19 de Enero
- 11.- Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 91/442/CEE.
- 12.- Alonso Franch M,Calvo Romero C., Martín Melero MD, Marugan Miguelsanz JM, Alberola Lopez S., Lesiones caústicas gastroesofágicas causadas por la utilización del MASH 10 en cafeterías. *An. Esp. Pediatr.* 1989;30,3 217-219.
- 13.- Arroyo Mansera C., Fernandez Ferrandis S., Cano Novillo I. Ingesta de cáusticos: repercusiones sanitarias de una patología de origen social. *An. Esp. Pediatr.* 1997;46,5:433-438
- 14.- Levêque B. Concertation pédiatres-industriels. Interêt pour la prévention des intoxications accidentelles des enfants. *Arch. Fr. Pediatr.*1981;38:733-734
- 15.- Clarke A., Waltow WW. Effect of safety packaging on aspirin ingestion. *Pediatrics* 1979;63:687-694.
- 16.- Medidas generales en caso de accidentes por ingestión de detergentes y productos para la limpieza. Asociación de fabricantes de detergentes tensioactivos y productos afines. Servicio de información toxicológica.Instituto Nacional de Toxicología. Mateu Cromo S.A. Madrid 1989.

RESUMEN

Las intoxicaciones accidentales en la edad infantil continúan siendo un problema de salud importante por su frecuencia y potencial gravedad pero sobre todo porque su prevención es posible. La edad más frecuente en que ocurre este accidente es entre los 1 y 3 años y sobre todo en el hogar por medicamentos y productos de limpieza.

Las medidas preventivas son de dos tipos: educativas y técnicas. Los pediatras realizamos habitual y rutinariamente la educación de los familiares para prevenir estos hechos pero la realidad nos muestra que ello no es suficiente. La legislación establece las normas técnicas para evitar la ingestión de los productos más peligrosos (embalaje, etiquetado, cierres, etc) pero ello es también insuficiente.

Es necesario que los pediatras españoles nos conciencemos de nuestra función primordial en la prevención de las intoxicaciones y consigamos la forma de convencer a los industriales de la bondad y necesidad de tomar medidas más eficaces de prevención.

Palabras clave: intoxicación accidental, producto doméstico, niño.

SESIÓN PREFERENTE

USO Y ABUSO DE ANTIBIÓTICOS

Introducción

Manuel Casanova Bellido

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Puerto Real.

Cátedra de Pediatría. Facultad de Medicina de Cádiz.

INTRODUCCIÓN

Aunque desde hace muchos años se usaban de manera empírica sustancias de efecto potencialmente antiinfeccioso para el tratamiento de algunas enfermedades, no es hasta la década de los cuarenta tras el descubrimiento de la Penicilina y Estreptomomicina cuando se inicia la era de la antibioterapia.

Desde entonces, el número de antibióticos que se han venido utilizando se ha multiplicado extraordinariamente y aunque ello ha reportado importantes beneficios a la humanidad, su empleo de manera indiscriminada ha contribuido a la aparición de una cantidad cada vez mayor de bacterias resistentes, lo cual alarga el curso y empeora el pronóstico de una gran cantidad de enfermedades infecciosas.

Hasta hace unos treinta años, casi todos los neumococos eran sensibles a la Penicilina, pero en el momento actual existen una gran cantidad de cepas resistentes a este antibiótico y a otras incluidas las Cefalosporinas de tercera generación. También se han detectado enterococos resistentes a la Vancomicina, estafilococos a los Betalactámicos y un incremento de los gérmenes gran negativos que son insensibles a los antibióticos hasta ahora de uso habitual.

Inicialmente se pensó que se trataría de un problema de localización únicamente hospitalaria, pero pronto de comprobó su existencia a nivel comunitario, donde la mala praxis y la automatización han contribuido a su aparición y posterior extensión, con la consiguiente repercusión económica, sanitaria y social.

Entre los factores que contribuyen al uso inadecuado deben ser considerados los derivados de la promoción y propaganda industrial, con la oferta de un número cada vez más elevado de antibióticos de amplio espectro, aunque también de elevado coste, empleados en muchas ocasiones sin justificación de manera profiláctica, de un modo complaciente o empírico, o para cubrir riesgos eventuales.

Para evitar esta problemática se hace necesario instaurar una política de antibióticos entendiendo como tal «El proceso encaminado a la formalización de criterios para conseguir un adecuado control y disminución del número de cepas resistentes, de sus reacciones adversas y elevados costos.»

Con este fin deberán establecerse dos niveles de actuación, uno en el hospital y otro en el ámbito de la comunidad que incluyan dos tipos de medidas, unas de carácter formativo y otras de carácter restrictivo o de control.

Entre las primeras se incluye la formación continuada sobre un correcto conocimiento de la clínica de las enfermedades bacterianas y de la metodología que ha de ser empleada para su diagnóstico.

Es también necesario poseer un conocimiento puntual sobre los diferentes aspectos epidemiológicos y datos referentes a la incidencia y prevalencia de las enfermedades infecciosas en cada comunidad o región, así como sobre los patrones de sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos más habituales.

Los criterios terapéuticos deben tener como objetivo básico el seleccionar el antibiótico idóneo, que es aquel que posee la máxima efectividad con los menores efectos secundarios. Es necesario también asegurar el cumplimiento terapéutico, lo cual mejora la eficacia del antibiótico y contribuye a la disminución del número de resistencias.

Dada la gran repercusión que el consumo antibiótico tiene sobre el gasto farmacéutico es necesario procurar también una buena correlación coste/beneficio. El otro tipo de medidas está dirigido a efectuar un control sobre la prescripción de antibióticos sobre todo a nivel hospitalario. Para ello se establece una jerarquización en la que se diferencian antibióticos de libre dispensación, que incluye a los de uso frecuente, baja toxicidad y escasos efectos secundarios además de un coste no elevado; otros de uso controlado, que para ser empleados requieren una petición razonada de su indicación y finalmente un

grupo de antibióticos restringidos, que son los que poseen indicaciones especiales y tienen elevada toxicidad, alto costo y que solo podrán ser prescritos por personal con experiencia acreditada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gálvez Vargas R, Martínez González A, Gómez Olmedo M. Uso de antibióticos en el hospital. Comité de infecciones. En: Gálvez R, Delgado M, Guillén J F Editores. Infección hospitalaria. Granada: Universidad de Granada,1.993;467-91
2. García Rodríguez J A, García Sánchez E. El control de la terapia antimicrobiana. En: García Rodríguez J. A. Picazo J J Editores. Microbiología Médica. Madrid: Mosby/Doyma libros S.A,1.996:31-2
3. García Rodríguez J.A, García Sánchez E. Mecanismos de resistencia de las bacterias a los antimicrobianos. Valoración. En: García Rodríguez J.A, Picazo JJ Editores. Microbiología medica. Madrid: Mosby/ Doyma libros S.A., 1.996; 93-09
4. Burns J L. Mecanismos de resistencia bacteriana. *Pediatr. Clin N Amer* 1.995; 3:463-73
5. Gómez J, García Marcos L, Hernández Cardona J.L, Borrajo E. Nuevas perspectivas de la antibioterapia en pediatría. *Rev. Esp Pediatr.* 1.996; 52:355-60.

USO Y ABUSO DE ANTIBIÓTICOS

Causas y mecanismos de la resistencia a antibióticos

María del Carmen Gutiérrez Moro. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz

INTRODUCCION

La importancia de la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos constituye en la actualidad una preocupación creciente en diferentes lugares del mundo (1). Las bacterias se han adaptado a los agentes antimicrobianos por diversificación de los sistemas que han ido desarrollando en la lucha contra ellos, debido a su plasticidad genética y a la presión selectiva que ejerce el uso y «abuso» de los antibióticos. Como consecuencia, han surgido nuevos problemas de resistencia y algunos se han extendido ampliamente por la geografía mundial (1-5). Las bacterias poseen diversidad y variabilidad genética, capacidad de incorporar fragmentos de ADN a partir de otros microorganismos y de multiplicarse muy rápidamente lo que permite la rápida evolución de la resistencia y facilita su extensión. Se han descubierto nuevos mecanismos de resistencia así como modificaciones de los ya existentes, y además, genes cromosómicos que codifican resistencia a antibióticos se han incorporado a plásmidos, desde donde se diseminan más fácilmente.

Las infecciones por bacterias resistentes se asocian a una mayor morbilidad, mortalidad y coste del tratamiento que aquellas causadas por bacterias sensibles de la misma especie (1,6).

BASES GENÉTICAS DE LA RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS

La resistencia viene definida por la disminución o ausencia de la susceptibilidad de una cepa bacteriana a un antimicrobiano y el patrón de referencia para valorarla es la medición de la concentración inhibitoria mínima (CIM) es decir, la concentración mínima de un antibiótico que inhibe de forma patente la proliferación de las bacterias. La resistencia ADQUIRIDA es realmente la importante desde el punto de vista clínico, puesto que cuando surge un nuevo antimicrobiano, más tarde o más temprano, las bacterias, suelen desarrollar resistencia debido a modificaciones en su carga genética que pueden ocurrir por fenómenos de mutación cromosómica o bien por transferencia genética mediante plásmidos, transposones e integrones que se transfieren de un organismo a otro por conjugación, transducción o transformación. La resistencia NATURAL o INTRINSECA o insensibilidad natural, es una característica genética que no tiene relación con el consumo.

Los fenómenos de mutación cromosómica se producen por mutación de los genes bacterianos que controlan la sensibilidad a los distintos antimicrobianos, ocurre de forma espontánea, son persistentes y transmitidos por herencia.

La transferencia genética mediada por plásmidos y transposones es uno de los mecanismos genéticos más comunes de resistencia. Los plásmidos son estructuras de ADN extracromosómico que se replican de forma autónoma, transportan genes de una bacteria a otra, independientemente de la especie y pueden transferirse por conjugación o transducción. A menudo, en el mismo plásmido están agrupados varios transposones con lo cual se produce la transferencia de determinantes de resistencia múltiple con una sola conjugación. Los transposones son genes que tienen la propiedad de moverse entre los replicones bacterianos, no se autorreplican, están presentes en plásmidos o en el cromosoma bacteriano y poseen la capacidad de poder abandonar esta localización inicial e insertarse en un nuevo plásmido o en un nuevo ADN cromosómico. Los integrones son elementos genéticos integrados que funcionan de forma esporádica como unidades recombinantes.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

La resistencia bacteriana aparece básicamente por tres mecanismos (2,7) que pueden intervenir de forma aislada o asociados.

INACTIVACION ENZIMATICA

Puede ocurrir por hidrólisis (betalactamasas) o por detoxificación al introducir distintos radicales químicos (aminoglucósidos) en diferentes posiciones del antimicrobiano.

Las betalactamasas son el principal mecanismo de resistencia frente a antibióticos betalactámicos. La clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros (8) las agrupa en función de la especificidad del sustrato y la susceptibilidad a la inhibición por el ácido clavulánico (tabla I). En los últimos años, el número y la variedad de las nuevas betalactamasas halladas han alcanzado una proporción alarmante (9), aparentemente en respuesta al uso de los nuevos betalactámicos. Las bacterias gram negativas tienen un gen cromosómico para betalactamasas llamado AmpC que codifica una enzima más activa para hidrolizar

cefalosporinas que penicilinas (grupo 1). Las enterobacterias tienen una particular importancia en la resistencia a cefalosporinas y hay varias especies (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii* y *Serratia marcescens*) que producen betalactamasas inducibles, es decir, en condiciones normales no las sintetizan o lo hacen en muy poca cantidad pero en presencia de algunos betalactámicos las producen en altas concentraciones. Las cefalosporinas de tercera generación son inductoras moderadas (9,10). Más importancia tiene el fenómeno de desrepresión consistente en una mutación que convierte a una betalactamasa inducible en constitutiva y aparece sobre todo en *Enterobacter* spp. en el transcurso de tratamientos con cefalosporinas de tercera generación.

La descripción en enterobacterias de betalactamasas plasmídicas que hidrolizan la cefotaxima y otras aminotiazol metoximinocefalosporinas y/o ceftazidima, y a veces también otros betalactámicos, codificadas en ocasiones por transposones, ha supuesto una gran preocupación. Las más numerosas, betalactamasas de espectro ampliado inhibidas por el ácido clavulánico (grupo 2be), se han desarrollado por simples sustituciones de aminoácidos en varias posiciones de las originales TEM-1, TEM-2 y SHV-1 (9).

La incorporación de los genes cromosómicos que codifican las betalactamasas relacionadas con AmpC a plásmidos, ha dado lugar a cefalosporinasas plasmídicas que no se inhiben por el ácido clavulánico (grupo 1) como MIR-1, BIL-1 o MOX-1; son enzimas derivadas de TEM designadas como TEM resistentes a los inhibidores (TRI) por sustitución de algunos aminoácidos principalmente en las posiciones 67, 241 y 272 (9).

Ninguno de los tipos de betalactamasas de espectro ampliado confieren resistencia a imipenem pero algunos aislados de *S. marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Bacteroides fragilis* y principalmente *Pseudomonas aeruginosa* producen betalactamasas específicas contra imipenem.

El porcentaje de resistencia mediado por betalactamasas varía considerablemente entre los patógenos de la comunidad de las diferentes fuentes geográficas, pues casi el 35% de los aislados de *Haemophilus influenzae* en España producen betalactamasa (11) (fundamentalmente TEM-1) cifra muy superior a la del resto de los países de la Unión Europea (x4) y a la de EEUU (x2). Se han aislado, también, cepas de *Neisseria meningitidis* productoras de betalactamasa (12) y, aunque su hallazgo es extremadamente raro, el potencial para su producción es de gran importancia.

Un segundo grupo de enzimas inactivadoras importantes, elaboradas por bacterias gram positivas y gram negativas, son las que conjugan aminoglucósidos por medio de fosforilación, adenilación y acetilación. Estas son codificadas por genes plasmídicos o cromosómicos, se localizan intracelularmente, son de tipo constitutivo y, en algunos casos, son vehiculadas por transposones (7,13). Un importante factor en la determinación del nivel de resistencia es la afinidad de la enzima por el antibiótico, pues si es alta la inactivación del mismo puede ocurrir a muy bajas concentraciones. Este tipo de resistencia se ha descrito en enterobacterias, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus*. Las enzimas fosfotransferasas (APH) están ampliamente distribuidas entre gram positivos y gram negativos a nivel mundial. Otros antibióticos como macrólidos y tetraciclinas pueden ser inactivados por modificación enzimática aunque generalmente éste no es el principal mecanismo. Un ejemplo de esta inactivación enzimática es la producida por la eritromicina esterasa, aislada en *Escherichia coli* que hidroliza el anillo lactona de la eritromicina; es una resistencia mediada por plásmidos, constitutiva y da lugar a un alto nivel de resistencia.

ALTERACION DE LA PERMEABILIDAD, CAPTACION Y CONCENTRACION

La menor permeabilidad de la membrana externa de los gram negativos es un mecanismo de resistencia a múltiples antibióticos. Los antibióticos hidrófilos, incluidos betalactámicos, cloranfenicol, tetraciclinas, algunas quinolonas y los aminoglucósidos, pasan a través de unos conductos de agua formados por las porinas o proteínas de la membrana externa. Los cambios en la cantidad, estructura y función de las porinas pueden ocasionar resistencia a estos antibióticos por una menor permeabilidad, como resultado de la disminución del número de poros o del diámetro de los mismos. Una mutación en la porina F puede producir resistencia a las cefalosporinas como cefepime, ceftazidima y cefuroxima. La ausencia de porina D2 en *P. aeruginosa* confiere resistencia a imipenem. La resistencia a aminoglucósidos y carbapenemas que surge durante la terapia se ha asociado con pérdida de proteínas de la membrana externa.

La falta de un sistema oxidativo de transporte de electrones, necesario para la captación de aminoglucósidos, condiciona la resistencia de anaerobios, *S. aureus*, *Staphylococcus* spp., *P. aeruginosa* y *E. coli* (13) desarrollada en el curso de terapias prolongadas con aminoglucósidos.

La expulsión activa de antibióticos es un mecanismo de resistencia por el cual las bacterias adquieren una proteína en la membrana citoplásmica que fija el ATP y lo hidroliza para producir energía y así eliminar activamente los antimicrobianos

mediante un gradiente electroquímico de protones (7), los plásmidos han jugado un papel primordial en su difusión, describiéndose tanto de forma inducible como constitutiva y es el principal mecanismo de resistencia a tetraciclinas sobre todo en enterobacterias y también para macrólidos de 14 y 15 átomos en *S. epidermidis*. Este mecanismo, existe también para las quinolonas en *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Proteus vulgaris* y, junto con la baja permeabilidad de la membrana externa, se considera la causa de multirresistencia (quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol etc.) que con frecuencia presenta *P. aeruginosa*. En *S. aureus* la bomba de expulsión activa es la proteína Nor A codificada por los genes *Nor A* que también funciona por un mecanismo motriz de protones (14).

CAMBIOS EN LOS LUGARES DE ACCION O FALTA DE DIANA

Los antibióticos actúan en objetivos o «blancos» intracelulares, muchos de los cuales son esenciales para la función celular y sobre ellos pueden ocurrir mutaciones no letales que dan lugar a resistencia. Se han descrito tres mecanismos: producción de un blanco resistente, síntesis de una vía metabólica resistente no afectada por el antibiótico y producción excesiva de un blanco susceptible al antibiótico (13). La producción de un blanco resistente suele significar que disminuyó la afinidad de unión entre el blanco y el antibiótico y constituye el mecanismo señalado de resistencia a betalactámicos por alteración de proteínas fijadoras de penicilina o PBPs (penicillin binding proteins), a la eritromicina por metilación del rRNA 23S con disminución de la unión al ribosoma 50S y a las fluoroquinolonas por alteración en la DNA girasa. La resistencia a las sulfonamidas y trimethoprim puede utilizar cualquiera de los otros dos mecanismos de resistencia del blanco. En bacterias resistentes a sulfonamidas se ha descrito síntesis de dehidropteroato sintetasa normal y de un enzima resistente. En otras cepas, la resistencia es el resultado de la producción excesiva de paraaminobenzoato que compite con las sulfonamidas para unirse a la dehidropteroato sintetasa. En cepas resistentes al trimethoprim se han señalado los dos mecanismos: síntesis de un hidfolato reductasa resistente y producción excesiva de una enzima susceptible.

Las modificaciones de las PBPs por mutaciones puntuales dan lugar a una disminución de la afinidad por los betalactámicos, esto se traduce clínicamente en un aumento de la CIM inicial. Existe disminución de la afinidad en *Streptococcus pneumoniae* (por las PBPs 1a, 2x, 2a y 2b), enterococos (PBPs 1 y 3), *Neisseria gonorrhoeae* (PBPs 1 y 2), *P. aeruginosa* (PBP 3 aunque no es el mecanismo más importante), *H. influenzae* (PBPs 3, 4 y 5) y en *B. fragilis* (PBP 1y 2). La resistencia en *H. influenzae* y en *N. gonorrhoeae* es debida, con frecuencia, a alteraciones en las PBPs asociadas a alteraciones de la permeabilidad.

Las alteraciones de las PBPs pueden producirse por diferentes mecanismos moleculares (15): transformación, mutaciones puntuales y conjugación. En *S. pneumoniae* la resistencia a cefalosporinas de tercera generación se ha relacionado con las PBPs 2x y 1a. Esta mutación puede transferirse a una cepa susceptible en una sola transformación. La extensión de la resistencia del *S. pneumoniae* puede ser debida a remodelación de genes que codifican PBP, utilizando secuencias de ADN adquiridas por recombinación con ADN heterólogo de donantes, o bien por extensión horizontal de los genes PBP resistentes a penicilina entre cepas de neumococos y por extensión geográfica de clones resistentes e incrementos en la CIM, presumiblemente a través de la introducción de mutaciones puntuales en los genes. De esta forma, clones resistentes se han desarrollado y extendido desde ciertos lugares, más notablemente desde España.

La resistencia a múltiples antibióticos (16) por parte de los neumococos se puede transferir entre bacterias por medio de conjugación y en algunas cepas resistentes se ha identificado el transposon Tn 1545 que confiere resistencia simultánea a cloranfenicol, tetraciclina y kanamicina.

SITUACION ACTUAL

España es un país con alta prevalencia de resistencia a antibióticos, sobre todo de especies que causan fundamentalmente infecciones extrahospitalarias: neumococos, meningococos, *H. influenzae*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* y *E. coli* (17).

Los neumococos aislados en la población española se encuentran entre los más resistentes del mundo: el 30-40% tienen resistencia moderada a la penicilina (CIM 0.1-1 (g/ml) y el 10-20% elevada (CIM ≥ 2 (g/ml) con variaciones según la edad de la población, tipo de aislamiento y área geográfica (18). La resistencia a penicilina se asocia a una disminución de la sensibilidad a las cefalosporinas de amplio espectro. Se han detectado casos de meningitis por *S. pneumoniae* con fracaso terapéutico por resistencia a cefotaxima y ceftriaxona (19), la mayor parte de los cuales tenían una CIM ≥ 2 (μ g/ml) a penicilina, pero más recientemente se han descrito, también, fallos terapéuticos para meningitis producidas por neumococos con resistencia intermedia a penicilina (CIM de 0.5(g/ml). Cuando aumenta la CIM de penicilina para el neumococo,

además de la resistencia a cefalosporinas, aumenta también la resistencia a cloranfenicol, trimethoprim y eritromicina. La alta resistencia a eritromicina causada por el gen *ermAM* debe interpretarse como resistencia a todos los macrólidos y lincosamidas. En la actualidad la prevalencia de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación es de 17-20% en algunas zonas de España (18), a macrólidos de un 18% y a cloranfenicol de un 43%.

En 1985 el 99.6% de los meningococos aislados se inhibían con una CIM < 0.12 (g/ml) de penicilina G, mientras que en 1994 aproximadamente 1/3 necesitaban una CIM > 0.12 (g/ml), cifras que son muy elevadas comparadas con las de otros países (17). Las cepas de *N. meningitidis* resistentes a penicilina podrían estar mediadas por disminución de la afinidad a las PBPs tipo 3, con estructura en mosaico. Todas las cepas hasta ahora son sensibles a cefalosporinas de tercera generación.

Globalmente el 40% de las cepas de *H. influenzae* son resistentes a ampicilina, principalmente por producción de betalactamasa (20,21) y un 5% por mecanismos no enzimáticos (PBPs alteradas y disminución de la permeabilidad). Las cepas productoras de betalactamasas son más resistentes a todos los antibióticos que las no productoras, el 28.6% son resistentes a cloranfenicol, casi el 70% a tetraciclina y el 67.5% a cotrimoxazol. Es importante señalar la resistencia simultánea a ampicilina y cloranfenicol que alcanza un porcentaje de hasta 50% de las cepas aisladas de meningitis.

Entre los patógenos intestinales y urinarios hay que destacar la resistencia de *E. coli* en un 50-60% para aminopenicilinas, 15% a sus asociaciones con inhibidores de betalactamasas y, en algunas áreas, superiores al 20% a cotrimoxazol y 10% a fluoroquinolonas.

Otros gérmenes con elevada resistencia (22) son *C. jejuni* con resistencia superior al 50% a fluoroquinolonas, *Salmonella typhimurium* con resistencia a ampicilina superior al 25% y *B. fragilis* alrededor del 25% a cefotaxima o clindamicina, habiéndose detectado incluso cepas resistentes a carbapenemas y a metronidazol.

Las bacterias de origen hospitalario presentan igualmente tasas de resistencia elevadas pero son similares a las detectadas en otros países de la Unión Europea. Entre las predominantemente nosocomiales (23,24) merece la pena destacar, las cepas multirresistentes de *S. aureus* incluyendo resistencia a aminoglucósidos, rifampicina y quinolonas, con el riesgo futuro de extensión a glucopéptidos, 19% son resistentes a metilicina y entre los *Staphylococcus coagulans* negativo lo son el 73%. Dentro del género *Enterococcus*, las especies *faecium* y *faecalis* son también multirresistentes (25) con una tasa de resistencia del 30% a penicilina, 5% a ampicilina, todos a aminoglucósidos e incluso a glucopéptidos en algunos casos. Destacan también, enterobacterias multirresistentes con betalactamasas de espectro ampliado o desreprimidas establemente que inactivan a todas las cefalosporinas y *P. aeruginosa* con resistencia a cefalosporinas, tasas en aumento frente a carbapenemas (5-10%) y resistencia muy frecuente a fluoroquinolonas (15-25%). Estos patógenos hospitalarios están creando problemas terapéuticos significativos junto a *Acinetobacter baumannii*, patógeno también multirresistente.

CAUSAS DE RESISTENCIA

Muchos de los genes de resistencia existían ya en la naturaleza antes del descubrimiento de los antibióticos por el hombre, probablemente como forma de protegerse las bacterias contra las productoras de antibióticos, pero el uso extensivo de éstos ha favorecido un aumento importante de la prevalencia de resistencia. España es uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitantes (22), especialmente en la atención comunitaria o extrahospitalaria, ya que ésta es la responsable de casi el 92% del consumo total. El 88% de la población española recibe antibióticos al menos una vez al año y existe una importante correlación entre el consumo y la resistencia.

El consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana implica también a los animales, para los que se utilizan no sólo con fines profilácticos y terapéuticos, sino como promotores del crecimiento. Las bacterias que colonizan a los animales pueden actuar como reservorio de genes de resistencia capaces de transferirse a patógenos humanos. Una estimación del uso de antibióticos en animales, realizada en España en 1984 (8) concluyó que se utilizaron 250 toneladas, cifras comparables a las 350 toneladas consumidas en medicina humana.

En otras ocasiones, es la movilidad geográfica (17) de la población humana en el ámbito mundial la que influye, una vez generadas las cepas resistentes, en la extensión de las mismas.

Otro factor importante, en la prevalencia de resistencia bacteriana es el mal cumplimiento terapéutico. Está demostrado que concentraciones subinhibitorias de antibióticos facilitan la aparición de bacterias resistentes o su selección en un conjunto de poblaciones e incluso la transferencia de resistencia entre especies bacterianas.

Es necesario por tanto, realizar un uso apropiado de los antimicrobianos pues «los antibióticos son armas poderosas cuando los utilizamos juiciosamente pero cuando los prescribimos para síntomas inespecíficos o infecciones de probable origen viral, su uso únicamente contribuye a la resistencia bacteriana».

Bibliografía

1. Acar JF. Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): S17-S18
2. Swartz MN. Use of antimicrobial agents and drugs resistance. *N Engl J Med* 1997; 337(7): 491-492
3. Col NF, O'Connor RW. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of Task Force 1. *Rev Infect Dis* 1987; 9(Suppl 3): S232-S243
4. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos. The never ending story. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 94-96
5. Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs. A worldwide calamity. *Ann Intern Med* 1993; 118: 557-561
6. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987; 9(6): 1065-1078
7. Burns JL. Mecanismos de resistencia bacteriana. *Pediatr Clin N Am* 1995; 3: 463-471
8. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for B-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemoter* 1995; 39: 1211-1233
9. Medeiros AA. Evolution and dissemination of B-lactamases accelerated by generations of B-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (Suppl 1): S19-S45
10. García-Rodríguez JA, García Sánchez JE, García Sánchez E. Cefotaxima: presente y perspectivas de futuro tras 15 años de experiencia. *Rev Clin Esp* 1996; 196(2): 67-73
11. Perea J, García (, Clavijo MJ, Piédrola G, Campos J et al. Resistencias en *Haemophilus influenzae* en España. Segundo estudio (1990). *Enf Infec Microbiol Clin* 1993; 11(1): 19-40.
12. Oppenheim BA. Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis*. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1): S98-S101
13. Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991; 324: 601-612
14. Moreira BM, Daum R. Resistencia de los estafilococos a los antimicrobianos. *Pediatr Clin N Am* 1995; 3: 573-591
15. Tomas A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1): S85-S88
16. Klugman K. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3 (2): 171-196
17. Alós JI, Carnicero M. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos. Algo que te concierne. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 264-270
18. Liñares J, Tubau F. Meningitis neumocócica y cefalosporinas de tercera generación. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1996; 14: 1-6
19. Bradley JS, Schel WM. The challenge of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Current antibiotic therapy in the 1990s. *Clin Infect Dis* 1997; 24(S2): 13-21
20. Campos J, Seuba T, Trujillo G, Rodríguez A, Roca J. Resistencia de *Haemophilus influenzae* a múltiples antibióticos asociada al serogrupo B. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1993; 11(10): 40-42
21. Canós M, Gobernado M. Resistencia de *Haemophilus sp.* a la ampicilina: un problema en continuo crecimiento. *Rev Esp Quimioterap* 1994; 7(4): 274-278
22. Informe sobre resistencia microbiana: ¿qué hacer?. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. *Med Clin (Barc)* 1995; 106: 267-279

19. Bradley JS, Schel WM. The challenge of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis. Current antibiotic therapy in the 1990s . Clin Infect Dis 1997; 24(S2): 13-21
20. Campos J, Seuba T, Trujillo G, Rodríguez A, Roca J. Resistencia de *Haemophilus influenzae* a múltiples antibióticos asociada al serogrupo B. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993; 11(10): 40-42
21. Canós M, Gobernado M. Resistencia de *Haemophilus* sp. a la ampicilina: un problema en continuo crecimiento. Rev Esp Quimioterap 1994; 7(4): 274-278
22. Informe sobre resistencia microbiana: ¿qué hacer?. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Med Clin (Barc) 1995; 106: 267-279
23. García-Rodríguez JA, García Sánchez E. El resurgimiento de los gram positivos: razones, significado clínico y posibilidades de control. Rev Clin Esp 1997; 197(2): 3-11
24. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. EPINE 1990-1994. Madrid: Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria 1995
25. Lealercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in Enterococci. Clin Infect Dis 1997; 24: 545-556

Tabla I: Clasificación de Betalactamasas

Grupo	Tipos de Enzimas	Inhibidas Clavulánico	Clase por A.	Nº de molecular	Enzimas enzimas
1	Cefalosporinasas	No	C	53	E. cloacae P99, MIR-1
2a	Penicilinasas	Sí	A	20	S.aureus, S. albus
2b	Amplio Espectro	Sí	A	16	TEM-1,SHV-1
2be	Espectro Ampliado	Sí	A	38	TEM-3, SHV-2, Klebsiella oxytoca K1
2br	Resistentes a inhibidores	Reducida	A	9	TEM-30, TRC-1
2c	Carbencilinasas	Sí	A	15	PSE-1, CARB-3, BRO-1
2d	Cloxacilinasas	Sí	D o A	18	OXA-1, PSE-2, Streptomyces cacaoi
2e	Cefalosporinasas	Sí	A	19	Proteus vulgaris, Bacteroides fragilis CepA
2f	Carbapenemasas	Sí	A	3	E. cloacae, IMI-1, NMC-A
3	Metaloenzimas	No	B	15	Xantomonas maltophilia LI
4	Penicilinasas	No		7	Pseudomonas cepacia

USO Y ABUSO DE ANTIBIÓTICOS

Indicaciones de la antibioterapia en Pediatría

Sala J, Brines J, Duarte J, Martínez-Huguet F. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia

RESUMEN

El campo de las enfermedades infecciosas está constantemente creciendo y cambiando. Nuevas enfermedades son descubiertas, nuevos antimicrobianos son introducidos, viejos antibióticos pierden su utilidad frente a ciertas enfermedades, pero a veces se encuentran nuevas aplicaciones, y los microorganismos se hacen resistentes a la acción de algunos antibióticos.

Cada vez que se realiza una revisión sobre este tema cabría la posibilidad de introducir nuevos cambios en las distintas pautas antibióticas.

Por este motivo, se ha realizado en primer lugar un análisis de los fundamentos en la elección de los antibióticos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. En segundo lugar se ha actualizado la indicación del antibiótico de forma empírica en las infecciones más frecuentes en la infancia, tales como infecciones de la piel y tejidos blandos, osteoarticulares, de las vías respiratorias altas (con atención especial a la otitis media aguda, sinusitis y faringoamigdalitis), vías respiratorias medias, e inferiores (epiglotitis y neumonía), infecciones de vías urinarias, gastrointestinales, meningitis purulentas y otras infecciones tales como brucelosis y fiebre tifoidea. Se excluyen las infecciones acaecidas durante el periodo neonatal, las crónicas, las secundarias que complican a otros procesos y tampoco se ha considerado el tratamiento antibiótico frente a virus, hongos y parásitos.

Finalmente se revisa el uso de los antibióticos de forma profiláctica.

PALABRAS CLAVE

Acute-Disease, Antibiotics-therapeutic-use, Anti-Infective-Agents-therapeutic-use, Bacterial-infections-drug-therapy, Child, Drug-therapy, Infection-drug-therapy.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas son más frecuentes en el niño que en el adulto, y justifican la mayoría de las consultas por enfermedad antes de los 15 años. Las infecciones de etiología vírica, autolimitadas y de corta duración, predominan frente a las bacterianas. En estas últimas, el uso de antibiótico (ATB) buscará disminuir la cantidad de bacterias que podrían desbordar las capacidades naturales de defensa del organismo.

El uso de ATB en pediatría presenta unas particularidades como son la inmadurez del paciente, el riesgo de complicaciones y diseminación, la epidemiología bacteriana y la farmacología que varían con la edad, la forma de administración del tratamiento y su duración, y la modificación del ecosistema bacteriano.

Actualmente se prescriben en exceso los ATB. Aunque es cierto que es más sencillo no prescribirlos en medio hospitalario, con el paciente vigilado, que en el extrahospitalario, en ciertas situaciones se sabe el escaso valor del empleo de ATB. Es el caso de muchas infecciones de vías respiratorias superiores, croup, bronquiolitis, así como la mayoría de las gastroenteritis, que son víricas y autolimitadas (1). Por otra parte otitis media aguda y neumonías, aunque puedan ser víricas, tienen suficiente gravedad para indicar el empleo de ATB.

LA ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO

La elección de un ATB depende de muchos factores (2). Se pueden realizar dos tipos de razonamiento para la elección del ATB:

La terapia lógica es la ideal: se apoya en el antibiograma obtenido a partir de una muestra para cultivo. Pero la toma de cultivos en pediatría en ocasiones es difícil (p.e. esputo, o porción media del chorro miccional), obligando a emplear técnicas invasivas (p.e. jugo gástrico matutino, punción suprapúbica). En muchas ocasiones es preciso el inicio del tratamiento antes de recibir el antibiograma.

La terapia práctica o probabilística se basa en la experiencia clínica y terapéutica, pudiendo predecir el microorganismo causante de la infección, e iniciar un tratamiento ATB empírico. La elección del ATB óptimo se basará en:

Conocimiento del terreno. Un niño malnutrido, o en tratamiento con corticoides o citotóxicos, o con enfermedades como leucemias o desórdenes inmunológicos, tendrá infecciones más graves y por microorganismos inusuales, y será objeto de más indicaciones de ATB. Hay que tener presente los riesgos de secuelas de la infección. Epidemiología bacteriana: depende de la edad del niño y de la epidemiología local. Los microorganismos más frecuentes implicados son estafilococos, estreptococos y hemófilus influenza. Sensibilidad de los gérmenes al ATB: con el tiempo varían los organismos infecciosos y su sensibilidad a ATB. Así, han aumentado los hemófilus influenza que segregan β lactamasas y los neumococos resistentes a β lactámicos (3) por modificación de la afinidad de sus PBP. Aumenta el número de estafilococos metilín resistentes, y las pseudomonas resistentes a carbenicilina. Este fenómeno ha llevado a la reciente publicación (4) de una serie de recomendaciones para disminuir la aparición de resistencias. Así mismo, es recomendable mantenerse al día a través de publicaciones, microbiólogos locales y unidades de infecciosas. Farmacocinética: tiene interés conocer la absorción de los ATB, su concentración máxima, su semivida, el volumen de distribución, su biodisponibilidad, el aclaramiento y la excreción, su difusión a serosas y en los órganos. Es importante conocer el paso a través de la placenta. Farmacodinamia: es de utilidad tener algunas nociones:

Es bacteriostático el ATB que inhibe o entorpece la multiplicación bacteriana. Es bactericida el que mata las bacterias, y con frecuencia es necesario en las infecciones graves. Concentración mínima inhibitoria (CMI): caracteriza el efecto bacteriostático. Concentración mínima bactericida (CMB): caracteriza el efecto bactericida. Así se distingue un ATB bactericida (la CMB es próxima a la CMI) de uno bacteriostático (la CMB está alejada de la CMI). Tiempo mínimo bactericida: el mínimo empleado para disminuir el inóculo bacteriano inicial en 4 logaritmos. Una cepa bacteriana es sensible cuando puede ser controlada por un ATB a dosis habitual. Una cepa es resistente cuando no puede ser controlada con el ATB, cualquiera que sea el tipo de tratamiento. Índice inhibidor: relación entre la concentración obtenida en el organismo, y la CMI. Para obtener actividad a nivel de la infección, deberá ser al menos superior a 10. En un ATB dosis-dependiente la actividad aumenta al elevar la concentración (p.e. aminoglucósidos). En un ATB tiempo-dependiente su actividad depende del tiempo que la concentración sérica es superior a la CMB (p.e. β lactámicos). Efecto post-ATB: inhibición del crecimiento bacteriano que persiste aunque el ATB no esté presente en el medio. Un ATB sin efecto post-ATB debe mantener concentraciones superiores a la CMI. Sinergismo: el efecto combinado de 2 ATB es mayor que la suma de sus efectos. Antagonismo: el efecto combinado es significativamente inferior. Efecto aditivo: el efecto combinado es igual a la suma de los efectos. Algunos ATB pueden modificar la respuesta inmunitaria o inflamatoria. Así los macrólidos son en global inmunoestimulantes. Ciertas cefalosporinas orales son inmunomoduladoras. Tolerancia y toxicidad: pensar en los excipientes, o en las formas galénicas particulares orales para el niño. Ciertos ATB son menos adecuados en los niños, como son el cloranfenicol, tetraciclinas,... Facilidad de administración: en los niños se requiere cierta pericia. Así, con la medicación oral hay que tener cuidado de no atragantar al niño (5). El coste variará en función de los fármacos y la duración del tratamiento.

Los ATB interfieren con el ecosistema bacteriano humano (6). La mayoría de gérmenes poseen un papel ecológico importante como flora de barrera. El empleo de ATB actúa sobre la flora (sobre todo gastrointestinal) con 2 consecuencias: selección de gérmenes de la flora resistentes, y pérdida del efecto barrera de la flora, con riesgo de difusión microbiana a partir del tubo digestivo hacia la sangre, así como de sobreinfección.

Hemos visto que la elección inicial del ATB suele ser empírica, lo que explica la necesidad de reevaluar el tratamiento (7) a las 48-72 horas, a no ser que antes se presente una complicación mayor como shock, oligoanuria, hipertermia, deshidratación o convulsiones. En la reevaluación del tratamiento, éste se reajusta en función de la evolución clínica. Si se ha identificado el agente causal se adecuará el tratamiento al antibiograma. No obstante conviene recordar que existen factores que hacen que un ATB efectivo in vitro no muestre eficacia clínica in vivo. Estos factores son (8): efecto inóculo: una concentración bacteriana en el lugar de infección muy superior al inóculo empleado para el antibiograma, supone riesgo de aumento de la CMI y CMB. Crecimiento bacteriano entorpecido: algunos ATB (p.e. β lactámicos) tienen su acción óptima en la fase de multiplicación rápida. Patogenia indirecta: en los casos en que en el sitio de infección exista una flora asociada susceptible de producir una β lactamasa extracelular, capaz de degradar ATB β lactámicos. Concentraciones tisulares de ATB: en los tejidos, la mayoría de ATB tienen una concentración menos elevada que en suero, con una semivida más prolongada.

Es frecuente el empleo de asociaciones de ATB, que se reservan para las siguientes circunstancias: ampliación del

espectro, disminución de la aparición de cepas resistentes, obtención de efecto sinérgico, disminución de la toxicidad, prevención de la inactivación de uno de los ATB, y eliminación de bacterias persistentes.

Posología: en la práctica, los fármacos usados suelen tener un amplio margen terapéutico. Pero algunos fármacos empleados en tratamiento hospitalario tienen un margen terapéutico estrecho. La posología se determina en relación al peso. Sería más lógico expresarla en relación a la superficie corporal, pero salvo en el uso de citotóxicos, no presenta ventajas y no se hace por comodidad.

Vía de administración: la vía oral es la más usada en el niño, y la recomendada siempre que sea posible. En caso del niño gravemente enfermo, con vómitos, o diarrea marcada, usar la vía parenteral. Hay ATB que pueden administrarse 2 veces al día, pero los ATB más útiles (β lactámicos, macrólidos antiguos) con frecuencia deben ser fraccionados hasta 4 tomas, por tener una semivida corta. En niños menores de 5 años, lo mejor es una preparación líquida, o cápsulas disueltas.

La vía intramuscular es poco usada por ser dolorosa. La vía intravenosa es la más segura, siendo preferible la perfusión corta a la inyección rápida.

En la infección grave, con el fin de aliviar las dificultades de la perfusión y la necesidad de hospitalización, se propone una terapéutica secuencial parenteral-oral que se compone de un tratamiento de ataque vía intravenosa, seguido de tratamiento de mantenimiento vía oral.

La duración del tratamiento vendrá determinada según la naturaleza de la enfermedad. En infecciones profundas, se requieren tratamientos largos de hasta 4-6 semanas. En infecciones más superficiales, se emplean tratamientos de menor duración. Está en estudio la reducción de la terapia pero guardando un margen de seguridad para evitar recidivas e infecciones decapitadas.

La cumplimentación del tratamiento (9) disminuye conforme aumenta el tiempo de duración del mismo. La no cumplimentación supone un deterioro de la salud, aparición de cepas resistentes, y la necesidad de repetir nuevas exploraciones y tratamientos. Para mejorar la cumplimentación es importante decidir la probable duración de la enfermedad antes de prescribir un ATB, e indicar el tratamiento por ese periodo de tiempo.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

Entre los microorganismos que más probablemente pueden producir patología cutánea podemos señalar a dos bacterias piógenas esféricas y gram positivas: *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus beta* hemolítico del grupo A, ya sea cada uno como agente etiológico único o, como ocurre con frecuencia que se encuentren asociados. Las principales infecciones de la piel en el niño serán: el impétigo vulgar y bulloso, la foliculitis superficial y profunda, forúnculo y ántrax, celulitis, erisipela, linfangitis y adenitis.

IMPÉTIGO. Es una infección muy frecuente en la infancia; de origen estreptocócico (sobre todo del grupo A), estafilocócico (*S. aureus*) o mixta. El tratamiento queda reflejado en la tabla I (10)

ERISPELA: es una infección superficial de la piel con un marcado compromiso de los vasos del plexo linfático dermoepidérmico. Las zonas más afectadas son la cara y las extremidades. El agente etiológico es el estreptococo beta hemolítico del grupo A. El tratamiento se expone en la tabla I (11).

CELULITIS: es una inflamación aguda y diseminada de la dermis y la grasa subcutánea. Los gérmenes más frecuentemente implicados son *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* (este último sobre todo implicado en celulitis faciales en menores de 5 años).

En las **CELULITIS ORBITARIAS**, el tratamiento empírico se realiza según los distintos orígenes. Tabla I (12).

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES OSTEOARTICULARES AGUDAS

La antibioterapia empírica inicial, pasado el período neonatal en niños con osteomielitis aguda y en menores de 5 años incluirá además del *S. aureus* y *H. influenzae* tipo b, otros cocos Gram positivos. En niños mayores de 5 años la osteomielitis aguda suele ser ocasionada por cocos Gram positivos sobre todo *S. aureus* en consecuencia estableceremos el siguiente tratamiento empírico inicial. En la artritis séptica la antibioterapia inicial y en el niños mayor de 2 años es similar a la descrita en la osteomielitis, pero la duración del tratamiento por vía oral se reduce si todo va bien a dos semanas (tabla II) (13,14).

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VIAS ALTAS

OTITIS MEDIA AGUDA: El agente infectante más frecuente en la otitis media aguda es el *S. pneumoniae*, seguido del *H. influenzae* y en mucha menor proporción la *Moraxella catarrhalis*; así como el *S. pyogenes* y *S. aureus*.

Hasta ahora, la amoxicilina por vía oral (40mg/kg y 3 veces al día durante 10 días) era el tratamiento de elección cuando no se conocía el germen causal. Sin embargo, hoy en día casi todas las cepas de *M. Catarrhalis* y un porcentaje elevado de *H. influenzae* son resistentes a la amoxicilina. Además, se ha observado una incidencia creciente de la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* y se han identificado cepas de este mismo germen con resistencia múltiples en todo el mundo. Por todo ello actualmente establecemos el siguiente tratamiento empírico (tabla III) (15). Si la otitis media no responde al ATB empleado es razonable sustituirlo por otro antimicrobiano de los que hemos considerado de elección y mantenerlo no menos de 14 días. La persistencia de la otitis media aguda a pesar del cambio de ATB conducirá a una indicación de miringotomía, con aspiración del fluido del oído medio y cultivo bacteriológico. Actualmente, con la nueva formulación de amoxicilina-clavulánico potásico, se ha aumentado la cantidad de amoxicilina con respecto al ácido clavulánico, habiéndose demostrado una mayor eficacia sobre los neumococos resistentes a la penicilinas y una menor incidencia de los procesos diarreicos (16).

SINUSITIS: Los agentes patógenos asociados a sinusitis en huéspedes normales son: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Los anaerobios y el estafilococo deberían ser tenidos en cuenta en pacientes con síntomas muy prolongados, o bien con manifestaciones clínicas severas y/o complicaciones. Cuando sospechamos una infección activa es apropiado el uso de ATB que ofrezcan cobertura frente a los agentes involucrados con más frecuencia. Los antimicrobianos empleados en la sinusitis aguda de forma empírica son los mismos que los utilizados en el tratamiento de la otitis media aguda, pero la duración del mismo es de 14-21 días (tabla III) (17).

FARINGOAMIGDALITIS ESTREPTOCOCICA. Aunque la faringoamigdalitis en el niño, la mayoría de la veces son viriásicas, después de los tres años de edad un 20-25% son debidas al estreptococo beta hemolítico del grupo A. Teniendo en cuenta las posibles repercusiones a que pueden dar lugar las faringoamigdalitis agudas producidas por dicho germen es prioritario el diagnóstico e identificación certeros del agente etiológico y en consecuencia la elección y administración del ATB más adecuado. Desde el punto de vista teórico quizá no sea correcto prescribir un ATB sin conocer el diagnóstico etiológico de infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A, pero si estará justificado en ciertas situaciones en las que expresión clínica evoca el origen estreptocócico y no existe facilidad o disponibilidad de un laboratorio o estamos ante un niño ocasional en el que por razones socioeconómicas no podemos asegurar su seguimiento para establecer instrucciones. En consecuencia estableceremos el siguiente tratamiento empírico inicial (tabla III) (18). Actualmente existe un debate sobre el uso de una antibioterapia corta de 4 días con una cefalosporina de 2ª generación tipo cefuroxima-axetilo y el tratamiento clásico con penicilina V durante 10 días. Los resultados bacteriológicos y clínicos son idénticos. Un tratamiento corto permitiría un mejor cumplimiento (17).

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VIAS AEREAS MEDIAS E INFERIORES

EPIGLOTITIS. Aunque el *H. influenzae* de tipo B es la causa habitual de la epiglotitis aguda, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* están implicados en algunas ocasiones. Como la mayoría de los niños con esta afección sufren bacteriemia y una severa dificultad respiratoria deben hospitalizarse e iniciar inmediatamente un tratamiento antibacteriano parenteral (tabla IV) (17).

NEUMONIAS. El dilema de iniciar terapéutica antibacteriana, por la dificultad de diferenciar entre neumonía bacteriana o vírica, es resuelto por el juicio clínico después de una evaluación cuidadosa. Sin embargo, a pesar de que no se ha demostrada una acción beneficiosa de la antibioterapia en la neumonía vírica ni siquiera en la prevención de la sobreinfección, en número importante de casos es difícil en la práctica prescindir de los ATB. El tratamiento empírico inicial queda reseñado en la tabla IV (19).

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LAS VIAS URINARIAS

Este tratamiento debe ser precoz para evitar el potencial daño renal (insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial). A través de los datos clínicos y las exploraciones complementarias (hemograma, velocidad de sedimentación/proteína C reactiva y ecografía) podemos diferenciar entre una cistitis y una pielonefritis.

En el caso de una **CISTITIS**, el tratamiento antimicrobiano se realiza por vía oral, siendo el fármaco de elección la amoxicilina-clavulánico. Otras opciones pueden ser: cotrimoxazol, nitrofurantoina y cefalosporinas de 2ª generación (cefalexina

y cefaclor). La duración del tratamiento será de 5-7 días. Las infecciones asintomáticas generalmente no se tratan.

Cuando estemos ante una **PIELONEFRITIS AGUDA**, el tratamiento debe de ser precoz y por vía intravenosa. El tratamiento empírico se basa en el examen microscópico. Gram positivo en cadenas: ampicilina más aminoglicósidos; en racimos: vancomicina más aminoglicósidos. En los Gram negativos sin antecedentes de pseudomonas emplearemos un aminoglicósido. En casos graves se añade cefotaxima. Con antecedentes de pseudomonas tendremos que asociar la ceftazidima con un aminoglicósido.

En ausencia de examen microscópico se utilizan ampicilina más aminoglicósido. Habrá que valorar la toxicidad por aminoglicósidos y cambiar a un fármaco menos tóxico una vez se disponga del antibiograma. Las quinolonas por sus efectos adversos se reservan para infecciones urinarias graves resistentes a otros ATB. Entre 24-48 horas del inicio del tratamiento se debe apreciar mejoría; en caso contrario sospechar resistencia bacteriana, obstrucción del tracto urinario o abscesos. Son necesarios cultivos de control a las 48 horas del inicio y del final del tratamiento ATB. Al 5-7 día del tratamiento por vía intravenosa éste se puede substituir por terapia oral (amoxicilina-clavulánico), en función de la sensibilidad y si hay mejoría clínica, seguiremos durante una semana más (20). Se recomienda iniciar en estos pacientes una terapia profiláctica oral a bajas dosis (cotrimoxazol) después de completado el tratamiento hasta que se disponga de la cistografía. Si se demuestra reflujo vesicoureteral se debe continuar la profilaxis.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES GASTROINTESTINALES

GASTRITIS Y ULCERA PÉPTICA. En el tratamiento de estos proceso hoy en día esta indicado utilizar ciertos ATB, recomendándose la asociación de amoxicilina con omeprazol o la amoxicilina más claritromicina y omeprazol, reservándose asociar a estos tratamiento el metronidazol en los casos resistentes.

DIARREAS BACTERIANAS. Con los conocimientos actuales salvo circunstancias especiales, no se recomienda el tratamiento ATB en infecciones leves y moderadas, cualquiera que sea su etiología dado que en muchos casos no sólo no van a mejorar la evolución sino que incluso pueden causar perjuicio al prolongar el estado de portador y con la aparición de resistencias a los diferentes ATB. Cuando se trate de un *campylobacter sp* emplearemos la eritromicina o claritromicina tan solo en las formas severas de la diarrea y durante 7-10 días. Si sospechamos *salmonella no tiphy* podemos utilizar ampicilina, amoxicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, quedando en reserva para los casos graves la cefotaxima y ceftriaxona. Las fluorquinolonas en los casos resistentes y en niños mayores. Todas estas pautas solo las utilizaremos en lactantes menores de 3 meses, con malnutrición calórico-proteica, inmunodeprimidos y con enfermedad tóxica severa, durante 5-7 días. Cuando el germen sea una *shigella sp* emplearemos el trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina, cefalosporina de 3ª generación y las fluorquinolonas (ciprofloxacino en los niños mayores 17-18 años). Estos tratamientos se realizarán solo en las formas severas y durante 5-7 días. Por último, cuando encontremos la *yersinia sp* emplearemos un aminoglicósido, cefotaxima y trimetoprim-sulfametoxazol durante 5-7 días y solo en las formas severas (21,22).

APENDICITIS AGUDAS (NO PERFORADAS). Parece ser que existe un consenso generalizado por parte de los cirujanos de emplear ATB en cualquier intervención de apendicitis. Se recomienda el uso de una combinación de amoxicilina-clavulánico y gentamicina o bien de clindamicina y gentamicina, con una duración entre 3-5 días, dependiendo del aspecto macroscópico del apéndice extirpado (3 días en apendicitis flemonosa y 5 en gangrenosa). La clindamicina aunque es activa frente a anaerobios se han observado resistencias en el grupo de los bacteroides *fragillis* hasta un 30% y en un 10% en los peptococos.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

MENINGITIS PURULENTAS. El tratamiento debe ser lo más precoz posible, incluso antes de esperar los resultados de la punción lumbar. Ante toda sospecha de meningitis se debe instaurar un tratamiento ATB empírico de urgencia por vía parenteral y se remitirá al hospital (tabla V) (23,24).

TRATAMIENTO DE OTRAS INFECCIONES

BRUCELOSIS. El tratamiento prolongado es esencial para conseguir la curación. En los niños menores de 9 años se recomienda el uso de trimetoprim (10 mg/kg/día, max.480 mg/día) sulfametoxazol (50 mg/kg/día, máx. 2.4mg/día), durante 4-6 semanas. Como alternativas se podrá emplear la rifampicina (15-20 mg/kg/día, cada 12 h.) durante el mismo tiempo. En las infecciones graves (endocarditis), se añadirá estreptomina (20 mg/kg/día, máx. 1 g/día), por vía i.m. o gentamicina (5 mg/kg/día) durante los primeros 7-14 días del tratamiento junto a las drogas antes dichas.

FIEBRE TIFOIDEA. Se recomienda el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día, cada 6 h. vía i.v. u oral); la amoxicilina (100 mg/kg/día, v.o., cada 8 h). La duración del tratamiento será de 14 días. Otros fármacos recomendados son: trimetoprim-sulfametoxazol, cefotaxima y ceftriaxona.

PROFILAXIS DE LA FIEBRE REUMÁTICA

La profilaxis y el tratamiento de la infección por estreptococos del grupo A puede impedir la aparición de la fiebre reumática. Hay dos formas de profilaxis de la fiebre reumática aguda: primaria y secundaria.

PROFILAXIS PRIMARIA. Consiste en el tratamiento ATB de la infección estreptocócica de las vías respiratorias superiores (tabla III).

PROFILAXIS SECUNDARIA. Se refiere a impedir la colonización o la infección de las vías respiratorias superiores con los estreptococos beta hemolíticos del grupo A en las personas que ya han tenido un episodio anterior de fiebre reumática aguda. Los ATB utilizados en esta profilaxis son: penicilina G benzatínica (1.200.000 U, intramuscular cada 3 ó 4 semanas) o penicilina V (250 mg/oral 2 veces al día) o sulfadiacina (500 mg/oral en días alternos) o eritromicina (250 mg/oral 2 veces al día), prefiriéndose la penicilina G benzatínica al conseguirse un mejor cumplimiento de la profilaxis secundaria que por la vía oral que con los otros fármacos. La duración que debe tener la profilaxis secundaria en los individuos con una historia comprobada de fiebre reumática o con cardiopatía reumática es motivo de polémica. Las recidivas de la fiebre reumática aparecen con menos frecuencia 5 años o más después del episodio más reciente y, por ése motivo, algunos clínicos creen que puede no ser necesaria la profilaxis secundaria más que en los 5 años que siguen al último episodio sufrido, o hasta que el paciente cumple 18 años, cualquiera que sea el primero de esos hechos en producirse. Otros autores recomiendan que la profilaxis secundaria sea más prolongada en los pacientes con cardiopatía reumática significativa o que están bastante expuestos a adquirir infecciones de las vías respiratorias superiores por estreptococos del grupo A (médicos, profesores de colegio, los que viven en condiciones de hacinamiento). Algunos aconsejan que el tratamiento se mantenga durante toda la vida en los pacientes que tienen valvulopatías reumáticas. En cada caso concreto deben individualizarse las recomendaciones, dependiendo del estado del paciente y del ambiente en que se desenvuelve su vida y su trabajo (25).

PROFILAXIS DE LAS MENINGITIS PURULENTAS

MENINGOCOCO. En la quimioprofilaxis utilizamos las siguientes pautas: 1-rifampicin, 10mg/kg oral cada 12 horas durante 2 días (dosis máxima de 600mg/día). 2-como alternativa eficaz puede darse ceftriaxona, 125 mg/kg/dosis única, intramuscular, en niños menores de 12 años. Debe realizarse lo más pronto posible de preferencia en las primeras 24 horas del caso iniciado, aconsejándose a todas las personas que mantuvieron contactos íntimos con los pacientes afectados de M. meningocócica, independientemente de la edad o del estado de inmunización. Son contactos íntimos las personas que conviven en la propia casa, guardería, jardín de la infancia, así como aquellas que han tenido contacto con secreciones orales del paciente a través de besos o por compartir alimentos o bebidas. En cuanto a la administración de la vacuna bivalente A más C sus indicaciones son controvertidas, recomendándose en el control de brotes epidémicos ocasionados por estos serogrupos en niños mayores de 2 años.

HEMOPHILUS INFLUENZAE DE TIPO B. Los niños de menos de 4 años expuestos a la infección tienen mayor riesgo de padecerla. Los contactos familiares, escolares o de guarderías deben ser observados cuidadosamente y valorarse adecuadamente si presentan proceso febril. Estos individuos deben ser tratados con antimicrobianos profilácticos lo más pronto posible, de preferencia en las primeras 24 horas del caso inicial. La profilaxis antimicrobiana debe extenderse a individuos que han tenido contacto con secreciones orales del paciente a través de besos, por compartir alimentos o bebidas. Se debe efectuar en los siguientes contactos: a- Exposición domiciliaria: la profilaxis con rifampicina debe efectuarse en todos los contactos domiciliarios, independientemente de la edad, cuando al menos uno de los contactos tenga menos de 48 meses. Esta profilaxis debe practicarse cuanto antes. b- Guarderías y escuelas: la indicación de profilaxis con rifampicina de los niños de una guardería o escuela donde se haya producido una infección es todavía materia de discusión. La quimioprofilaxis se realizará con rifampicina, 20mg/kg (máximo 600mg/día), oral, 1 vez al día durante 4 días en niños menores de 4 años expuestos a la infección. Se recomienda el uso de la vacunación en los niños menores de 5 años.

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN RECURRENTE DE VIAS URINARIAS

Si los nuevos episodios de reinfección son sintomáticos o existe obstrucción o reflujo estará indicada realizar una profilaxis con cotrimoxazol (2mg/kg de trimetoprim y 10mg/kg de sulfametoxazol) o nitrofurantoina (1-2mg/kg), una vez

al día al acostarse o fraccionada (en los menores de 2 años). En niños que no las toleran o son inefectivos se recurre a ATB como la cefalexima. La profilaxis puede mantenerse de 6 meses a 4 años, hasta que se haya superado la edad de mayor riesgo de lesión renal (primeros 3-5 años), o haya desaparecido la alteración urológica, o en caso de persistir, que hayan transcurrido 2 años sin infección de vías urinarias. (20).

Nota: En los caso de M. Neumocóccicas si se sospecha o confirma la resistencia a betalactamicos se aconseja: 1-aumentar dosis de cefotaxima a 250-300 mg/kg/día o 2-añadir a la terapia empleada vancomicina a 60mg/kg/día cada 6 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aujard Y, Bingen E. Infections en pédiatrie. Presse Med. 1997;26:39-44
2. Bingen E. Critères de choix d'un traitement antibiotique en pédiatrie. En: Bourrillon A, Deban M, et al. Pediatrice

TABLA I.-TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS INFECCIONES DE LA PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

ANTIBIÓTICO	DOSEIFICACIÓN RECOMENDADA (mg/kg /día)	VÍA	DURACIÓN
*IMPÉTIGO *Casos leves o moderados (localizado) -Mucipirona	Aplicación 3 veces al día	tópica	7-10 días
*Casos graves (múltiples lesiones) -Mucipirona + -Clotaxilina o -Amoxicilina-Clavulánico	Aplicación 3 veces al día 50-100, cada 8 horas 40, cada 8 horas	tópica oral oral	 7-10 días
*Alérgicos a la penicilina -Eritromicina o -Claritromicina	40, cada 6-8 horas 15, cada 12 horas	oral oral	
*ERISPELA -Penicilina G (inicialmente) -Penicilina V (posteriormente)	50.000-100.000 u., cada 4-6 horas 50, cada 6-8 horas	IV oral	48-72 horas hasta 10 días
*CELULITIS ORBITARIA *PRESEPTAL -DENTARIA → Penicilina V -OCULO-LACRIMAL <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin: 5px;">Amoxicilina-clavulánico o Cefalosporina de 2ª generación (cefuroxima-axetil)</div> -SINUSAL -TRAUMÁTICA CUTÁNEA → Clotaxilina	25-50, cada 6-8 horas 40, cada 8 horas 30-40, cada 12 horas 100, cada 6 horas	oral oral oral	10 días 10-15 días 10-15 días
*POSTSEPTAL → <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin: 5px;">-Clotaxilina + -Cefotaxima</div> -Valorar drenaje quirúrgico	100, cada 6 horas 100, cada 6 horas	IV	10 días
Asociar Metronidazol ante sospecha anaerobios (abscesos dentarios)			

TABLA II.- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS INFECCIONES
OSTEOARTICULARES AGUDAS
(OSTEOMIELITIS Y ARTRITIS SÉPTICA)

ANTIBIÓTICO	DOSEIFICACIÓN RECOMENDADA (mg/kg/día)	VÍA	DURACIÓN 5-10 días BUENA EVOLUCIÓN
*NIÑOS MENORES 5 AÑOS -Cefuroxima o -Cefotaxima + -Cloxacilina	100-150, cada 4-6 horas 100-150, cada 6 horas 100, cada 6 horas	IV IV o IM IV o IM	CONTINUAR POR VÍA ORAL HASTA ↓ -Artritis séptica: 2 semanas -Osteomielitis: 4 semanas
*NIÑOS MAYORES DE 6 AÑOS -Cloxacilina o -Cefalotina o -Cefazolina	100, cada 6 horas 100-125, cada 4-6 horas 100, cada 8 horas	IV o IM	ANTIBIÓTICOS ORALES -Cloxacilina 100, cada 6 horas -Clindamicina 30, cada 6 horas -Ceflexina 100-150, cada 6 horas -Cefuroxima-axetilo 30-40, cada 12 horas
suspecha estafilococos resistentes a la meticilina (no sensibles a las penicilinas semisintéticas resistentes a penicilinasa) -Vancomicina o -Teicoplanina	40, cada 6 horas inicio: 10, cada 8 horas mantenimiento: 6-10, cada 8 horas	IV IV	

TABLA III.- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS INFECCIONES DE
VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

ANTIBIÓTICO	DOSEIFICACIÓN RECOMENDADA (mg/kg/día)	VÍA	DURACIÓN
*OTITIS MEDIA AGUDA -Amoxicilina-clavulánico -Cefprozilo -Cefuroxima-axetilo -Clarithromicina	40, cada 8 horas 30, cada 12 horas 30-40, cada 12 horas 15, cada 12 horas	oral	10 días
*SINUSITIS AGUDA los mismos antibióticos, que en la otitis media	idéntica dosis recomendada	oral	14-21 días
*FARINGO AMIGDALITIS ESTREPTOCOCICA tratamiento de elección -Penicilina V -Penicilina G benzatina	25-50, cada 6-8 horas <27 kg: 600.000 U >27 kg: 1.200.000 U	oral IM	10 días dosis única
<u>alérgicos a la penicilina</u> -Clarithromicina -Estatato de Eritromicina -Etilsuccinato de Eritromicina	15 (<500), cada 12 horas 20-30 (<750), cada 6-12 horas 40-50 (<1 gr), cada 6-8 horas	oral	10 días
<u>intolerancia a macrólidos</u> -Clindamicina	20-30, cada 8 horas	oral	10 días

TABLA IV.- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS INFECCIONES DE LAS VÍAS AEREAS MEDIAS E INFERIORES

ANTIBIÓTICO	DOSIFICACIÓN RECOMENDADA (mg/kg/día)	VÍA	DURACIÓN
*EMPILOTIS -Cefotaxima o -Ceftriaxona o -Cefuroxime	100-150, cada 6-8 horas 50-75, cada 12-24 horas 100-150, cada 8 horas	IV, IM	6-10 días
*NEUMONIAS *PREESCOLAR (Neumococo, H. influenzae, S. aureus) Procesos graves (hospitalización) -Cefuroxime o -Cefotaxima o -Ceftriaxona (dosis adultas con grave repetición estado general) Procesos moderados (no hospitalización) -Amoxicilina-clavulánico o -Amoxicilina-clavulánico 4/3 (100 o 150)	100, cada 6-8 horas 100, cada 6 horas 50-100, cada 24 horas 40, cada 6 horas (proceso moderado)	IM, IV IV IV, IM oral	-Dependerá de la respuesta individual de cada paciente. GENERALMENTE + Neumonías por Estafilocóccas: 3 semanas vía parenteral seguida de 1-3 semanas por vía oral + Neumonías por H. influenzae y estreptococos: 2-3 semanas + Neumonías por neumococos: 7-10 días
*ESCOLAR (neumococo, M. pneumoniae) Procesos graves (hospitalización) Neumococo: -Penicilina M. pneumoniae: -Eritromicina Procesos moderados (no hospitalización) Neumococo: -Amoxicilina M. pneumoniae: -Clarithromicina o -Azitromicina	200.000-300.000, cada 4-6 horas 50, cada 6 horas 100-150, cada 8 horas 15, cada 12 horas 10 de entrada y luego 5, cada 24 horas	IV IV oral oral oral	

TABLA V.- TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS MENINGITIS PURULENTAS

ANTIBIÓTICO	DOSIFICACIÓN RECOMENDADA (mg/kg/día)	VÍA	DURACIÓN
*1-3 MESES -Ampicilina + -Cefotaxima	200, cada 4-6 horas 200, cada 4-6 horas	IV, IM	Evolución favorable: (dependerá del tipo de germen aislado)
*MÁS DE 3 MESES A 6 AÑOS -Cefotaxima o -Ceftriaxona	200, cada 4-6 horas 100, cada 12-24 horas	IV, IM	+ Meningococo: 7-10 días + H. influenzae: 10-14 días + Neumococo: 10-14 días
*MÁS DE 6 AÑOS -Ampicilina o -Penicilina G o -Cefotaxima	300, cada 4-6 horas 300.000 U, cada 4-6 horas 200, cada 4-6 horas	IV IV IV, IM	

Nota: En los caso de M. Neumofóccas si se sospecha o confirma la resistencia a betalactámicos se aconseja: 1- aumentar dosis de cefotaxima a 250-300 mg/kg/día o 2-añadir a la terapia empleada vancomicina a 60mg/kg/día cada 6 horas.

pour le Practicien. 2ª edición. Edit. Paris Masson. 1996.

3. García de Lomas J y Grupo español para vigilancia de patógenos respiratorios. Situación epidemiológica actual y

resistencia de los patógenos respiratorios en España. *Med Clin (Barc)*. 1998;110(1):44-51

4. Williams R, Heymann D. Containment of antibiotic resistance. *Science*. 1998;279:1153-1154
5. Bolinger A, Serrano V, Bubica G. General pediatric therapy. Drug administration. En: Koda-Kimble M, Young L. *Applied Therapeutics. The clinical use of drugs*. 5ª edición. Edit. Applied Therapeutics, Inc. 1992
6. Borderon J. Écosystème microbien et antibiotiques. En: Begué P, Astruc J. *Pathologie infectieuse de l'enfant*. Edit. Flammarion. 1988
7. Lenoir G. Pathologie infectieuse. Antibiotherapie. En: Aujard Y, Autret E, Lenoir G. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*. Edit. Flammarion. 1992
8. Cohen R, Bingen E. Antiinfectieux. Critères de choix d'un antibioterapique. En: Aujard Y, Autret E, Lenoir G. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques*. Edit. Flammarion. 1992
9. Buchanan N. Paediatric clinical pharmacology and therapeutics. En: Speight T. *Avery's drug treatment principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics*. 3ª edición. Edit. Adis Press Limited. 1987
10. Academia Americana de Pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas, 1994 (Red Book).
11. Nelson JD. *Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy*. 13ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
12. Gómez JA, Navarro ML, et al. Celulitis orbitarias y perioritarias en la infancia. Revisión de 116 casos. *An. Esp. Pediatr*. 1996; 44-49.
13. Brines J, Sala J, Tratamiento de las infecciones osteoarticulares agudas. *An. Esp. Pediatr*. Libro de Actas (1) septiembre 1996; 168-171.
14. Bingen E. Traitement antibacterien en: Bourrillon A (de). *Pédiatrie pour le Praticien*. 2ème ed. Paris. Masson. 1996. Pp 353-359.
15. Aspin A, Paradise J et al. Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *J. Pediatr* 1994;125:136-141.
16. Hoberman A, Paradise J et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin[®]) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infet Dis J*, 1997;16:463-70
17. Aujard Y, Bingen E. Infections en Pédiatrie. *Presse mèd* 1997;26:39-44.
18. Peña J, Alvez G. Faringoamigdalitis estreptocócica en 1994. Diagnóstico y tratamiento *An. Esp. Pediatr*. 1994;40:332-339.
19. Brines J. Neumopatías agudas del parvulo y escolar. En: Crespo M, Brines J, Gimenez R (Eds.). *Cruz compendio de Pediatría*. Barcelona. Espax. 1997.
20. Fons J, Fenández F. Infecciones urinarias. En: *Manual del residente de Pediatría y sus áreas específicas*. Crespo M. Madrid. Litofinter, s.a. 1997: 948-953.
21. Academia Americana de Pediatría. Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas, 1994 (Red Book).
22. Brines J. et al. Nuevas cefalosporinas, macrólidos y quinolonas orales: uso clínico en Pediatría. Reunión de la Scalp, Gijón 1994;31-46.
23. Brines J. Meningitis purulentas. En: Crespo M, Brines J, Jimenez R (Eds.). *Cruz, Compendio de Pediatría*, Barcelona. Espax. 1997. 598-601.
24. Academia americana de Pediatría. Informe del Comité sobre enfermedades infecciosas. 23ª de. Elk Grove Village. 1994.
25. Todd J. Fiebre reumática. En: Nelson tratado de Pediatría. 15ª Mc. Graw-Hill. Interamericana. 1996. 946-953.

USO Y ABUSO DE ANTIBIÓTICOS

Nuevos antibióticos

Dr. Cintado Bueno C. Sección de infectología pediátrica. Hospital Universitario «Virgen del Rocío», Sevilla.

RESUMEN

La aparición de nuevos antimicrobianos y de los que podemos disponer ya actualmente o en un futuro próximo ha supuesto un notable avance para combatir las infecciones graves provocadas por gérmenes multirresistentes, especialmente las ocasionadas por *S pneumoniae* resistente a la penicilina, *S áureus* y epidérmidis meticilin-resistentes, *P aeruginosa* y enterobacterias productoras de lactamasas. En este sentido analizamos la nueva generación de cefalosporinas, con aún mayor cobertura que las anteriores, los carbapénicos, sin los efectos convulsivantes de los primeros, y sobre todo el nuevo grupo de las quinolonas, aún de uso muy limitado pero de posible aprobación para su uso en niños en los próximos años. La asociación con inhibidores de las lactamasas ha aumentado el espectro de antibióticos ya de uso en clínica como es el caso de piperacilina. Los nuevos macrólidos, al permitir un mayor intervalo de administración y ciclos más cortos, abren nuevas expectativas para el tratamiento de procesos respiratorios asegurando un mayor cumplimiento por parte del enfermo. Las indicaciones precisas de las penicilinas resistentes a las penicilinasas y de los glicopéptidos evitan la aparición de lactamasas inducidas y la nueva pauta, si se confirma, de los aminoglucósidos, disminuirá sus efectos tóxicos.

Palabras clave: Antibióticos, Pediatría, Tratamiento, lactámicos, Cefalosporinas, Carbepenes, Macrólidos, Quinolonas, Glicopéptidos, Aminoglucósidos.

INTRODUCCIÓN

A pesar del desarrollo de resistencias que aparecen constantemente frente a los antibióticos, el ritmo de aparición de nuevos antibióticos no es tan intenso como lo fue años atrás. Disponemos recientemente de nuevos agentes antimicrobianos de uso pediátrico tendentes a evitarlas.

En un principio los ensayos clínicos se realizaban en adultos, pero los niños han padecido infecciones por cepas que mostraban idéntico mecanismo de resistencia, motivo que ha llevado a usar los nuevos antimicrobianos también en pediatría, en ocasiones sin haberse realizado ensayos previos.

Las infecciones comunitarias principalmente debidas a *S pneumoniae* e , infecciones nosocomiales por gérmenes como *S áureus* y epidérmidis meticilin- resistentes, *P aeruginosa* y enterobacterias productoras de (lactamasalactamasa, demuestran un alto nivel de resistencias antimicrobianas han presentado en los últimos años un alto nivel de resistencia antimicrobiana.

Revisaremos los agentes antimicrobianos más recientes, así como el uso de antiguas drogas en nuevas indicaciones o nuevas formas de administración. Por ello revisamos los agentes antimicrobianos de más reciente aparición, algunos aún no comercializados en nuestro país, comparándolos con fármacos de uso ya establecido, así nuevas indicaciones y formas de administración de drogas anteriores.

CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas son derivados sintéticos de un compuesto antibacteriano, Cefalosporina C, una sustancia producida por el hongo *Cephalosporium acremonium*. Por hidrólisis de la Cefalosporina cefalosporina C se consigue el ácido 7-amino cefalosporínico, el cual representa la estructura básica para el desarrollo de las futuras cefalosporinas. Este compuesto molécula tiene varios sitios de potencial manipulación química; las modificaciones con significación terapéutica se han hallado en las posiciones 3 y 7. En general las modificaciones de en la posición 3 se asocian con modificaciones en la farmacocinética cambios farmacocinéticos y las sustituciones en la posición 7 determinan diferente actividad antibacteriana.

Constituyen uno de los grupos de antibióticos (lactámicos actualmente más utilizados en medicina, perteneciente al grupo de los (lactámicos que actúan interfiriendo la síntesis de los peptidoglicanos de la pared celular bacteriana a través de su unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP), proteínas enzimáticas necesarias en para su síntesis. Las distintas cefalosporinas presentan diferente afinidad por las PBP y su efecto antibacteriano depende de las PBP inactivadas. Así, si se fijan a las PBP 1, 1b, 2 ó 3 se producirá la muerte de la bacteria, pero si lo hacen a las PBP 4, 5 ó 6 no hay muerte celular

porque estas no son necesarias para la supervivencia.

A las cefalosporinas se les puede clasificar por su estructura química, su farmacocinética, su resistencia a las (lactamasas bacterianas o por otras propiedades, pero a efectos prácticos la mejor es la clasificación arbitraria por generaciones, que está basada en su actividad antibacteriana[1]. Tabla I.

En general, las de 1ª generación son activas frente a bacterias gram-positivas y algunas gram-negativas. Las de 2ª generación aumentan su actividad frente a las gram-negativas, aunque disminuye ligeramente frente a las gram-positivas. Las de 3ª generación son muy activas frente a los gram-negativos con pérdida de su actividad frente a los gram-positivos. Las de 4ª generación, además de tener actividad frente a los cocos gram-positivos y bacterias gram-negativas, incluyen en su espectro *Pseudomonas aeruginosa* y muchas enterobacterias productoras de (lactamasas inducibles (*Enterobacter* sp, *Citrobacter* sp, *Morganella*, *Serratia*, etc.).

Las Cefalosporinas de 1ª generación tienen actividad sobre *S áureus*, *S piógenes*, *S pneumoniae*, *P mirabilis* y *Citrobacter* diversos. Pero tanto los *Stafilococos* resistentes a meticilina como los *Neumococos* resistentes a penicilina lo son también a cefalosporinas.

La 2ª generación, aunque menos potentes frente a *Stafilococo áureus*, son más activas frente a *S neumoniae*, *S pyogenes*, y mejoran su actividad frente a *H influenzae*, *M catarrhalis*, *N meningitidis*, *N gonorrhoeae* y nuevas enterobacterias.

Durante la década de En los años 70 se desarrollaron las cefalosporinas de 3ª generación, como respuesta al aumento de resistencias de los bacilos gram-negativos. Su capacidad de penetración transmembrana, baja afinidad por (-lactamasalactamasas) y alta por las PBP, junto con su alta actividad intrínseca, las hicieron hacer muy útiles para el tratamiento de un gran número de infecciones. Muestran una menor uniformidad de su actividad in vitro que las de 1ª y 2ª generación, y algunos conservan considerable actividad contra gram-positivos. Casi todos cruzan la barrera hemato-encefálica, y la ceftriaxona y cefotaxima siguen siendo los agentes de elección para el tratamiento empírico parenteral de la meningitis en los niños. La ceftazidima se distingue por su excelente actividad contra *P aeruginosa* y se recomienda sola o asociada en pacientes neutropénicos. [2]

Las infecciones producidas por enterobacterias resistentes a cefalosporinas de 3ª generación**+, [3], el incremento de las causadas por *S áureus* resistentes o no a la meticilina, así como por *P aeruginosa*, siguen siendo un problema habitual en la clínica y es la razón de la importancia de las cefalosporinas de 4ª generación, pues ellas combinan toda la actividad de las de 3ª con una buena actividad acción antipseudomona (semejante a la ceftazidima) y mayor actividad sobre bacterias gram-negativas (que incluyen *E coli* y especies de *Klebsiella*, que producen productoras de diversas (-lactamasalactamasas de espectro ampliado, así como las mutantes desreprimidas de ciertas enterobacterias), y gram-positivas (frente al *Stafilococo* meticilín- sensible semejante a la cefalotina)[4]. Sin embargo no tienen actividad frente a enterococos ni contra estafilococos meticilín-resistentes y son poco útiles en infecciones por anaerobios. La combinación entre su rápida difusión al espacio periplásmico a través de la pared celular, y la alta afinidad por las PBP, que impide la que sean hidrólisis/hidrolizadas lentamente por las (-lactamasalactamasas, y aseguran que la cefipinona cefpiroma y cefepime alcancen elevada concentración periplásmica, y por consiguiente tanto un rápido efecto bactericida. In vitro dichos agentes son inductores inadecuados de las (lactamasas, lo cual conlleva una menor resistencia entre organismos gram-negativos y *S áureus*.

Sin embargo no tienen actividad frente a enterococos ni contra *Stafilococos* meticilín resistentes, así como son poco útiles en infecciones por anaerobios. Su uso estaría indicado en infecciones nosocomiales severas o moderadas, y en menor grado en infecciones comunitarias.. [5 Es útil como monoterapia en pacientes neutropénicos, quemados y pacientes inmunocomprometidos, con infecciones nosocomiales.] En los primeros estudios clínicos, la cefpiroma es un antibiótico eficaz en el tratamiento de meningitis por neumococos resistentes a penicilina[6,7]. Igualmente, el cefepime se ha mostrado igual de efectivo que la cefotaxima en meningitis por *H influenzae*, *S pneumoniae*, *N meningitidis* y *E coli*. [8]. En otros estudios cefepime y cefpiroma presentaban una excelente actividad contra muchos de los patógenos hallados comúnmente en pacientes neutropénicos o con fibrosis quística (FQ). [8,9]

En los ensayos clínicos, Los efectos adversos más comunes fueron son cefaleas (3,2%) aunque los trastornos digestivos en conjunto ocupan el primer lugar (nauseas, vómitos, dolor abdominal, etc.) seguidas seguidos de las cefaleas y afectación de la piel y anejos (erupciones, prurito, etc.). [7, 10].

CARBAPÉNICOS

Estos compuestos (imipenen, -cilastatina, meropenem/meropenen) son antibióticos (lactámicos derivados de la tiemamicin/tiemamicina, metabolito producido por *Streptomyces cattleya*, p) Poseen una elevada afinidad por las PBP, una gran estabilidad frente a casi todas las (-lactamasalactamasas clínicamente importantes y un perfil de seguridad similar al de

otros (lactámicos.

Los carbapénicos producen una muerte celular rápida al unirse de forma covalente a las PBP e inhibir la síntesis de la pared celular: tienen afinidad elevada por las PBP 2 en las bacterias gram-negativas. Por otra parte, su actividad se debe también a su estabilidad frente a un gran número y variedad de (lactamasas plasmídicas o cromosómicas.

Meropenem, introducido en nuestro país en 1995, presenta sobre imipenem las ventajas de ser estable frente a la deshidropeptidasa deshidropeptidasa-1 renal (DHP-1), por lo que no es necesario administrarlo junto a un inhibidor enzimático como la cilastatina, y demuestra mejor perfil de tolerancia, con disminución de la toxicidad renal, y sobre el sistema nervioso central SNS(SNC). [11]

Los carbapénicos producen una muerte celular rápida al unirse de forma covalente a las PBP e inhibir la síntesis de la pared celular: tienen afinidad elevada por las PBP 2 en las bacterias gram-negativas. Por otra parte su actividad se debe también a su estabilidad frente a un gran número y variedad de (-lactamasas plasmídicas o cromosómicas.

Se tratan de losEs el antibióticos parenterales con el espectro de actividad más amplio de todos los antimicrobianos disponibles, . Son activos contra los cocos gram-positivos incluyendo S áureus y S epidérmis productores o no de penicilinasas, S pneumoniae, y otros streptococos., y El meropenem es así mismo activo contra el enterococo y la listeria. Poseen una mayor amplia actividad frente a gram-negativos, incluyendo Neisseria, Haemophilus, Citrobacter, Enterobacter, E coli, Klebsiella, Morganella, Salmonella, Shigella, Serratia y Yersinia, y una moderada actividad frente a Pseudomona. Tienen también actividad frente a los anaerobios. Únicamente son resistentes la Xantomona maltófila, Enterococo faecium y Stafilococos resistentes a metilicilameticilin-resistentes.

Su utilidad clínica es debida a su amplio espectro y a su actividad en enterobacterias resistentes y bacteroides. Algunos ensayos clínicos demuestran su efectividad en el tratamiento de las infecciones óseas, articulares, tejidos blandos e infecciones intra-abdominales, así como en neumonías y endocarditis[2,13]. También pueden ser utilizados como monoterapia en enfermos neutropénicos febriles y en exacerbaciones en ppacientes con fibrosis quísticaFQ. [13]. Pero en las infecciones por P aeruginosa se desarrollan rápidamente resistencias, por lo que no son recomendables aconsejable como monoterapia en infecciones por Pseudomonasestos gérmenes. [5]

La eficacia de meropenemmeropenem en las meningitis causadas por N meningítidis, H influenzae y Neumococo sensible a penicilina es similar a la de la cefotaxima o ceftriaxona. [6,13] Apenas existe experiencia en las meningitis causadas por Neumococos resistentes a la penicilina-resistentes, pero dada la similitud con la cefotaxima no parece en principio que constituya un tratamiento recomendable para esta situación.

La neurotoxicidad del imipenem-cilastatina ha limitado su utilidad, sobre todo en casos de insuficiencia renal y particularmente en presencia de lesiones ocultas del SNS. Sin embargo esta neurotoxicidad no se ha observado con el meropenem y los ensayos clínicos han demostrado que este puede ser usado sin que hasta ahora se haya observado una incidencia anómala de convulsiones.

PENICILINAS RESISTENTES A PENICILINASA Y PENICILINAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Tras la aparición de resistencias del S áureus a la penicilina fueron sintetizados antimicrobianos estables contra (-lactamasalactamasas, como la metilicina, nafcilina, oxacilina y cloxacilina. La resistencia por (lactamasalactamasas surgió rápidamente con la exposición a la penicilina, pero es común no solo entre los StafilococosEstafilococos sino entre los gram-negativos, incluyendo Enterobacterias, H influenzae, M catarralis y B fráglis. Las penicilinas antiestafilocócicas no penetran en la pared de las bacterias gram-negativas y por tal razón no son eficaces contra dichos microorganismos.

Una forma de vencer la resistencia de las (-lactamasalactamasas frente a microorganismos gram-negativos ha sido la síntesis de inhibidores de dicha enzima que las bloquean al ligarse a ellas. Ejemplos de inhibidores son el ácido clavulánico, el sulbactam, y el último sintetizado el tazobactam. Este último es similar en actividad al clavulánico y ambos son más potentes que el sulbactam.

Entre los fármacos ya existentes están la ampicilina-sulbactam, ticarcilina-acido clavulánico y amoxicilina-acido clavulánico. En nuestro país es Mmás reciente es la combinación de piperacilina-tazobactam, que se ha utilizado con buenos resultados para combatir infecciones por Pseudomonas y Enterobacteriaceae e infecciones mixtas que implican anaerobios y anaerobios.

Esta asociación puede ser usada clínicamente como terapéutica simple en algunas circunstancias., sSin embargo, es recomendable su combinación con aminoglucósidos en infecciones pulmonares por gérmenes gram-negativos (especialmente pseudomonas) en quemados, traumatizados, heridas infectadas o bien infecciones intra-abdominales o sepsis en inmunocomprometidos. [5]

NUEVOS MACRÓLIDOS

Se ha acrecentado el interés por la síntesis de nuevos macrólidos ante la creciente identificación de patógenos como *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Campylobacter* sensibles a la eritromicina, antibiótico cuyo uso se ha visto limitado por sus efectos adversos gastrointestinales y la necesidad de administrar por lo menos 3 dosis al día. Dos de estos nuevos, la claritromicina y la azitromicina tienen mejor tolerancia gastrointestinal, mayores propiedades farmacocinéticas y actividad *in vitro* más amplia frente a patógenos importantes de vías respiratorias como *H influenzae* y *M catarrhalis*. [14]

Habitualmente actúan como bacteriostáticos, pero pueden actuar como bactericidas en altas concentraciones altas o contra organismos muy susceptibles. Inhiben la síntesis proteica mediante uniones sensibles reversibles a las subunidades ribosómicas 50S, interfiriendo por tanto la función ribosomal y por tanto la síntesis de polipéptidos proteica. Actúan sobre gérmenes en fase de crecimiento y solo la azitromicina pasan la pared celular de las bacterias gram-positivas negativas.

La claritromicina se absorbe mejor que la eritromicina, y aumenta sobre todo en presencia de alimentos. Tiene una vida media de 2-4 horas y su dosificación es de dos veces al día con suficientes dosis diarias. Es metabolizada por el sistema citocromo p450 en el hígado hepático, y por tal razón, al igual que la eritromicina, altera el metabolismo de fármacos eliminados por este sistema.

La azitromicina es "oficialmente" un azárido, debido a una molécula de nitrógeno adicional en el anillo macrolídico, y dicha diferencia confiere a este antibiótico una actividad antimicrobiana más amplia, mejor absorción en el estómago y farmacocinética muy distinta (). A pesar de que los niveles séricos del fármaco sean bajos, alcanza altas concentraciones en los tejidos tisulares, de los cuales se va liberando liberándose lentamente, de regreso al suero. Estos parámetros permiten su administración una vez al día y ciclos cortos de tratamiento.

Las dos sustancias tienen más actividad contra *Neumococos*, *Streptococos* del grupo A y B, *Listeria* y *S aureus* meticilín sensibles que la eritromicina, pero las cepas resistentes a esta última también lo son a las primeras. También se ha visto actividad *in vitro* contra *Toxoplasma gondii* y *Borrelia burgdorferi*, aunque no son útiles *in vivo* frente a la toxoplasmosis o a la enfermedad de Lyme.

Su amplio espectro de actividad más amplio, que incluye patógenos respiratorios importantes como hemos comentado anteriormente, posiblemente harán que estos preparados seansiendo de gran utilidad muy útil para el tratamiento extrahospitalario de otitis medias, sinusitis y neumonía, y . un tratamiento eficaz frente a estos cuadros De este modo, los en niños con alergia a los (lactámicos contarán con un tratamiento eficaz frente a estos cuadros.

Las infecciones por *Streptococos* del grupo A podrán ser tratadas ser tratadas así con estos agentes con menos efectos adversos y mejor cumplimiento del tratamiento terapéutico. También son eficaces frente a infecciones por *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* y *B pertussis*.

La azitromicina es más activa que la eritromicina y la claritromicina contra *H influenzae* y, a diferencia con los otros macrólidos, es activa contra muchos bacilos anaerobios gram-negativos. La claritromicina tiene mayor actividad que los otros macrólidos contra *U urealyticum*, *C trachomatis*, *C pneumoniae* y *H pylori*. Asimismo,

La claritromicina es efectiva frente a ciertos *Mycobacterium* no tuberculosos. A veces, la adenitis cervical unilateral de niños de corta edad se debe a infecciones por *mycobacterias* atípicas, que actualmente se tratan por extirpación quirúrgica. Se desconoce en En la actualidad desconocemos si estos macrólidos serán eficaces para tratar dichas infecciones, quizás en combinación con otros agentes.

QUINOLONAS

Las quinolonas o fluorquinolonas son nuevos antimicrobianos importantes cuyo uso aún no ha sido aprobado para tratamientos sistémicos en niños. Actúan inhibiendo la el DNA -girasa bacteriana, enzima necesaria para la réplica del DNA del germen, aunque se piensa que debe existir alguna acción sobre la síntesis del RNA o de las proteínas, dada la rápida muerte que producen. Las nuevas disulfuro o trisulfuro quinolonas tienen actividad sobre células eucariotas de mamíferos en lo que se refiere a la posibilidad de utilizar alguno de estos fármacos como antitumorales.

Desde que en 1962 Le Sher et al () [15] sintetizaron el primer fármaco del grupo que se usó con éxito en la clínica, el ácido nalidixico, han aparecido nuevas moléculas denominadas fluorquinolonas por contener de 1 a 3 átomos de flúor unidos a la posición 6, y un sustituyente piperacilínico o pirrolidónico en la posición 7 del anillo quinolónico.

Las fluorquinolonas rompen los moldes, existentes pues manteniendo su eficacia como antisépticos urinarios han

ampliado su espectro terapéutico, y pueden ser consideradas, sin lugar a dudas, una de las novedades terapéuticas antimicrobianas más importantes de los últimos 10 años.

Las de 1ª generación tienen actividad, a altas concentraciones, frente a pocos gérmenes gram-negativos aerobios. La tendencia actual de clasificar las quinolonas en función de la actividad (Tabla II) considera sucesivas generaciones, pero no existe un acuerdo unánime en los componentes de cada generación [16]. La actividad *in vitro* de las quinolonas de 1ª generación se limita a unos pocos géneros de bacterias aerobias gram-negativas. Las fluorquinolonas tienen un espectro más ampliado y una actividad intrínseca mayor, especialmente frente a bacterias gram-negativas, presentando sensibilidad variable a *S. piogenes*, *S. pneumoniae*, y variable frente a *S. piogenes*, *S. pneumoniae* y *Enterococo faecalis*, siendo moderada o nula frente a bacterias anaerobias.

Las nuevas quinolonas de reciente síntesis (fleroxacina, tosufloracina, levofloxacin, esparfloxacin y triovarefloxacin) presentan aún mayor actividad frente a bacterias gram-positivas y bacterias anaerobias, incluyendo *B. fragilis*. Ciprofloxacina, gatifloxacina, grepafloxacina, levofloxacin y trovafloxacina, por su actividad frente a *S. pneumoniae* podrían ser una alternativa de futuro para el tratamiento de neumonías producidas por neumococos resistentes a la penicilina que tan alta incidencia tienen en estos casos en España. Actualmente se investigan nuevas quinolonas que amplíen su actividad frente a bacterias de difícil tratamiento, como *Mycobacterium* sp.

Las fluorquinolonas presentan buena absorción intestinal, el porcentaje de unión a las proteínas es bajo y difunden ampliamente, alcanzando altas concentraciones en tejidos periféricos, fluidos orgánicos, hueso, líquido articular, heces y tracto biliar. La penetración de las quinolonas en macrófagos alveolares y en leucocitos PMN polimorfonucleares es elevada y puede destruir patógenos intracelulares. La concentración es menor en LCR, tejido graso y ojo, aunque generalmente se obtienen niveles terapéuticos suficientes para inhibir la mayoría de los patógenos humanos.

Se metabolizan fundamentalmente por el sistema citocromo p450 del hígado, produciéndose metabolitos que presentan actividad antimicrobiana, y son eliminados por orina y por bilis.

Su uso en pediatría está limitado desde que Ingham en 1977 se describió la artropatía inducida por ácido nalidixico en animales jóvenes [17], artropatías que posteriormente se ha descrito para el resto de las quinolonas [18]. Pero Lubin Kubin [19] publicó recientemente una extensa revisión de 1500 pacientes menores de 18 años tratados con ciprofloxacina, ciprofloxacina o ciprofloxacina con una incidencia de efectos adversos indeseados del 5 al 15 %, con predominio predominando de síntomas digestivos, cutáneos y neurológicos, y una incidencia de. Hubo sintomatología articular del 3 %, a menudo (fundamentalmente artalgias), que desaparecieron desapareciendo mientras el paciente recibía el tratamiento, y también con la salvedad de que un porcentaje alto de pacientes padecían fibrosis quística (FQ), los cuales pueden padecer artropatía sintomática. Otros autores han evaluado a largo plazo la posible aparición de artropatía en niños que habían sido tratados con quinolonas y en ninguno se ha constatado un aumento del riesgo de artropatía. Al final, es probable que se apruebe el empleo de estos fármacos en niños. Debido a su amplio espectro las fluorquinolonas no pueden ser totalmente excluidas de la práctica pediátrica, sin embargo, debido al escaso número de pacientes en los que se ha descartado la lesión del cartilago articular con métodos exhaustivos con métodos ópticos, y a la aparición de artalgias y tendinitis durante el tratamiento, debemos mantener una actitud expectante, de prudente precaución, y más teniendo en cuenta que contamos con un arsenal antibiótico amplio y suficiente.

De acuerdo con las recomendaciones de la International Society of Chemotherapy [20], se debe reservar su uso clínico para aquellos niños que presentan infecciones específicas complicadas por condiciones especiales y en los que no se dispone de alternativas terapéuticas más seguras, como en las exacerbaciones de neumonías por *P. aeruginosa* en fibrosis quística (FQ), otitis media crónica por el mismo germen, infecciones urinarias cuando se aíslan por microorganismos resistentes a otros antimicrobianos, y shigellosis o salmonellosis invasivas si se constatan multirresistencias, o subagudas o localizaciones atípicas o subagudas de osteomielitis que requieren un tratamiento oral prolongado.

Asimismo podrían ser medicaciones potenciales útiles para la prevención de meningitis en una sola dosis, en pacientes neutropénicos, sepsis por gram-negativos multirresistentes, infecciones por *S. aureus* en fistulas del SNC e infecciones por *Mycobacterias* multirresistentes [20,21,22].

Pero tenemos que debemos tener claro que el empleo indiscriminado de quinolonas en adultos puede llevar a, y de hecho así está ocurriendo, a un aumento considerable de las resistencias frente a este nuevo grupo de antibióticos antimicrobianos.

GLICOPÉPTIDOS

La vancomicina no es un agente antimicrobiano nuevo, pero se incluye porque puede ser un antimicrobiano ni ev tener indicaciones precisas para el pediatra. Tanto éste preparado, como la teicoplanina, inhiben la síntesis del péptidoglicano, actuando en un paso metabólico y previo al de los (lactámicos, además alteran la farmacodinámica de la membrana citoplásmica e inhiben la síntesis del RNA.

Son efectivos contra gram-positivos incluyendo *S. áureus* y *S. pneumoniae*. No son activos frente a gram-negativos o *Listeria*. Son los únicos agentes efectivos en infecciones debidas a *S. áureus* meticilín-resistente y *Stafilococos* coagulasa negativos, *Enterococos* resistentes a ampicilina e infecciones por *Corynebacterium* resistentes a los betalactámicos, y son una droga alternativa en pacientes con anafilaxia a la penicilina y cefalosporinas. No son activos frente a gram-negativos y *Listeria*. La reciente aparición de resistencias del enterococos y el *stafilococosestafilococos* a la vancomicina han dado lugar a una mayor utilización de la teicoplanina en los pacientes pediátricos.

La vancomicina Atraviesan atraviesa la barrera hemato-encefálica cuando está inflamada, en cantidad adecuada para ser usada en meningitis por *Neumococos* resistentes a penicilina, y asimismo está aconsejada en el s tratamiento de pacientes con shunt ventrículo-peritoneal infectado por *S. áureus* y epidérmidis meticilín -resistente y por *Neumococos* resistentes a la penicilina en duoterapia en pacientes neutropénicos. [2]

AMINOGLUCÓSIDOS

A pesar de su nefrotoxicidad, y ototoxicidad, y el incremento de resistencias, los aminoglucósidos siguen siendo la droga de elección en terapia combinada, para las infecciones severas por gram-negativos. Son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis proteica de las bacterias susceptibles mediante uniones irreversibles a las subunidades 30S y 50S del ribosoma.

Al igual que los glicopéptidos,, su uso no es nuevo ni tampoco su utilización en pediatría al régimen habitual de 2 – 3 dosis diarias, sin embargo sí es reciente la administración de una sola dosis al día., debido a su prolongado efecto postantibiótico. Tiene una mayor actividad bactericida y una menor toxicidad que la pauta convencional, incluso en neonatos. Para saber si esta estrategia tiene una mejor eficacia en las sepsis se requieren aún más estudios. Los aminoglucósidos, a diferencia de los (lactámicos, poseen un prolongado efecto postantibiótico que permite espaciar su administración sin riesgo adicional y es al menos tan eficaz como la dosificación clásica[23]. Así, tanto los tratamientos con dosis única diaria y los tratamientos estándar en combinación con otros antibióticos son prácticamente equivalentes en cuanto a erradicación bacteriológica, pero la pauta de unidosis muestra una tendencia a reducir la mortalidad y especialmente los efectos secundarios de estos antibióticos[24]. Aunque existen estudios en neonatos con resultados satisfactorios[25], este modo de administración no ha sido suficientemente estudiado en niños o en pacientes con fallo renal o endocarditis[5,24] y requieren estudios más amplios.

CONCLUSIONES

La aparición de procesos infecciosos graves en pediatría que no responden adecuadamente a las pautas clásicas ha colocado al clínico ante una problemática compleja a la hora de decidirse por un determinado antimicrobiano. El desarrollo de nuevos agentes, medicaciones precisas o bien nuevas pautas menos tóxicas en otros ya conocidas (Tabla III) puede suponer un notable avance.

La creciente frecuencia de resistencias bacterianas debe despertar preocupación sobre la eficacia de los antimicrobianos, y evitar su diseminación exige un esfuerzo conjunto de médicos, pacientes, padres y prensa. Es importante desterrar el uso indiscriminado de antimicrobianos mediante criterios estrictos de diagnóstico, escogiendo los agentes más eficaces y de espectro más restringido en cada caso, limitar el tratamiento a ciclos breves, utilizándolos únicamente el tiempo necesario para asegurar la erradicación de la infección y asimismo usar criterios de selección en la profilaxis. El empleo apropiado de antimicrobianos es tan importante como aprender los aspectos más sutiles de los nuevos fármacos. Debe adquirirse tanta importancia el empleo inapropiado de los antimicrobianos como conocer los aspectos más sutiles de los nuevos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gobernado M y López Hontangas J L. Cefalosporinas de primera y segunda generación. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10 (supl. 4): 7-15.
2. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Brown A E, Edwards J E, Feld R, Pizzo P, Rolston K V I, Shenep J L,

Young L S. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.

3. García Rodríguez JA, García Sánchez JE, Muñoz Bellido J L, García García M I. Current status of bacterial resistance to third generation cephalosporins. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15: 67-72.

4. García Rodríguez J A. Cefepima, paradigma de las cefalosporinas de cuarta generación. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10 (Supl. 4): 3-6.

5. Jacobs R F, Schutze G E, Young R A, Kearm G L, James L P. Antimicrobial agents. *Pediatric Infectious Diseases*. Long S S, Pickering L K, Prober C G. Edit: Churchill Livingstone Inc. 1997. Pags: 1604-1662.

6. Anjard Y, Bugen E. New antimicrobial agents for infection in infants and children. *Curr Opin Infect Dis* 1995; 8: 200-205.

7. Wiseman L R, Lamb H M. Cefpirome. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the treatment of severe nosocomial infections and febrile neutropenia. *Drugs* 1997; 54: 117-140.

8. Saez-Llorens X, Castaño E, García R, Villalaz F, Baez C, Pérez M, McCracken G H. Cefepime versus cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in children. XXXIIIth Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy 1993 Oct. 17-20 (abstract), New Orleans (Louisiana). Pag: 930.

9. Arguedas A G, Stutman H R, Zaleska M, Knupp C A, Marks M I, Nussbaum E. Pharmacokinetic and clinical response of cefepime in patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1992; 146: 797-802.

10. Neu H C. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin. *Am J Med* 1996; 100 (suppl. 6A): 68-75.

11. Norrby S R, Newell P A, Faulkner K L. Safety profile of meropenem: international clinical experience based of the first 3125 patients treated with meropenem. *Antimicrob Chemother* 1995; 36 (suppl. A): 207-223.

12. Wiseman L R, Wagstatt A J, Brogden R N. Meropenem: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1995; 50: 73-101.

13. Honorato J, Sádaba B, Díaz M. Farmacología clínica e indicaciones de meropenem en la infección pediátrica grave. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15 (supl.1): 38-44.

14. Guay D R P. Macrolides antibiotics in pediatric infectious diseases. *Drugs* 1996; 51(4): 515-536.

15. Leshner G Y, Froelich E J, Grett M D, Bailey J H, Brundahe R P. 1,8 naphthyridine derivatives: a new class of chemotherapeutic agents. *J Med Pharm Chem* 1962; 5: 1063-1065.

16. Canos Cabedo M, Giner Almaraz S, Úbeda Ruiz P, Orero Clavero A, Padilla Calvelo F, Gobernado Serrano M. Presente y futuro de las fluorquinolonas. *Farm Clin* 1997; 14: 372-388.

17. Schaad U B, Wedgwood-Krucko J. Nalidixic acid in children: retrospective matched controlled study for cartilage toxicity. *Infection* 1987; 15: 165-168.

18. Schaad U B. Role of the new quinolones in pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1043-1046.

19. Kubin R. Safety and efficacy of ciprofloxacin in pediatric patients - review. *Infection* 1993; 21: 413-421.

20. Schaad U B, Salam M A, Aujard Y, Dagan R, Green S D R, Peltola H, Rubio T T, Smith A L, Adam D. Use of fluorquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy Commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1-9.

21. Norrby S R. New fluorquinolones: towards expended medications? *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 440-443.

22. Gendrel D. Utilization des fluorquinolones chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1996; 3(supl.1): 292s-294s.

23. Barza M, Ioannidis J P A, Cappellar J C, Lan J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Br Med J* 1996; 312: 338-344.

24. Rello J, Triginer C. Dosis única diaria de aminoglucósidos. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10(3): 195-202.

25. Skopink H, Heimann G. Once daily aminoglycoside dosing in full-term neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 71-72.

Tabla I. Clasificación de las principales cefalosporinas por generaciones.

20. Schaad U B, Salam M A, Aujard Y, Dagan R, Green S D R, Peltola H, Rubio T T, Smith A L, Adam D. Use of fluorquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy Commission.. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1-9.
21. Norrby S R. New fluorquinolones: towards expended medications? *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 440-443.
22. Gendrel D. Utilization des fluorquinolones chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1996; 3(supl.1): 292s-294s.
23. Barza M, Ioannidis J P A, Cappellar J C, Lan J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Br Med J* 1996; 312: 338-344.
24. Rello J, Triginer C. Dosis única diaria de aminoglucósidos. *Rev Esp Quimioterapia* 1997; 10(3): 195-202.
25. Skopink H, Heimann G. Once daily aminoglycoside dosing in full-term neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 71-72.

Tabla I. Clasificación de las principales cefalosporinas por generaciones.

Primera	Segunda	Tercera	Cuarta
Cefalotina	Cefoxitina	Cefotaxima	Cefpiroma
Cefañexoma	Cefamandol	Cefsulodina	Cefepime
Cefaloridina	Cefuroxima	Cefoperzazona	
Cefazolina	Cefaclor	Latamoxef	
Cefapirina	Cefmetazol	Ceftriazona	
Cefradina	Cefotian	Ceftizoxima	
Cefaloglicina	Cefonicid	Ceftazidima	
Cefazedona	Cefotetan	Cefmenoxima	
Cefacetilo	Cefminox	Cefpiramida	
Cefadroxilo	Cefproxilo	Cefixima	
	Loracarbef	Cefterama	
		Cefpodoxima	
		Cefnidir	
		Cefetamet	
		Ceftibuteno	
		Cefozopran	

Tabla II. Clasificación de las quinolonas en función de su actividad

Quinolonas de 1ª generación	Quinolonas de 2ª generación	Quinolonas de 3ª generación	
Ácido nalidíxico	Norfloxacin	Lomefloxacin	Trovafloxacin
Enoxacin	Ofloxacin	Difloxacin	Clinafloxacin
Cinoxacin	Ciprofloxacina	Esparfloxacina	CI-990
Ácido piromídico	Pefloxacin	Fleroxacin	BAY Y 3118
Ácido pipemídico (piperámico)		Tosufloxacin	DU – 6859 a
Rosoxacin (acrosoxacin)		Temafloxacin	E – 4868
		Levofloxacin	WIN – 57273
		Clinafloxacin	PD 138312
		Nadifloxacin	PE 140248
		Grepafloxacin	
		Amifloxacin	

Tabla III – Clasificación de los distintos antimicrobianos, su actividad, vía de administración, dosis y comentarios.

	Gram +	Gram -	Anaerobios	V. de Administr.	DOSIS(mg/K/d)	Intervalo entre D	Comentarios
					Inf. Moderada Inf. Severa		
β-lactámicos							
Cefepime	++	+++	±	IM-IV	100 - 150	8 - 12	
Cefpiroma	++	+++	±	IM-IV	50 - 100	12	
Meropenem	+++	+++	+++	IM-IV	120	8	
Piperacilina-Tazobactám	++	+++	++	IV	48 / 40	6 - 8	Adm. Lenta
Macrólidos							
Azitromicina	+++	+	+	VO	5 - 12	24	Ciclos breves
Clarithromicina	+++	±	-	VO	7.5 - 15	12	
Glicopeptidos							
Vancomicina	+++	-	-	IM-IV-IVentric	40	6 // 24	Adm. Lenta
Teicoplanina	+++	-	+	IM-IV-IVentric	6	24 // 24	Conocidad posol
Aminoglicósidos							
Gentamicina	+	+++	-	IM-IV	3	24	Pendiente de Nuevos Estudios
Tobramicina	±	+++	-	IM-IV	3	24	Con Dosis Única
Amikacina	+	+++	-	IM-IV	20	24	
Fluoroquinolonas							
Ciprofloxacino	+	+++	±	VO-IV	20	8 - 12 / 12	No Aprobados
Ofloxacino	+	+++	+	VO	15	12	De Forma
Pefloxacino	++	+++	++	VO-IV	15 - 20	12 / 24	Sistémica
Levofloxacino	++	+++	++	VO-IV	No determinada	24	En < 18 años
Trovafloxacino	++	+++	++	VO-IV	No determinada	24	

CONFERENCIA PLENARIA

Alteraciones de la conducta alimentaria: Obesidad versus Anorexia Nerviosa.

Manuel Bueno Sánchez. Catedrático de Pediatría. Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

La preocupación por la delgadez/gordura, es decir, por las formas corporales y su relación con el estado de salud, no es actual; como mínimo, se remonta a principios de este siglo (1).

Actualmente, la preocupación por estos problemas alcanza nuevas dimensiones, cuando la delgadez deja de ser un objetivo médico para relacionarse con los valores de juventud, moda y belleza. Justamente, esta situación es la opuesta a la existente cuando Rubens creó sus opulentos modelos de belleza. Las actitudes sociales por la dialéctica delgadez vs. opulencia han cambiado cíclicamente a lo largo de la historia. En las épocas de penuria y escasez de recursos alimentarios las personas obesas gozaron de prestigio, ya que representaban el bienestar. Por el contrario, en las épocas de abundancia ha mejorado la imagen de las personas delgadas (2).

Para alcanzar los objetivos actuales, se renuncia a los criterios originales de salud, mientras se otorga una importancia progresiva a un nuevo mensaje: comer a gusto, con satisfacción y placer.

En el momento presente, se asiste a la increíble paradoja cultural entre países ricos, negándose a comer para no engordar; y países pobres, muriéndose de hambre pero delgados. Así, miles de personas en los países desarrollados gastan tiempo, dinero y esfuerzo para acabar con el sobrepeso/obesidad.

Los griegos, comenta Campmany, esculpían sus Venus sembrando por sus cuerpos colinas abombadas.(3) La moda actual cultiva la belleza del cuerpo delgado en estas sociedades desarrolladas. Es la época de las «venus anoréxicas de la pasarela» de las «adoradoras» de la delgadez o del «harén de diosecillas repetidas y prisioneras de la báscula».(4) Como la moda que padecemos es gregaria e imitativa, sus adeptos terminan también prisioneros de la báscula.

La asociación tradicional gordura/prosperidad/buena salud desapareció a principios de este siglo que finaliza, potencia da por dos estamentos: la clase médica y la industria aseguradora. Con ello, se inicia la promoción de un cuerpo ideal bastante más delgado.(5)

Dos de las enfermedades que ejemplifican bien esta situación contradictoria son la OBESIDAD y la ANOREXIA NERVIOSA. Ambas responden a elecciones alimentarias inapropiadas y ambas tienen que ver con un motivo que aparece de forma especial en el siglo XX : la belleza del cuerpo delgado.

La **obesidad** es la forma más común de patología de la nutrición en los países desarrollados. No se trata de un desorden único, ya que comprende un grupo heterogéneo de condiciones secundarias a diversas causas, que presentan como denominador común el **fenotipo obeso**. Su prevalencia en alza, justifica la denominación en los EE.UU. de «epidemia emergente» o «crisis de salud pública». Es un desorden multifactorial en el que interaccionan genes y ambiente, si bien las influencias de los cambios en el estilo de vida, hacen menos frecuente las obesidades genéticas debidas a la acción de genes mayores (6). Ello ha obligado a preguntarse a Prentice (7) si la obesidad constituye una «penalización inevitable de la civilización». La prevalencia de obesidad en España (IMC>30 Kg/m²) es del 13.4% de la población adulta(8), algo más alta que en edad pediátrica (9).

La anorexia **nerviosa** es conocida desde tiempos remotos, aunque se atribuye su primera descripción a Richard Morton (1689) que describió a una persona cuyo grado de consunción era tal que *parecía un esqueleto únicamente cubierto por piel*. Una enfermedad estrechamente relacionada es la **bulimia**, descrita por Jenofonte (400 a.C.) que la denominó *hambre canina* y que se expresa por una ingesta incontrolada de alimentos, sin aparente sensación de saciedad. La prevalencia de estos desórdenes se ha incrementado, igualmente, en los países desarrollados, en los que se consideran *enfermedades epidémicas* (10). La Asociación Americana de Psiquiatría (Guía Práctica 1996) estima que la prevalencia de los trastornos del comportamiento alimentario está aumentando y puede oscilar entre el 1-4% de las mujeres adolescentes y adultas jóvenes(11). En el mundo occidental constituyen la tercera causa de enfermedad crónica en niños y adolescentes(12).

CONTROL DE LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA

En los animales vertebrados, especialmente en los domésticos, la habilidad para acumular grandes depósitos de energía en forma de tejido adiposo es un mecanismo que permite asegurar la supervivencia durante períodos de tiempo prolongados de privación alimentaria. El animal necesita alcanzar un balance entre ingesta y gasto energético para mantener estos depósitos.

Aunque es conocida la noción de que el cerebro regula la ingesta alimentaria, fueron los experimentos realizados por Hetherington y Ranson en la década de los 40 los que permitieron demostrar que lesiones producidas en los núcleos hipotalámicos, transformaban a los roedores en obesos. Estos datos neuroanatómicos, combinados con estudios que documentaban el mantenimiento de peso corporal durante tiempo, son demostrativos del control fisiológico del balance energético por centros integrados en el hipotálamo (13).

El avance de la investigación en los mecanismos de control del peso corporal ha sido espectacular en los últimos años y la tecnología molecular ha permitido una mejor interpretación de las relaciones entre señales periféricas, integración en los centros hipotalámicos y posterior respuesta a las sensaciones de hambre o de saciedad.

La **leptina** es una hormona producida por los adipocitos que mantiene la estabilidad de la masa grasa corporal, de forma que una pérdida de ésta se traduce por un descenso de la leptina, en tanto que aumenta cuando se establece un balance energético positivo. La leptina (del griego *leptos* que significa delgado) es una proteína codificada por el gen humano OB situado en la región cromosómica 7q31.3; contiene tres exones separados por dos intrones y está formado por 20 kilobases. También ha sido descubierto el gen del receptor hipotalámico de la leptina, denominado db-R y situado en el ratón en el cromosoma 4. Los mecanismos hipotalámicos por los que la leptina disminuye el apetito y aumenta la actividad física empiezan a ser conocidos.(14,15,16)

La leptina mantiene constantes los depósitos de grasa. La pérdida de ésta producida por la consunción conduce a un descenso de leptina que estimula en el hipotálamo, una vez ligada a su receptor, la producción del **Neuropéptido Y**, que originará aumento de la ingesta alimentaria y de la actividad parasimpática y descenso del gasto energético, temperatura y función reproductiva. Por el contrario, la obesidad se acompaña de aumento de las tasas de leptina y respuesta hipotalámica de la hormona estimuladora de los melanocitos y/o del receptor 4 de melanocortina, que producen una inmediata disminución de la ingesta de alimentos, con aumento del gasto energético y de la actividad simpática (Figura 1).

Sin embargo, la mayoría de datos referidos sobre tasas plasmáticas de leptina y obesidad/anorexia no son concordantes con el esquema anterior. La obesidad nutricional humana parece seguir el modelo experimental del ratón db/db, es decir tasas elevadas de leptina y mutación del gen receptor hipotalámico de aquella. Argente et al (17) demuestran una alta correlación de las tasas de leptina plasmática con IMC en niños y adolescentes normales. Éste no es el caso en pacientes afectos de anorexia nerviosa.

Recientemente, se han descrito dos niños afectos de obesidad severa, miembros de una misma familia con un árbol genealógico que demuestra una alta consanguinidad. En ambos casos los niveles de leptina eran muy bajos y los pacientes eran homocigotos para una misma delección en el codón 133 del gen de la leptina. Estos casos son la primera evidencia genética de que la leptina es un regulador importante del balance energético de los humanos (18).

Otro aspecto fascinante de la investigación que permite profundizar aún más en el conocimiento de la homeostasis energética, es el reciente descubrimiento por el grupo de Sakurai (19) que identifican dos nuevos neuropéptidos, ambos derivados de un mismo precursor y que activan dos receptores de membrana de la familia de las proteínas G de acoplamiento. Estos neuropéptidos han sido denominados **Orexina-A** y **B** (del griego *orexis*, apetito). Estos péptidos se expresan exclusivamente en el hipotálamo lateral y posterior del cerebro de la rata adulta y cuando se administran centralmente al animal, estimulan el consumo de alimentos. Ello sugiere que tienen una acción fisiológica como mediadores de los mecanismos que regulan la conducta alimentaria.

Con independencia de cual sea la alteración en el sistema de regulación energética, bien a nivel hipotalámico, a nivel del adipocito o a nivel del músculo, es necesario que el tejido adiposo se expanda para poder desarrollar el fenotipo obeso. El tamaño y número de adipocitos se regula de forma coordinada. Así, cuando se produce aumento de peso, el número y tamaño de los lipocitos aumenta. Para ello, células inmaduras del tejido adiposo denominadas pre-adipocitos, se replican y diferencian a células maduras. Recientemente ha sido clonado y caracterizado el **receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma** (PPAR γ), que está situada en el núcleo y es activado por el ligando prostaglandina J2. Hasta el momento se han identificado dos isoformas del receptor, una corta (PPAR γ 1) y otra larga (PPAR γ 2) que es específica del

adipocito maduro (20,21).

Otros factores que intervienen en la adipogénesis son los retinoides, insulina, corticoides y el factor de necrosis tumoral α (22).

Se conoce menos acerca de las bases moleculares del gasto energético. El gasto energético tiene tres componentes: gasto metabólico en reposo, termogénesis asociada a ejercicio y termogénesis adaptativa. Ésta depende de factores nutricionales o medioambientales. En el roedor, este proceso se realiza en la grasa parda muy rica en mitocondrias; los humanos neonatos tienen adipocitos pardos, que con el desarrollo van regresando. Entonces el músculo esquelético asume la función de la termogénesis adaptativa.

Los avances más importantes se han concretado en el estudio de la proteína mitocondrial UCP1 (*uncoupling protein*) que desempeña un importante papel en la generación de calor y en el consumo energético, al originar una vía que disipa los gradientes electroquímicos de protones a través de la membrana interna mitocondrial del tejido adiposo pardo. Fleury et al (23) han clonado el homólogo UCP2, cuyo locus se localiza en el cromosoma humano 11q13. Boss et al (24) han clonado la proteína UCP3 que se distingue de las anteriores por su localización preferente en músculo esquelético y grasa parda. Las proteínas UCP2 y UCP3, también denominadas **termogeninas**, obligarían a las células a quemar más grasas, a cambio de provocar un ligero aumento de la temperatura corporal (25). En la Tabla I se incluyen genes candidatos relacionados con obesidad. El conocimiento de todas estas proteínas reguladoras de la homeostasis energética debe influir en un próximo futuro en el diseño de fármacos que sean realmente eficaces en el tratamiento de las alteraciones de la conducta alimentaria.

REPERCUSIONES EN LA SALUD ADULTA

La parecida prevalencia de la **obesidad** en el niño y en el adulto, ha formulado la cuestión sobre si se trata de la historia natural de una enfermedad que evoluciona de forma crónica.

Durante la etapa infantil la obesidad no se asocia con una mayor mortalidad a corto plazo. Los estudios de seguimiento de cohortes de niños y adolescentes han puesto de manifiesto que el riesgo de ser adultos obesos, alcanza un 50% en los niños con sobrepeso, especialmente en escolares y adolescentes obesos. (26,27,28).

El riesgo de patología asociada a exceso de peso, depende más de la distribución de la grasa corporal (androide vs. ginoide) que de su cuantía, como ya sugería Vague en el adulto (29) y nosotros en niños (30,31). El acúmulo visceral de grasa parece ser un importante predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular en el adulto.(32). Recientemente, hemos comprobado que la distribución de la grasa es un predictor de lipemia postprandial en niñas obesas (33).

La obesidad constituye un importante problema de salud para la población general, ya que representa un destacado factor de riesgo para la presentación de las enfermedades más prevalentes en los países desarrollados (Tabla II).

Por todas estas razones, la prevención primaria de la obesidad debería estar encaminada a fomentar hábitos dietéticos saludables, y a promocionar la práctica de ejercicio físico desde edades tempranas de la vida.

La **anorexia nerviosa**, el otro polo de los trastornos de la conducta alimentaria, se presenta de forma especial durante la etapa escolar tardía y en la adolescencia. Los pacientes que sufren este desorden, desde el punto de vista nutricional se han comparado con los «ayunadores voluntarios», en definitiva con la malnutrición marasmática. Por ello, las modificaciones patológicas que se originan, son comparables a las descritas en los cuadros de inanición. La repercusión de la malnutrición sobre el eje hipotálamo-hipofiso-órganos diana periféricos ha sido bien estudiada entre nosotros por Argente y cols. y en ciertos aspectos, son similares a los encontrados en la enfermedad depresiva (34).

Nuestro grupo ha estudiado las correlaciones a corto plazo entre antropometría y bioquímica nutricional en una serie de 22 pacientes sometidos a renutrición hospitalaria por anorexia grave, comprobando la normalización de la bioquímica nutricional a medida que se recuperaba el peso ideal, que inicialmente era inferior al 62% del ideal (Tablas III y IV) (35).

A largo plazo, la morbilidad asociada a la anorexia nerviosa es muy discutida. Algunos autores reportan un 84% de curaciones con normalidad clínica, sin secuelas. Las tasas de mortalidad por inanición alcanzan hasta un 4%, aunque el suicidio puede incrementar estas tasas, Hasta un 8% de anoréxicos evolucionan hacia la bulimia.(36)

Debe destacarse la repercusión de la malnutrición sobre la evolución ulterior de la masa ósea. Durante la época infantil la masa ósea aumenta de forma progresiva, hasta llegar a un valor máximo denominado *pico de masa ósea*, que se alcanza alrededor de los 30 años de edad. Cuanto más elevado sea este pico, más improbable es el riesgo de fracturas óseas durante

la ancianidad. Por ello, el riesgo de osteopenia grave es importante en ancianos que sufrieron durante su adolescencia anorexia nerviosa, coincidiendo con la etapa crítica de acreción cálcica.(37)

ALTERACIONES DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA Y MORTALIDAD

La mortalidad en personas adultas es elevada, tanto en las muy delgadas, como en las muy obesas. Estos índices de mortalidad se llegan a duplicar en individuos que alcanzan un IMC de 40 ó más; también se incrementa la mortalidad en aquellos que presentan un IMC de <20 kg/m².

El tipo de curva en

«J» que representa aquellos datos ha servido de base para establecer la existencia de un peso corporal en el que la mortalidad global de la población es más baja que para los demás grupos. A estas cifras se las denomina «*peso ideal*» y se corresponde con un IMC de 20-25 para adultos de ambos sexos.(38)

No existen datos al respecto para niños. En nuestro Departamento se han analizado tres series de niños de ambos sexos, cuyas edades estaban en el rango 4,5-14,5 años. Estas muestras habían sido recogidas, respectivamente, en 1972, 1982 y 1990. En las figuras 2 y 3 se aprecia el incremento progresivo del IMC, que parece obedecer a la tendencia secular del crecimiento, explicable a través de una mejoría de los factores ambientales, como pueden ser una mejor salud y una más adecuada nutrición. (39)

Como se ha expuesto con anterioridad, la distribución de la grasa corporal y, de forma particular, el acúmulo de grasa visceral, es un importante predictor de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. El denominado síndrome plurimetabólico (diabetes, dislipidemia, hipertensión, hiperuricemia, policitemia y obesidad), se puede iniciar durante la edad pediátrica. El 45% de adultos varones afectados de obesidad visceral tienen riesgo multiplicado por 3 ó más de presentar enfermedad cardiovascular (40).

Son difíciles de comparar los datos comunicados sobre recuperación, curación o mortalidad de pacientes con anorexia y bulimia nerviosa. Entre los factores que ensombrecen el pronóstico, deben citarse la duración de la enfermedad, recidivas, número de ingresos hospitalarios y la asociación anorexia/bulimia (41).

Las causas de muerte obedecen a las complicaciones habituales de la inanición o al suicidio. Estudios retrospectivos de adolescentes con anorexia nerviosa evidencian que las alteraciones psiquiátricas más frecuentes son depresión mayor y el trastorno obsesivo-compulsivo (42,43).

ORIENTACIONES TERAPÉUTICAS

El manejo terapéutico de las alteraciones de la conducta alimentaria constituye una de las prácticas más frustrantes para el pediatra y médico de adolescentes (44). Ninguna terapéutica única parece ser especialmente efectiva.

La aproximación a un tratamiento «satisfactorio» de la obesidad nutricional o de la anorexia nerviosa, es un procedimiento multidisciplinar que debe combinar:

1. Restricción dietética versus *renutrición*;
2. Educación nutricional y mantenimiento de un peso adecuado;
3. Modificación del estilo de vida ;
4. Apoyo psicosocial,
5. Tratamiento de las complicaciones médicas asociadas a ambas patologías;
6. Tratamiento farmacológico;
7. Procedimientos quirúrgicos (obesidad morbosa).

En cualquier caso, el programa terapéutico exige previamente un compromiso o pacto con el paciente y su familia.

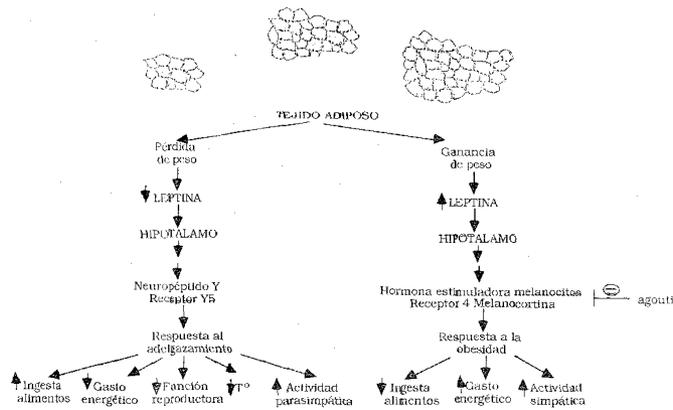
En la figura 4 se incluye el programa terapéutico de la obesidad nutricional. No es objeto de esta publicación analizar sus detalles que han sido publicados anteriormente (45). Se recomienda en el tratamiento de la obesidad una estrategia gradual de intervención, de acuerdo con el riesgo para el paciente (fig. 5).

En relación con la anorexia nerviosa, en la tabla V se resumen los procedimientos de renutrición de acuerdo con la severidad de la enfermedad; Se inicia la dieta con el 80% de las recomendaciones energéticas (46).

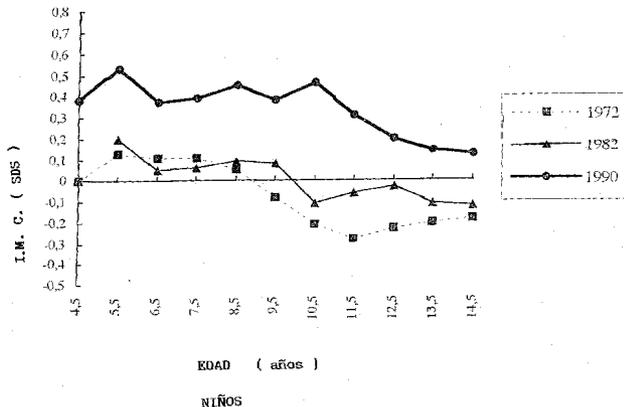
La ingesta y el gasto energético están coordinados por redes neuronales primariamente localizadas en el hipotálamo (47). La saciedad es el resultado de una integración compleja de múltiples señales procedentes del organismo. El modelo que propone Kolaczynski y Considine (48) de las redes neuronales que mantienen la composición corporal (lipostato) y el gasto energético (ergostato) permiten comprender el actual momento de la investigación en el desarrollo de fármacos capaces de ser útiles en el manejo de los trastornos del comportamiento alimentario.

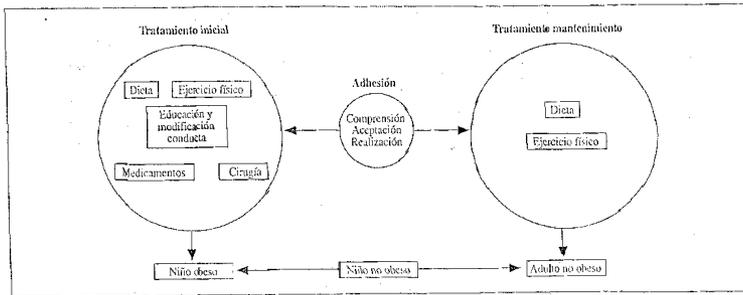
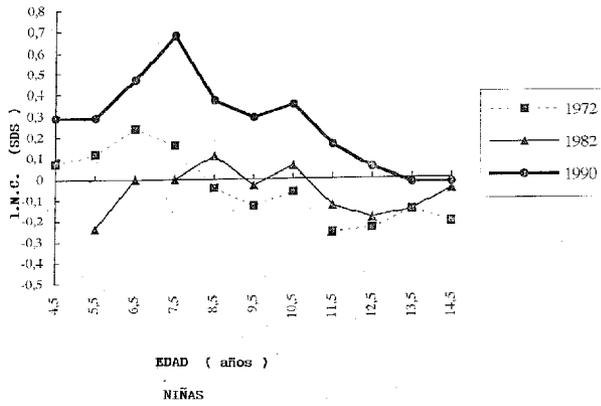
Dentro de las medidas de apoyo psicológico para los pacientes diagnosticados de trastornos de la conducta alimentaria, es fundamental establecer un plan de cuidados coordinado que requiere un tratamiento multidisciplinar que proporciona consejos nutricionales, trabajo con la familia y programas de comportamiento.

En el tratamiento de la bulimia y anorexia nerviosa el papel de la familia y amigos es primordial. Recientemente se ha creado en Aragón la «Asociación Aragonesa de Familiares Enfermos con Trastornos de la Conducta Alimentaria» (Arbada) que pretende ofrecer asesoramiento e información a familiares de afectados por estas enfermedades.



ALFABETO DEL CONTROL DEL PESO
(Friedman JM. Nature 1997;385:119-120)





Tratamiento de la obesidad

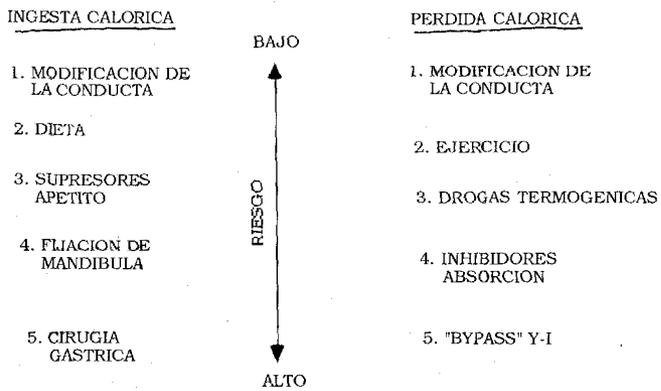


Fig. 5: Las estrategias 4-5 sólo se recomiendan en el adulto

**DESIGNACIONES Y LOCALIZACIONES DE GENES/REGIONES
CANDIDATOS DE OBESIDAD***

<u>GEN CANDIDATO/REGION</u>	<u>SIMBOLO</u>	<u>LOCALIZACION</u>
RECEPTOR LEPTINA	OBR/DB	1p31-1pter
FACTOR α NECROSIS TUMORAL	TNFA	6p21.3
LEPTINA	OB	7q31.3
LIPOPROTEIN-LIPASA	LPL	8p22
RECEPTOR β 3-adrenérgico	ADRB3	8p11-12
PRADER-WILLI	PWS	15q11-13
LIPASA HEPATICA	LIPC	15q21
GLUCOGENO SINTETASA	GYS	19q13.3
HOMOLOGO DEL RATON "AGOUTI"	ASP	20q11.2

* Datos conocidos hasta diciembre, 1997.

COMPLICACIONES DE LA OBESIDAD

<u>Complicación</u>	<u>Efectos</u>
Psicosocial	Discriminación de los compañeros, burlas, mala aceptación escolar, aislamiento, menor promoción laboral
Crecimiento	Edad ósea adelantada, mayor estatura, menarquia temprana.
Sistema nervioso central	Pseudotumor cerebri.
Respiratorio	Apnea nocturna, síndrome de Pickwick, infección.
Cardiovascular	Hipertensión, hipertrofia cardíaca, isquemia cardíaca *, muerte súbita *.
Ortopédica	Dislocación de la cabeza femoral, enfermedad de Blount (tibia varal).
Metabólica	Resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, gota *, esteatosis hepática *, enfermedad del ovario poliquístico.

* Complicaciones infrecuentes antes de la edad adulta.

Anorexia nerviosa (n° 22)

EVOLUCION DE LAS PROTEINAS VISCERALES PLASMATICAS

<u>DIAS</u>	<u>0</u>		<u>21</u>		<u>P</u>
	<u>X̄</u>	<u>DE</u>	<u>X̄</u>	<u>DE</u>	
Albúmina (g/dL)	4.09	0.53	4.27	0.65	NS
Prealbúmina (mg/dL)	16.81	5.06	28.63	3.92	...
Transferrina (mg/dL)	200.28	50.55	300.33	59.86	...
Proteína ligadora retinol (mg/dL)	2.73	0.68	4.33	0.60	...

*** $p < 0.004$

Anorexia nerviosa (n° 22)

EVOLUCION DE LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS

DIAS mg/dL	0		45		P
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	
Colesterol	239.44	89.22	186.40	34.51	NS
CHDL	65.42	11.71	84.75	19.59	NS
CLDL	179.62	81.45	96.27	25.17	..
Triglicéridos	89.00	51.98	55.33	23.12	NS

TRATAMIENTO DE LA ANOREXIA NERVIOSA

COOPERACIÓN	RIESGO MÉDICO	LUGAR	VÍA
BUENA	Mínimo (paciente estable con peso sobre 80% del ideal)	HOGAR	ORAL
BUENA	Ligero (estable pero con peso entre 75-80% del ideal)	HOGAR / PARCIAL HOSPITAL	ORAL
DISCRETA (coopera sólo en programas estructurados)	Ligero	PARCIAL O TOTAL EN HOSPITAL, RESIDENCIAL	ORAL
DISCRETA	Peso entre 62-75% con clínica de malnutrición	RESIDENCIAL U HOSPITAL	ORAL
POBRE (consiente tratamiento, pero rehusa comer)	Significativo	HOSPITAL	Nutrición enteral total o parcial
DISCRETA	Grave	HOSPITAL	ORAL (breve ensayo) si no hay éxito
POBRE	Grave	HOSPITAL	Enteral total o parcial
NINGUNA	Grave	HOSPITAL	Enteral total o parcial

BIBLIOGRAFIA

1. Gracia M. Las preocupaciones de la sobrealimentación: Desórdenes y enfermedades. *Alim Nutr Salud* 1995;2:82-87.
2. Cassell J. Social Anthropology and nutrition: a different look at obesity in America. *J Am Diet Assoc* 1995;95:424-427.
3. Campmany J. La sirena gorda. *ABC* 1997, 22 febrero, p.17.
4. Prada JM de. Pasarelas. *ABC* 1998,13 febrero, p.18.
5. Broomberg JJ. *Fatting girls. The emergence of Anorexia Nervosa as a Modern Disease.* 1988, Harvard, University Press.
6. Prentice AM. Epidemiology and Health Risks of Obesity. *Topical Endocrinology* 1997;6:2-4.
7. Prentice AM. Obesity-the inevitable penalty of civilization?. *Br Med Bull* 1997;53:229-237.
8. Aranceta J. Epidemiología de la obesidad en los países desarrollados. *Nutr Ob* 1998;1:12-22.
9. Paidós '84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Proyecto Universitario. 1985, Madrid, Jomagar.
10. Muñoz MT, Argente J. Anorexia y Bulimia Nerviosa. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (eds) «Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia». 1995, pp. 913-925. Madrid, Edimsa.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. 1994. Washington, American Psychiatric Press.
12. Martínez-Sopena MJ. Alteraciones del comportamiento alimentario: anorexia nerviosa y bulimia. En: Pombo M (ed) «Tratado de Endocrinología Pediátrica». 2ª ed. 1997;cap 78, pp 1205-1222. Madrid, Díaz de Santos.
13. Friedman JM. The alphabet of weight control. *Nature* 1997; 385:119-120.
14. Tartaglia M, Dembski L, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-1271.
15. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW et al. Leptin: The Tale of Obesity Gene. *Diabetes* 1996;45:1455-1462.
16. Schwartz MW, Seeley RJ. The new biology of body weight regulation. *J Am Diet Assoc* 1997; 97:54-58.
17. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptine plasma levels in healthy Spanish children en adolescents with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997; 131:833-838.
18. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-908.
19. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein- Coupled Receptors that regulated Feeding Behaviour. *Cell* 1998;92:573-585.
20. Vidal-Puig AJ, Jimenez-Linan M, Lowell BB et al. Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J Clin Invest* 1996;97:2553-2561.
21. Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez Linan M et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gene expression in human tissues. *J Clin Invest* 1997;99:2416-2422.
22. Vidal-Puig AJ. Nuevos aspectos moleculares de la obesidad. *An Esp Pediatr* 1998;111S:29-35
23. Fleury C, Neverova M, Collins S et al. Uncoupling protein-2: a novel genet linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature Genet* 1997;15:269-272.
24. Boss O, Samec S, Paoloni-Giacobino A et al. Uncoupling protein 3: a new member of the mitochondrial carrier family with tissue specific expression. *FEBS Letters* 1997;408:39-42.
25. Solanes G, Vidal-Puig A, Grujic D, Flier J, Lowell B. The human uncoupling protein-3 gene. *J Biol Chem* 1997;41:25433-25436.
26. Bray GA. Obesity. En: Ziegler EE, Filer jr. IJ (eds). «Present Knowledge in Nutrition». 7th ed 1996, pp. 19-32.

Washington ILSI Press.

27. Bueno M. Obesidad. En: Cruz M, Crespo M, Brines J, Jimenez R (eds). «Cruz. Compendio de Pediatría». 1998, cap 59, pp. 229-235. Barcelona, Espaxs.

28. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Pediatric Obesity. An Overview of Etiology and Treatment. *Ped Clin North Am* 1997;44:339-361.

29. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesity. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.

30. Legido A, Sarría A, Garagorri JM et al. Relationship of body fat distribution of metabolic complications in obese prepubertal girls. *Clin Pediatr* 1987;26:310-315.

31. Legido A, Sarría A, Bueno M et al. Relationship of body fat distribution of metabolic complications in obese prepubertal boys: Gender related differences. *Acta Paed Scand* 1989;78:440-446.

32. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswani R et al. Regional obesity and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:183-190.

33. Bueno M, Moreno LA, Quintela I et al. Relationship between postprandial lipaemia and body composition in obese girls. *Ann N Y Acad Sci* 1997;817:375-377.

34. Argente J, Caballo N, Barrios V et al. Multiple Endocrine Abnormalities of the Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Axis in Patients with Anorexia Nervosa: Effect of Short-and Long-Term Weight Recuperation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2084-2092.

35. Bueno M, Sarría A, Moreno LA, Ramos FJ. Eating Disorders: Nutritional Aspects. En: Ballabriga A (ed). «Feeding from Toddlers to Adolescence». Nestle Nutrition Workshop Series. 1996;37:221-230. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.

36. Muñoz MT, Casas J, Jaúregui I et al. Los trastornos del comportamiento alimentario: aspectos clínicos, orientaciones terapéuticas y sus implicaciones éticas y legales. *Rev Esp Pediatr* 1997;53:172-187.

37. Ward A, Brown N, Treasure J. Persistent osteopenia after recovery from anorexia nervosa. *Int J Eating Disord* 1997;22:71-75.

38. Must A. Morbidity and mortality associated with elevated body weight in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1996;63S:445-447.

39. Moreno LA, Sarría A, Lázaro A, Bueno M. Dietary fat intake in Spanish children (unpublished).

40. Enzi G. From Syndrome X to the Deadly Sextet: The Plurimetabolic Syndrome. *Topical Endocrinology* 1997;6:4-7.

41. Woodside DB. A review of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Probl Pediatr* 1995;25:67-89.

42. Madruga D, Morande G, Martínez J. El pediatra y la anorexia nervosa. *An Esp Pediatr* 1991;34:62-67.

43. Lázaro L, Toro J, Canalda G et al. Variables clínicas psicológicas y biológicas en un grupo de 108 pacientes adolescentes con anorexia nervosa. *Med Clín (Barc)* 1996;107:169-174.

44. Bueno M, Bueno O. Obesidad. En: Ferrández A, Pombo M, Rodríguez F, Yturriaga R (eds). «Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en endocrinología pediátrica». 1998, pp. 201-208, Madrid, Serono.

45. Bueno M, Sarría A. Obesidad. En: Pombo M (ed) «Tratado de Endocrinología Pediátrica « 2ª ed 1997, pp. 1157-1169, Madrid, Díaz de Santos.

46. INSALUD. Protocolo de trastornos del comportamiento alimentario. 1995, Madrid, Instituto Nacional de la Salud.

47. Weigle DS, Appetite and the regulation of body composition. *FASEB J* 1994;8:302-310.

48. Kolaczynski JW, Considine RV. Management of Obesity. *Topical Endocrinology* 1997;6:10-12.

SESIÓN DE CONTROVERSIAS

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE MENINGITIS BACTERIANA

Introducción. Cambios significativos de las meningitis bacterianas de los 90"

Por los doctores: J. Brines*, Asensi F**, Hernández R***, Codoñer P****, J. Díez*****, I Costa*****, A. Morant*****
y Grupo de Estudio Colaborativo de las Meningitis Bacterianas de Valencia*****

* Catedrático y Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Clínico. Universitat de Valencia

** Jefe de la Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil Universitari La Fe. Valencia

*** Profesor Titular de Pediatría y Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Dr. Peset. Universitat de Valencia

**** Profesor Titular de Pediatría y Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Universitari Dr. Peset. Universitat de Valencia

***** Pediatra CS Nazaret. Director Instituto Valenciano de Vacunas. Valencia

***** Pediatra Contratada. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico. Valencia

***** Pediatra. Becario Instituto Valenciano de Vacunas. Valencia

RESUMEN

Las meningitis bacterianas son las más graves de las infecciones bacterianas agudas frecuentes del niño, por ello son un tema pediátrico de permanente actualidad. Los microorganismos más frecuentemente aislados son, por este orden, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*. El primero con carácter epidémico y los dos restantes, endémicos.

En la década de los 90 la infección meningocócica se ha caracterizado por un aumento moderado de su frecuencia, mantenimiento del marcado predominio en el lactante y preescolar, progresiva sustitución del serogrupo B por el C y posibilidades de vacunación para los serogrupos A y C, aunque con eficacia limitada. El aislamiento de *Hib* es cada vez más frecuente en meningitis bacterianas y otros procesos infecciosos del lactante y preescolar. Se dispone de vacunas eficaces y seguras. Su inclusión en los calendarios oficiales es general en los países de la CE con excepción de España, donde se van incorporando lentamente a la reglamentación oficial de cada Comunidad.

En este trabajo se efectúa una revisión de los datos epidemiológicos más notables durante la década de los 90 sobre meningitis bacterianas agudas haciendo énfasis en la morbilidad, mortalidad y secuelas.

PALABRAS CLAVE: Meningitis bacteriana, Meningitis meningocócica, Meningitis por *Haemophilus influenzae*, Meningitis neumocócica, Mortalidad por meningitis, Secuelas de meningitis.

I. INTRODUCCIÓN

Las meningitis bacterianas son las más graves de las infecciones bacterianas agudas frecuentes del niño. Su interés en Pediatría está fuera de discusión por su incidencia, y la alta tasa de mortalidad y de secuelas que pueden acontecer en cualquier caso, especialmente en los no tratados o en los mal tratados. Por ello son un tema pediátrico siempre vigente aunque en algunos aspectos, controvertido.

Pasado el periodo neonatal los microorganismos más frecuentemente implicados son, por este orden, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* tipo b (*Hib*) y *Streptococcus pneumoniae*. El primero adopta frecuentemente una presentación epidémica; los dos restantes lo hacen preferentemente de forma endémica.

La última gran onda epidémica de *N. meningitidis* se extendió aproximadamente de 1971 a 1986. Estuvo producida por el serogrupo B y se caracterizó, además, por la elevada incidencia de la infección, tasas elevadas de morbilidad (las más altas registradas por este germen) y por su larga duración en comparación con las ondas precedentes (1).

A mediados de la década de los 90 se ha documentado un creciente recrudecimiento de casos de meningitis bacteriana con notable alarma social, cuyas circunstancias han sido seguidas minuciosamente pero con dudosa objetividad por los medios de comunicación. Esta situación culminó en 1997, año en que los media dedicaron más atención a este problema que a cualquier otro médico.

La preocupación social, la disponibilidad de vacunas para algunos agentes y la disparidad de información procedente de las Comunidades Autónomas (CCAA), se conjugaron para que las autoridades sanitarias organizaran una Conferencia Nacional de la Enfermedad Meningocócica (Oviedo 17-18 de Junio de 1997) tratando de alcanzar un consenso que sólo en

parte se logró (1).

A lo largo de aquella interesante reunión se hizo patente la simultaneidad y disparidad de intereses que emergieron: los de política sanitaria, obvios, ya que constituían el motivo de la reunión; los exclusivamente políticos, que cristalizaron en actitudes y posturas discrepantes según el partido gobernante en cada CCAA; los de algunos laboratorios interesados en la promoción de sus vacunas con «expertos» intermedios actuando como tapados; los de los medios de comunicación, masivamente representados, etc. No fué extraño que, a pesar de la inusual claridad de la postura del representante de la OMS, el consenso alcanzado fuera débil y las propuestas de actuación estuviesen pobremente definidas. Con estos antecedentes, la respuesta de cada CA a este problema ha variado según las características epidemiológicas autóctonas así como según los diversos planteamientos políticos.

Pero además del meningococo, el interés de los profesionales se ha volcado también en el *Haemophilus influenzae* tipo b, en parte por haberse detectado mayor número de casos de infecciones invasoras por este germen, que en lactantes y niños menores se equipara ocasionalmente a la del meningococo y en parte por la disponibilidad de vacuna efectiva y segura. A pesar de ser la neumocócica una forma muy grave de meningitis ha suscitado menos atención dada su menor incidencia y la no existencia de vacuna efectiva en menores.

La disponibilidad de datos fiables sobre los casos de meningitis constituye sin duda alguna la base más sólida para justificar un tipo u otro de acciones sanitarias; la no obligatoriedad de declaración en años pasados de algunos patógenos como *Hb* o neumococo ha limitado las posibilidades de actuación por lo que algunos grupos de pediatras sensibilizados han constituido grupos de seguimiento para apreciar la magnitud del problema. Esta es la situación en la que nos encontramos en la Comunidad Valenciana y parte de esta experiencia es la que hemos considerado conveniente traer a esta Controversia.

Con la finalidad de precisar al máximo el tema se ha considerado oportuno limitar la exposición a las meningitis agudas ocasionadas por *N. meningitidis*, *Hb* y *Str. pneumoniae*. En consecuencia no se incluyen los aspectos relativos a lactantes menores de 3 meses, dada la multiplicidad etiológica en esta edad, ni los aspectos crónicos, ni situaciones especiales como las que acontecen en inmunodeprimidos o las que complican afecciones subyacentes; tampoco se abordarán otras localizaciones de los microorganismos causales fuera del sistema nervioso central (SNC).

II. EPIDEMIOLOGÍA

Siendo las infecciones invasoras por meningococo y *Hb* enfermedades de declaración obligatoria las variaciones en su presentación son motivo de control por los servicios oficiales de epidemiología particularmente eficaces para las de origen meningocócico cuyo presentación epidémica la hace sensibles a la detección. Las ocasionadas por *Hi b*, de reciente inclusión en el listado de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) presenta comúnmente infradeclaraciones dado el amplio abanico de manifestaciones clínicas y porque el epígrafe de *enfermedad invasora*, es un procedimiento poco habitual en nuestro medio. La infección por neumococo no es de declaración obligatoria por lo que sus tasas oficiales suelen subestimar la realidad.

Por lo que a la *enfermedad meningocócica* respecta y según datos del sistema de EDO y del Servicio de Información Microbiológica (SIM), tras la última onda epidémica de la década de los 70, en la que se llegó a alcanzar una tasa de 17,9 casos por 100.000 habitantes en el 1979 (1), se inició un descenso que se prolongó hasta los primeros años 90 con 2-3 casos por 100.000 habitantes y año, tasas similares a las de los periodos interepidémicos anteriores; durante todo este tiempo el serogrupo dominante fué el B, con escasos aislamientos de serogrupos A y C.

Entre los años 1988 y 1992 *N. meningitidis* supuso alrededor del 69 % de todos los aislamientos de microorganismos procedentes de meningitis bacteriana (2)

Hacia la mitad de los 90 y hasta la actualidad se informó de un aumento creciente en el número de cepas del serogrupo C en concreto, el *subserogrupo C:2b:P1.2,5*, inicialmente con escaso o nulo impacto sobre la incidencia; en los años 1995-97 se observó además en algunas CCAA aumento de la incidencia (3). Igualmente se apreció una acentuación de la morbilidad y mortalidad de los adolescentes y agregaciones temporoespaciales de casos (3). Comportamiento epidémico similar ha sido observado para el serogrupo C en Canadá, USA, y en Europa en la República Checa, Inglaterra, Escocia y Gales lo que contrasta con la mayoría de países de Europa donde el serogrupo predominante es el B (3, 4, 5,6).

La distribución estacional de los casos, aún reflejando una notable variación, predominó al final del invierno y principio

de la primavera con un pico, en general, en el mes de febrero. Igualmente, la distribución etaria se caracterizó por un acúmulo de los casos entre los preescolares (6 a) y sobre todo entre los lactantes (< 1 año); en el resto de grupos etarios, se observa también un pico, aunque moderado, entre los adolescentes.

En el estudio prospectivo sobre meningitis de la Comunidad Valenciana se observó que el 79 % de todas las meningitis bacterianas se presentaban en menores de 5 años. *N. meningitidis* fué responsable del 57 % de todos los casos y del 91 % en mayores de 5 años ocasionando 5 de las 8 muertes, 2 de ellas por el serogrupo C (Tabla I).

En el estudio prospectivo sobre enfermedad invasora en niños de la Comunidad Valenciana, todavía activo, 2/3 de todos los casos de meningitis fueron ocasionados por *N. meningitidis*, la mitad en menores de 5 años (7). En este registro de casos, llama la atención la evolución creciente del número total de enfermos (25 en 1996 y 43 en 1997) a expensas sobre todo del serogrupo C (11 en 1996 y 20 en 1997).

La incidencia de la **infección meningea por *Haemophilus influenzae* tipo b (*Hib*)** en España no ha sido bien estudiada. En el documento elaborado a partir de 72 hospitales a finales de los 80 y principios de los 90 (2), se recoge una tasa global de aislamientos de *Hib* de algo más del 19 %.

Poco después, el irregular estudio de Pachón del Amo (8) se recogían retrospectivamente 302 casos de enfermedad invasora en 12 CCAA, lo que suponía, para menores de 5 años, una tasa anual global del 12,4 por 100.000 y del 8 por 100.000 para la meningitis. Llama la atención la existencia de una gran disparidad geográfica e interanual con valores desde el 1,6 (Extremadura) hasta el 25,2 (Baleares). Estas tasas eran inferiores a las detectadas en otros países mediante estudios prospectivos e incluso a las informadas previamente en España (9). Dos tercios aproximadamente de todos los aislamientos procedían de meningitis.

En el estudio comentado sobre meningitis bacterianas de hospitales valencianos (1994-1997) *Hib* fué el segundo germen más frecuente (30 % en menores de 5 años y ninguno caso en mayores). La incidencia en menores de 2 años era similar a la registrada para *N. meningitidis*.

En el estudio sobre enfermedad invasora en niños de la Comunidad Valenciana se han podido documentar en los dos primeros años, 19 casos de meningitis por *Hib*, todos ellos en menores de 5 años (10).

Las infecciones por *Hib* se acumularon, como es habitual, en los primeros dos años de la vida, que incluyeron el 77,6 % de casos, siendo excepcional la presentación posterior a los 60 meses. Esta preferencia por las edades bajas aun es más acusada para la meningitis donde alrededor del 50 % de los pacientes tienen menos de un año. Otero, en su documentada tesis, informa de preferencias etarias aún menores; igualmente describe que a lo largo de las dos décadas estudiadas el porcentaje de meningitis por *Hib* pasó de entre un 5-8,5 % al 20,6 % en el periodo 1986-90. La mayoría de las infecciones por *Hib* se presentaron entre los meses fríos del año. Características similares han sido descritas en distintos puntos de España así como en otros países (11, 12, 13,14).

La incidencia de la **meningitis neumocócica** aún ha sido peor caracterizada. En un estudio supuso el 7,3 % del total (2). En los hospitales valencianos alcanzó el 16,96 % de todos los aislamientos, la mayor parte de ellos en menores de 5 años. En el estudio de la enfermedad invasora 14,70 de las meningitis bacterianas fueron causadas por neumococos.

III. LETALIDAD

Durante el periodo 1990-95 la tasa de letalidad global en España de la **enfermedad meningocócica** fué del 5,3 %; esta tasa ascendió al 7,2 % durante 1996 y primera mitad del 97 siendo más elevada para el serogrupo C que para el B. No se observaron diferencias significativas entre distintas CCAA (3). Para los años precedentes se habían informado tasas de mortalidad del 2,4 % (2).

En el estudio durante 4 años realizado por los componentes de esta mesa se informó una mortalidad global del 7,14 % (8 niños, 7 < 5 a y 4 < 1 a). Cinco niños fallecieron por infección meningocócica, 3 de ellos del serogrupo B y 2 del C, estos últimos en forma de sepsis meningocócica sin afectación meningea, en el verano de 1997 (Tabla I)

La letalidad referida para la **infección por *Hib*** fué del 3,5 y del 4,8 % en dos estudios retrospectivos (2, 8). La mayoría de los fallecimientos se produjeron en el primer año de vida.

En la tesis de Otero (9) se refiere una mortalidad global del 6,2 % (11,1 % en la década de los 70 y 3,6 % en la de los 80).

En el estudio de hospitales valencianos, *Hb* fué responsable de la muerte de un niño por meningitis. En el mismo estudio la letalidad para la **infección por meningitis *Str. pneumoniae*** fue de 2 casos.

IV. SECUELAS

No es abundante la documentación española sobre secuelas de estas infecciones. Al principio de los 90 se describen un tanto por ciento de secuelas del 2,9 % para *N. meningitidis*, 14,8 % para *Hb* y 13,8 % para *Str. pneumoniae* (2); el carácter retrospectivo abierto del estudio permite suponer una infravaloración de la realidad.

En el estudio Otero observó en meningitis por *Hb* secuelas en el 22 % de los supervivientes incluyendo trastornos del lenguaje (12,5 %) e hidrocefalia (11 %); menos frecuentemente de detectaron sordera, alteraciones motoras y epilepsia (alrededor del 5 % para cada una de ellas).

En el trabajo de los hospitales valencianos se documentaron las siguientes secuelas: 1. Sordera en 3 casos, uno de ellos asociado a hidrocefalia, 2. Hipoacusia unilateral fué observada en dos niños, 3. EEG patológico en 8 pacientes, dos de ellos con trastornos convulsivos, 4. La TAC reveló atrofia cortical en 1 caso y necrosis del núcleo pálido en otro, 5. Un niño desarrolló trastornos del lenguaje.

V. COMENTARIOS FINALES

Las meningitis bacterianas son procesos muy graves de marcada predilección por las edad pediátrica donde se concentran más del 80-90 % de todos los casos. La tasa de morbilidad es mayor cuanto menor es la edad del niño. La mortalidad concomitante, la necesidad de hospitalización, frecuentemente intensiva y prolongada, así como el elevado número de secuelas neurológicas y psicológicas determina que la lucha contra las meningitis bacterianas sea uno de los grandes temas de la Pediatría.

En la década de los 90 la infección meningocócica se ha caracterizado por los siguientes rasgos: 1. Aumento moderado de su frecuencia pero con distinta expresión geográfica, 2. Mantenimiento del marcado predominio por la edad pediátrica, especialmente del lactante y preescolar 3. Progresiva sustitución del predominio del serogrupo B por el serogrupo C; este grupo ha sido el principal responsable del aumento de la mortalidad y de la frecuencia en adolescentes y 4. La disponibilidad de vacuna de polisacáridos para los serogrupos A y C que añade un nuevo factor de prevención a la ya clásica quimioprofilaxis. Estas vacunas sin embargo no son plenamente efectivas especialmente en niños menores de 2 años, donde mayor es la tasa de la infección, por lo que se están diseñando nuevos productos conjugados ya en fase III de ensayo clínico.

El aislamiento de *Hb* es cada vez más frecuente en meningitis bacterianas y otros procesos infecciosos del lactante y preescolar. Se dispone de vacunas eficaces y seguras. Su inclusión en los calendarios oficiales es general en los países de la CE con excepción de España, donde se van incorporando lentamente a la reglamentación oficial de cada Comunidad.

La solución a los problemas que plantea la meningitis neumocócica se divisa más lejana dado el carácter endémico de esta infección. La multiplicidad de cepas capaces de infectar condiciona una gran dificultad a la hora de conseguir vacunas realmente eficaces, especialmente para niños pequeños. El empleo de un número mayor de cepas en la preparación de la vacuna y su elaboración en forma conjugada, que se espera estén disponibles antes del año 2000, son elementos de esperanza en la prevención de esta infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Resumen de la Conferencia Nacional de la Enfermedad Meningocócica. Oviedo, 17-18 de junio de 1997.
2. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. Situación actual de la meningitis bacteriana en España. Epidemiología, prevención y tratamiento. Resumen de Resultados. Madrid. 1993.
3. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. La enfermedad meningocócica en España, 1989-1997. Cambio en su patrón epidemiológico. Centro Nacional de Epidemiología. 1997.
4. Whalen CM, Hockin JC, Ryan A, Ashton F. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992: Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. JAMA 1995; 273: 419-421.
5. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. JAMA 1995; 273: 383-89.
6. Editorial. The worldwide prevention of meningococcal infection. Still an elusive goal. JAMA 1995; 273: 419-21.
7. Morant A, Diez J, Gimeno C, De la Muela N, Pereiró I y Brines J. Epidemiología de la meningitis producida por *Hib* tipo b, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* en niños de la Comunidad Valenciana. Rev Neurol 1988; 149: 34-37.

6. Editorial. The worldwide prevention of meningococcal infection. Still an elusive goal. JAMA 1995; 273: 419-21.
7. Morant A, Diez J, Gimeno C, De la Muela N, Pereiró I y Brines J. Epidemiología de la meningitis producida por *H. influenzae* tipo b, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* en niños de la Comunidad Valenciana. Rev Neurol 1988; 149: 34-37.
8. Pachón del Amo I. Estudio de la incidencia de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* en España. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. Sin año.
9. Otero C. Importancia del *Haemophilus influenzae* en patología pediátrica. Tesis doctoral. Valencia. 1993.
10. Morant A, Diez J, Gimeno C, De la Muela N, Pereiró I y Brines J. Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b en la Comunidad Valenciana. Med Clin (Barc.) (en prensa)
11. Takala K, Eskola J, Peltola H, Makela H. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland before vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 297-302.
12. Shapiro ED, Ward JI. The epidemiology and prevention of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b. Epidemiol Rev 1991; 13: 113-42.
13. Clements DA, Booy R, Dagan R, Gilbert GL et al. Comparison of the epidemiology and cost of *Haemophilus influenzae* type b disease in five western countries. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 362-67.
14. Soult Rubio, JA, Macías Díaz MC, Martín Garrudo C, Ponce González F, y cols. Meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo B. Estudio de 99 casos. An Esp Pediatr 1994; 40: 443-48.

Tabla I. Distribución por edad, año, etiología y fallecimientos de los niños estudiados por meningitis bacteriana en Valencia

Año	N. meningitidis		H. influenzae b		S. pneumoniae		Otros		
	< 5 a	> 5 a	< 5 a	> 5 a	< 5 a	> 5 a	< 5 a	> 5 a	Total
1994	8	5	8	0	4	0	0	0	25
1995	14 (1*)	4	13	0	5 (1*)	0	1	0	37
1996	4	3	4 (1*)	0	3 (1*)	1	1	0	16
1997	17 (3*)	9 (1*)	2	0	5	1	0	0	34
Total	43	21	27	0	17	2	2	0	112

(*) Muerte

Tabla II. Distribución por edad, año y etiología de los niños con meningitis estudiados por enfermedad invasora bacteriana en la Comunidad Valenciana

Año	N. meningitidis		H. influenzae b		<i>S. pneumoniae</i>		Total
	< 5 a	5 a	< 5 a	5 a	< 5 a	5 a	
1996	18 *	7 **	17	0	8	1	51
1997	29 ***	14****	2	0	4	2	51
Total	47	21	19	0	12	3	102

*: Serogrupo B, 10; Serogrupo C, 8. **: Serogrupo B, 4; Serogrupo C, 3. ***: Serogrupo B, 12; Serogrupo C, 12; Otros serogrupos, 2; No tipados, 3. ****: Serogrupo B, 6; Serogrupo C, 8.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE MENINGITIS BACTERIANA

Diagnóstico de las Meningitis Bacterianas

F. Asensi, M.C. Otero, D. Pérez-Tamarit, M.A. Calvo, A. Viudes
Hospital Infantil Universitari La Fe, Valencia. Sección de Infectocontagiosos

RESUMEN

El diagnóstico precoz de las meningitis bacterianas es el primer paso para la instauración de un inmediato tratamiento del que dependerá en gran medida el pronóstico. Este diagnóstico se ha de basar en datos **clínicos**, que varían mucho según el niño tenga o no cerrada la fontanela, y en el resultado de las **exploraciones complementarias** entre las que destaca el estudio del **líquido cefalorraquídeo** (LCR) y en particular su celularidad, glucorraquia y proteinorraquia. Se discuten los 'criterios de Boyer' y sus distintos intentos para perfeccionarlos. El único resultado patognomónico positivo es el **bacteriológico** en el LCR del que se comentan las técnicas habituales. El **hemograma** (con leucocitosis, neutrofilia y desviación izquierda) y los niveles elevados de **reactantes de la fase aguda de la infección**, en particular la proteína C reactiva, apoyan el diagnóstico. Las **técnicas de imagen y los estudios audiométricos** prestan una importante contribución en el diagnóstico y seguimiento de las complicaciones y secuelas.

Palabras clave: Meningitis bacteriana, diagnóstico

A pesar del desarrollo de nuevos antimicrobianos y de los avances en los conocimientos fisiopatológicos, las meningitis bacterianas siguen presentando elevadas cifras de morbilidad y mortalidad representando el capítulo de la patología infecciosa infantil donde menos han disminuido estas cifras desde la introducción de los antibióticos.

Evidentemente, el primer paso en la lucha contra esta patología, una vez establecida, es un **diagnóstico** lo más precoz y exacto posible que permita tomar una decisión terapéutica inmediata. Este diagnóstico ha de basarse en primer lugar en la **síntomatología** que levantará la sospecha de inflamación meníngea, seguida de unos **resultados analíticos** que podrán confirmar o no esta sospecha y, en su caso, orientar hacia el tipo de meningitis de que se trate. La mayor importancia tiene solucionar de forma inmediata el clásico y no resuelto dilema entre meningitis bacteriana y meningitis séptica. Finalmente toda una serie de **otras exploraciones complementarias** podrá ofrecer valiosa información sobre algunos detalles concretos tanto en el diagnóstico de entrada como en el curso evolutivo.

1. DIAGNOSTICO CLINICO DE MENINGITIS

El síndrome meníngeo florido es perfectamente conocido. Está formado por unos **síntomas generales** de infección aguda (fiebre, malestar, decaimiento general, anorexia, etc.) a los que se añaden los **signos y síntomas propios de la afectación del sistema nervioso**. Siguiendo a DELGADO (1), entre estos últimos podemos distinguir los debidos a:

1. **Hipertensión endocraneal:** cefalea intensa, vómitos 'en escopetazo', abombamiento de la fontanela, 'grito meníngeo', etc.
2. **Irritación de la raíces espinales:** posición antiálgica 'en gatillo de fusil', reflejos hipersónicos antiálgicos (rigidez de nuca, opistótonos, signos de Kernig y de Brudzinski, etc.).
3. **Afectación cortical:** convulsiones, temblores, parálisis de pares craneales.
4. **Participación de las vías sensoriales y sensitivas:** hiperestesia, fotofobia, hiperacusia.
5. **Edema cerebral:** trastornos de conducta, alteración de la conciencia (obnubilación, sopor, coma).
6. **Trastornos neurovegetativos:** dermatografismo, sudoración, bradicardia, estreñimiento.

Todos estos síntomas pueden ofrecer una valiosa orientación hacia el diagnóstico de meningitis, pero su valor respecto a la etiología es mucho menor. Hay que insistir en la similitud de manifestaciones que pueden presentar meningitis de los más diversos orígenes. **La sintomatología clínica de la meningitis depende mucho más de la edad del niño que de su etiología.** En este sentido un hecho decisivo es el cierre de la fontanela. Mientras la fontanela esté abierta cualquier síntoma desencadenado por la hipertensión craneal puede no aparecer o hacerlo en forma mínima. Por otra parte cuanto menor sea la edad del niño tanto más inespecíficos serán los síntomas y tanto mayor predominio habrá de los generales de infección aguda englobados en el 'síndrome séptico del recién nacido y del lactante pequeño'. A pesar de ello en un amplio estudio publicado en 1994 patrocinado por Pasteur-Mérieux y auspiciado por la Asociación española de pediatría aparecían ciertas diferencias significativas en algunos síntomas según fuera el agente causal (Tabla I).

En nuestra experiencia, con niños de edades superiores al mes, la frecuencia de presentación de los distintos síntomas y signos iniciales en las meningitis bacterianas, separados según la edad del niño fuera inferior o superior al año (edad media de cierre de la fontanela magna) es la que figura en la tabla II.

2. DIAGNOSTICO CITOLOGICO Y BIOQUIMICO

Una vez hecho el diagnostico clínico de sospecha de meningitis la confirmación se ha de hacer mediante el **estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR)** normalmente obtenido por punción lumbar (PL). Otros métodos de obtención de LCR tales como la punción cisternal, que figura en todos los manuales, no se ha introducido en la práctica habitual. En el niño practicamos siempre las punciones lumbares en posición de decúbito lateral. Normalmente se aplica en la zona de la punción una pomada anestésica unos treinta minutos antes. La técnica es bien conocida: introducción de una aguja con fiador en el espacio intervertebral situado a la altura de la línea interiliaca, bordeando el limite inferior de la apófisis espinosa superior, orientando la aguja en dirección ligeramente ascendente. En el niño pequeño hay que tener en cuenta dos particularidades anatómicas:

1) El sistema nervioso central tiene un crecimiento más lento que el esqueleto, en consecuencia la médula espinal y el saco subdural 'se quedan altos' respecto a la columna vertebral por lo que en el lactante pequeño se practicará la PL uno o dos espacios intervertebrales por encima del indicado,

2) Hasta que el niño no adquiere la bipedestación las apófisis espinosas son perpendiculares al eje vertebral ya que todavía no se han formado las curvaturas de la columna vertebral del niño mayor y del adulto que fuerzan la inclinación de estas apófisis. Por consiguiente en estas edades la aguja se introducirá perpendicularmente a la piel.

En cualquier caso la aguja atraviesa piel, tejido subcutáneo y ligamento interespinoso llegando al saco subdural. Al atravesar la duramadre se nota el típico chasquido que nos indica la posición correcta, se retira el fiador y debe manar el LCR. Si la técnica ha sido correcta no debe salir nada de sangre, sin embargo incluso el pediatra más experimentado puede encontrarse con que salga un LCR teñido de sangre. Algunos autores cuantifican en el 20 % las punciones traumáticas en centros cualificados (2). En este caso hay que dejar caer las primeras gotas y ver si el LCR va aclarándose, lo que indica el defecto de la técnica (punción 'traumática'). Por el contrario si el contenido sanguíneo del LCR persiste invariable habrá que pensar en la existencia de una hemorragia previa a la PL que podrá confirmarse con la presencia de hemáticos arrugados y de siderófagos en el sedimento del LCR. Se han hecho varias propuestas para sacar provecho diagnostico a los resultados citológicos en el LCR obtenido en las punciones traumáticas. Por ejemplo, BONADIO y cols. (2) dan mucho valor al cociente entre la relación de células blancas y rojas en el LCR y en la sangre que, cuando es mayor de 1 indicaría una meningitis purulenta. No hay que olvidar que también hay meningitis bacterianas con LCR química y citológicamente normal, hecho que para algunos autores se daría hasta en un 3 % de los casos (3, 4). Por el contrario, también hay procesos en que el LCR puede sugerir la existencia de una meningitis sin que realmente exista, sobre todo en niños de corta edad. En este sentido es interesante el trabajo de LEVY et al. (5) que en niños menores de 5 años encontraron 'falsas meningitis' en casos de neumonías, tonsilitis, gastroenterocolitis, otitis, exantema súbito e infecciones urinarias. Sin embargo, hay que insistir en que **los únicos resultados analíticos rigurosamente válidos en un LCR mezclado con sangre son los bacteriológicos** ya que tanto la citología como la bioquímica se ven profundamente alteradas por la presencia de sangre y cualquier intento de cálculo corrector está sujeto a errores.

Son muchos los parámetros del LCR que se han propuesto para el diagnostico de meningitis. En la tabla III, tomada de KAPLAN (6), se resumen algunos valores que, según diversos autores, se presentan aumentados y disminuidos en las meningitis bacterianas. Sin embargo para la práctica diaria son suficientes tan sólo:

- 1) Número de Células por mm³ y tipo de las mismas (%),
- 2) Glucorraquia en relación con la glucemia,
- 3) Proteinorraquia y/o reacción de Pandy.

Basándose en estos resultados se puede obtener una valiosa orientación diagnostica preliminar sobre la existencia o no de una meningitis y sobre el tipo de Esta, en particular si se trata de una bacteriana, una Aséptica o una tuberculosa. Los patrones tópicos de cada una de estas formas de meningitis son por todos conocidos **asépticas**: Poca celularidad (< 1000/mm³), predominio de los monomorfonucleares, glucorraquia normal (> 50 % de la glucemia), discreta hiperproteinorraquia (Pandy +/+++)

Bacterianas: Elevada celularidad (>1000/mm³), predominio de los polimorfonucleares, hipogluorraquia (< 50 % de la glucemia), hiperproteinorraquia (Pandy ++/+++)

Tuberculosas: Discreta celularidad (en general, <1000/mm³) repartida por igual entre mono- y polimorfonucleares,

marcada hipoglucorraquia (muy inferior al 50 % de la glucemia), muy marcada hiperproteinorraquia (Pandy +++/++++).

Hay que tener presente que este esquema tiene un gran valor **orientativo** pero de ningún modo, por sí sólo, proporciona un diagnóstico cierto. En nuestra experiencia hemos tenido numerosos casos de meningitis con etiología bacteriana, vírica o tuberculosa demostrada que presentaban unos parámetros muy diferentes a los que sería de esperar según el esquema (7). En este sentido constatamos un frecuente predominio de los polimorfonucleares en las primeras fases de las meningitis víricas así como una celularidad muy discretamente aumentada al principio de las meningitis bacterianas. Un factor que explica estos hechos discrepantes es el momento en que se practica la PL en el curso del proceso evolutivo de la meningitis. Algunos autores (8) insisten en la utilidad de no apresurarse en practicar la PL cuando la sintomatología no es determinante ya que los resultados del LCR pueden entorpecer más que orientar el diagnóstico.

Se han realizado numerosos intentos para aumentar la fiabilidad del diagnóstico de meningitis bacteriana a base de combinar los parámetros del LCR con los sanguíneos y los clínicos ideando una serie de 'Índices'. Uno de los más divulgados es el de THOME y cols. (9), conocido como «criterios de Boyer» (Tabla IV) con el que se consiguen elevados Índices de especificidad y de sensibilidad en el diagnóstico diferencial precoz entre las meningitis bacterianas y las asépticas, que en ningún caso llegan al 100 %. Según estos criterios una puntuación de 5 \ más sería indicación absoluta de establecer un tratamiento antibiótico inmediato por la elevada probabilidad de que se trate de una meningitis bacteriana.

Desde su publicación en 1980 este 'score' ha tenido una gran aceptación (10) habiéndose propuesto numerosas modificaciones para mejorar su sensibilidad y especificidad. así FERMANDEZ POU y cols. (11) y CAHUANA CARDENAS y cols. (12) introducen como nueva variante el % de células en cayado en sangre puntuando como 0 cuando es < 6, 1 cuando est< entre 6 y 14, y 2 cuando es \$ 15, y RAMOS LINAZA y cols. (13) la edad y la proteína C reactiva (PCR) en suero. Este último parámetro, y en general todos los reactantes de la fase aguda de la infección (aumento de la velocidad de sedimentación globular, procalcitonina, etc.), han merecido mucha atención: SABEL y HANSON (14) llegaban a darle tanto valor como al cultivo bacteriológico, CORRAL y cols. (15) determinaron la PCR en el LCR observando valores muy elevados en las meningitis bacterianas, y PELTOLA (16) comunica que los niveles séricos de la PCR son independientes de la duración previa del proceso, de la edad, del tipo de bacteria responsable, de la fiebre, de la velocidad de sedimentación globular y de la celularidad del LCR, observando una vuelta de los niveles de PCR a la normalidad 7 días después de que la meningitis bacteriana se haya curado clínicamente.

Son varios los trabajos que ponen de relieve el valor diagnóstico y la facilidad de determinación de los niveles de proteína C reactiva en el diagnóstico diferencial entre infecciones bacterianas y víricas (17-19), valor que, en el caso de las meningitis bacterianas por gram-negativos, se ve aumentado si se asocia a la prueba del lisado amebocítico de *Limulus* (20). También se han demostrado aumentos de las concentraciones en LCR de mediadores de la inflamación meníngea (interleucina 1 y cachectina o factor tumoral necrotizante) en las meningitis bacterianas (21), sin embargo estas determinaciones no pueden introducirse en la rutina clínica.

3. DIAGNOSTICO BACTERIOLOGICO

Una vez hecho el diagnóstico clínico de meningitis y obtenida una primera orientación sobre su etiología, la confirmación sólo puede conseguirse mediante la demostración bacteriológica del agente causal en LCR, si bien los resultados en sangre u otras muestras pueden proporcionar también información decisiva. El método que seguimos en nuestro centro es el siguiente:

- El LCR se centrifuga y a partir del sedimento se hacen extensiones para visión directa y siembra en medios de cultivo para patógenos habituales (agar sangre, agar chocolate y caldo de tioglicato). El sobrenadante puede emplearse para detectar antígenos solubles, técnica particularmente útil en caso de cultivo negativo por tratamiento antibiótico previo a la punción lumbar en niños no vacunados frente a infecciones por el correspondiente germen. Se puede realizar la aglutinación con látex para detectar antígenos de superficie bacterianos (*Streptococcus* del grupo B, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Escherichia coli* K1) o antígenos criptocócicos. Se trata de una técnica rápida que permite detectar niveles bajos de antígenos. En todos los casos la temperatura de incubación es de 37°C. En el caso del agar-chocolate la atmósfera se enriquece con CO₂. Sólo excepcionalmente realizamos el diagnóstico de meningitis meningocócica mediante la reacción en cadena de la polimerasa con la que tan buenos resultados comunican algunos autores (22).

- El caldo de tioglicato y las placas de agar se examinan diariamente. Si no aparece crecimiento bacteriano Éstas

últimas se desechan. En tioglicolato se incuba durante 5-7 días antes de considerar el cultivo negativo. Si aparecen crecimientos se identifican todos los microorganismos y se realiza el antibiograma para cada uno de ellos.

- Si hay sospecha de meningitis tuberculosa o fúngica se realiza una siembra en medio sólido de Lowenstein y medio líquido 12B Bactec (Middlebrook 7H12), y Sabouraud respectivamente.

- Ante la posibilidad de un origen vírico el LCR se conserva a 41C para la determinación de virus del grupo herpes y enterovirus mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

4. OTRAS EXPLORACIONES DIAGNOSTICAS COMPLEMENTARIAS

Para el diagnóstico inicial y criterio evolutivo de las meningitis bacterianas suelen ser suficientes los procedimientos diagnósticos antes indicados, si bien en casos especiales pueden necesitarse otras pruebas tales como:

Ecografía, topografía axial computarizada (TAC), resonancia nuclear magnética. Con estas técnicas de imagen pueden detectarse la formación de colecciones subdurales o abscesos intracraneales, complicaciones raras pero no excepcionales de las meningitis purulentas. Algunos autores como HASLAM (23) recomiendan la práctica sistemática de la TAC craneal antes de la práctica de la PL cuando se vea o sospeche un edema papilar.

Electroencefalografía. Util sobre todo cuando se han presentado convulsiones, permite detectar la persistencia de algún foco epileptógeno o de alguna otra alteración residual en el cortex cerebral.

Audiometría. Permite el reconocimiento precoz de trastornos auditivos, una de las principales secuelas que pueden dejar a plazo más o menos largo las meningitis bacterianas.

Una excelente revisión de los métodos diagnósticos citados, sus indicaciones y limitaciones se encuentra en el informe encargado por la Academia Americana de Pediatría en 1986 (24) actualizado en 1992 (25).

BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado A.: 'Grandes síndromes en Pediatría. Meningitis agudas'. Cátedra de Pediatría. Universidad del País Vasco, Bilbao 1997.
2. Bonadio WA, Smith DS, Goodard S et al. Distinguishing cerebrospinal fluid abnormalities in children with bacterial meningitis and traumatic lumbar puncture. *J Infect Dis* 1990;162: 251-254.
3. Bonadio WA. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:423-432.
4. Polk DB, Steele RW. Bacterial meningitis presenting with normal cerebrospinal fluid. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1040-1042.
5. Levy M, Wong E, Fried D. Diseases that mimic meningitis: Analysis of 650 lumbar punctures. *Cil Pediatr* 1990;29:254-261.
6. Kaplan SL. Recent advances in bacterial meningitis. *Adv Pediatr Infect Dis* 1989;4:83-110.
7. Garcia M, Soriano J, Aleu M et al. Valor de la glucorraquia en el diagnóstico diferencial de las meningitis infantiles. *Enf Infec Microbiol Clin* 1984;2:74-75.
8. Lorber J, Sunderland R. Lumbar puncture in children with convulsions associated with fever. *Lancet* 1980;1:8:172.
9. Thome J, Bovier-Lapierre M, Varcherat M, Boyer P. Etude d'un score permettant une orientation Jtiologique precoce dans les mJningites de diagnostic difficil. *PJdiatrie* 1980;35:225-236.
10. Roza M, Fernández M, YáZez B et al. Aplicación del 'score' de Boyer para el diagnóstico diferencial de las meningitis. *An Esp Pediatr* 1983;18:97-102.
11. Fernández Pou J, Cahuana Cardena SA, Youssef Fashed W et al. Diagnóstico diferencial de las meningitis dudosas en la infancia. Estudio y aplicación del 'score' de Boyer. Parte I. *Rev Esp Pediatr* 1983;39:189-194.
12. Cahuana Cardena SA, Fernández Pou J, Youssef Fashed W et al. Diagnóstico diferencial de las meningitis dudosas en la infancia. Estudio y aplicación del 'score' de Boyer y corrección del mismo. Parte II. *Rev Esp Pediatr* 1983;39:195-198.
13. Ramos Linaza J, Vázquez López M, De Cea Crespo JM et al. 'Score' para el diagnóstico diferencial entre la meningitis

11. Fernández Pou J, Cahuana Cardena SA, Youssef Fashed W et al. Diagnóstico diferencial de las meningitis dudosas en la infancia. Estudio y aplicación del 'score' de Boyer. Parte I. Rev Esp Pediatr 1983;39:189-194.
12. Cahuana Cardena SA, Fernández Pou J, Youssef Fashed W et al. Diagnóstico diferencial de las meningitis dudosas en la infancia. Estudio y aplicación del 'score' de Boyer y corrección del mismo. Parte II. Rev Esp Pediatr 1983;39:195-198.
13. Ramos Linaza J, Vázquez López M, De Cea Crespo JM et al. 'Score' para el diagnóstico diferencial entre la meningitis vírica y bacteriana. An Esp Pediatr 1996;44:35-39.
14. Sabel KG, Hanson LA. The clinical usefulness of C-reactive protein determinations in bacterial meningitis and septicemia in infancy. Acta Pediatr Scand 1974;63:381-388.
15. Corral JC, Pepple JM, Moxon ER, Hughes WT. C-reactive protein in spinal fluid of children with meningitis. J Pediatr 1981; 99: 365-369.
16. Peltola H. C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. Lancet 1982;1:980-983.
17. Peltola H, Laipio ML, Siimes MA. Quantitative C-reactive protein (CRP) determined by an immunoturbidimetric method in rapid differential diagnosis of acute bacterial and viral diseases of children. Acta Pediatr Scand 1984;73:273-274.
18. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteriemia versus viral infections in immunocompetent and compromised children. J Pediatr 1988;113:641-646.
19. Roine I, Banfi A, Bosch P et al. Serum C-reactive protein in childhood meningitis in countries with limited laboratory resources: a Chilean experience. Pediatr Infect Dis J 1991;10: 923-928.
20. Eiden J, Yolken RH. C-reactive protein and *Limulus* amoebocyte lysate assay in diagnosis of bacterial meningitis. J Pediatr 1986;423-426.
21. Mustafa MM, Lebel MH, Ramilo O. Correlation of interleukin-1 beta and cachectin concentrations in cerebrospinal fluid and outcome from bacterial meningitis. J Pediatr 1989;115:208-213.
22. Kristiansen BE, Domenico P, Cunha BA et al. Rapid diagnosis of meningococcal meningitis by polymerase chain reaction. Lancet 1991;337:1568-1569.
23. Haslam RAM. Role of computed tomography in the early management of bacterial meningitis. J Pediatr 1991;119:157-159.
24. Klein JO, Feigin RD, McCracken GH et al. Report of the task force on diagnosis and management of meningitis. Pediatrics 1986;78:959-982.
25. Feigin R, McCracken GH, Klein JO et al. Diagnosis and management of meningitis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:785-814.

**Tabla I: Signos y sRntomas clRnicos segdn el germen
(Solo se incluyen aquellos con significaci\n estadRstica)**

	Total n = 2617 %	<i>N.meningitidis</i> n = 904 %	<i>H.influenzae</i> n = 257 %	<i>S.pneumoniae</i> n = 94 %
Petequias	38,2	60,2	5,1	4,3
Alteraciones de la conciencia	28,6	38,1	37,0	34,0
Estado sjptico	19,8	28,3	29,6	22,3
Irritabilidad	14,4	16,5	21,0	22,3
Rechazo de alimento	14,3	15,7	19,8	26,6
Rash cut<neo	10,6	17,0	1,6	1,1
Convulsiones	7,5	7,5	14,0	20,2
Otros signos neurol\gicos	7,0	7,3	12,8	11,7
Hipertensi\n de la fontanela	6,4	6,0	15,6	14,9
Shock	5,3	8,5	3,9	2,1
Artralgias/ artritis	4,6	7,5	0,4	1,1

Tabla II SRntomas iniciales de las meningitis purulentas atendidas en el Hospital Infantil La Fe de Valencia (1994-1996)

Signos o sRntomas	< 2 aZos (n = 36)	> 2 aZos (n = 26)
	%	%
Fiebre (>38,1 C)	80,5	76,9
V\mitos	41,6	92,3
Cefalea/irritabilidad	69,4	34,6
Convulsiones	19,4	15,3
Mal estado general	66,6	65,4
Kernig/Brudzinski	30,5	76,9
Fontanela abombada	52,7	-

Tabla III

Sustancias con concentraci\u00f3n **umentada** en LCR en las meningitis bacterianas:

Lactato

La mayorRa de los amino<cidos

Aldolasa de la fructuosa-bisulfato

Acido si<lico libre

Productos de degradaci\u00f3n del fibrin\u00e9geno

Vasopresina

Lactoferrina

\u03b1-1 antitripsina

Sustancias con concentraci\u00f3n **disminuRda** en LCR en las meningitis bacterianas:

Glucosa

AMP c\u00c9lico

Homocarnosina (en pacientes inconscientes)

**Tabla IV Criterios de Boyer para el diagn\u00f3stico diferecial r\u00e1pido
meningitis bacterianas/meningitis v\u00edricas**

S\u00edntomas	0	1	2
Temperatura	< 39,51 C	\u00b1 39,51C	
P\u00farpura	Ausente		Presente
Signos neurol\u00f3gicos	Ausentes	Presentes	
Proteinorraquia (mg/dl)	< 90	90 - 140	\u00b1140
Glucorraquia (mg/dl)	> 35	35 - 20	\u00b1 20
Leucocitos/mm ³ en LCR	< 1000	1000-4000	\u00b1 4000
% polinucleares en LCR	< 60	\u00b1 60	
Leucocitos/mm ³ en sangre	< 15.000	\u00b1 15.000	

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE MENINGITIS BACTERIANA

Controversias sobre el tratamiento de las Meningitis Bacterianas

R. Hernández¹, J. Juan¹, J.I. Collar², J. Brines³, F. Asensi⁴, P. Codoñer¹ y Estudio Colaborativo de Meningitis Bacteriana. Valencia.

Hospital Dr. Peset (Valencia), ⁽²⁾ Hospital F. Borja (Gandia), ⁽³⁾ Hospital Clínico (Valencia), ⁽⁴⁾ Hospital Infantil La Fe (Valencia).
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universidad de Valencia.

RESUMEN

La meningitis bacteriana (MB) es una infección grave que afecta a todos los grupos de edad; la tasa de mortalidad es del 3 al 5 % en lactantes y niños. El enfoque práctico de su terapéutica debe dirigirse a dos objetivos principales. El primero, afecta a la esterilización del LCR y de él depende la tasa de mortalidad y las secuelas neurológicas severas; el segundo, pretende disminuir la respuesta inflamatoria y otros factores que intervienen en el daño cerebral (flujo sanguíneo cerebral, edema e hipertensión intracraneal) cooperando en la disminución de la mortalidad precoz y de algunas secuelas neurológicas de la enfermedad. Tras los avances apreciados en los últimos años (antimicrobianos con alto poder bactericida en LCR y empleo de dexametasona para modular la respuesta inflamatoria), las controversias actuales se centran en el tratamiento empírico y definitivo de microorganismos resistentes (*Streptococcus pneumoniae*, principalmente) y, en segundo lugar, sobre la necesidad de la corticoterapia en meningitis de otras etiologías. La disminución drástica de la meningitis por *H. influenzae*, donde la corticoterapia ha sido más efectiva, en países con programas de vacunación activa y el riesgo potencial de que la dexametasona pueda interferir la penetración de algunos antibióticos en el LCR constituyen las causas de la controversia. Esta revisión aborda los aspectos del tratamiento de las meningitis bacterianas del niño de origen comunitario, principalmente la terapéutica antibacteriana empírica y las estrategias frente a microorganismos multirresistentes, así como las posibilidades terapéuticas de los mecanismos de daño modulación de la respuesta inflamatoria.

Palabras clave: Meningitis bacteriana, neumococo resistente, daño cerebral, antibioterapia empírica, corticoterapia, fluidoterapia.

Se tratan sucesivamente la terapéutica antibiótica empírica y definitiva orientándolas según la susceptibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos y el patrón de resistencias y, en segundo lugar se refieren los datos actuales sobre el uso de la dexametasona y de otros moduladores de la respuesta inflamatoria, así como los métodos de protección cerebral: tratamiento de la hipertensión intracraneal y restricción hídrica.

I. TERAPÉUTICA ANTIBIÓTICA

Las bases racionales de la antibioterapia empírica descansan en la consideración de la etiología probable y de la susceptibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos. En el caso de la meningitis bacteriana (MB), su efectividad depende, además, de su penetración en el LCR, el volumen del inóculo y de la consecución de concentraciones bactericidas mantenidas en el LCR (1). En circunstancias normales, la mayoría de los antimicrobianos atraviesan mal la barrera hematoencefálica (BHE) por lo que alcanzan bajas concentraciones en el LCR. La inflamación de la BHE durante la meningitis aumenta su permeabilidad por lo que algunos antibióticos pueden atravesarla más fácilmente alcanzando concentraciones elevadas en LCR. Cuando la inflamación disminuye, la BHE recupera sus características normales y el paso del antibiótico al LCR disminuye. La concentración bactericida mínima (CBM) se refiere a la menor concentración de antibiótico necesaria para destruir un germen determinado. Existe evidencia experimental de que las meningitis sólo son erradicadas si la concentración del antibiótico en el LCR excede al menos en 10 veces la CBM. En general, para algunos antibióticos (betalactámicos, vancomicina) las CIMs y las CBMs frente a los patógenos más frecuentes de las MB en niños son similares, por lo que la determinación de la CIM es una estimación correcta de la concentración requerida del antibiótico para conseguir la esterilización del LCR. Sin embargo, para otros compuestos (cloramfenicol) las CBMs son mayores que las CIMs; en estos casos se puede producir el fracaso terapéutico si la elección del antibiótico se basa atendiendo únicamente a las pruebas de susceptibilidad *in vitro* (2).

1. Etiología de la meningitis bacteriana de origen comunitario en niños

Este aspecto ha sido tratado previamente (Prof. J. Brines). En España, como en el resto del mundo, los patógenos responsables de la mayor parte de las MB de origen comunitario en niños, más allá del período neonatal (> 28 días) son *Neisseria meningitidis* (NM), *Hemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae* (SP). Como en otros países, es previsible

que tras la introducción de la vacunación obligatoria con vacuna conjugada frente a Hib, disminuya la MB de esta etiología hasta hacerla casi desaparecer (3).

2. Susceptibilidad a los antibióticos y resistencias bacterianas

Neisseria meningitidis. Se ha caracterizado por su excelente sensibilidad a penicilina (CIM < 0,1 mcg/mL), sin que fuera necesario estudiar su susceptibilidad en las infecciones por esta bacteria. A finales de 1.985 se documentó en España la primera cepa de NM que crecía en presencia de 0,1 mcg/mL de penicilina (4). En sólo 5 años, estas cepas con resistencia moderada pasaron del 0,4 % al 43,2 %. El mecanismo de resistencia es una disminución de 30 a 80 veces de la afinidad por la penicilina de una de sus proteínas fijadoras (PBP2). A finales de los 80 se propuso la teoría del mosaicismo genético de la PBP2, mediante la recombinación del gen con el de otras especies saprofitas de *Neisseria*, para explicar la emergencia de las cepas moderadamente resistentes a la penicilina. Este mecanismo explica que, a finales de 1.995, la frecuencia de cepas resistentes descendiera a 25,8 % porque la nueva cepa emergente desde principios de los 90 es sensible a penicilina (4). El amplio uso de aminopenicilinas orales (ampicilina, amoxicilina) a partir de 1.970, sobre todo en niños, puede ser el factor responsable de la emergencia de estas cepas con resistencia aumentada a la penicilina, aunque su existencia puede ser antigua, ya que es un hallazgo constante en la mayoría de estudios anteriores a 1.985. La resistencia es sobre todo un problema microbiológico, ya que la mayoría de las cepas no sobrepasan los 0,5 mcg/mL de CIM y el meningococo seguiría siendo vulnerable a la penicilina si no se modifica la afinidad de su PBP1, su otra diana, por el antimicrobiano. En la práctica clínica, el efecto de una sensibilidad disminuida de NM a la penicilina es difícil de evaluar. Los pacientes con sepsis y meningitis por estas cepas responden adecuadamente al tratamiento estándar con penicilina o ampicilina. Teóricamente, sin embargo, dada la escasa penetración de la penicilina en el LCR, el incremento de la CIM puede conducir al fallo terapéutico, por lo que algunos autores recomiendan la utilización de ampicilina, que pasa mejor al LCR, o incrementar las dosis diaria de penicilina, hasta 500.000 UI/kg (5). Por el contrario, la resistencia plasmídica de NM (producción de betalactamasas) es muy rara, ya que el meningococo carece de plásmidos y, si los adquiere, son inestables (4). Hasta la fecha, se han descrito un total de 6 cepas de NM productoras de betalactamasas, tres de ellas en España, una en Cataluña en el año 1.988 y otras dos en Denia (Alicante) en 1.993, con CIMs muy variables (de 4-8 mcg/mL hasta más de 256 mcg/mL) (6). Cefotaxima y ceftriaxona, junto a las demás cefalosporinas parenterales de 3ª y 4ª generación muestran una excelente actividad frente a NM sensible y NM con sensibilidad disminuida a la penicilina, por lo que estos antibióticos pueden ser una alternativa a la penicilina y ampicilina (5); igualmente susceptibles se han mostrado *in vitro* las cepas de NM productoras de betalactamasas y resistencia total a penicilina (CIM ³ 2 mcg/mL) con excelente respuesta terapéutica a la administración parenteral de cefotaxima (6).

Streptococcus pneumoniae. Es bien conocido el espectacular aumento de la resistencia de SP a la penicilina y otros antibióticos en los últimos 15-20 años (7-10); este fenómeno, que ha alcanzado particular intensidad en nuestro país, constituye un motivo de gran preocupación (11-14). En relación a las meningitis bacterianas, deben destacarse algunos aspectos. En general, el aumento de resistencias a penicilina y derivados ha sido paralelo al uso de betalactámicos, no guarda ninguna relación con la síntesis de betalactamasas, frecuentemente se asocia a resistencias a otros antimicrobianos y se produce por cambios en la afinidad de las proteínas ligadoras de penicilina (PBPs)(8,10). Los neumococos resistentes no son ni más ni menos virulentos que las cepas sensibles en los animales de experimentación ni en clínica (12,15). Con los criterios de NCCLS (16), los aislados de neumococo pueden ser sensibles a la penicilina (NSP) (CIM <0,06 mcg/mL), tener una resistencia intermedia (NMRP) (CIM 0,12-1,0 mcg/mL) o ser altamente resistentes (NARP) (CIM ³ 2 mcg/mL) (Tabla I). Los NARP plantean un problema terapéutico muy serio y su reconocimiento debe hacerse rápidamente, aunque con los métodos actuales de laboratorio (difusión en disco, microdilución y E-test), los resultados de sensibilidad no se obtienen en menos de 24-48 horas (8). En nuestro país, se han comunicado tasas de NRP del 40 % al 48 % en muestras de niños (sangre, LCR, pleura y otros); de ellos, entre un 10 % y un 15 % son NARP (12-14). Los NARP tienen una mayor probabilidad de resistencias a otros antibióticos (11). Algunas circunstancias se han relacionado con infección por SP resistente a la penicilina entre ellas, la corta edad, el uso previo de antibióticos betalactámicos, la asistencia a guarderías, las infecciones recurrentes, las localizadas refractarias al tratamiento (otitis media, sinusitis), la inmunosupresión y la infección nosocomial (8,13,15).

Entre las cefalosporinas parenterales, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, y cefepima son las más activas frente a neumococos, con CIMs ≤ 0,06 mcg/mL para las cepas sensibles. La mayoría de las cepas de NRP son sensibles a estas cefalosporinas, especialmente cefotaxima, ceftriaxona y cefepima. Además, con excepción de cefuroxima (15), todas ellas penetran adecuadamente en el LCR (Tabla III). En nuestro país se han referido recientemente tasas de neumococo resistentes a cefalosporinas entre el 6 % y el 9 % en enfermedad invasora (13). La resistencia a cefalosporinas es mayor entre las NARP que entre las NMRP (12). Se han comunicado casos de meningitis por SN resistentes a estos antibióticos en España y otros países (8,10,15,17-20).

Las carbapenemas (imipenem, meropenem) son betalactámicos con un creciente interés en las infecciones por SN (21,22). Su espectro antibacteriano es el más amplio de todos los antimicrobianos existentes. Son resistentes a las betalactamasas y actúan por un mecanismo similar al resto de los betalactámicos. Su actividad *in vitro* incluye, además de un amplio espectro de gram-negativos aerobios y anaerobios, a los microorganismos gram-positivos, entre ellos la mayoría de neumococos incluidos los NRP y los resistentes a cefalosporinas. Poseen alguna actividad frente a *P. aeruginosa* y, entre los gram-positivos, son poco activos frente a estafilococos meticilina-resistentes, *Clostridium difficile* y *Enterococcus faecium*. Los inconvenientes más importantes del imipenem son el efecto epileptógeno, más frecuente con concentraciones séricas elevadas y si existe daño cerebral (meningitis), y su capacidad de inducir betalactamasas cromosómicas en algunos microorganismos comensales (*E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii* y *Ps. Aeruginosa*) que lo convierte en un potenciador de resistencias en las bacterias nosocomiales. Por el contrario, el meropenem no es un inductor de betalactamasas y no produce convulsiones ni otros efectos tóxicos graves (diarrea 4 %, rash 2 %). Casi todos los NRP, incluidos los NARP, y los que muestran resistencia a cefotaxima (CIM > 2 mcg/mL) son sensibles a meropenem. Hasta la fecha, más de 240 niños con meningitis bacteriana han sido eficazmente tratados con meropenem; algunos lo eran por NRP y en dos casos se identificaron neumococos resistentes a cefotaxima (22).

La susceptibilidad de SP a vancomicina y teicoplanina es independiente de su comportamiento frente a la penicilina. No se han descrito resistencias del SP a estos antibióticos (23). Con meninges intacta, la vancomicina atraviesa mal la BHE; con meninges inflamada se alcanzan concentraciones bactericidas en LCR, equivalentes a 5 o más veces la CIM frente a SP (Tabla III). La teicoplanina no debe utilizarse en el tratamiento de MB porque sus concentraciones en LCR son despreciables con independencia del estado de la meninges. En la actualidad, la vancomicina se considera el antibiótico de elección, sólo o en combinación con otros antibióticos, para el tratamiento de MB por NRP. La resistencia del SP a los macrólidos, de gran importancia en las infecciones respiratorias del niño (11), no es objeto de la presente revisión al no estar indicados en el tratamiento de la MB. Las quinolonas penetran mal en el LCR y tienen CIMs claramente inadecuadas frente a SP; en adultos, se ha sugerido la utilización de algunos compuestos nuevos (lomefloxacino, ofloxacino), que alcanzan concentraciones bactericidas en LCR, pero su potencial toxicidad articular limita su empleo en niños (21). En España, las tasas de resistencia del SP al cloramfenicol y el cotrimoxazol son superiores al 25 % (12), circunstancia que impide su utilización en el tratamiento empírico de la MB por este patógeno. Con el cloramfenicol se han referido fracasos terapéuticos en niños con meningitis por SP a pesar de la susceptibilidad demostrada en las pruebas *in vitro*; la razón puede estar en la escasa capacidad opsonizante que posee el LCR por las bajas concentraciones de complemento y de anticuerpos específicos (8). Contrariamente, la mayoría de los neumococos son sensibles a la rifampicina. Este antibiótico se considera de elección en la terapia combinada de la meningitis por NARP al mostrar una suficiente penetración en LCR (Tabla III) y su posible efecto aditivo con vancomicina (25). Sin embargo, se ha observado la aparición de cepas resistentes en pacientes tratados con este antibiótico por otras razones (tuberculosis) y en niños a los que se administra rifampicina para eliminar el estado de portador de estreptococo b-hemolítico del grupo A (10).

Haemophilus influenzae. En España, entre el 20 % y el 65 % de los Hib son productores de betalactamasa (TEM-1) y resistentes a ampicilina (\approx 4 mcg/mL) (Tabla II). La resistencia a ampicilina por otros mecanismos (afinidad disminuida de las PBPs, alteraciones de la permeabilidad de la membrana externa o defectos del sistema autolítico de la bacteria) es menos frecuente (5 % del total) y, casi siempre se demuestra en cepas no típicos (11). En general, el grado de resistencia por betalactamasas es mayor que el de la resistencia mediada por otros mecanismos. Sin embargo, por la variabilidad de esta última forma no se recomienda utilizar ampicilina hasta disponer de la CIM del antibiótico frente al microorganismo (5). La ampicilina continua siendo una buena alternativa cuando la cepa aislada es sensible a este antibiótico. La resistencia de Hib al cloramfenicol está mediada, en la mayoría de casos, por una acetiltransferasa y, a diferencia de otros países (USA, Canada), en España es muy frecuente (15-65 %), en especial entre las cepas productoras de betalactamasa y en aislados de LCR (11). Las cefalosporinas parenterales (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, ceftizoxima y cefepima) son los antibióticos más activos frente a Hib, incluidas las cepas resistentes a ampicilina y cloramfenicol (1,11,26).

En la Tabla IV se recogen los resultados de las pruebas de sensibilidad "in vitro" de los tres patógenos más frecuentemente aislados en el estudio colaborativo de meningitis bacteriana en niños valencianos (años 1.994-1.996); en general estos resultados están en concordancia con lo comentado en párrafos anteriores.

3. Antibioterapia empírica

El tratamiento antibiótico debe iniciarse por vía i.v. lo más precozmente posible, administrando un antimicrobiano que alcance concentraciones bactericidas en el LCR. La punción lumbar puede estar contraindicada en algunas situaciones, pero si la sospecha clínica es firme nunca debe retrasarse la administración del antibiótico por este motivo. Cuando el LCR es turbio o francamente purulento, la antibioterapia se instaura de manera empírica, antes incluso de conocer el resultado del

análisis citoquímico del LCR y de las pruebas microbiológicas de identificación rápida del patógeno (tinción de gram, antígenos bacterianos).

En nuestro ámbito, considerando la frecuencia de NM, la prevalencia de Hib productor de betalactamasa, el patrón de resistencia a penicilina de SP y la susceptibilidad de Hib y SP al cloramfenicol, la antibioterapia empírica de la MB en los últimos 10-15 años se realiza con una cefalosporina de tercera generación, principalmente cefotaxima o ceftriaxona. En menores de tres meses se debe añadir ampicilina considerando que *L. monocytogenes* o *Enterococci* pueden ser agentes causales y son poco o nada susceptibles a las cefalosporinas (Tabla V).

Si el niño no ha recibido antibióticos y se demuestran gérmenes gram-positivos en el LCR o antígeno neumocócico en sangre o LCR, es importante la coordinación con el laboratorio para conocer con rapidez la susceptibilidad del microorganismo a penicilina, cefalosporinas y otros antibióticos (difusión en disco, E-test). En estas circunstancias, la mayoría de autores mantienen la antibioterapia empírica referida, aunque puede considerarse la administración de penicilina G si no existen factores de riesgo de NRP (27). Si, por el contrario, las pruebas de diagnóstico rápido son positivas para el neumococo y el niño ha recibido antibióticos betalactámicos los días previos, debe añadirse vancomicina ante la posibilidad de NRP.

En niños vacunados frente Hib o en escolares (> 5 años) y adolescentes, la penicilina G o la ampicilina pueden ser tratamientos alternativos a la cefalosporina de tercera generación cuando existen manifestaciones clínicas sugestivas de infección meningocócica o se demuestran diplococos gram-negativos en el LCR. La posibilidad de que el agente causal de la MB sea una cepa de NM productora de betalactamasa es remota y no justifica el empleo de cefalosporinas como terapéutica empírica de las MB por *N. Meningitidis* (27).

4. Tratamiento antibiótico definitivo

Los resultados microbiológicos pueden modificar la antibioterapia empírica inicial. Si se aísla *N. meningitidis*, puede cambiarse el tratamiento por penicilina G o ampicilina; en caso de Hib deberá continuarse con la cefalosporina de tercera generación (1,2,27).

Si el cultivo de sangre o LCR muestra *S. pneumoniae* sensible a penicilina (CIM \leq 0,1 mcg/mL) y a cefalosporinas (CIM \leq 0,5 mcg/mL), puede continuarse con la cefalosporina o cambiar a penicilina G sódica a la dosis adecuada (Tabla IV). El tratamiento de los casos producidos por neumococo con sensibilidad disminuida (CIM 0,12-1,0 mcg/mL) o de resistencia elevada (CIM \geq 2 mcg/mL) es más problemático y no está bien establecido (7,8,10). Los datos clínicos disponibles en la actualidad contradicen el uso de penicilina G o ampicilina para casos de resistencia elevada y, en general, lo desaconsejan para los de sensibilidad disminuida (8,10,25). En éstos últimos, las cefalosporinas de tercera generación pueden mantener todavía una buena actividad y aumentando la dosis diaria (cefotaxima 300-400 mg/kg) pueden ser efectivas. No obstante, algunos autores no consideran adecuada la utilización de cefalosporinas de 3ª generación cuando se demuestra SN con sensibilidad disminuida a la penicilina porque se han referido fracasos terapéuticos (8,28,29); las nuevas cefalosporinas de cuarta generación (cefepima) y el meropenem pueden ser una alternativa, dependiendo de las pruebas de sensibilidad *in vitro* (8,21,22). Si se demuestra resistencia completa a penicilina y/o a cefalosporinas, la vancomicina se considera el antibiótico de elección, aunque no existen datos suficientes para orientar la terapéutica empírica o definitiva de la meningitis producida por neumococos multirresistentes (7,8,10,25). En el adulto, la eficacia de la vancomicina ha sido cuestionada porque se asocia a fracasos terapéuticos, sobre todo si se administra con corticoides (25). En niños, los resultados son más favorables si la dosificación, que es un factor crítico para curar la enfermedad (23), se ajusta a las recomendaciones (Tabla V). La combinación de vancomicina y rifampicina aparentemente tiene efectos aditivos; en la actualidad, se halla en fase de evaluación en adultos con resultados satisfactorios (25) y se ha recomendado en niños aunque sin experiencia suficiente (7,10,11). La asociación de una cefalosporina de amplio espectro (ceftriaxona, cefotaxima, cefepima) con vancomicina se ha mostrado sinérgica y puede ser efectiva frente a SP con resistencia intermedia o elevada a las cefalosporinas (23,25,30).

En aquellos pacientes tratados previamente con antibióticos, en los que el cuadro clínico está modificado y las pruebas de detección rápida y los cultivos de sangre y LCR son negativos (meningitis modificada o parcialmente tratada), debe continuarse con las cefalosporinas de tercera generación, si el curso clínico es favorable, hasta finalizar el tratamiento (1).

Una recomendación señalada por todos los autores se refiere a la necesidad de realizar una punción lumbar a las 24-48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico para confirmar la esterilización del LCR, en todos los pacientes en los que el curso clínico no sea claramente satisfactorio y en todos los niños con cepas de *S. pneumoniae* resistente a las cefalosporinas y/o a la penicilina que se traten con vancomicina o con cualquier otro antibiótico o asociación (1,2,11,22).

5. Duración del tratamiento

La duración del tratamiento ha sido sugerida para cada tipo etiológico, aunque existe la creencia de que, al igual que en otras infecciones, probablemente sean innecesariamente largos (31). Los regímenes más recomendados son 7 días para la meningitis meningocócica, de 7 a 10 días en el caso de *H. influenzae* y de 10 a 14 días para la infección por *S. pneumoniae* (1,2,5). Sin embargo, como ha sido recordado recientemente, existe evidencia de que la meningitis meningocócica puede tratarse con una sola dosis de cloramfenicol o de una penicilina de acción prolongada (2) y que una pauta de 7 días de una cefalosporina de tercera generación es suficiente en las meningitis por Hib o neumococos sensibles (31). La enseñanza tradicional ha recomendado que la antibioterapia debe completarse en el hospital para asegurar su administración y vigilar la aparición de complicaciones de la enfermedad o del tratamiento; sin embargo, la ceftriaxona administrada por vía i.m. cada 24 horas ha permitido plantear en algunos pacientes seleccionados la terapia secuencial (intravenosa e intramuscular) de forma que puedan finalizar el tratamiento en su domicilio (32).

II. TRATAMIENTO COADYUVANTE

1. Dexametasona

Dos publicaciones a finales de la década de los 60 concluyeron, que los corticoides no tenían ningún valor como coadyuvantes de la antibioterapia para mejorar el resultado a largo plazo de la MB (33). El conocimiento de los mecanismos de daño cerebral en la meningitis experimental y de su atenuación con la administración simultánea de dexametasona, junto a la persistencia de un porcentaje de secuelas neurológicas a pesar de disponer de antibióticos con elevado poder bactericida, motivó el inicio de nuevas investigaciones. Desde que en 1.988 se comunicara una disminución de la gravedad y de la frecuencia de hipoacusias en niños con MB si se administraba dexametasona (0,15 mg/kg cada 6 h, durante 4 días) en la fase inicial del tratamiento antibiótico (34), en los últimos 10 años se han llevado a cabo diferentes ensayos clínicos con el objetivo de confirmar este efecto favorable de los corticoides sobre las secuelas neurológicas en niños con MB. Un reciente comentario editorial afirma que la tendencia observada de reducción de las secuelas, principalmente la hipoacusia severa, ha sido firme pero no espectacular (35). El efecto se ha observado principalmente en las meningitis por Hib, ya que el 70 % de los pacientes padecían la infección por este microorganismo.

Los mecanismos específicos por los que se produce el daño cerebral en la MB son el resultado de la acción tóxica de algunos productos bacterianos y de la respuesta inflamatoria del huésped. Los componentes de las bacterias lisadas por los antibióticos (lipopolisacárido de los gram negativos y ácido lipoteicoico de *S. pneumoniae*) estimulan la síntesis y liberación de algunos mediadores endógenos (interleucina 1, factor de necrosis tumoral), a partir de las células endoteliales y astrocitos, que favorecen la penetración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en el espacio subaracnoideo. De los PMN reclutados se liberan sustancias (prostaglandinas, factor activador de plaquetas, óxido nítrico y radicales tóxicos del oxígeno) que producen un daño progresivo de la BHE (trombosis vascular y lesión del endotelio), un aumento de la permeabilidad capilar (edema vasogénico) y una toxicidad directa sobre las células (edema citotóxico). Los cambios en el FSC por pérdida de los mecanismos de autorregulación provocan el aumento de la presión intracraneal y la disminución de la perfusión cerebral. La activación del metabolismo anaerobio y la acidosis láctica contribuyen a la muerte celular (35,36).

Los corticoides ejercen presuntamente su efecto beneficioso al inhibir la síntesis de citocinas y de intermediarios tóxicos, así como por la estabilización de la permeabilidad vascular alterada (33). En teoría, la acción de los corticoides debe ser independiente del microorganismo desencadenante, por lo que caso de demostrarse una acción terapéutica beneficiosa deberían utilizarse en cualquier etiología, salvo que los efectos sobre otros aspectos terapéuticos o el riesgo secundario a su utilización hicieran limitar su uso con algún microorganismo específico o en determinados pacientes de riesgo (35). La utilización de corticoides se acompaña de algunos efectos indeseables, entre ellos una mayor incidencia de fiebre secundaria y de hemorragia digestivas, pero existen otros inconvenientes que deben ser tenidos en consideración. El de mayor trascendencia es la posibilidad de reducir la penetración del antibiótico en el LCR (33,35). Este aspecto puede no tener importancia en el caso de que el microorganismo sea muy sensible al antibiótico y su penetración se afecte poco por la corticoterapia. Ambas circunstancias se dan en la meningitis por Hib cuando se tratan con cefalosporinas de tercera generación (37). Sin embargo, el efecto puede ser crítico en la meningitis por SNRP. En estos casos, como ya se ha visto, la alternativas terapéuticas son limitadas y la vancomicina es uno de los agentes recomendados. En la meningitis experimental se ha demostrado que el paso de vancomicina al LCR se reduce en presencia de dexametasona, retrasándose su esterilización. El mismo efecto se ha comprobado en adultos (25), pero no en niños (8,10,23). Esta acción de los corticoides no se ha demostrado con las cefalosporinas de tercera generación (37) ni con rifampicina (10). La corticoterapia, por tanto, puede resultar peligrosa si se emplea la vancomicina en el tratamiento (33).

Con todos estos datos, la mayoría de las recomendaciones recientes incluyen la dexametasona en el tratamiento coadyuvante de la meningitis por Hib, pero se individualiza su utilización si el agente etiológico es *N. meningitidis* o *S. pneumoniae* o no se ha establecido la etiología (33,38)

En un reciente meta-análisis se han analizado los resultados de los 16 ensayos clínicos publicados, desde el año 1988 hasta Noviembre de 1996 (39). Once estudios cumplieron completamente los requisitos para su análisis completo (randomizados, prospectivos, presencia de grupo control) y otros 5 estudios que no los cumplieron en su totalidad, se valoraron parcialmente. En total, se analizan los resultados en 848 niños con MB, 526 (62 %) por Hib, 122 (14,3 %) por *S. pneumoniae* y 125 (14,7 %) por meningococo y se llegan a las siguientes conclusiones:

La dexametasona disminuye la frecuencia de hipoacusia severa en niños con meningitis por Hib (3,1 % frente a 11,6 %, $p < 0,05$), pero en caso de *S. pneumoniae*, sólo es eficaz en aquellos estudios en los que se administró antes o coincidente con la antibioterapia. En niños con MB por *N. meningitidis*, la dexametasona probablemente no es necesaria considerando la baja incidencia de la hipoacusia como secuela en estos pacientes (1 caso en el grupo tratado con dexametasona, frente a ninguno caso en el grupo control).

La dexametasona no se ha evidenciado eficaz en ningún grupo etiológico para disminuir otro tipo de secuelas neurológicas. Globalmente, se observa una tendencia a su disminución (6,4 % frente a 10,4 %), pero sin diferencia estadística.

No existen diferencias entre la administración de la dexametasona durante 4 días o 2 días.

La fiebre secundaria (reaparición de la fiebre tras 24 h al menos de apirexia) es más frecuente (38,7 % frente a 26,7 %, $p < 0,05$) en niños tratados con dexametasona. Otros efectos (retraso de la esterilización del LCR, convulsiones tardías, artritis reactiva, mortalidad y hemorragia gastrointestinal) no muestran diferencias.

¿Debe administrarse la dexametasona en la situación actual?

La aplicación de las anteriores recomendaciones a países con programas activos de vacunación frente Hib, en los que la incidencia de MB por Hib ha disminuido drásticamente, entraña dificultades prácticas (31). Esta situación es previsible que se produzca en España donde, no debe olvidarse que el primer agente etiológico de MB en el niño es *N. meningitidis*. Además, como se ha comentado, la obtención de un LCR turbio o purulento precisa iniciar la antibioterapia empírica, en la mayoría de ocasiones, antes de conocer el resultado de las pruebas microbiológicas de diagnóstico rápido. Puesto que para alcanzar el efecto beneficioso de la corticoterapia en la meningitis neumocócica, el corticoide debe administrarse antes o coincidente con el antibiótico, deberá hacerse en un alto porcentaje de casos de manera empírica y en nuestro ámbito, donde predomina la etiología meningocócica, muchos niños recibirán innecesariamente el corticoide. Algunos autores consideran que en estas circunstancias probablemente no deba utilizarse la dexametasona (31). Sin embargo, los efectos secundarios son escasos y no contraindican su utilización en niños con MB. Si se opta por su administración (0,15 mg/kg cada 6 horas), debe seguirse el régimen de 2 días, que se ha mostrado igualmente eficaz que el de 4 días.

2. Hipertensión intracraneal

En niños con hipertensión intracraneal (HIC) aguda de diferentes etiologías, incluida la meningitis, se recomienda la administración de manitol (0,25-1,0 g/kg i.v., al 20 % en 30-60 minutos) cuando la HIC es sintomática o existe riesgo de herniación cerebral, evitando las dosis repetidas (1,2,33). Sin embargo, su utilización sistemática como tratamiento coadyuvante no se incluye en ninguno de los regímenes estándares del tratamiento de la MB en niños. En ratones con meningitis experimental por Hib, se ha demostrado que la administración de una dosis de manitol produce una disminución transitoria de la presión del LCR y una reducción significativa del lactato en el LCR, que puede reflejar la reducción del metabolismo anaerobio como expresión de un FSC más adecuado (33). En adultos con meningitis neumocócica, se ha recomendado la administración sistemática de una dosis de manitol al inicio del tratamiento, pero sus resultados no han sido hasta el momento evaluados (25).

Kilpi y cols (40), han proporcionado datos de un estudio sobre 122 niños con meningitis bacteriana tratados con ceftriaxona y a los que de forma randomizada se les administró durante tres días glicerol oral (1,5 g/kg por dosis, cada 8 horas) sólo o con dexametasona (0,5 mg/kg por dosis, cada 8 horas), comparando los resultados (frecuencia de secuela neurológica e hipoacusia) con un grupo control. El glicerol es un compuesto hiperosmolar que, administrado por vía oral, se ha mostrado eficaz en el tratamiento del edema cerebral y la HIC en niños y adultos (33). Ninguno de los 64 niños que recibieron glicerol, sólo (n=30) o con dexametasona (n=34) presentó anomalía neurológica, frente a 5 niños (9 %) del grupo

de 58 que no lo recibieron ($p < 0,05$). La audiometría se llevó a cabo en 113 de los 120 supervivientes. Se demostró hipoacusia profunda o bilateral en 4 pacientes del grupo de niños a los que no se les administró glicerol, frente a ninguno de los que sí lo recibieron ($p < 0,05$). En conjunto, se interpretó que el glicerol fué el factor predominante en la reducción de secuelas neurológicas en niños con meningitis bacteriana. El estudio se ha calificado de sorprendente (33), pero es necesario disponer de más datos sobre la administración de glicerol oral para que pueda ser aceptado como una parte del tratamiento estándar de niños con meningitis bacteriana.

3. Nuevas terapéuticas coadyuvantes

Todas ellas se dirigen a disminuir la respuesta inflamatoria y a mantener intacta la microcirculación cerebral. Hasta la fecha todos los resultados derivan de su utilización en la meningitis experimental y algunos datos aislados en pacientes adultos (36). Entre estos nuevos métodos de tratamiento cabe destacar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que reducen el edema cerebral, la pleocitosis de PMN en el LCR y la hiperalbuminorraquia; la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, utilizado en adultos para mejorar la microcirculación en la arteriosclerosis, que disminuye la adhesión y la activación de los leucocitos y la producción de FNT si se administra previamente a la ceftriaxona en ratones con meningitis Hib experimental; por último, también con resultados experimentales positivos, hay que citar a los bloqueantes de la adhesión de los neutrófilos al endotelio vascular (anticuerpos monoclonales anti-CD18, péptidos imitadores de selectinas), los anticuerpos monoclonales anti-endotoxina y a otros inhibidores de citocinas. Recientemente, la posible acción beneficiosa de la fenitoína observada en pacientes adultos con meningitis neumocócica, ha sido atribuida al efecto favorable del fármaco en la prevención del edema cerebral y a la disminución de la producción de ácido láctico, que ha podido demostrarse en conejos con meningitis neumocócica experimental (25).

4. Restricción hídrica

La recomendación tradicional ha sido la administración oral o i.v. de un volumen equivalente a 2/3-3/4 partes de las necesidades de mantenimiento, entre 65 y 75 ml/100 kcal de gasto energético de mantenimiento estimado (Holliday y Segar), excepto si existen signos de shock. Esta restricción iba dirigida a la terapéutica de protección cerebral y a evitar el desarrollo de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIADH) clínicamente manifiesto. Algunas observaciones recientes han cuestionado este planteamiento.

En primer lugar, se ha comprobado que la secreción de ADH es adecuada al grado de hipovolemia en niños con meningitis bacteriana y que las elevadas concentraciones plasmáticas de la hormona se normalizan con más rapidez en los niños que reciben líquidos más libremente que en los tratados con restricción hídrica (41). En segundo lugar, un estudio prospectivo reciente demuestra que la reducción de más de 10 ml/kg de agua extracelular (LEC) en las primeras 48 horas, se acompaña de una menor proporción de supervivientes intactos que cuando no se produjo o lo hizo en menor grado (42). Aparentemente, la restricción hídrica fue perjudicial para el pronóstico de la meningitis bacteriana. El inconveniente principal de este interesante trabajo es que incluye niños graves como consecuencia de un diagnóstico tardío (el 18 % fallecen y otro 32 % presentan secuelas neurológicas), en los que cabe suponer que existiera un mayor grado de edema cerebral con HIC severa y disminución importante del flujo sanguíneo cerebral (FSC). Probablemente, esta mayor gravedad no es comparable con la de los pacientes habitualmente atendidos en nuestros hospitales, pero, sin embargo, sus resultados alertan contra la recomendación indiscriminada de la restricción hídrica. Es posible, que el aumento de ADH, más que inadecuado, sea una respuesta adecuada del organismo para mantener un FSC suficiente (31), que se ha demostrado disminuido en 1/3 de los niños con MB (2). La hipovolemia producida por una restricción hídrica excesiva puede comprometer el FSC, sobre todo si existe, como en las primeras horas tras la infección meníngea, una presión intracraneal elevada.

En resumen, parece juicioso no recomendar la restricción hídrica sistemática en niños con meningitis bacteriana, que puede ser necesaria en algunos casos. La terapéutica con fluidos debe individualizarse atendiendo a las pérdidas previas, el estado hemodinámico, la persistencia de la fiebre, la presencia de hiponatremia y la intensidad de la HIC y el edema cerebral. El objetivo del tratamiento debe ser el mantenimiento de un volumen vascular eficiente que garantice una presión de perfusión y un FSC normales.

Tabla I.- Puntos de corte o equivalencias de CIM (mcg/mL) para *Streptococcus pneumoniae* en las pruebas de susceptibilidad *in vitro* de los antibióticos utilizados en el tratamiento de la meningitis bacteriana del niño

ción hídrica. Es posible, que el aumento de ADH, más que inadecuado, sea una respuesta adecuada del organismo para mantener un FSC suficiente (31), que se ha demostrado disminuido en 1/3 de los niños con MB (2). La hipovolemia producida por una restricción hídrica excesiva puede comprometer el FSC, sobre todo si existe, como en las primeras horas tras la infección meningea, una presión intracraneal elevada.

En resumen, parece juicioso no recomendar la restricción hídrica sistemática en niños con meningitis bacteriana, que puede ser necesaria en algunos casos. La terapéutica con fluidos debe individualizarse atendiendo a las pérdidas previas, el estado hemodinámico, la persistencia de la fiebre, la presencia de hiponatremia y la intensidad de la HIC y el edema cerebral. El objetivo del tratamiento debe ser el mantenimiento de un volumen vascular eficiente que garantice una presión de perfusión y un FSC normales.

Tabla I.- Puntos de corte o equivalencias de CIM (mcg/mL) para *Streptococcus pneumoniae* en las pruebas de susceptibilidad *in vitro* de los antibióticos utilizados en el tratamiento de la meningitis bacteriana del niño

Antimicrobiano	Método de difusión en disco		Método de microdilución		
	Susceptible	Resistente	Susceptible	Inintermedio	Resistente
Penicilina ^(a)	≤ 0,06	-	≤ 0,06	0,12-1,0	³ 2
Cefotaxima ^(b)	ND	ND	< 0,5	1	³ 2
Ceftriaxona ^(b)	ND ^(c)	ND	≤ 0,5	1	³ 2
Cefepima ^(b)	ND ^(c)	ND	≤ 0,5	1	³ 2
Imipenem ^(b)	ND	ND	≤ 0,12	0,25-0,5	³ 1
Cloramfenicol	≤ 4	³ 8	≤ 4	-	³ 8
Rifampicina	≤ 1	³ 4	≤ 1	2	³ 4
TMP-SMZ ^(d)	≤ 0,5/9,5	³ 4/76	≤ 0,5/9,5	1/19-2/38	³ 4/76
Vancomicina ^(e)	≤ 1	-	≤ 1	-	-

Fuente: NCCLS (16)

a) Las cepas de neumococo con zonas de inhibición en los discos de oxacilina ³ 20 mm son susceptibles (CIM ≤ 0,06 mcg/mL) a penicilina y pueden ser consideradas susceptibles a ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, cefaclor, cefatemet, cefepima, cefixima, cefotaxima, cefpodoxima, cefprozil, cefitibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, imipenem y loracarbef, no siendo necesario su confirmación *in vitro*. Ya que con oxacilina pueden ocurrir zonas de inhibición ≤ 19 mm con cepas resistentes, intermedias y sensibles, debe determinarse la CIM de penicilina en los aislados de *S. Pneumoniae* con zonas de inhibición de oxacilina ≤ de 19 mm. La información sobre los aislamientos no debe referirse como resistente o con susceptibilidad intermedia a la penicilina basándose únicamente en un disco de oxacilina ≤ 19 mm.

b) Cuando se aísla en LCR, la categoría “intermedia” puede requerir tratamiento con la máxima dosis del fármaco.

c) ND = No disponible. En la actualidad no se dispone de estándares fiables para cefepima, cefotaxima y ceftriaxona por el método de difusión en disco. Su actividad *in vitro* se determina con mayor seguridad por microdilución.

d) TMP-SMZ = trimetoprim-sulfametoxazol.

e) La ausencia de cepas resistentes no permite considerar otra categoría que «susceptible»; cualquiera otra que muestre un resultado sugestivo de «no susceptible» debe ser tipificada en laboratorios de referencia.

Tabla II.- Puntos de corte o equivalencias de CIM (mcg/mL) para *Haemophilus* sp. en las pruebas de susceptibilidad *in vitro* de los antibióticos utilizados en el tratamiento de la meningitis bacteriana del niño.

Antimicrobiano	Método de difusión en disco		Método de microdilución		
	Susceptible	Resistente	Susceptible	Inintermedio	Resistente
Ampicilina ^(a)	≤ 1	³ 4	≤ 1	2	³ 4
Cefotaxima ^(b)	≤ 2	-	≤ 2	-	-
Ceftazidima ^(b)	≤ 2	-	≤ 2	-	-
Ceftriaxona ^(b)	≤ 2	-	≤ 2	-	-
Cefepima ^(b)	≤ 2	-	≤ 2	-	-
Imipenem ^(b)	≤ 4	-	≤ 4	-	-
Cloramfenicol	≤ 2	³ 8	≤ 2	4	³ 8
Rifampicina	≤ 1	³ 4	≤ 1	2	³ 4
TMP-SMZ ^(c)	≤ 0,5/9,5	³ 4/76	≤ 0,5/9,5	1/19-2/38	³ 4/76

Fuente: NCCLS (16)

a) Las raras cepas de *H. influenzae* beta-lactamasa negativas resistentes a ampicilina deben considerarse en la actualidad resistentes a amoxicilina-clavulánico, cefaclor, cefamandol, cefametel, cefonicid, cefprozilo, cefuroxima y loracarbef y piperacilina/tazobactam, a pesar de la aparente susceptibilidad *in vitro* que pueden mostrar a estos agentes.

b) La ausencia de cepas resistentes a estos antimicrobianos no permite considerar otra categoría que «susceptible». Cualquier cepa que muestre un resultado sugestivo de «no susceptible» debe tipificarse en laboratorios de referencia.

c) TMP-SMZ = trimetoprim-sulfametoxazol.

Tabla III.- Características farmacocinéticas de los antibióticos empleados en el tratamiento de la meningitis bacteriana del niño.

Fármaco	Vd (L/kg)	Unión a proteínas	Penetración en LCR ¹	Metabolismo	Excreción	T _½ (h)	Grupo de edad
Penicilinas							
Penicilina G	0,5-0,7	45-68 %	6%	Hígado 16-30 %	Orina 60-90 %	0,9-1,2	> 14 años
Ampicilina	0,2-0,3	15-25 %	35%	Hígado 10 %	Orina 20-90 %	0,9-1,2	Lactantes y niños
Cefalosporinas							
Cefotaxima	0,1-0,5	13-50 %	6-27 %	Hígado 30-50 %	Orina 60-85 %	1,2	Lactantes y niños
Ceftazidima	0,2-0,3	5-24 %	20-40 %	No metabolizada	Orina 80-90 %	1,0-2,0	Lactantes y niños
Ceftriaxona	0,3-0,5	58-96 %	6-34 % ²	No metabolizada	Orina 33-67 % Bilis 11-65 %	4,0-7,7	Lactantes y niños
Cefepima	0,2-0,3	16%	20-40 %	Hígado < 5 %	Orina 78-99 %	1,9-2,2	Adultos
Carbapenemas							
Imipenem/ cilastatina	0,1-0,2	Im = 25 % Ci = 40 %	1-10 %	Riñón 12 %	Orina 50-80 %	0,2-0,8	Adultos
Meropenem	0,2-0,3	Mínima	16% ²	No metabolizado	Orina 70 %	1,4-1,0	Lactantes y niños
Otros							
Vancomicina	0,5-0,9	52-62 %	7-30 %	No metabolizada	Orina 80-90 %	2,0-3,0	Lactantes y niños
Rifampicina	1,0-1,6	60-90 %	10-25 %	Hígado 60-80 %	Orina 15-20 % Bilis 60-70 %	1,0-6,0	Adultos
Cloramfenicol	0,2-2,0	48-60 %	30-85 %	Hígado	Orina 10-80 %	1,5-4,1	Adultos

Modificado de Jacobs RF, Schutz GE, Young RA, Kearns GL, James LP (24).

(1) Porcentaje de la concentración plasmática con meninges inflamada.

(2) Bajo tratamiento con dexametasona.

Tabla IV. Susceptibilidad (disco) de los aislados de meningitis bacterianas infantiles. Porcentaje (%) de cepas sensibles (S), resistentes (R) e intermedias (I)^a

Antibiótico	<i>N. meningitidis</i>				<i>S. pneumoniae</i>				<i>H. Influenzae b</i>			
	Núm	S	R	I	Núm	S	R	I	Núm	S	R	I
Penicilina	28	81	19	0	12	50	50	0	20	25	75	0
Ampicilina	27	81	19	0	10	50	50	0	23	26	74	0
Cefuroxima	26	100	0	0	6	100	0	0	22	100	0	0
Cefotaxima	28	100	0	0	12	100	0	0	22	100	0	0
Eritromicina	21	71	5	24	7	71	29	0	15	53	40	7
Amikacina	17	65	6	29	7	29	43	29	11	36	9	55
Cloramfenicol	22	86	5	9	5	60	0	40	14	64	14	21
Rifampicina	19	84	16	0	7	71	0	29	16	63	19	19

(a) Muestra de 111 casos consecutivos de niños con meningitis bacteriana. *N. meningitidis* = 35 (31,5 %), *H. influenzae b* = 24 (21,6 %), *S. pneumoniae* = 13 (11,7 %), salmonella = 2 (1,8 %), estreptococo β -hemolítico B = 1 (0,9 %), otros = 4 (3,6 %) y etiología desconocida = 32 (29 %).

Tabla V. Tratamiento antibiótico de la meningitis bacteriana de origen comunitario en lactantes y niños.

Edad o Síndrome clínico	Fármaco(s) de elección	Alternativas
A. GERMEN DESCONOCIDO		
1. Lactante (1-3 meses)	Ampicilina + Cefotaxima o Ceftriaxona	
2. Lactante > 3 meses y niños hasta los 15 años	Cefotaxima o Ceftriaxona	Penicilina G o ampicilina en escolares con manifestaciones clínicas y/o evidencia microbiológica de infección meningocócica
B. ETIOLOGÍA CONOCIDA		
1. <i>N. meningitidis</i>	Penicilina G o ampicilina	Cefotaxima o ceftriaxona si el meningococo es productor de betalactamasa
2. <i>H. influenzae b</i>	Cefotaxima o Ceftriaxona	
3. <i>S. pneumoniae</i> sensible a penicilina (CIM \leq 0,06 mcg/mL)	Penicilina G sódica	Cefotaxima o ceftriaxona
4. <i>S. pneumoniae</i> con resistencia intermedia a penicilina (CIM = 0,12-1,0 mcg/mL)	Cefotaxima o Ceftriaxona	Aumentar dosis de cefotaxima (300-400 mg/kg/día) o añadir vancomicina o sustituir por meropenem
5. <i>S. pneumoniae</i> con resistencia completa a la penicilina (CIM \geq 2,0 mcg/mL)	Vancomicina + Cefotaxima o Ceftriaxona	Sustituir la cefalosporina por meropenem o añadir rifampicina
6. <i>S. pneumoniae</i> con resistencia a penicilina y cefalosporinas de tercera generación	Vancomicina + Rifampicina	Añadir meropenem

CIM = Concentración inhibitoria mínima.

Dosis (i.v.) recomendadas en niños con meningitis bacteriana y función renal normal:

Antibiótico	Dosis diaria (mg/kg)	Fraciones	Dosis máxima diaria
Penicilina G	250.000-400.000 UI/kg	6	20-24 millones UI
Ampicilina	200-400	4	12 g
Cefotaxima	200	4	12 g
Ceftriaxona	100	1-2	2-4 g
Cefepima	100-200	4	8-12 g
Imipenem/cilastatina	100-120	4-6	4-8 g
Meropenem	120	3	3-6 g
Cloramfenicol	75-100	4	2-4 g
Rifampicina	20	2	1,6 g
Vancomicina	60	4	2 g

JM. Aislamiento de dos cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo C productoras de betalactamasa. An Esp Pediatr 1995; 42: 453-455.

7. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. Pediatrics 1997; 99: 289-99.

8. Gray BM. Pneumococcal infections in an era of multiple antibiotic resistance. Adv Pediatr Infect Dis 1996; 11: 55-100.

9. McCracken GH. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*: a problem in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 424-428.

10. Schreiber JR, Jacobs MR. Antibiotic-resistant pneumococci. Ped Clin N Amer 1995; 42: 519-537.

11. Brines J, Hernández R, Peris A. Diagnóstico y tratamiento de las neumonías agudas del niño de origen comunitario. An Esp Pediatr 1995; 43 (suppl. 71): 160-172.

12. Baquero F, Loza E. Antibiotic resistance of microorganisms involved in ear, nose and throat infections. Pediatr Infect Dis J 1994; 13 (suppl. 1): S9-S14.

13. del Castillo Martín, F. Neumococo resistente a la penicilina. Un grave problema de salud pública. An Esp Pediatr 1996; 45: 233-235.

14. Fenoll A., Martín Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. Rev Inf Dis 1991; 13: 56-60.

15. Friedland IR, McCracken GH Jr. Management of infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1994; 331: 377-382.

16. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Seventh Informational Supplement. NCCLS document M100-S7. NCCLS, 771 E. Lancaster Avenue Villanova, Pennsylvania 19085, 1997.

17. Asensi F, Otero MC, Pérez-Tamarit D. Risk/benefit in the treatment of children with imipenem-cilastatin for meningitis caused by penicillin-resistant pneumococcus. J Chemother 1993; 5: 133-134.

18. Alonso Palacio J, Madrigal Díez V, García Fuentes M. Meningitis causada por neumococo multirresistente. An Esp Pediatr 1992; 36: 320-322.

19. Martín Fontelos P, Bareiro Casal G, Villota Arrieta J et al. Meningitis por *Streptococcus pneumoniae* resistente a cefotaxima. An Esp Pediatr 1996; 44: 395-396.

20. Muñoz M, Valderrábanos ES, Díaz E, Silva JJ, Soult JA, Infante P, López JD, García-Curiel A. Appearance of resistance to beta-lactam antibiotics during therapy for *Streptococcus pneumoniae* meningitis. J Pediatr 1995; 127: 98-9.

21. Bonafede ME, Blumer JL. Role of newer broad-spectrum beta-lactam and fluoroquinolone antibiotics in children. Adv Ped Infect Dis 1996; 12: 71-108.

22. Bradley JS. Meropenem: a new, extremely broad spectrum beta-lactam antibiotic for serious infections in pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 263-268.

23. Ahmed A. A critical evaluation of vancomycin for treatment of bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 895-903.

24. Jacobs RF, Schutze GE, Young RA, Kearns GL, James LP. Antimicrobial agents. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds.). Principles and practice of pediatric infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1997; 1604-1662.

25. Fernández-Viladrich P, Gudiol F. Avances en las infecciones del sistema nervioso central producidas por bacterias grampositivas. Rev Clin Esp 1997; 194:847-852.

26. Sáez-Llorens X, Castaño E, García R, Baez C, Pérez M, Tejeira F, McCracken GH. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 937-940.

27. Brines J. Meningitis bacteriana. En: Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez J. Cruz Compendio de Pediatría. Barcelona:

Expans, 1998; 598-601.

28. Guibert M, Chahime H, Petit J, Odievre M, Labrune P. Failure of cefotaxime treatment in two children with meningitis caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Acta Paediatr 1995; 84: 831-833.

29. Michaus ML, Pérez-Díaz L, de Pablos M, Lezaun MJ, López-Bayon J. Fallo terapéutico con cefotaxima en dosis altas en meningitis neumocócica. Enf Inf Microbiol Clin 1997; 15: 276.

30. Tan TQ, Schutze GE, Mason EO, Kaplan SL. Antibiotic therapy and actual outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 918-923.

31. Peltola H. Controversies in the management of childhood meningitis. J Med Microbiol 1997; 46: 901-902.

32. Waler JA, Rathore MH. Outpatient management of pediatric bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 270-278.

33. Kaplan SL. Adjuvant therapy in meningitis. Adv Pediatr Infect Dis 1995; 10: 167-186.

34. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis results of two double-blind, placebo-controlled trials. N Eng J Med 1988; 319: 964-971.

35. Prober CG. The role of steroids in the management of children with bacterial meningitis (comment). Pediatrics 1995; 95: 29-31.

36. Martín-Ancel A, García-Alix A, Quero J. Meningitis bacteriana: Mecanismos de daño cerebral y nuevas aproximaciones terapéuticas. An Esp Pediatr 1997; 47: 126-134.

37. Bradley JS, Farhat C, Stamboulian D, Branchini OG, Debbag R, Compogiannis LS. Ceftriaxone therapy of bacterial meningitis: cerebrospinal fluid concentrations and bactericidal activity after intramuscular injection in children treated with dexamethasone. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 724-728.

38. American Academy of Pediatrics. Committee of Infectious Diseases. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in infants and children. Report of the Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics. Red Book. 23rd ed. Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics, 1994; 558-559.

39. McIntyre PB, Berkey CS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Odio Pérez CM. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 1997; 278: 925-931.

40. Kilpi T, Peltola H, Jauhainen T, Kallio MJ. The Finnish Study Group. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiological sequelae of childhood bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 270-278.

41. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE et al. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. J Pediatr 1990; 117: 515-522.

42. Singhi SC, Singhi PD, Srinivas B, Narakesri HP, Ganguli NK, Sialy R, Walia BN. Fluid restriction does not improve the outcome of acute meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 495-503.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE MENINGITIS BACTERIANA

Profilaxis de las Meningitis Bacterianas

Prof.^a P. Codoñer Franch, Profesor Titular de Pediatría, Universitat de València.

RESUMEN

No se dispone en el momento actual de una vacuna efectiva frente al meningococo B. La vacunación antimeningocócica C tiene limitaciones, por cuanto no es protectora para niños menores de 24 meses, con corta duración de la inmunidad y escasa respuesta a las inmunizaciones de refuerzo. En España la única disponible es la vacuna combinada A+C, que se puede utilizar para el control de los brotes epidémicos ocasionados por estos serogrupos, puesto que reduce el número de portadores nasofaríngeos de la *Neisseria meningitidis*. En la quimioprofilaxis antimeningocócica se emplea la rifampicina, habiéndose descrito resistencias bacterianas a este fármaco. Otros antibacterianos como la ceftriaxona son también muy efectivos, presentando el inconveniente de su administración por vía intramuscular. Las vacunas conjugadas frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) son muy eficaces, estando prácticamente desprovistas de efectos secundarios, logrando disminuir espectacularmente la incidencia de enfermedad invasora cuando se han aplicado de forma universal. Para la erradicación del estado de portador del Hib se recomienda la rifampicina, debiendo aplicarse siempre que exista un contacto familiar menor de 48 meses. La profilaxis frente al *Streptococo pneumoniae* se debe realizar en aquellos sujetos con riesgo incrementado de infección por este germen. Se emplea la penicilina oral o intramuscular a largo plazo en niños menores de 2 años, combinada con la vacuna antineumocócica a partir de esa edad.

Palabras Clave: Meningitis bacteriana. *Neisseria meningitidis*. *Haemophilus influenzae* b. *Streptococo pneumoniae*.

Summary: At present no effective vaccine against meningococcus B is available. Routine vaccination to meningococcus C has limitations, because it is not protective for children younger than 24 months, with short duration of immunity and scarce response to reinforcement immunizations. The bivalent vaccine consisting of serogroup A and C is the only available one in Spanish and should be used to control outbreaks of disease caused by serogroups represented in the vaccine, since it diminishes the spread of meningococcus by asymptomatic carriers. Rifampicin is the drug of choice for chemoprophylaxis but cases of bacterial resistance to this drug have been reported. Other antibacterial drugs such as ceftriaxone, are also very effective, with the inconvenience of their intramuscular administration. Conjugated vaccines against *Haemophilus influenzae* type b (Hib) are highly immunogenic virtually with no side effects and after their introduction the number of cases of Hib meningitis have decreased steadily and sharply. Chemoprophylaxis with rifampicin can prevent secondary spread of H influenzae disease and should be administered to the index case after completion of antibiotic therapy and to the household contacts of the index case if there is a sibling less than 4 years old. Prophylaxis against *Streptococcus pneumoniae* should be carried out in those subjects with increased infection risk by this germ. Penicillin prophylaxis is considered to be most important in the prevention of pneumococcal disease in patients younger than 2 years. It can be used in combination with the pneumococcal vaccine after this age.

Key Words: Bacterial Meningitis. *Neisseria meningitidis*. *Haemophilus influenzae* b. *Streptococo pneumoniae*.

Las tres bacterias principales responsables de la producción de meningitis en la infancia, son, por orden de frecuencia: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* b y *Streptococo pneumoniae*.

Neisseria meningitidis

La única fuente de infección para el meningococo es el ser humano. La transmisión ocurre sólo por contacto directo interpersonal, dado que es muy lábil a temperatura ambiente. La enfermedad se contrae mediante la exposición a un portador asintomático que lleve el meningococo alojado en la nasofaringe y con menos frecuencia a la de un enfermo. El riesgo de enfermedad es mayor durante los 10 días posteriores al contacto y luego decrece. La posibilidad de casos secundarios es de 3 por 1.000 contactos, pasando a ser de 3 por 100 contactos en caso de epidemia.

PREVENCIÓN PRIMARIA POR INMUNIZACIÓN

Con el reconocimiento de que los anticuerpos anticapsulares intervienen en la destrucción de los meningococos, tanto a través de la lisis mediada por complemento (actividad bactericida) como en la fagocitosis, comenzaron a desarrollarse vacunas consistentes en los polisacáridos capsulares purificados. A partir de 1960 se demostró la eficacia de una vacuna de polisacárido del grupo C en niños a partir de los 2 años de edad (1). Esta vacuna podría estar contraindicada en niños mas

pequeños debido a la posibilidad de inducir tolerancia inmunológica en este grupo de edad. Hay que tener en cuenta, asimismo, que la protección conferida es menor en niños de menos de 4 años que en niños mayores y adultos, perdiéndose de 3 a 5 años después de la vacunación. También se mostró eficaz una vacuna del polisacárido del grupo A para controlar epidemias por este germen, pudiendo demostrarse la protección incluso en niños de 6 meses de edad (2). Actualmente, se están desarrollando vacunas conjugadas, polisacárido capsular-proteína, para los serogrupos A y C, en las que se facilita la inmunogenicidad al proporcionar un antígeno dependiente de los linfocitos T, que puede ser reforzado por dosis posteriores de vacuna o en la exposición al microorganismo homólogo o a antígenos cruzados. Los ensayos llevados a cabo con ellas han demostrado que pueden inmunizar satisfactoriamente a niños más pequeños(3).

Aunque el serogrupo B corresponde a más del 50 % de las infecciones meningocócicas no hay vacuna efectiva contra él. El polisacárido del grupo B produce escasa respuesta inmunológica en humanos, quizá debido a su similitud antigénica con el ácido siálico encontrado en los tejidos. La conjugación de este polisacárido a una proteína transportadora no ha mejorado su inmunogenicidad (4).

Hasta ahora, la prevención mediante vacunación de la infección meningocócica no se contemplaba en España, porque el serogrupo B era el responsable de la casi totalidad de los casos. Pero en los últimos años estamos asistiendo a un rápido cambio en la distribución de los serogrupos, con incremento del C. Puesto que la vacunación antimeningocócica C tiene limitaciones, como son la edad de administración, con falta de protección en niños menores de 24 meses, unido a la corta duración de la inmunidad que confiere y a la escasa eficacia de las inmunizaciones de refuerzo, en la actualidad es poco útil para el control de la enfermedad meningocócica endémica ocasionada por el serogrupo C. Sin embargo, sí que se puede utilizar para el control de los brotes, consiguiendo una disminución brusca del número de casos nuevos, quizás al reducir el número de portadores nasofaríngeos de la *Neisseria* y constituyendo un adyuvante a la quimioprofilaxis,

La vacuna de que disponemos es la combinada de los serogrupos A y C, contiene 50 mg de cada uno de los polisacáridos purificados (5). Se administra por vía subcutánea en dosis única de 0,5 ml. Puede presentar reacciones adversas (ligeras e infrecuentes) como eritema en el punto de inyección durante 1-2 días, con dolor e induración, o, más raramente, reacciones sistémicas, como fiebre o irritabilidad, atribuibles al componente A de la vacuna. La protección comienza de 1 a 3 semanas después de su administración.

INDICACIONES

- No se recomienda la vacunación rutinaria. En general, es ineficaz en niños menores de 18 meses.
- Sí que se debe administrar a niños a partir de los 2 años que pertenecen a grupos de alto riesgo:
 - Déficit de properdina y fracciones terminales del complemento (C6-C9).
 - Asplenia anatómica y funcional.
 - Enfermedad de Hodgking y otras neoplasias hematológicas.
 - Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas.

Todos ellos deben recibir la vacuna antimeningocócica además de la antineumocócica y la del *Haemophilus influenzae* tipo b.

Los niños menores de 4 años deben revacunarse 2-3 años más tarde. La recomendación de revacunación para sujetos más mayores no se ha establecido.

- Vacunación de contactos en caso de brotes: La vacuna debe usarse para controlar brotes de la enfermedad ocasionados por un serogrupo incluido en ella. Se administrará a aquellos sujetos en los que está indicada la quimioprofilaxis, dado que su acción perdura después de la acción de esta última, así como a todos los contactos.

- Vacunación en situaciones epidémicas: Se iniciará la vacunación si la epidemia está originada por un serogrupo incluido en la vacuna.

- Vacunación de viajeros a zonas hiperendémicas o con situación de epidemia.

PREVENCIÓN SECUNDARIA: QUIMIOPROFILAXIS (TABLA I)

La enfermedad meningocócica tiene una gran propensión a extenderse dentro de la familia, y con menor posibilidad en los colegios y guarderías. Por lo tanto, para conseguir erradicar el meningococo, deben recibir quimioprofilaxis todos los convivientes, y los contactos estrechos con el paciente, como son los compañeros de guardería y jardín de infancia, por la facilidad de contactos orales producidos, así como los amigos que hayan permanecido en la casa del paciente durante el transcurso de algunas horas en la semana anterior a aparecer la enfermedad.

No se recomienda generalmente la quimioprofilaxis para los niños expuestos en la escuela elemental o superior, o para el personal hospitalario, a menos que haya habido un contacto directo con las secreciones orales del paciente. Típicamente, el 15 % de los contactos llevan el meningococo en la gargante, pero sólo el 3-4 % llevan la cepa patógena (6).

Un uso excesivamente liberal de la quimioprofilaxis puede conducir a resistencias bacterianas; también puede impedir la capacidad del organismo para desarrollar anticuerpos naturales frente al germen, que pueden formarse en respuesta a la colonización por meningococos, tanto patógenos como no patógenos. Por ello, la quimioprofilaxis debe restringirse a los contactos íntimos, los cuales tienen mayor riesgo de llevar la cepa patógena.

El agente empleado debe ser capaz de penetrar en las secreciones de las vías aéreas superiores y erradicar el estado de portador, previniendo de esta forma la enfermedad (Tabla II). Muchos antibióticos que tienen actividad *in vitro* frente al meningococo, incluyendo la penicilina, ampicilina y cefalexina, han fallado en eliminar la colonización faríngea.

Habitualmente, la rifampicina es la droga de elección para la quimioprofilaxis. La concentración de rifampicina en saliva es 10 veces superior a la concentración inhibitoria mínima. La pauta es de 5mg/Kg/dosis cada 12 horas en niños menores de 1 año, 10 mg/Kg/dosis cada 12 horas en niños hasta 12 años, y de 600 mg en adultos y niños mayores de 12 años, durante 2 días. Sin embargo, se han descrito resistencias a la rifampicina en un 10 a 27 % de los contactos tratados, pudiendo el meningococo resistente causar enfermedad invasora (7).

La ceftriaxona, cefixima, minociclina, ciprofloxacina y ofloxacino también son efectivos para eliminar el estado de portador. La ceftriaxona es la droga de elección durante la gestación. La minociclina no es de elección debido a la alta incidencia de efectos secundarios (sobre todo reacciones vestibulares) (8). En caso de contraindicación a la rifampicina puede emplearse espiramicina a dosis de 75.000 UI/Kg dos veces al día en niños y 3 millones en adultos (9).

Puesto que el caso índice puede continuar llevando *N. meningitidis* en su farínge a pesar de haber completado la terapia antibiótica parenteral, es una medida prudente el tratar al paciente índice con un antibiótico que elimine la colonización, como el usado en la quimioprofilaxis (10).

Finalmente, algunos autores han recomendado un **tratamiento preventivo** de 7 días de penicilina oral en vez de o además de la quimioprofilaxis. (11). Por el riesgo de resistencia bacteriana, la quimioprofilaxis no se recomienda en algunos países, como Noruega. En vez de ello, los contactos familiares menores de 15 años, que presentan el mayor riesgo de desarrollar una infección secundaria, se les da penicilina durante 7 días para protegerles de contraer la enfermedad.

Aunque la quimioprofilaxis y el tratamiento preventivo pueden impedir la infección secundaria, se han descrito fallos. La profilaxis con rifampicina erradica el meningococo de la garganta, pero puede no evitar la infección sistémica. El tratamiento preventivo con penicilina impide la enfermedad sistémica, pero puede no erradicar el meningococo de la garganta o proteger contra la infección a partir de un contacto no tratado. Un mayor grado de protección puede adquirirse combinando ambos: todos los contactos estrechos deben recibir quimioprofilaxis, mientras que los miembros de la familia menores de 15 años deben recibir tanto quimioprofilaxis como tratamiento preventivo con penicilina. No se recomienda tratamiento preventivo sin quimioprofilaxis. Se necesitan más estudios para determinar si las quinolonas y otros antibacterianos pueden ser efectivos tanto para la quimioprofilaxis como para la terapia preventiva.

Haemophilus influenzae

Las infecciones producidas por Hib afectan exclusivamente al ser humano, por lo que éste es el único reservorio de la enfermedad. El germen coloniza el tracto respiratorio superior y la transmisión del mismo se produce de persona a persona, por contacto directo o por la aerosolización de gotitas y secreciones nasofaríngeas. Una vez se coloniza a nivel orofaríngeo, dependiendo de las circunstancias inmunológicas del niño, éste se convertirá en un portador asintomático, presentará una infección localizada por contigüidad (otitis, rinofaringitis, sinusitis..) o se producirá una diseminación hematogena del microorganismo. El porcentaje de portadores asintomáticos en niños menores de 5 años oscila entre el 1-7 %. Existen factores que incrementan el riesgo de exposición al germen, como son la asistencia a guardería, convivencia con 6 o más personas en un mismo domicilio, la existencia de hermanos de edad inferior a 7 años, o el ser gemelo de otro niño; y hay una serie de factores que incrementan la susceptibilidad a la infección: déficits inmunitarios y la edad del paciente. Los niños susceptibles de padecer la enfermedad invasora son aquellos que no presentan una tasa suficiente de anticuerpos frente al polisacárido capsular del Hib (el polirribosil-ribitol-fosfato-PRP-). El recién nacido está protegido por los anticuerpos maternos transmitidos por vía placentaria hasta los 2-3 meses de edad, y a partir de entonces aumenta extraordinariamente

la susceptibilidad hasta los 5 años, edad en la que se desarrolla la inmunidad natural a través de un estado de portador nasofaríngeo, o por haber padecido infecciones por esta bacteria.

PROFILAXIS PRIMARIA POR INMUNIZACIÓN

El conocimiento de que los anticuerpos anti-PRP protegían contra la enfermedad invasora producida por Hib dió lugar a la producción de vacunas de primera generación, que estaban constituidas exclusivamente por el polisacárido capsular-PRP purificado. Estas vacunas presentaban el inconveniente de su falta de inmunogenicidad en niños menores de 18 meses, precisamente los más susceptibles a padecer la enfermedad, debido a que el polisacárido-PRP, al igual que todos los polisacáridos, es un antígeno timo-independiente, es decir que no tiene la capacidad de activar de manera eficaz a los linfocitos T cooperadores y por consiguiente su inmunogenicidad es débil, y no produce memoria inmunológica.

La introducción de las vacunas conjugadas ha dado como resultado una disminución espectacular de la enfermedad invasora por Hib (12, 13) (fig1). Éstas consisten en unir el polisacárido a una proteína transportadora, lo cual posibilita el transformar el comportamiento timo-independiente del polisacárido en timo-dependiente. Presentan mayor inmunogenicidad en lactantes pequeños (a partir de los 2 meses de edad) y son altamente efectivas, además de permitir una respuesta anamnésica de anticuerpos cuando se administran dosis de refuerzo.

La vacunación produce protección contra la enfermedad y erradicación del estado de portador nasofaríngeo posiblemente al inhibir el crecimiento del Hib en las células epiteliales. Por lo tanto, cumple un papel en la protección (disminución de la exposición) en los niños no vacunados, al reducir el número de portadores. Puesto que la enfermedad por Hib es endémica, la mayor parte de la enfermedad invasora estará causada por diseminación de la bacteria a partir de portadores sanos y no de los propios pacientes (14).

La incidencia de meningitis en niños menores de 5 años se ha estimado en España según diversos estudios entre 7,6 y 24 por 100.000 (15). En el estudio sobre meningitis bacteriana llevado a cabo por la AEP en el período 1980-1992, el 22,4 % de las meningitis en niños menores de 5 años en las que se aisló el germen estuvieron producidas por Hib, y el 16 % ocurrieron en lactantes de menos de 6 meses, lo que indica una elevada circulación del germen en nuestro medio. La incidencia en nuestro país, con los datos disponibles, es superponible a la de algunos países europeos. Se puede concluir que en España, en la práctica pediátrica habitual, la vacuna estaría indicada en todo niño sano entre los 2 meses y los 5 años. La proporción de fallos vacunales es < al 1 %, confirmando la alta eficacia (99,4 %) en los niños vacunados 2 veces o más (16).

INDICACIONES DE LA VACUNA:

En España, al Ministerio de Sanidad y Consumo señala que las vacunas conjugadas contra el Hib existentes en el país están indicadas en la prevención de enfermedad invasora producida por el Hib en niños de 2 meses a 5 años de edad, incluidos en algunos de los siguientes grupos:

- Niños con asplenia, anemia falciforme o inmunodeficiencia
- Niños infectados con VIH asintomáticos o sintomáticos
- En aquellas situaciones que determinen las autoridades sanitarias correspondientes.

Estas indicaciones, si bien presentan un carácter restrictivo desde el punto de vista pediátrico, permiten introducir esta vacuna en los calendarios de vacunación de las diferentes Comunidades Autónomas, como ya ha sido realizado en el País Vasco o en la Comunidad Valenciana.

Los niños no inmunizados de 5 años de edad o mayores con una enfermedad crónica que se asocia a riesgo incrementado de Hib deberían recibir una dosis de vacuna. Los pacientes en los que se va a iniciar una quimioterapia antineoplásica, deberían inmunizarse 14 días o más antes del comienzo, o, si esto no es posible, 3 meses o más después de su cese. No existe contraindicación a la administración simultánea de la vacuna conjugada de Hib con la vacuna antineumocócica y antimeningocócica (sitios separados-diferentes jeringas).

Los niños no inmunizados que presenten enfermedad invasora por Hib a una edad inferior a 24 meses deben inmunizarse de acuerdo al esquema propuesto para su edad. Los niños que padezcan la enfermedad a partir de los 24 meses no necesitan inmunización porque la infección puede despertar una respuesta inmune suficiente.

La vacunación también estaría indicada en todos los contactos de un caso índice menores de 5 años no vacunados o incompletamente vacunados.

La vacunación universal tiene dos riesgos teóricos: el desplazamiento de la población susceptible a grupos de mayor edad y el aumento de la frecuencia de infecciones producidas por otros tipos de Hi. Sin embargo, aunque sí que se ha constatado un aumento en la frecuencia de enfermedad invasora por el serotipo f (17), ello no ha representado un problema de salud pública para la población general.

La posibilidad de un fallo vacunal es muy poco frecuente, pero puede presentarse en las siguientes circunstancias: 1) en las dos semanas siguientes al inicio de la administración vacunal, dado que la respuesta de anticuerpos no ocurre hasta pasado este tiempo, 2) en niños con insuficiente número de dosis administradas, y 3) en niños con déficit inmunológico, en los que la respuesta de anticuerpos puede ser deficitaria.

Asimismo, no se debe vacunar a los contactos de un paciente con enfermedad invasora si no se realiza antes una quimioprofilaxis, puesto que puede ocurrir una reacción antígeno-anticuerpo durante los primeros días que siguen a la vacunación (mas probable con las vacunas no conjugadas), lo que produce una rápida disminución de los anticuerpos séricos prevacunales adquiridos de forma natural.

QUIMIOPROFILAXIS

La quimioprofilaxis tiene por finalidad la erradicación del germen de nasofaringe (estado de portador), tratando de prevenir así la aparición de casos secundarios. La finalidad es pues romper la cadena de transmisión de la enfermedad, siendo su protección inmediata pero corta.

En caso de un contacto familiar la conducta a seguir sería:

- Información a los padres del aumento del riesgo de infección por Hib y la necesidad de supervisión de cuadros febriles.
- Administración de rifampicina durante 4 días a todos los contactos (niños y adultos) expuestos a un individuo con enfermedad invasora por Hib, lo mas precozmente posible, si alguno de los contactos familiares es menor de 48 meses.
- Administración de rifampicina a todos los contactos menores de 48 meses, independientemente de su estado de inmunización, familiares o no familiares, que hubieran tenido contacto estrecho con el niño enfermo en el curso de los días precedentes a la infección.
- Administración de rifampicina también al niño enfermo cuando vuelva a su domicilio.
- Abstención de toda quimioprofilaxis si ningún contacto es menor de 48 meses o si se plantea la situación mas allá de 2 semanas del inicio de la infección.

La quimioprofilaxis en guarderías y centros de cuidado de niños debe individualizarse por la eficacia dudosa y las dificultades que conlleva. Sí que debe recomendarse la profilaxis para aquellas guarderías o jardines de infancia en los que hayan ocurrido 2 casos de la enfermedad durante un periodo de 2 meses.

Posología de la rifampicina:

- 10 mg/Kg/día en niños menores de 1 mes
- 20 mg/Kg/día en lactantes y niños
- 600 mg en adultos

Administrándose una sólo toma diaria durante 4 días.

Streptococo neumoniae

El único reservorio de este microorganismo es el hombre. Los neumococos son colonizadores habituales del aparato respiratorio superior humano y se aíslan en el 5 al 70 % de la población adulta normal. La diseminación se realiza por vía aérea o por manera indirecta por objetos recién contaminados con secreciones de las vías respiratorias. La transmisión interpersonal es común, pero la enfermedad entre los contactos casuales es poco frecuente. La tasa de portadores asintomáticos varía con la edad, el ambiente y la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior, declinando a medida que el sujeto se hace adulto.

Existen importantes variaciones en la frecuencia de enfermedad invasora por neumococo en función de la situación geográfica, etnia y presencia o no de patologías subyacentes predisponentes como determinadas enfermedades crónicas y situaciones de inmunosupresión (Tabla III).

PROFILAXIS PRIMARIA POR INMUNIZACIÓN

La profilaxis de la infección neumocócica radica fundamentalmente en la utilización de la vacuna antineumocócica. Esta

inmunización tiene una serie de limitaciones como son el elevado número de serotipos con capacidad para producir enfermedad y el hecho de no ser efectiva en menores de 2 años. Desde 1983 se dispone de una vacuna antineumocócica que contiene los 23 serotipos distintos de polisacáridos capsulares responsables del 88 % de las infecciones neumocócicas en adultos y del 100 % en niños. Cada polisacárido se obtiene por separado, siendo la vacuna la combinación de todos ellos. La vacuna contiene 25 mg de cada uno de los antígenos polisacáridos y la dosis a administrar es de 0,5 ml. Dado que los serotipos responsables de la infección pueden variar según el área geográfica, lo ideal sería disponer de vacunas cuyos serotipos tuvieran en cuenta esa variable. Para España, la vacuna debería incluir todos los serotipos que con mayor frecuencia se han asociado a infección sistémica (19,6,23,5,14,3,7,9). En adultos, la respuesta se observa a las 2-3 semanas de ser administrada; la mayoría de los vacunados responden a la inmunización (90-95 %), manteniéndose niveles detectables de anticuerpos después de 5 años de la misma. En niños menores de 2 años e inmunodeprimidos existe una escasa respuesta, realizándose por ello actualmente ensayos con vacunas conjugadas (18).

Las reacciones adversas son leves aunque frecuentes (dolor y eritema en el lugar de la inyección). Mucho más inusuales son la fiebre, mialgias y reacciones locales graves que ocurren sobre todo con la revacunación cuando ésta se realiza antes de los 5 a 10 años de la primovacunación, que es el tiempo recomendable.

INDICACIONES

Para el Comité de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría la vacunación contra el neumococo debería ser considerada en niños mayores de 2 años en las siguientes situaciones:

1. Niños con enfermedades crónicas: Enfermedad pulmonar o cardiovascular, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, diabetes mellitus, cirrosis hepática, fístula de LCR, encefalopatías, afecciones neuromusculares y ciertas conectivopatías.
2. Niños inmunodeprimidos: Infecciones por VIH asintomática o sintomática. Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas.
3. Niños con riesgo elevado de enfermedad neumocócica o sus complicaciones: Anemia aplásica, drepanocitosis, asplenia anatómica o funcional, neoplasias sólidas o hematológicas, trasplantes.

La actual vacuna no está indicada en infecciones respiratorias del tracto superior (OMA, sinusitis). La vacunación como norma general está contraindicada, salvo en casos individualizados. En estos casos la revacunación nunca deberá realizarse en un plazo inferior a tres años de la dosis previa.

En pacientes que vayan a ser sometidos a la administración de terapia altamente inmunosupresora, como quimioterapia antineoplásica, radioterapia o corticoides a altas dosis, o de esplenectomía programada, la vacunación se realizará, en caso de ser necesaria, 2 semanas antes o se diferirá hasta 3-4 meses después de la terapia mencionada.

En pacientes que requieren administración prolongada de penicilina con fines profilácticos, tales como esplenectomizados o con fístula de LCR, ésta no debe ser interrumpida a pesar de la vacunación.

La vacunación de contactos puede ser contemplada en casos de brotes en instituciones cerradas.

Inmunoterapia pasiva: En ocasiones puede ser útil el aporte de inmunoglobulinas por vía i.m. o i.v. para prevenir la infección neumocócica en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida y enfermedad invasora previa.

QUIMIOPROFILAXIS

Se recomienda profilaxis con penicilina oral o i.m. a largo plazo en todos los niños que constituyen población de alto riesgo de infección neumocócica, sobre todo niños con asplenia funcional o anatómica, y con pocas probabilidades de responder a la vacunación, como los menores de 2 años, sometidos a quimioterapia intensiva o tratamientos con citostáticos.

El Comité de Enfermedades Infecciosas de la AEP recomienda administrar penicilina G o V oral (125 mg 2 veces al día en menores de 5 años, 250 mg 2 veces al día en niños de 5 años o mayores). La edad de suspender dicha profilaxis es una decisión empírica difícil. Algunos expertos recomiendan mantenerla durante toda la infancia y adolescencia. Esta pauta cuenta con dos graves inconvenientes: El difícil cumplimiento y la importancia creciente de los neumococos resistentes a la penicilina.

BIBLIOGRAFÍA

1. GOLDSCHNEINER Y, GOTSCHLICH EC, ARTENSTEIN MS. Human immunity to the meningococcus. J Exp Med 1969; 129: 1307-1310.

2. PELTOLA H, MAKELA PH, KAYHTY H et al. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children 3 months to 5 years of age. *N Engl J Med* 1977; 297: 686-688.
3. TWUMASI PA Jr, KUMAH S, LEACH A. A trial of group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants. *J Infect Dis* 1995; 171: 632-638.
4. DE MORAES JC, PERKINS BA, CAMARGO MCC et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet* 1992; 340: 1054.
5. COMITÉ ASESOR DE VACUNAS DE LA A.E.P.. Manual de Vacunas en Pediatría. Egraf. Madrid. 1996.
6. KRISTIANSEN BE, TVETEN Y, ASK E et al. Prevention of secondary cases of meningococcal disease by identifying and eradicating disease-causing strain in close contacts of patients. *Scand J Infect. Dis* 1992; 24: 165-173.
7. YAGUPSKY P, ASHKENAZI S, BLOCK C. Rifampicin-resistant meningococci causing invasive disease and failure of prophylaxis. *Lancet* 1994; 341: 1152-1153.
8. SALZMAN MB, RUBIN LG. Meningococcemia. *Infect Dis Clin North Amer* 1996; 10: 709-725.
9. OLIVARES R, VACARIE M. Épidémiologie des infections à meningocoques et principes de prévention des cas secondaires. *Ann Pediatr* 1990; 37: 209-218.
10. WEISS N, LIND Y. Pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* before and after treatment of meningococcal disease. *J Med Microbiol* 1994; 41: 339-346.
11. KRISTIANSEN B-E, KNAPSKOG A-B. Secondary prevention of meningococcal disease. *BMJ* 1996; 312: 591-592.
12. MADORE DV. Impact of immunization on *Haemophilus influenzae* type b disease. *Infect Agen Dis* 1996; 5: 8-20.
13. VAN ALPHEN L, SPANJAARD L, VAN DER ENDE A, et al. Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in the Netherlands with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine: High efficacy and lack of herd immunity. *J Pediatr* 1997; 131: 869-873.
14. TAKALA AK, ESKOLA J, LEINONEN M et al. Reduction of oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991; 164: 982-986.
15. GUALLAR-CASTILLÓN P, JIMÉNEZ FJ, RUBIO TERRÉS C et al. Revisión de los datos de enfermedad invasiva y de meningitis por *Haemophilus influenzae* en niños menores de 5 años en España. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 263-268.
16. VADHEIM CM, GREENBERG DP, ERIKSEN E et al. Protection provided by H influenzae type b conjugate vaccins in Los Angeles County: a case control study. *Pediatr Infect Dis J.* 1994; 13: 274-280.
17. URWIN G, KROHN JA, DEEVER-ROBINSON K et al. Invasive disease due to *Haemophilus influenzae* serotype f: Clinical and epidemiologic characteristics in the H influenzae serotype b vaccine era. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1069-1076.
18. PICHICHERO ME, SHELLY MA, TREANOR JJ. Evaluation of a pentavalent conjugated pneumococcal vaccine in toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 72-74.

**Tabla I. Indicaciones de la quimioprofilaxis antimeningocócica
(Comité Asesor de Vacunas de la A.E.P.).**

1. Personas que viven en el domicilio del caso índice.
2. Personas que hayan pernoctado en la misma habitación del caso índice los 10 días precedentes a su hospitalización.
3. Personas que no vivan en el mismo domicilio que el caso índice, pero que han tenido contactos próximos y repetidos en los últimos 10 días, durante mas de 4 horas consecutivas al día.
4. Personas que han tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del enfermo los 10 días precedentes a su hospitalización y hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico.
5. En guarderías y centros de preescolar (hasta 5 años de edad). Un caso en un aula: todos los niños y personal del aula (valorar otros posibles contactos). Dos casos en aulas distintas: todos los niños y personal de la guardería o prees-

**Tabla I. Indicaciones de la quimioprofilaxis antimeningocócica
(Comité Asesor de Vacunas de la A.E.P.).**

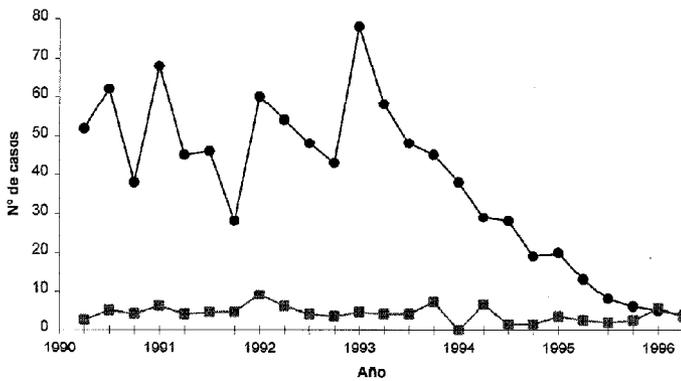
1. Personas que viven en el domicilio del caso índice.
2. Personas que hayan pernoctado en la misma habitación del caso índice los 10 días precedentes a su hospitalización.
3. Personas que no vivan en el mismo domicilio que el caso índice, pero que han tenido contactos próximos y repetidos en los últimos 10 días, durante mas de 4 horas consecutivas al día.
4. Personas que han tenido contacto directo con las secreciones nasofaríngeas del enfermo los 10 días precedentes a su hospitalización y hasta 24 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico.
5. En guarderías y centros de preescolar (hasta 5 años de edad). Un caso en un aula: todos los niños y personal del aula (valorar otros posibles contactos). Dos casos en aulas distintas: todos los niños y personal de la guardería o preescolar.
6. En centros escolares (EGB y enseñanza media). Un caso en un aula: todos los alumnos del aula (valorar otros posibles contactos). Dos casos en aulas distintas: todos los alumnos de ambas aulas (valorar otros posibles contactos). Tres o mas casos en el plazo de un mes, en al menos dos aulas: todos los alumnos y personal del centro.

Tabla II. Agentes antimicrobianos utilizados para la eliminación del estado de portador del meningococo. Modificado de (8).

Antibiótico	Porcentaje de erradicación	Dosis	Contraindicaciones
Rifampicina	94 %	10 mg/kg c12h x 4 dosis (max 600 mg)	Gestación
Minociclina	92 %	4mg/kg (max 200mg) x 1 seguido de 2mg/kg c12h (max 100mg) x 5 dosis	Gestación Niños < 9 años
Ceftriaxona	96 %	125 mg i.m. en niños <12 años 250 mg i.m. en adultos	
Ciprofloxacina	95 %	500 mg o 750 mg x 1	Gestación Niños < 18 años
Ofloxacino	100 %	400 mg x 1	Gestación Niños < 18 años
Cefixima	96 %	8mg/kg x 1 (max 400 mg) 2 días	

Tabla III. Factores predisponentes de enfermedad neumocócica. Modificado de (5).

-
- Trisomía 21.
 - Asplenia anatómica o funcional (drepanocitosis).
 - Neoplasias sólidas o hematólogicas.
 - Enfermedad pulmonar crónica.
 - Síndrome nefrótico. Insuficiencia renal.
 - Cirrosis hepática.
 - Diabetes mellitus insulino dependiente.
 - Transplantes de órganos.
 - Fístulas de LCR.
 - Infección por VIH.
 - Conectivopatías.
-



Pie de Figura 1: Comparación del número de casos de meningitis por Hib en niños < de 3 años (●) y > de 3 años (■), a partir de la introducción de la vacuna conjugada anti Hib en los Países Bajos en Abril de 1993. Tomado de (13).

SESIÓN DE CONTROVERSIAS

CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES

Introducción

Dr. J. del Pozo Machuca. Sevilla.

INTRODUCCIÓN:

La patología de las vías aéreas superiores puede ser origen de discrepancias en cuanto a la valoración de los síntomas, el diagnóstico y, fundamentalmente, el tratamiento -médico o quirúrgico- que genera, con frecuencia, controversias o conductas muy dispares, sobre todo bajo el punto de vista de la actitud terapéutica. No olvidemos que las dos terceras partes del tiempo que dedica el Pediatra en la consulta de Atención Primaria, las consagra al diagnóstico y tratamiento de la patología infecciosa y, fundamentalmente, a las infecciones de las vías respiratorias altas (1). Precisamente este tiempo y esta dedicación justifican, probablemente por sí sólo, la organización de una Mesa Redonda estructurada específicamente para valorar o discutir la controversia que plantea el diagnóstico y el tratamiento de procesos tan prevalentes como la patología de la encrucijada orofaríngea, el oído medio, los senos paranasales y el denominado anillo de Waldeyer.

Por otro lado hemos de admitir que esta patología es causa, generalmente, de la mayor prescripción antibiótica, la mayoría de las veces, de forma empírica y sin que podamos diferenciar, frecuentemente, lo que es un éxito terapéutico de lo que ha podido ser la resolución espontánea de una infección autolimitada, ya que, en un gran número de ocasiones, la infección va a tener una etiología vírica. No obstante, el tratamiento empírico puede estar, muchas veces, justificado si no se disponen de medios diagnósticos adecuados para un tratamiento etiológico correcto. Generalmente la patología de vías respiratorias altas suele presentarse de forma aguda, a veces alarmante -imbrincando síntomas no respiratorios-, que angustian y alarman a la familia y, en ocasiones, al propio Pediatra ya que, al principio, no es fácil pronosticar si se trata de una simple infección del tracto respiratorio superior o es el comienzo de una patología infecciosa más seria, por lo que corresponde al Pediatra utilizar todos los métodos clínicos a su alcance para conseguir un diagnóstico etiológico. No cabe la menor duda de que existen con frecuencia limitaciones que dificultan el diagnóstico y, esta misma limitación, conlleva o genera controversia en el tratamiento.

Existe gran cantidad de microorganismos que nos pueden dar, bajo el punto de vista clínico, un cuadro similar, de tal manera que una rinfaringitis, una faringoamigdalitis, una sinusitis o una otitis pueden estar originadas por gérmenes muy diversos, sin que bajo un punto de vista clínico, se pueda tener la certeza, ni a veces la sospecha, de la etiología. Por el contrario, un mismo germen puede dar manifestaciones clínicas diferentes dependiendo de la virulencia del germen, de las condiciones inmunitarias del paciente y de determinadas características genéticas, ya que no siempre la localización del proceso, o la gravedad del mismo, va a depender exclusivamente de la agresividad de un germen en concreto sino también de determinadas características genéticas del sujeto. Las manifestaciones clínicas y la frecuencia de los procesos infecciosos del tracto respiratorio superior van a estar también relacionadas con la edad del niño, el estado inmunitario, el estado de nutrición, situación sociocultural, escolarización y otras muy diversas circunstancias que marcan el mapa epidemiológico con mayor o menor incidencia de la patología infecciosa del tracto respiratorio superior. El diagnóstico etiológico de estos procesos precisarían de métodos de tipo microbiológico, pero no siempre, en la práctica extrahospitalaria, estos métodos estarían justificados: unas veces por no disponer de ellos y otras, fundamentalmente, porque cuando se tuvieran los resultados o bien el proceso se habría resuelto, o se habría producido un agravamiento que precisara otras actitudes diagnóstico-terapéuticas, ya que el espectro clínico de las infecciones causadas por gérmenes como el *S. pyogenes* (estreptococo beta hemolítico del grupo A), *Hemophilus Influenzae* invasivo tipo b (Hib), entre otros, de incidencia frecuente en las vías aéreas superiores del niño, abarcan patologías bien diferentes que van desde las complicaciones supuradas como faringitis, amigdalitis, sinusitis, otitis media, etc., hasta las no supuradas como glomerulonefritis aguda o fiebre reumática en el caso del Estreptococo beta-hemolítico del grupo A (EGA) y celulitis, neumonías, epiglotitis, meningitis, etc., en el caso del Hib. No obstante las pruebas rápidas para la detección de antígeno estreptocócico tienen una buena sensibilidad y especificidad (2) y la determinación de antidesoxirribonucleasa B (DNAsa B) en contraposición a la de ASLO puede ser útil para el diagnóstico y seguimiento de la faringoamigdalitis estreptocócica (3)

Podemos considerar que la importancia de las infecciones de las vías respiratorias superiores depende, muchas veces, más de la frecuencia de las mismas que de su gravedad y de las repercusiones sociales que generan, fundamentalmente, por

el alto asentismo escolar que originan ya que, generalmente, su mayor incidencia coincide cronológicamente con la edad preescolar (guarderías), escolar y adolescencia. Las infecciones por *Streptococcus pyogenes* siguen siendo un capítulo de actualidad en la patología infecciosa infantil por la descripción de nuevas formas clínicas que contrastan con la disminución de las clásicas como impétigo, erisipela, etc. (4)

Hay razones, en la actualidad, para aceptar que se generan grandes controversias en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior, tanto desde el punto de vista etiológico como terapéutico. Cuando se aíslan gérmenes en la faringe no podemos tener siempre la certidumbre de que el germen aislado sea el responsable del proceso patológico o se trate, simplemente, de un germen que forme parte de la flora habitual de la faringe.

Desde el punto de vista terapéutico, la controversia se genera, por la aparición de nuevos antibióticos, la práctica desaparición en nuestro medio de la fiebre reumática y, por el contrario, la descripción de cuadros clínicos referidos al EGA como la Fascitis necrotizante o el Síndrome del shock tóxico estreptocócico(2,5) han cuestionado actitudes profilácticas y terapéuticas aunque en España no se haya producido una gran incidencia de estos cuadros (6) . No obstante, ante el aumento de estas infecciones graves e invasivas el clínico debe sopesar la eficacia de los tratamientos utilizados tradicionalmente y valorar las resistencias que se están describiendo tanto a betalactámicos como a macrólidos, por lo que se cuestiona si la penicilina sigue siendo el tratamiento de elección en la faringitis estreptocócica o si se han de tener en cuenta otros antibióticos, como alternativa a la penicilina, o incluso a la eritromicina que se utiliza, generalmente, en pacientes alérgicos y de la que se están describiendo resistencias en distintos países.(7-9)

Para explicar las causas por las que se están produciendo resistencias se emiten distintas hipótesis (10) : incumplimiento del tratamiento, presencia en faringe de bacterias productoras de betalactamasas, tolerancia a la penicilina o disminución de la respuesta inmunitaria al estreptococo por el uso precoz de antibióticos.

De cualquier forma se discute en la actualidad no ya sólo la terapéutica sino también aspectos tan debatidos como la utilización, o no, de cultivos faríngeos de forma rutinaria en el estudio de posibles pacientes afectados de faringoamigdalitis, porque es frecuente la existencia de cultivos negativos, porque no siempre se distinguen los pacientes con infección aguda de los portadores y porque, en ocasiones, puede ser motivo de retraso en el tratamiento.(2)

No obstante, también es cuestionada la rapidez con que se ha de instaurar un tratamiento antibiótico ya que, incluso en faringitis estreptocócicas, no parece existir mayor riesgo de complicaciones si el tratamiento se instaura dentro de los primeros nueve días (11). Se cuestiona incluso la eficacia del tratamiento antibiótico inmediato en la faringitis estreptocócica versus tratamiento retrasado, en unos días, porque la instauración precoz del mismo podría inhibir la respuesta inmunitaria (12-14) aunque otros autores no han encontrado diferencias de recidivas, entre la instauración precoz o tardía del tratamiento antibiótico. (15)

Ante la disminución de la fiebre reumática interesa conseguir, con el tratamiento, la disminución de las complicaciones y disminuir la sintomatología. En la actualidad sigue siendo la penicilina el tratamiento de elección de la faringitis porque aunque se han descrito fracasos bacteriológicos no se trata de una situación generalizada.(2)

Dentro del amplio abanico de infecciones del tracto respiratorio superior, la otitis media aguda (OMA) es causa también muy frecuente de demanda asistencial en la consulta pediátrica. Con frecuencia el diagnóstico clínico es fácil y el tratamiento antimicrobiano se hace, generalmente, de forma empírica (16) aunque hay múltiples ocasiones en que el problema no se resuelve fácilmente y se enlaza o precede a la otitis media secretora (OMS) como formas distintas de una misma etiología y patogenia. La controversia se genera con la elección del antibiótico, cumplimentación del tratamiento, indicaciones de la miríngotomía, de los drenajes transtimpánicos, adenoidectomía etc. tanto en la OMS como en la otitis media y en la otitis media recidivante.

Finalmente son tratados en esta sesión de controversia la adenoiditis, rinitis infecciosa, rinitis alérgica y rinitis vasomotora patología muy frecuente en la consulta diaria de Atención Primaria y que genera gran controversia por el uso y abuso de antimicrobianos (etiología vírica generalmente), antihistamínicos, vasodilatadores, inmunoterapia específica, etc.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Sección de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P.: Estudio del contenido de la consulta en pediatría extrahospitalaria.

An Esp Pediatr 1990; 32 (3):241-245.

2. Romero J, Betriu C.; Faringitis estreptocócica. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 1995; 13:611-627.
3. Delgado Moreno F, et al: Desoxirribonucleasa B y ASLO. Valor de su determinación para el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis estreptocócica. *VOX PAEDIATRICA* 1994; 2 (4):178-180.
4. Moraga Llop FA, Gallard Catalá A; Editorial. Patomorfosis en las estreptococias. A propósito de la fascitis necrotizante: una antigua pero actual enfermedad. *An Esp Pediatr* 1995; 42:315-320.
5. López Bernardo de Quirós JC; Estreptococo del grupo A: Las nuevas caras de un viejo conocido. *Enferm Infect Microbiol Clín* 1995; 13:273-277.
6. Borgia Arenales M, et al: Vigilancia epidemiológica de infecciones por estreptococo del grupo A invasivo. *Bol Epedemiol Semanal* 1995; 3(7):97-100.
7. Tarrabadella P, et al: Infecciones invasivas por estreptococcus pyogenes. Cambios en sus características clínicas, nuevos aspectos fisiopatológicos y enfoque terapéutico actual. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 1994; 12:505-510
8. Philips G, et al: Erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25:723-724.
9. Betriu Cabecerán C.; Resistencias a los antimicrobianos del estreptococo grupo A. *Bol Inf Com* 1994; 4:18-23.
10. Pichichero ME.; La creciente incidencia del fracaso del tratamiento con penicilina en la faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A: ¿Un papel nuevo para las cefalosporinas? *MTA-Pediatría* 1992; 13:243-262.
11. Ayoub EM; Resurgence of rheumatic fever in the Unites States. The changing picture of a preventable illness. *Posgrad Med (USA)* 1992; 92:133-142.
12. Storm J; Penicillin treatment and immunity to scarlatina. *Acta Pediatr* 1954; 43:26-79.
13. Pichichero ME, et al: Adverse and beneficial effects o immediate treatment of grup A beta-hemolytiv streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:635-643.
14. El-Daher NT, et al: Inmediate vs. delayed of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:126-130.
15. Gerber MA, et al: Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990; 10:126-130.
16. Crovetto MA, Aristegui J; Introducción. Otitis media en la infancia. *J.R. Prous* 1997.

CONTROVERSIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES

Rinitis y adenoiditis

Carlos Marina López, Madrid.

1.- Rinitis.- La primera porción del tracto respiratorio superior a considerar en esta Sesión de Controversia va a ser la nariz, con los procesos patológicos que en esta zona anatómica pueden tener asiento.

La nariz del niño va a poder sufrir, fundamentalmente, episodios infecciosos y alérgicos. Así la **rinitis infecciosa** y la **rinitis alérgica**, serán los primeros cuadros a considerar, seguidos de la rinitis no alérgica y no infecciosa, etiquetada bajo la denominación de **rinitis vasomotora**.

Todo ello teniendo muy en cuenta las íntimas relaciones anatómicas y funcionales de la nariz con el resto de sus estructuras vecinas: senos paranasales, oído medio, adenoides, amígdalas palatinas y árbol tráqueobronquial; zonas que con gran frecuencia van a poder sufrir las consecuencias de la patología que esté teniendo asiento inicial en el área nasal. (1).

La nariz constituye la puerta de entrada del tracto respiratorio, siendo la respiración nasal, fundamental para la especie humana y la mayor parte de los vertebrados, la encargada de filtrar, calentar y humidificar unos 10.000 litros de aire cada día en un ser humano normal. Contribuyendo, a través de una serie de mecanismos de defensa, inespecíficos y específicos, a la protección contra la infección de la mucosa del tracto respiratorio superior. Así, la riqueza en sustancias antimicrobianas de la mucosidad nasal: lisozima, lactoferrina e interferón. La presencia de granulocitos con gran poder fagocítico y el continuo movimiento del mucus hacia la faringe producido por los cilios vibrátiles; junto a los linfocitos T y B, IgA secretoria e IgG, actuando como mecanismos de defensa específicos.

El fallo de cualquiera de estos mecanismos defensivos va a dar lugar a la infección recurrente o crónica de la nariz y senos paranasales. En la edad pediátrica la causa más común es la **infección** vírica del tracto respiratorio superior, seguida, a menudo, de una infección bacteriana secundaria. Todo ello con el factor **inflamación** como importante elemento patogénico tanto de la Rinitis Alérgica como de la Infecciosa, y no bien documentado hasta la fecha en la Rinitis Vasomotora. Este es el motivo de la actual utilización tópica de glucocorticoides en el tratamiento de los procesos inflamatorios (alérgicos o infecciosos) de la mucosa nasal.

1.1.- RINITIS ALÉRGICA.- Este proceso, tan común en la clínica diaria, está caracterizado por la infiltración de la mucosa nasal con células inflamatorias, incluyendo los mastocitos, eosinófilos, basófilos, T-linfocitos y leucocitos de adhesión molecular. Los rasgos clínicos de este tipo de rinitis van a aparecer en relación con la exposición a alérgenos, sobre todo pólenes (rinitis alérgica estacional), parásitos del polvo y tegumentos de animales

domésticos (rinitis alérgica perenne). Obstrucción nasal, prurito nasal, rinorrea, estornudos, junto con picor y enrojecimiento conjuntival y lagrimeo (rinoconjuntivitis), serán los síntomas predominantes. (2).

Las **pautas terapéuticas actuales** están basadas en:

- Evitar el contacto con los alérgenos desencadenantes de la rinitis.
- Utilización de Antihistamínicos, sobre todo antagonistas H1 de 2ª generación: astemizol («Hismanal», «Histaminos», «Paralergín»), azelastina nasal («Afluón»), cetirizine («Zyrtec», «Virlix»), loratadine («Clarytine», «Civerán», «Optimín», «Velodán»), Terfenadine («Triludán», «Cyater», «Rapidal»), Levocabastine («Bilina», «Livocab») y Ebastina («Ebastel»). Carecen de los efectos sedativos secundarios detectados en los antihistamínicos de 1ª generación, se metabolizan en hígado y se excretan por vía renal y gastrointestinal, no atravesando la barrera hemato-encefálica.
- **Descongestivos alfa-adrenérgicos**, orales o tópicos: producen vasoconstricción, reducción del flujo sanguíneo de la mucosa nasal, con disminución del edema nasal y de la rinorrea: fenilefrina («Rinobanedif», «Paidoterín Descongestivo»), fenilpropranolamina («Senioral», «Rinoretard»), pseudoefedrina («Idulanex», «Atiramín»). Los descongestivos orales han de utilizarse con precaución en pacientes afectos de hipertensión, coronariopatía o problemas endocrinos o metabólicos como hipertiroidismo o diabetes. También en casos de glaucoma. Los descongestivos tópicos no deberán utilizarse más de 7-10 días consecutivos por el riesgo del «efecto rebote» y rinitis medicamentosa.
- **Anticolinérgicos**, bromuro de ipratropio («Atrovent», «Berodual»). Inhiben los colinoreceptores muscarínicos

- **Anticolinérgicos**, bromuro de ipratropio («Atrovent», «Berodual»). Inhiben los colinoreceptores muscarínicos de la mucosa nasal, al igual que los derivados atropínicos. Reducen la rinorrea acuosa, pero no tienen efecto sobre la obstrucción nasal, el picor nasal y el estornudo.
- **Medicamentos anti-inflamatorios**: nedocromil sódico («Tilad», «Brionil», «Cetimil»), cromoglicato sódico («Cusicrom», «Frenal»). Resultan útiles en la prevención y tratamiento de la rinitis alérgica estacional y perenne.
- **Córticosteroides**.- Actúan, tópica o sistémicamente, reduciendo la infiltración celular inflamatoria de mastocitos, basófilos y eosinófilos en la mucosa y secreción nasal. Su efectividad es superior a la de los antihistamínicos, descongestivos y cromoglicato sódico.
- * **Córticosteroides tópicos**: por vía intranasal son de gran eficacia, inhibiendo las respuestas inflamatorias, precoz y tardía, consecutivas al contacto con el alérgeno. Alivian rápidamente los síntomas de rinitis: estornudo, picor, rinorrea y obstrucción nasal, sin apenas efectos secundarios.
Beclometasona («Beclor-Rino», «Beconase»), Budenosa («Rhinocort Aqua», «Olfex nasal», «NeoRinactive»), Fluticasona («Flixonase», «Rinosone»).
- * **Córticosteroides sistémicos**: Pueden ser administrados por vía oral o en inyección depot (no recomendada en Pediatría) en algunos casos de rinitis alérgica severa. Se utilizan durante cortos períodos -2 semanas- preparados de metil-prednisolona, prednisona, triamcinolona o deflazacort en gotas («Zamene», «Dezacort») de fácil administración en Pediatría. No se debe interrumpir la terapia antialérgica concomitante, con objeto de reducir al mínimo la utilización de los córticosteroides sistémicos, teniendo en cuenta la precaución necesaria para su uso durante la edad pediátrica.

Ante este variado arsenal terapéutico disponible, (3) y de acuerdo con los conocimientos actuales, se propone en esta Sesión de Controversia la siguiente **Guía de tratamiento**: ver Tabla I.

TABLA I

Guía de tratamiento de la Rinoconjuntivitis alérgica estacional y perenne, dividida de menor a mayor gravedad en los siguientes pasos:

***1º paso**: Rinoconjuntivitis intermitente leve: Se recomienda, además de evitar el contacto con el alérgeno, la utilización de antihistamínicos de 2ª generación (sin efectos secundarios) por vía oral o solamente tópica (spray nasal y colirio) en nariz y ojos, suficiente en muchos casos. Cuando la obstrucción nasal sea el síntoma predominante, se prescribirá como terapéutica de elección la aplicación tópica intermitente de un descongestivo alfa-adrenérgico.

***2º paso**: Rinoconjuntivitis persistente leve: Si el evitar el contacto con el alérgeno y la utilización adecuada de antihistamínicos y descongestivos no son suficientes para controlar los síntomas persistentes, habrá que iniciar tratamiento con anti-inflamatorios: el colirio de cromoglicato sódico va a ser muy efectivo para controlar los síntomas de conjuntivitis alérgica; mientras que la aplicación tópica de nedocromil sódico ayudará eficazmente al manejo de los síntomas leves persistentes. La enorme ventaja de estos anti-inflamatorios no esteroideos radica en su falta de efectos secundarios y, por tanto, su seguridad de uso en la edad pediátrica y en la embarazada. (4).

***3º paso**: Rinoconjuntivitis persistente moderada: Si una vez recorridos todos los pasos anteriores: evitar el alérgeno, antihistamínicos, descongestivos y anti-inflamatorios, los síntomas persisten, llega el momento de la utilización de los córticosteroides tópicos: estos agentes terapéuticos se muestran muy efectivos en el tratamiento de la obstrucción nasal, uno de los síntomas más molestos de la rinitis alérgica. (5). Es recomendable utilizar previamente un descongestivo tópico, lo que facilitará la actuación del corticoide sobre la mucosa nasal inflamada. Aquellos pacientes que sufren muy especialmente en determinadas estaciones, como en la época de polinización primaveral, deberán comenzar a ser tratados justo antes del comienzo de la polinización: está demostrado que de este modo se previene la infiltración de las células inflamatorias en la mucosa, evitando la afectación nasal. A pesar de su manifiesta utilidad, el uso de los córticosteroides tópicos quedará reservado a aquellos casos en que la severidad de los síntomas clínicos lo aconseje.

***4º paso**: Rinoconjuntivitis severa: Una rinitis persistente e intensa, que no responda a las medidas terapéuticas mencionadas, va a requerir un tratamiento urgente y efectivo. Ha llegado el momento de utilizar pautas tera-

péuticas de corta duración (dos semanas) con **córticosteroides orales**, a las dosis pediátricas correspondientes al peso del niño, procurando la administración única diaria cada mañana y siempre con una retirada gradual del medicamento. Esto irá seguido por una cuidadosa revisión de otras opciones terapéuticas, particularmente la **inmunoterapia específica**.

Por lo que respecta a la inmunoterapia específica (6) en el tratamiento de la Rinitis Alérgica en Pediatría, paso previo en muchos casos al Asma Infantil, la controversia está servida. (7). Su mecanismo de acción no está bien establecido, dando lugar a una hiposensibilización a los alérgenos utilizados, a través de una reducción de la «inflamación» en células y tejidos, una modificación de la inmunidad humoral (reducción de IgE e incremento de IgG y subtipos de IgG) y de la inmunidad celular (modulación de los linfocitos sintetizadores de citokinas).

La inmunoterapia ayuda a controlar, pero no «cura» por sí sola la enfermedad alérgica, sino en combinación con: evitar la exposición a los alérgenos y administrar los fármacos antialérgicos.(8). Se utilizará en niños con alergia a inhalantes, sobre todo pólenes y dermatofagoides. No en la alergia a hongos o a epitelios de animales (lo mejor es evitar el animal). Se emplearán extractos standardizados de alta calidad y habrá que tener siempre presente la posibilidad de reacciones adversas. (9).

1.-2.- RINITIS VASOMOTORA.- Se trata de una variedad de rinitis crónica, ni alérgica ni infecciosa, cuya sintomatología va a venir caracterizada por: congestión nasal, rinorrea, descarga mucosa postnasal y, algunas veces, estornudos. Es muy característico la negatividad de los tests cutáneos, la falta de afectación conjuntival y la inexistencia de variaciones estacionales, a diferencia de la rinitis alérgica. Los síntomas nasales van a aparecer más de una hora diaria la mayor parte de los días. La Rinitis Vasomotora no va estar, pues, condicionada por la exposición a alérgenos, pero sí puede desencadenarse o empeorar ante ciertos irritantes: ver Tabla II.

Tabla II
Factores desencadenantes de Rinitis Vasomotora

*Bebidas alcohólicas	*Cambios de presión barométrica
*Humo de cigarrillos (activo o pasivo)	*Frío, aire seco
*Ejercicio	*Calor, alimentos especiados
*Tinta de periódico	*Olores fuertes y perfumes
*Infecciones del tracto respiratorio superior	

La **Rinitis Vasomotora** es el resultado de la disfunción del Sistema Nervioso Autónomo por la alteración del delicado balance existente entre sus dos componentes: **simpático** (produce vasoconstricción de sinusoides venosos nasales) y **parasimpático** (produce vasodilatación, rinorrea y congestión nasal), con una predominancia relativa de este último. (10).

El tratamiento de la **Rinitis Vasomotora**, una vez eliminadas otras causas de rinitis, se va a basar, en primer lugar, en evitar los factores desencadenantes identificados en la Historia Clínica. A continuación, valorar los riesgos y beneficios de los posibles tratamientos actualmente disponibles, teniendo muy en cuenta cómo muchos de los síntomas pueden ser refractarios a los esfuerzos terapéuticos y cómo la obstrucción nasal crónica puede convertirse en un grave problema que puede llevar a una sinusitis infecciosa y a otra variada morbilidad.

***Aplicación tópica nasal de córticosteroides inhalados:** Dipropionato de beclometasona, budesonida, dexametasona, flunisolide, fluticasona y triamcinolona. Su utilización está basada en el hecho de que la sintomatología de la Rinitis Vasomotora puede estar en parte causada por los mediadores inflamatorios, que disminuyen tras su aplicación, mejorando el edema de la mucosa nasal, reduciendo la permeabilidad microvascular y aliviando considerablemente la congestión nasal. Carecen prácticamente de efectos secundarios debido a su corta vida media y a su rápida metabolización hepática.

***Anticolinérgicos:** como el bromuro de ipratropio, bien tolerado y efectivo en el alivio de la rinorrea, pero no de la congestión nasal ni el estornudo.

***Descongestivos alfa-adrenérgicos:** orales o tópicos. Fenilefrina, fenilpropanolamina y pseudoefedrina. (Ejemplos de alfa-1 adrenérgicos) y oxymetazoline (como alfa-2). Por su efecto vasoconstrictor disminuyen el flujo sanguíneo de la mucosa nasal, mejorando el flujo aéreo. Aplicados tópicamente pueden dar lugar a una rinitis medicamentosa (efecto rebote), que va a requerir la interrupción de su administración y el paso a la utilización de los córticosteroides inhalados por vía nasal.

***Antihistamínicos:** solos o asociados con un córticosteroide tópico nasal, como ha sido estudiado con el astemizol y el dipropionato de beclometasona, pueden resultar útiles en el tratamiento de una Rinitis Vasomotora con rinorrea como síntoma dominante.

El tratamiento queda esquematizado en la Tabla III:

Tabla III

Guía de tratamiento de la Rinitis Vasomotora:

- 1.- Ensayo inicial con un córticosteroide intranasal y un descongestivo oral.
- 2.- En pacientes con algún componente alérgico añadido: córticosteroide intranasal + una preparado que combine antihistamínico y descongestivo.
- 3.- En pacientes con rinorrea como síntoma predominante y sin buena respuesta a la pauta nº 1: ensayo con bromuro de ipratropio intranasal.
- 4.- **La Rinitis de la Embarazada**, que aparece entre el 2º trimestre y el parto, debida a la acción de las hormonas sexuales sobre la mucosa nasal, responde a la utilización de córticosteroides nasales (dipropionato de beclometasona), sin efecto teratogénico alguno.
- 5.- **La Rinitis No Alérgica con Eosinófilos (NARES)** en el frotis nasal, con gran incidencia de pólipos nasales, tiene una magnífica respuesta a los antihistamínicos.

NO SE RECOMIENDA EL USO MANTENIDO DE VASOCONSTRICTORES NASALES NI DE ESTEROIDES ORALES.

1.-3.- RINITIS INFECCIOSA.- La forma más simple de Rinitis Infecciosa es el «catarro común», con los diferentes tipos de Rinovirus como etiología más frecuente (39%) en niños de 0 a 4 años, seguidos del Virus Respiratorio Sincitial-VRS- (19%), Parainfluenza (18%), Adenovirus (11%), Influenza A (8%) y otros tipos de virus, entre ellos los Coronavirus, (4%).

Los síntomas: tos, congestión nasal, estornudo y dolor de garganta, con siempre los mismos. (11).

La infección vírica, sobre todo en la edad preescolar, puede ir seguida de una sobreinfección bacteriana (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, como patógenos más frecuentes aislados en nuestro medio), manifestada por una descarga nasal purulenta, que puede prolongar el proceso «catarral» durante varias semanas, extendiéndose a zonas vecinas en forma de adenoiditis, rinosinusitis u otitis media. En algunos casos de sinusitis maxilar secundaria a una rinitis infecciosa, se ha detectado la presencia de hongos (*Penicillium*, *Aspergillus* o *Cándida*) como posibles agentes patógenos.

La Tabla IV resume la actitud terapéutica.

Tabla IV

Guía terapéutica de la Rinitis Infecciosa.-

1.- Remedios para la tos y el estado catarral: En lactantes menores de 6 meses hay que reducirse a la limpieza repetida de fosas nasales con soluciones salinas isotónicas, cambios posturales y «clapping» de tórax para movilizar posibles secreciones en vías respiratorias, junto con la humidificación ambiental (sobre todo en invierno). En niños mayores puede ser útil la combinación de un antihistamínico-descongestivo-analgésico, para reducir la tos, molestias de garganta y malestar. Ni los expectorantes, ni los antitusígenos puros (codeína, dextrometorfán) se han mostrado útiles en el control de la tos de los pacientes con catarro. La tos va a mejorar, junto con los síntomas nasales, al margen de la terapia utilizada. (12).

2.- Antihistamínicos: dada la frecuente asociación con Rinitis Alérgica, los antihistamínicos de 2ª generación pueden ayudar a mejorar los síntomas potenciados por la alergia.

3.- Bromuro de Ipratropio: alivia la rinorrea en adultos con enfriamiento.

4.- Antibióticos: solo útiles en la edad pre-escolar cuando comience a presentarse una mucosidad nasal grisácea o amarillo-verdosa, junto con fiebre de más de 3 días de duración. Se utilizará por vía tópica, mupirocina nasal, y sistémica, los betalactámicos o macrólidos que luego se verán al tratar de las adenoiditis, con arreglo a la flora bacteriana habitualmente detectada en nuestro medio.

5.- Córticosteroides tópicos nasales: dipropionato de beclometasona o budesonida o fluticasona, con la misma indicación que los antihistamínicos, en casos de componente alérgico.

6.- Inhalación de vapor de agua o aire humidificado son útiles en la fase aguda del catarro, por el efecto de las altas temperaturas sobre los virus y la hidratación de las secreciones nasales, respectivamente.

Profilaxis de la Rinitis Infecciosa.- Habiendo fracasado las Vacunas Anticatarrales debido a la amplia variedad de serotipos víricos implicados, la profilaxis de la Rinitis Infecciosa se está intentando con la utilización de «agentes inmunoestimulantes», la mayor parte de los cuales son extractos bacterianos que pretenden estimular la inmunidad inespecífica actuando, sobre todo, sobre la producción de IgA secretora. Pueden ser dudosamente útiles en niños menores de 6 años con «inexperiencia inmunológica inespecífica». (13).

La posible utilización del interferón alfa-2 humano recombinante intranasal, no ha pasado, hasta la fecha, de su fase experimental.

El lavado de manos (con algún posible preparativo viricida), evitando el contacto dedos-nariz y dedos-ojos, al entrar en contacto con una persona acatarrada, así como la utilización de pañuelos nasales desechables, serán métodos simples de controlar la transmisión del catarro común.

2.- ADENOIDITIS.- La amígdala faríngea o vegetaciones adenoides pueden ser causa de patología frecuente, desde la época de la lactancia, por simple hipertrofia, con el obstáculo mecánico consiguiente al flujo aéreo, y, además, por infección -adenoiditis-, de fácil propagación a zonas vecinas: nariz, oído medio y senos paranasales, fundamentalmente.

La controversia terapéutica ante las consecuencias derivadas de la hipertrofia y/o infección de las vegetaciones adenoides se mantiene a lo largo de los años. ¿Cuándo está indicada la adenoidectomía? ¿Cuál es la mejor terapia antiinfecciosa ante una adenoiditis?

Para el Pediatra, además de la sintomatología clínica de manifiesta dificultad respiratoria nasal y ronquido nocturno, la prueba diagnóstica más objetiva de hipertrofia adenoidea sigue siendo la exploración radiográfica de cavum (radiografía lateral de cráneo con la boca cerrada), que permite visualizar bien el tamaño de las adenoides y su impronta sobre la vía aérea, cuando la técnica es correcta. -El examen de adenoides con fibroscopio flexible es de gran eficacia y sin radiación alguna, en manos del Otorrino experto-. Mientras la sospecha de infección o adenoiditis vendrá dada por la persistencia de una rinoфарingitis con la consiguiente propagación a formaciones vecinas: oído medio y senos paranasales, preferentemente.

2.1.- Tratamiento médico: El Pediatra ante un niño con dificultades respiratorias nasales comenzará siempre por intentar un tratamiento médico.

Los lavados nasales repetidos con solución salina isotónica, así como la utilización tentativa de algún descongestivo alfa-adrenérgico, oral o tópico, ya citados, podrá ser el primer paso.

Cuando la «persistencia» de la sintomatología, sobre unas adenoides hipertróficas, haga muy manifiesta la sospecha de infección o adenoiditis, será el momento de iniciar una terapia antibiótica empírica, basada en la flora bacteriana habitual encontrada en nuestro medio. Ver tabla V.

Tabla V

Etiología bacteriana de las adenoiditis

Streptococcus pneumoniae	30-40%
Haemophilus influenzae	20-30%
Streptococcus pyogenes	5%
Staphylococcus aureus	2-3 %
Moraxella catarrhalis	1%

Los antibióticos más eficaces contra esta flora bacteriana son: la asociación Amoxicilina-ácido clavulánico, Cefuroxima axetilo, Azitromicina y Claritromicina. Y con una cobertura antibacteriana no tan completa: Cefaclor, Cefixima, Cefitibuteno, proaxetil cefpodoxima, Cefprozil y Eritromicina.

Cuanto menor sea el número de dosis diarias, durante el menor número posible de días, mayor será el grado de cumplimiento del tratamiento antibiótico prescrito, así como menor la posibilidad de efectos secundarios indeseados.

No habrá que dejar de tener en cuenta la presencia, en muchos casos, de los VIRUS como posibles agentes etiológicos iniciales de una adenoiditis, sobre la cuál podrá tener lugar posteriormente una sobreinfección bacteriana. Ver tabla VI.

Tabla VI

Virus como causa de adenoiditis

Adenovirus	Virus influenza
Virus sincitial respiratorio	Virus parainfluenza
Enterovirus (ECHO, Coxackie)	Virus herpes

2.2.- Tratamiento quirúrgico: Cuando la hipertrofia o la infección persistente del tejido adenoideo obstaculicen de forma manifiesta el normal funcionamiento de la rinofaringe, oído medio o senos paranasales, será el momento de considerar las indicaciones de la ADENOIDECTOMÍA. (14). Ver tabla VII.

Tabla VII

Indicaciones de la Adenoidectomía

* **Otitis media crónica o recurrente**, purulenta o serosa, asociada o no a afectación de la audición. Es importantísimo para el Pediatra prevenir la hipoacusia del niño, sobre todo en la fase prelocutiva, que conllevaría si no a un grave trastorno del lenguaje. Por ello, aunque lo ideal sería intervenir hacia los 3-4 años de edad, en caso de infección persistente o hipertrofia severa, se puede adenoidectomizar a partir de los 6-8 meses de vida.

* **Rinofaringitis o sinusitis crónica**, no alérgicas, con evidencia clínica y radiológica de hipertrofia adenoidea, que persiste a pesar de tratamiento antibiótico correcto.

* **Obstrucción nasal persistente con o sin hipoventilación**, sin causa alérgica y con respiración bucal, ronquido nocturno e incluso distorsión del habla.

* **Maloclusión dentaria y anomalías faciales**, atribuidas a una obstrucción nasal crónica por hipertrofia adenoidea. Intervención siempre antes de los 6 años.

En suma, pues, ante una ADENOIDITIS, una actitud inicialmente conservadora, como es habitual en Pediatría, seguida de una actitud de alerta constante con objeto de prevenir la extensión de la infección a áreas vecinas, así como evitar consecuencias indeseables de la HIPERTROFIA ADENOIDEA, con la prevención de la hipoacusia del niño pequeño, en pleno desarrollo del lenguaje, como objetivo prioritario. (15).

Se valora la acción de cada fármaco, proponiendo una Guía práctica de actuación terapéutica.

En las rinitis vasomotoras el córticosteroide intranasal y el descongestivo oral van a constituir la primera opción de tratamiento. Se comenta la actitud ante la rinitis de la embarazada y la rinitis no alérgica con eosinófilos en frotis nasal.

En las rinitis infecciosas, se expone el papel del pediatra ante el catarro común, la infección bacteriana nasal y la posible profilaxis.

La hipertrofia y la infección adenoidea constituyen la última parte, sometiéndola a controversia el tratamiento médico (antibiótico) y quirúrgico (adenoidectomía), así como su repercusión sobre áreas vecinas: oído medio y senos paranasales fundamentalmente.

Palabras clave: Rinitis, Adenoiditis, Tratamiento, Pediatra.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lang J. Clinical Anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989.
- 2.- Van Cauwenberge PB, Ingels KJAO. Rhinitis: the spectrum of the disease. Asthma and rhinitis. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995: 6-12.
- 3.- Estelle F, Simons R. New medications for rhinitis. Asthma and rhinitis. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995: 1325-1336.
- 4.- Andersson M, Greiff L, Svensson C, Wollmer P, Persson CGA. Allergic and nonallergic rhinitis. Asthma and rhinitis. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995: 145-155.
- 5.- Tyrrel D. Common colds and respiratory viruses. Asthma and rhinitis. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995: 1219-1228.
- 6.- Scadding GK. Immunology of the nose. Rhinitis: Immunopathology and Pharmacotherapy. Birkhäuser Verlag, 1997: 41-77.
- 7.- Calderón M, Davies RJ. Allergic Rhinitis. Rhinitis: Immunopathology and Pharmacotherapy. Birkhäuser Verlag, 1997: 93-124.
- 8.- Krause HF. Antihistamines and descongestants. Otolaryngol Head Neck Surg 1992; 107: 835-40.
- 9.- International rhinitis management working group: international consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. Allergy 1994; 19 (49) (suppl): 19-24.
- 10.- Krasnick J, Patterson R. Vasomotor Rhinitis. Rhinitis: Immunopathology and Pharmacotherapy. Birkhäuser Verlag, 1997: 125-146.
- 11.- Criscione S, Porro E. Infectious Agent-Induced Rhinitis. Rhinitis: Immunopathology and Pharmacotherapy. Birkhäuser Verlag, 1997: 147-158.
- 12.- Marina C. Infecciones del tracto respiratorio superior en Pediatría Extrahospitalaria. Distinción Sandoz Nutrition. 1992: 33-47.
- 13.- Cruz M, Palomeque A. Aspectos pediátricos de la patología O.R.L. Tratado de Pediatría. M. Cruz. 7ª ed. Espaxs. Barcelona. 1993: 1286-1291.
- 14.- Rosell Barberá J. Revisión de las indicaciones de amígdalo-adenoidectomía y tímpanostomía. Anales Españoles de Pediatría. Supl.102. 1997: 28-31.
- 15.- Crovetto M.A., Arístegui J La otitis media en la infancia. J.R.Prous.1997: 71-95.

CONTROVERSIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES

Faringoamigdalitis. Laringitis

G. Castellano Barca Pediatra. C. S. La Vega Zapatón. Torrelavega. Cantabria.

RESUMEN

FARINGOAMIGDALITIS.

El objetivo principal del pediatra ha de ser la diferenciación entre faringitis o faringoamigdalitis víricas y bacterianas ya que estas últimas pueden ser causa de fiebre reumática o glomerulonefritis con graves consecuencias posteriores.

La clínica no permite en ocasiones diferenciar la etiología bacteriana o vírica, aunque hablan a favor de esta última la coexistencia de signos catarrales de vías altas. En caso de origen bacteriano predominan las adenopatías cervicales, petequias en paladar y molestias centradas en garganta. Los cultivos por medios rápidos tienen una positividad del 85% siendo lo ideal la confirmación por el cultivo clásico.

Lo ideal es tratar con penicilina a todos los cultivos positivos y a aquellos pacientes sin cultivo previo cuando la prevalencia para estreptococo A es superior al 30%. En caso de resistencia se empleará amoxicilina, amoxi-clavulánico o cefalosporinas de primera y segunda generación. En pacientes alérgicos usaremos macrólidos.

LARINGITIS.

Agrupadas bajo el nombre de Crup laringeo se presentan con dificultad respiratoria, estridor, tos "perruna" y ausencia de fiebre por lo general salvo en los cuadros más graves y que precisan ingreso hospitalario: la Epiglotitis producida por Hemophilus B y la Laringo-traqueítis bacteriana en la que el patógeno más frecuente es el Estafilococo aureus.

El crup espasmódico o Laringitis estridulosa aparece casi siempre de noche con estridor inspiratorio teniendo como origen una hiper-reactividad a infecciones víricas o a neuroalérgenos. En la Laringotraqueítis viral hay predominio estacional en otoño-invierno siendo el Parainfluenzae I el virus más frecuente.

PALABRAS CLAVE. Vírico, bacteriano, estreptococo betahemolítico A, fiebre reumática, glomerulonefritis, estridor, ingreso hospitalario, epiglotitis.

FARINGO AMIGDALITIS AGUDA

INTRODUCCIÓN

La patología más frecuente en la consulta pediátrica es la referente a fiebre, diarrea, dolor de garganta y tos. Creemos que en el grupo de infecciones respiratorias superiores, al que pertenecen también las traqueítis y pseudo crup, debiera aceptarse el término faringitis para englobar la amigdalitis o tonsilitis ya que la faringitis es una enfermedad inflamatoria de la mucosa y estructuras faríngeas (1) incluidos anexos linfoides.

Tiene gran importancia el tratamiento adecuado de la Faringitis por su elevada frecuencia, por la posibilidad de producir fiebre reumática: glomerulo-nefritis (2) diseminaciones y por el consumo de antibióticos que genera (3).

Recordemos también que el tamaño de las amígdalas no guarda relación con su estado patológico ya que puede haber amígdalas muy grandes que no han tenido infecciones nunca y existe lo contrario.

CLASIFICACIÓN.

Se describe en las Tablas I y II

Merece la pena describir brevemente la sintomatología de las anginas (4) vesiculosas para intentar un mejor conoci-

Tabla I Según etiología.

FARINGITIS	VIRICA	
	BACTERIANA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estreptococo Beta Hemolítico Grupo A 2. Estreptococo no hemolítico grupo (Enga) 3. Estreptococo ajenos al Grupo A
		<ol style="list-style-type: none"> 1 = Importantes y frecuentes. 2 = Esporádicos. 3 = No precisa antibióticos.
AMIGDALITIS	VIRICA	
	ESTREPTOCOCIDA DIFTERICA GONOCOCICA ESPECIFICA DE	TUBERCULOSIS ANTINOMICOSIS ESCARLATINA

Tabla II Según aspecto macroscópico.

ANGINAS ERITEMATOSAS Y ERITEMATO - PULTACEAS	ANGINA FUSO - ESPIRILAR DE VINCENT
	ESTAFILOCOCICA MONONUCLEOSICA NEUMOCOCICA ESTREPTOCOCICA MENINGOCOCICA
ANGINAS PSEUDO - MEMBRANOSAS	DIFTERICA MONONUCLEOSICA MONILIASICA ESTREPTOCOCICA ESTAFILOCOCICA NEUMOCOCICA EN HEMOPATIAS
	ANGINA DE VINCENT
ANGINAS ULCERO - NECROTICAS	SIFILITICA
ANGINAS VESICULOSAS	HERPETICA (Herpes Virus) HERPANGINA (Coxsackie o Echo) SINDR. MANO - PIE - BOCA (Coxsackie A tipo 5-10 o 16). ECTODERMOSIS PLURIORIFICIAL ERITEMA POLIMORFO

miento clínico. En el caso de la HERPANGINA las lesiones, primero vesiculosas y después ulceradas se sitúan a nivel de amígdalas, pilares y úvula, sin que aparezcan adenopatías submandibulares y puede haber fiebre.

En el SÍNDROME MANO - PIE - BOCA hay lesiones vesiculosas que se ulceran después, predominando en encías y lengua y coexistiendo con una erupción maculo - papular indolora de manos y pies, sobre todo en dorso de dedos. No hay adenopatía submandibulares y puede haber fiebre.

En la ANGINA HERPÉTICA O GINGIVO ESTOMATITIS HERPÉTICA hay lesiones, vesiculosas primero y ulceradas después, difusas, muy dolorosas, asentadas en mejillas, velo paladar, pilares, lengua, labios y encías que se encuentran tumefactas y sangrantes. Hay hipersialorrea fétida, adenopatías submandibulares, fiebre alta, rechazo de alimento. El cuadro dura de 8 a 12 días y se produce en un 10% de los niños que han tenido contacto por vez primera con la infección herpética. Afecta fundamentalmente a niños entre 6 meses y 3 años.

En la ESTOMATITIS AFTOSA RECURRENTE parece existir una etiología de tipo alimentario por contacto con ciertos alimentos, pieles de fruta, etc.

ANTICUERPOS ANTIESTREPTOCOCICOS

De entre los varios anticuerpos que el organismo genera para eliminar y responder a la invasión por el estreptococo citemos estos (5) (6):

ANTIESTREPTOLINA	(ASLO)
ANTIESTREPTOQUINASA	(ASK)
ANTIHALURONIDASA	(A SHA)
ANTIDESOXIRIBONUCLEASA	(DRN asa)

La capacidad del Estreptococo Beta Hemolítico A depende de la PROTEÍNA M (M1,M3) que tiene en su pared. Es

un potente antígeno que induce la formación de anticuerpos específicos. A mayor producción de Proteína M y de ácido hialurónico más difícil es la fagocitosis. Serológicamente se distinguen 50 tipos de Estreptococos Beta hemolíticos A, según la capacidad antigénica de la proteína M. Los 50 tipos, con referencia a la proteína M, son reumatógenos, y para cada variedad antigénica de Proteína M se desarrolla una inmunidad específica por anticuerpos tipospecíficos de acción bactericida. (5)

Un título de ASLO por encima de 500 indica infección. Las ASLO se elevan 1–2 semanas después de la infección y alcanzan su punto máximo a las 3 – 4 semanas pudiendo persistir durante meses. A mayor importancia de la estreptococia más altas son las cifras pudiendo llegar en ocasiones hasta 2.500.

Es oportuno recordar que una cifra alta de ASLO no significa infección actual siempre y que jamás una cifra alta de ASLO equivale a Fiebre Reumática si no va acompañada del cortejo de síntomas que definen a esta enfermedad.

PORTADORES DE ESTREPTOCOCOS.

Para saber si un sujeto tiene una infección estreptocócica hay dos métodos sencillos:

- 1°. Buscar anticuerpos antiestreptocócicos (ASLO).
- 2°. Hacer un frotis faríngeo.

Los niños que alojan estreptococos en su faringe sin aumento del ASLO son portadores y como tales no padecen fiebre reumática a menos que una superinfección altere su equilibrio biológico. Estos estreptococos pierden virulencia a medida que pasa el tiempo, siempre que no cambien de sujeto. Esa pérdida de virulencia va unida a menor producción de Proteína M.

Las cifras de portadores varían según los autores de un 15% al 40%. A la vista de lo expuesto, en ocasiones no será fácil saber si hay enfermedad estreptocócica o se trata de un niño portador. Por eso ante un título alto de ASLO hay que hacer un frotis faríngeo. Algunos autores admiten que serán positivos aquellos cultivos donde la hemólisis aparece en más del 25% de las colonias. Estos portadores crónicos, asintomáticos y convalecientes no precisarán tratamiento. (7)

FROTIS FARINGEO.

No hay la menor duda en cuanto a su utilidad pero es conveniente recordar que la toma del exudado de la superficie amigdalar no refleja siempre el contenido bacteriano del interior de las amígdalas, del núcleo amigdalar. (8)

Habitualmente hay una flora aerobia (estreptococos, estafilococos, hemophyllus) pero en ocasiones predomina una flora anaerobia (cocos anaerobios, gram positivos, bacteroides, fusobacterium) los cuales producen en el 85% de los casos Beta– Lactamasa, la cual inhibe la acción de la penicilina y retarda la eliminación del estreptococo que se encuentra “protegido” por esa flora anaerobia, llevando al paciente al estado de portador. (8) En esas amigdalitis recurrentes por esta probable causa son útiles la Lincomicina, Clindamicina y Oxacilina.

En España se defieren realizar anualmente tres millones de cultivos faríngeos, bien por método convencional o los llamada rápidos. La especificidad de estos últimos oscila entorno al 85% y la sensibilidad del 20% - 40% . Ante un test negativo lo ideal será repetirlo por el método tradicional (3).

En general los cultivos positivos se acompañan de fiebre, adenopatías cervicales, petequias en paladar y molestias en garganta. En los cultivos negativos suele haber coriza, ronquera, tos, falso crup.

No hay que olvidar que el 50% de las Faringitis Agudas son oligo – sintomáticas y que la fiebre reumática puede seguir al 0,3% - 3% de esas faringitis.

No creemos que tengan gran valor para detectar la etiología vírica o bacteriana los sistemas de puntuación ideados por Funamura y Bekowitz a partir de los datos que obtuvo Bresse en 20.000 afecciones respiratorias controladas en colaboración con la universidad de UCLA. Pueden ser útiles relativamente, para seleccionar que pacientes puedan necesitar frotis faríngeo o tratamiento antibiótico.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD REUMÁTICA.

No siempre es fácil por los siguiente motivos:

En ocasiones cuesta diferenciar al portador sano del enfermo, o de la Faringitis Aguda Vírica.

Presión social que no permite esperar el resultado del cultivo.

Tratamientos incompletos o inadecuados.

TRATAMIENTO DE LA FARINGITIS AGUDA.

Su fin es erradicar el estreptococo y evitar el primer brote reumático o renal (9).

PREVENCIÓN PRIMARIA: Tratamiento de la Faringitis agudas estreptocócicas.

PREVENCIÓN SECUNDARIA: Evitar ataques recurrentes de fiebre reumática o glomerulonefritis.

PREVENCIÓN TERCIARIA: Evitar endocarditis bacteriana.

En la PREVENCIÓN PRIMARIA se puede actuar así:

A.- Tratar a pacientes en que se aisló estreptococo.

B.- Tratar a todos los que tengan Faringitis aguda sin cultivo previo.

C.- No tratar a ninguno sin cultivo previo.

Para prevalencias de cultivos positivos a estreptococos grupo A inferiores al 30% las estrategias A y C son las mejores.

Para estrategias tipo B ha de haber al menos una prevalencia superior al 30%.

Los antibióticos de elección para el tratamiento de las Faringitis aguda son los betalactámicos teniendo en cuenta que ha aumentado la resistencia a la penicilina lo que puede obligar al uso de aminopenicilinas (amoxicilina o compuestos del tipo amoxicilina – clavulánico). También serán usadas las cefalosporinas de primera y segunda generación, y en casos de alergia a penicilinas es obligado recurrir a los macrólidos como eritromicina o los aparecidos más recientemente, roxitromicina, claritromicina, josamicina, midecamicina, azitromicina, etc.

LARINGITIS

INTRODUCCIÓN.

Bajo el término Laringitis agrupamos un amplio síndrome caracterizado por el signo respiratorio llamado estridor, originado por la dificultad para el paso del aire por las estructuras laringeas (10). Al Pediatra le interesa sobre todo la diferenciación entre los procesos infragloticos (crup infeccioso viral, crup espasmódico recidivante) y los supragloticos (epiglotitis) cuya evolución puede ser fatal (10). Es preciso recordar que en el niño pequeño la infección puede afectar a más de un área respiratoria pudiendo coexistir en diversos grados de afectación signos traqueales, laringeo o bronquiales e incluso nasales.

EPIGLOTITIS.

Llamada también Supraglotitis, Laringitis supraglótica o crup bacteriano es una enfermedad dramática en la infancia caracterizada por la inflamación de las estructuras laringeas situadas por encima de la glotis (cuerdas vocales falsas, pliegues aritenogloticos, tejidos blandos del aritenoides y epiglotis).

Es una infección producida exclusivamente por el *Haemophilus influenzae* tipo B, bacteria gram – negativa, aerobia, inmóvil, no formadora de esporas que vive en las vías aéreas superiores. Hasta un 44% de los contactos cercanos de un niño que ha padecido Epiglotitis transporta en sus vías aéreas superiores la misma cepa de *Haemophilus* que produjo la enfermedad. (11)

Clínicamente cursa con signos generales (fiebre, toxicidad) y locales (alteraciones en la deglución, fonación y respiración) que permiten diagnosticarla sin exploraciones complementarias en el 90% de los casos. En el 10% restante se hará un estudio radiológico de laringe, que debe ser interpretado correctamente.

Si el diagnóstico y tratamiento no son precoces con ingreso en hospital el pronóstico puede ser fatal.

CRUP LARINGEO.

Agrupamos bajo este nombre diferentes cuadros clínicos caracterizados por la aparición de tos perruna, afonía y diferentes grados de estridor. Incluimos en este apartado la Laringotraqueitis Viral o Crup Viral, la Laringotraqueitis Bacteriana y el Crup Espasmódico o Laringitis estridulosa

LARINGOTRAQUEITIS VIRAL.

Es el cuadro más frecuente de los Crup suponiendo el 15% de todos. En el 75% de los casos afecta a niños menores de 3 años con una relación varón/hembra de 3/2. Hay acumulación desde Octubre a Noviembre en nuestro país siendo el agente más frecuente el Parainfluenzae I seguido del Parainfluenzae 3, Adenovirus 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 y Virus respiratorio sincitial. Menos frecuentes son Rinovirus, Enterovirus, Rheovirus y *Mycoplasma pneumoniae*.

Clínicamente se manifiesta en su inicio por un cuadro catarral de vías altas que entre doce y cuarenta y ocho horas deriva a tos perruna y dificultad respiratoria con estridor y fiebre.

5, 6 y 7 y Virus respiratorio sincitial. Menos frecuentes son Rinovirus, Enterovirus, Rheovirus y Mycoplasma pneumoniae.

Clínicamente se manifiesta en su inicio por un cuadro catarral de vías altas que entre doce y cuarenta y ocho horas deriva a tos perenne y dificultad respiratoria con estridor y fiebre.

Su tratamiento consiste en humidificar el ambiente, tranquilizar a los padres y en algunos casos oxigenoterapia. El uso de corticoides está en discusión y sí es útil la administración de Adrenalina racémica disuelta en suero salino y administrada mediante nebulización.

LARINGOTRAQUEITIS BACTERIANA.

También es llamada Traquetis bacteriana, crup pseudomembranoso o Laringotraqueitis membranosa.

El agente etiológico en el 70% de los casos es el Estafilococo aureus coagulasa positivo, aunque también se han encontrado Pneumococo, Hemophilus, Estreptococo y Klebsiella y en algunas ocasiones Enterovirus y Parainfluenzae lo que abre la puerta a la duda sobre si el origen será vírico, en principio, con sobreinfección bacteriana posterior.

La clínica es muy parecida a la de la Laringotraqueitis Viral, con mayor toxicidad y potencialmente muy peligrosa (12), por lo que estos pacientes precisan ingreso para intubación, aspiración de secreciones, tratamiento antibiótico y mantenimiento de constantes vitales.

CRUP ESPASMÓDICO O LARINGITIS ESTRIDULOSA.

Afecta a niños entre 1 y 3 años por lo general, se instaura bruscamente casi siempre de noche, con estridor inspiratorio evidente y la mayor parte de las veces sin fiebre.

La etiología no es muy clara, puede haber una hiperreactividad frente a una infección vírica inicial o un neuroalergeno (13).

Raramente requiere hospitalización y es beneficioso un ambiente húmedo empleándose con diversa respuesta sulfato de magnesio y papaverina.

En las Tablas III y IV se hace el diagnóstico diferencial de los síndromes laringeos (14) y la Escala Modificada de Taussig-Castro (15) Beaudry según la cual el síndrome laringeo será ligero si la puntuación de Taussig es de 0-4, ligero-moderado de 5-6, 7-8 moderado, 9-14 grave y 15 terminal.

Tabla III Diagnóstico diferencial de los síndromes laringeos.

	Laringitis estridulosa	LTR (*) vírica	Traquetis bacteriana	Epiglottitis
Edad	1-3 años	2 m. - 3 a.	2-7 a.	2-7 a.
Raíz de la lengua	Líquida	Líquida	Sesiva	Intensa y gruesa
Dureza de palmar	Costa	Homógena	Heterógena	Mixta
	Cianosis leucosa			
	Hemograma normal			
Temperatura	Normal	Normal	Normal	Normal
Hallazgos radiológicos	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemograma	Normal	Normal	Normal	Normal
Endoscopia	Normal	Normal	Normal	Normal
Etiología	Posible (1)	Parainfluenza tipo 1, nuevo	Estreptococo grupo A	Haemophilus influenzae B
		Sincretismo tipo 1 y 2.	Streptococo grupo A	
Estridor	SI	SI	SI	SI
Tos perenne	SI	SI	SI	NO
Salivares	NO	NO	NO	SI
Posura en "tripode"	NO	NO	NO	SI
Retracciones	NO	Ocasionalmente	SI	SI
Aspecto al inicio infeccioso	Ocasionalmente	Ocasionalmente	SI	SI
Presión intrabucal y CI (**)	NO	Ocasionalmente	SI	SI
Responde a vapor de agua	SI	A veces	NO	NO
Responde a adrenalina	NO	SI	NO	NO

* LTR = Laringotraqueobronquitis.

** CI = Ciudadas Interiores.

Tabla IV Escala modificada de Taussig-Castro-Beaudry.

	0	1	2	3
Color	Normal	Oscuro	Cianótico	Cianótico a pesar de O ₂
Entrada de aire	Normal	Ligeramente disminuida	Moderadamente disminuida	Muy disminuida
Retracción	NO	Ligera	Moderada	Grave
Nivel de conciencia	Normal	Excitado	Deprimido	Ombuliao
Estridor	NO	Ligero	Moderado	Importante o ausente por grave obstr.

3. Las infecciones en Otorrinolaringología: 10ª Conferencia de Consenso sobre Terapéutica antiinfecciosa. MTA Pediatría 1997; 18(11): 577-588.
4. Lavaud J. y col. Revista "Tiempos Médicos" nº 217. Afecciones ORL en el niño. 1982.
5. Moleres Ferrandis. Monografía "Fiebre reumática". Ciba Geigy. 1976.
6. Bresse. Anales Nestlé nº 53. ORL en Pediatría. 1961.
7. J. WBass MTA Pediatría 1992; 13(6):307-328.
8. Itzhak Brook, Paula Yocum, Kiran Shah. Flora aerobia y anaerobia obtenida de muestras de la superficie y del núcleo de las amígdalas en la amigdalitis recurrente. Jama, nº 15 vol. 244 versión inglesa.
9. Rodríguez Artalejo F. Profilaxis de la Fiebre Reumática en el niño Revista Farmacoterapia. Vol. 2 nº 8.1985.
10. J.E de la Flor. Pediatría en Atención Primaria. 1997. Springer Verlag Ibérica. 265-267.
11. F. Guerra, J. Casas, A. Reyes y L. Sancho. MPD, Monografías de Pediatría. 1988, 29-43.
12. Nelson. Tratado de Pediatría. 14ª edición. 1298-1302.
13. L. González Trapote. Signos de alarma en el niño con enfermedad respiratoria aguda: actitud terapéutica. An. Esp. Ped. Supl 63-Octubre 1994; 55-59.
14. Hughes M. Upper Airway Emergencies. En:Reisdorf Ej. Roberts Mr. Wiegenstein J.G. Pediatric emergency medicine. WB Saunders Company. Philadelphia 1993; 260-271.
15. Taussig LM Castro O, Beaudry PH et al.Treatment of laryngotracheobronchitis (croup). Am J Dis child 1975; 129:790-793.

CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LAS VIAS AEREAS SUPERIORES

Otitis y Sinusitis

*José M^a Nieto Cortijo (Jefe del Servicio O.R.L. del Hospital de Valme. Sevilla)
Juan Miguel Jiménez Morales (Otorrinolaringólogo). José Nieto Fernández. Antonio Nieto Fernández*

RESUMEN

Embriológicamente tanto la caja del tímpano como las cavidades sinusales son invaginaciones de la mucosa, por lo que sus infecciones los son de toda la mucosa ciliada que recubre las cavidades aireadas del macizo craneofacial.

El tratamiento de las otitis y sinusitis podemos expresarlo como buscar “la restitución de la fisiología de la mucosa ciliada”

Tanto las otitis como las sinusitis son diagnósticos comunes y muy frecuentes en la consulta diaria.

Las similitudes entre ambos cuadros son notables y aunque su fisiopatología no es idéntica, el conocimiento de cómo se produce la enfermedad en el oído medio con frecuencia permite al clínico contar con una útil información sobre las sinusitis.

Su patogenia es multifactorial y comprende factores como la infección (viral o bacteriana), alteración de los ostiums o trompa de Eustaquio, estado inmunológico, alergia, ambiente e incluso factores sociales.

Las tres funciones principales de la trompa de Eustaquio son las de ventilación, drenaje y protección del oído medio. Al mismo tiempo con su apertura y cierre, se succionan hacia el cavum las secreciones de las células caliciformes del oído medio impulsadas por los cilios de dicha mucosa.

Al alterarse la mucosa ciliada las secreciones no drenan al cavum sino que son atraídas hacia la caja por la presión negativa conduciendo a una otitis serosa que es fácilmente infectada por los gérmenes saprofitos que allí existen.

El tratamiento es multifactorial, destacando el tratamiento antibiótico por las implicaciones clínicas y socioeconómicas que conlleva.

PALABRAS CLAVE: Otitis, Sinusitis, mucosa ciliada, Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Comenzando con un recuerdo embriológico conocemos como en la tercera semana embrionaria (embriones de 3 mm.) las trompas y el oído medio se desarrollan a partir de un recesus dorsal de la primera bolsa faríngea, estando en comunicación con el intestino anterior a expensas de una hendidura (periodo inicial) (1) Durante el periodo de separación, siguiendo a Hammar que ocurre en las semanas 7-8 la trompa se va transformando en un tubo estrecho con un ostium faríngeo redondeado mientras que el sector distal se va transformando en la cavidad timpánica.

Algo semejante ocurre con los senos paranasales que se constituyen como eventraciones del epitelio nasal. El tejido gelatinoso existente entre la mucosa y el hueso se va reabsorbiendo de forma que finalmente la mucosa de la eventración se adapta al hueso.

Sea ello lo que quiera lo que nos interesa es conocer la similitud de formación de ambas cavidades, óticas y sinusales para comprender como tanto la patología como el tratamiento van a ser muy semejantes en su base, manteniendo las diferencias propias de cada uno de ellos en relación a la su fisiología peculiar.

Ambos órganos están recubiertos por una mucosa ciliada, en cuya funcionalidad radica el fisiologismo de los mismos, que se perturba ante cualquier agresión externa y que para realizar cualquier tratamiento hemos de mantener.

Tanto las otitis como las sinusitis son diagnósticos comunes y muy frecuentes en la consulta diaria y casi podemos decir que ambos cuadros clínicos son los primeros en frecuencia en la población infantil.

Las similitudes entre ambos cuadros son notables y aunque sus fisiopatologías no son idénticas el conocimiento de como se produce la enfermedad en el oído medio con frecuencia permite al clínico contar con una útil información

práctica sobre la patología sinusal.

La patogenia de este tipo de afecciones es multifactorial (Tabla I) y comprende factores como la infección (viral o bacteriana), alteración de los ostiums o trompa de Eustaquio, estado inmunológico, alergia, ambiente e incluso factores sociales.

Debemos de tener en cuenta que en la mayoría de los niños con un sistema inmunológico aun inmaduro, y unos ostiums aun no constituidos: (trompa de Eustaquio corta y ancha) sean estos los factores que mas les predisponen a padecer este tipo de afecciones.

Las tres funciones principales de la trompa de Eustaquio son las de ventilación, drenaje y protección del oído medio. En estado de reposo el ostium tubárico permanece cerrado, abriéndose en actuaciones de bostezo, masticación, llanto, etc. merced a la contracción combinada de los músculos periestafilinos, fundamentalmente el externo. Estas aperturas de la trompa permiten la ventilación de la caja del tímpano. Al mismo tiempo con estas aperturas y cierre de la trompa se succionan hacia el cavum las secreciones de las células caliciformes del oído medio impulsadas por los cilios de dicha mucosa.

Al alterarse el funcionamiento de la trompa, se produce un déficit de aire en el oído medio, ello conduce a una presión negativa en la caja, se absorbe el oxígeno y aumentan las secreciones a la par que se adelgaza la mucosa y capa fibrosa del tímpano, produciéndose una atelectasia de la caja y aumento de las secreciones. Al alterarse la mucosa ciliada las secreciones no drenan al cavum sino que son atraídas hacia la caja por la presión negativa (2) conduciendo a una otitis serosa que es fácilmente infectada por los gérmenes comensales que allí existen.

Pero analicemos qué ocurre en los senos paranasales: Los senos anteriores: frontales, etmoidales anteriores y maxilares drenan en el meato medio a través de diferentes conductos y ostium, de igual modo al drenaje del oído.

Cuando la fisiología es normal, la presión intrasinusal es análoga a la atmosférica, pero cuando se produce una estrechez de los ostiums debido a un proceso viral, alérgico, o debido a un cambio brusco de presión o temperatura, hay un defecto de ventilación de los senos produciéndose una presión negativa en los mismos con disminución del oxígeno, lo que clínicamente produce cefaleas por hipopresión endosinusal; se produce a continuación una retención de secreciones y tras ello la infección de las mismas, tal como ocurría en el oído medio.

De igual forma pensamos que ocurre con los senos posteriores (esfenoidal y etmoidal posterior) teniendo cada uno de ellos entidad clínica a distintas edades en relación con su desarrollo escalonado.

Así pues las fisiopatologías de ambos son muy semejantes. Hay un otras similitudes como la flora que infecta estos órganos, pero si pensamos en los órganos de vecindad como es sobre todo el anillo de Waldeyer, vemos como la hipertrofia e infección de la amígdala faríngea obstruye las fosas nasales dificultando el drenaje de las secreciones de las fosas al igual que lo hace con la secreción de la trompa de Eustaquio en donde colaboran las amígdalas tubáricas o amígdalas de Guerlach.

Con estas bases embriológicas y anatómicas, fisiológicas y fisiopatológicas que adquieren un cierta semejanza, el tratamiento debe ser muy parecido, manteniendo claro está las diferencias que por su localización y funcionalidad mantienen ambos órganos.

El principio fundamental es el que nos hemos marcado al comienzo: *mantener la fisiología de la mucosa ciliada.*

TRATAMIENTO DE LAS OTITIS MEDIAS Y SINUSITIS AGUDAS

Quizás las mayores discusiones en el tratamiento de las otitis medias agudas (OMA) están basadas en el concepto que existe de que sólo hay un tipo de OMA cuando en realidad estas pueden presentarse bajo diversos aspectos, formas o evolución de la misma enfermedad, que puede corresponder a una etiología infecciosa o no.

Podemos encontrarnos ante una otitis media en fase de inflamación, en fase de secreción, en fase de infección o finalmente en fase de perforación, dejando aparte las otitis recurrentes como episodios repetidos de la misma enfermedad, y las lesiones crónicas del oído medio. (Tabla II)

Algo análogo ocurre con las sinusitis excepto que faltará el estadio de perforación salvo en casos graves y complicados.

Pensamos que todas estas formas clínicas son mas bien periodos de la misma enfermedad y en base a ello vamos esbozar los fundamentos del tratamiento de las mismas.

En un principio y basados en el concepto fisiopatológico que hemos descrito debemos mantener la fisiología de la trompa de Eustaquio, de los ostium sinuales y del epitelio ciliado y para ello es esencial el empleo de **descongestivos nasales solos o asociados a corticosteroides tópicos** tipo beclometasona o betametasona, tras haber realizado una limpieza del ostium tubárico, lo que puede realizarse mediante lavados de solución salina hipertónica amortiguada.

Sobre este tema se han emitido multitud de opiniones y ensayos con resultados variables según el enfoque que se les ha dado.

Se ha empleado el clorhidrato de fenilefrina en gotas nasales (3) maleato de clorfeniramina (4) clorhidrato de oximetazolina (5) con resultados estadísticos variables pero en resumen son efectivos cuando la trompa de

Eustaquio o los ostium están obstruidos, lo que ocurre con la mayor frecuencia sobre todo cuando existe como base una rinopatía alérgica .

Nosotros consideramos esencial su empleo en todos los casos, ya que a dosis adecuada no producen efectos colaterales dignos de mención.

En cuanto al uso de los **antiinflamatorios y corticoides sistémicos** empleados para tratar la patogenia de la inflamación estimamos que únicamente los antiinflamatorios tipo AINES, etc., pueden ser útiles al tiempo que sirven para disminuir el dolor, no pareciendo justificado el empleo de corticosteroides sistémicos en lactantes y niños por los posibles efectos colaterales adversos que podemos encontrarlos.

En cuanto al tratamiento **antihistamínico** aun cuando pensamos que su empleo puede ser correcto e incluso beneficioso en muchas ocasiones, su lugar esta una vez pasada la fase aguda con el fin de prevenir nuevas recidivas, siempre que exista una base etiológica que lo justifique.

Y hemos dejado para el final el tratamiento médico mas discutido cual es el empleo de **antibióticos** en las enfermedades agudas nasosinuales y óticas.

¿Deben emplearse antibióticos en las otitis y sinusitis agudas?

Antes del advenimiento de los agentes antimicrobianos se empleaban cataplasmas, purgantes y gotas óticas de todos los gustos eran los tratamientos de elección para la otalgia, así como lavados de leche y agua tibia para eliminar las secreciones en caso de supuración tal como se lee en los tratados antiguos de nuestra especialidad.

Estimamos que aun cuando hay otitis medias agudas que ceden sin tratamiento antibiótico, en la mayoría deben emplearse.

Para descartar su empleo debemos emplear el sentido clínico que nos enseñaron nuestros mayores y que, junto con los conocimientos actuales hemos de desarrollar, para solucionar un gran numero de problemas médicos y sociales que el empleo de estas drogas puede plantearnos.

Lógicamente no va a precisar de tratamiento antibiótico los cuadros virales o con secreciones estériles en la caja timpánica.

Por el contrario será esencial el empleo de los antibióticos cuando nos encontramos con otitis o sinusitis agudas bacterianas o que aparecen en el curso de este tipo de enfermedades.

Tras ello viene la segunda pregunta esencial ¿Que antibiótico empleamos?

Primero hemos de conocer la flora existente en la rinofaringe y que es causa de otitis y sinusitis (Tabla III).

Debemos identificar el germen?

En primer lugar en todo proceso infeccioso debemos localizar el germen que lo produce y tras ello elegir el antibiótico idóneo para combatir al mismo, pero siempre hemos de considerar estas técnicas como auxiliares valiosísimos para establecer terapéuticas racionales, pero como en toda situación biológica existen una serie de factores imponderables, no traducibles en cifras, que van a hacer de la terapéutica antiinfecciosa un arte, que como tal no puede aprenderse mas que con la experiencia.

Por tanto debe quedar claro que en todo momento debe ser el estudio del médico y la respuesta clínica del paciente los parámetros de mayor importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas agudas de nuestra especialidad.

Qué antibiótico elegiremos en cada caso?

Hemos de conocer en primer lugar como actúan los diferentes antibióticos para elegir el mas idóneo en cada caso.

Con frecuencia el profesional de la medicina desbordado por los problemas que la asistencia diaria le plantea, conoce de forma practica el antibiótico que debe emplear en cada infección del oído, nariz, fosas nasales, faringe y laringe, pero no conocemos cómo actúan dichos antibióticos ni el por qué empleamos cada uno de ellos.

Los antibióticos son sustancias capaces de interferir mas o menos selectivamente el metabolismo, crecimiento o multiplicación de las células vivas, sean de cualquier tipo, normales, bacterias e incluso células neoplásicas.

Los antibióticos no curan enfermedades, sólo eliminan la causa.

Por otro lado los antibióticos no matan bacterias: actúan inhibiendo reversible o irreversiblemente su crecimiento mediante sus acciones bactericida o bacteriostatica.

De forma esquemática y resumida vamos a tratar cómo se ejerce la acción antibacteriana de los distintos grupos de antibióticos:

1. Sobre mecanismos enzimáticos y metabólicos actúan las sulfamidas y mejor aun en combinación con Trimetropin inhibiendo la síntesis del ácido folico que la célula normal toma del medio en que vive.
2. Sobre la síntesis proteica o sobre mecanismos de transferencia de la información actúan los aminoglicosidos, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina,etc..
3. Sobre estructuras celulares y concretamente inhibiendo la formacion de la pared bacteriana actúan las penicilinas y cefalosporinas.
4. Sobre la membrana citoplasmatica, alterando su permeabilidad como la polimixina, algunos antifungicos, etc.

Tras su conocimiento que antibiótico debemos emplear?

El mejor producto antibiótico que debemos emplear será lógicamente el que combine una mayor eficacia con el menor número de efectos secundarios para el organismo en el que ha de actuar.

A su vez en el tratamiento con antibióticos hemos de mantener como principio los POSTULADOS de ERLICH:

- 1°.- Que el antibiótico sea activo.
- 2°.- Que sea de fácil absorción.
- 3°.- Que sea activo en los tejidos.
- 4°.- Que sea de fácil administración.
- 5°.- Que sea de baja toxicidad.
- 6°.- Que tenga un elevado índice terapéutico.
- 7°.- Que desarrolle pocas resistencias.

En 1992 la Infectious Diseases Society of América elaboró unas normas para la correcta evaluación de los antimicrobianos y su empleo en el tratamiento de las enfermedades infecciosas incluidas las otitis medias y sinusitis cuyo propósito era facilitar las bases para el diseño de protocolos y empleo de dichos agentes. Dichas normas no hacen sino repetir lo que ya Erlich había publicado hacía muchos años que se ha actualizado a la época actual. (Tabla IV).

Hay tendencia a emplear las amoxicilinas, lo que poco a poco va perdiendo interés dado la cantidad de resistencias existentes. Por eso se le une al ácido clavulanico con el fin de vencer las resistencias de las lactamasas, pero es preciso una dosis de clavulanico tan alta que produce efectos secundarios que debemos evitar. Hoy se esta aumentando la dosis de amoxicilina manteniendo la de ac. Clavulanico.

Por otro lado el Neumococo, muy sensible a las amoxicilinas y macrolidos desarrolla hoy día el 20% de las cepas resistentes a estos antibióticos.

Por otro lado los hemophilus que aparecen frecuentemente en su forma encapsulada produciendo betalactamasas, se hacen resistentes a las penicilinas y aminopenicilinas, en un 75% desarrollando resistencias a los macrólidos. Algo parecido ocurre con las Branhamellas y el Estafilococo aureus.

Las quinolonas crean problemas de toxicidad en órganos en crecimiento por lo que su empleo queda muy limitado. Nos queda el grupo de antibióticos de las cefalosporinas de 2º y tercera generación.

Conclusiones

En el caso de las Otitis medias agudas hemos de realizar siempre un tratamiento médico etiológico y sintomático cuyo fines son tratar la causa que produce la enfermedad, tratar la enfermedad en si y las molestias que produce en el niño.

Pero si necesitamos algo mas podemos vernos forzados a realizar una timpanocentesis para realizar cultivo y antibiograma en casos de estados septicémicos, complicaciones endocraneales o extracraneales, estados de inmunodeficiencia y en los procesos que no obtenemos mejoría con los tratamiento empíricos habitualmente empleados, aun cuando sabemos que vamos a encontrarnos con el 33% de punciones estériles (6).

En el caso de otitis serosas de poca evolución, aun cuando encontramos resoluciones espontaneas hasta el 80% de los casos, debemos tener en cuenta que un 32% de las mismas presentan gérmenes (7) y necesitaremos administrar un tratamiento antibiótico.

Distinta situación encontramos en las otitis serosas de evolucion mayor de 3 meses, donde la resolución espontanea es tan solo del 20% y en las que estamos obligados al empleo de antiinflamatorios y planteamos la adenoidectomía sola o acompañada de miringotomía con o sin tubos de ventilación.

En las otitis media supurativa cronica encontramos básicamente dos formas clínicas, la colesteatomatosa que es un proceso eminentemente quirúrgico y por tanto no lo vamos a tratar; y la otitis cronica simple que conseguimos resolverla con tratamiento médico hasta el 75% de los casos (8). La flora que aislamos en estos procesos es diferente a la de los agudos constando básicamente de aerobios (pseudomonas aeruginosa, estafilococo aureus, proteus, etc.) y anaerobios (peptococos, bacteroides, etc.). En esta forma clínica debemos considerar la cirugía en pacientes con déficit inmunitario, enfermedades generales, etc., y cuando cursan con complicaciones.

En cuanto a los procesos sinusales en las formas agudas existe consenso generalizado respecto al tratamiento medico y solo se plantea un abordaje quirúrgico en los casos con complicaciones (celulitis orbitaria, etc.)

Las formas cronicas son secundarias a procesos como la alergia alimentaria o a inhalantes (el 80% de los niños que llegan con estos problemas presentan cutirreacciones positivas)(9), factores ambientales (humos, irritantes, etc.), procesos generales como las inmunodeficiencias, fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, existencia de reflujo gastroesofágico, o que existan procesos locales en las fosas nasales o en los propios senos, que las propicien.

Estas formas cronicas, en las que la radiografía simple es de escasa utilidad (10) son las que nos obligan a hacer diagnósticos de reagudización por la clínica que presenta el niño, con el consiguiente tratamiento empírico.

Al igual que en el oído, las punciones diagnostico-terapeuticas cada vez se indican menos, existiendo sin embargo, grupos de pacientes como en las inmunodeficiencias a los que se le practican para identificar los gérmenes y en otras ocasiones ante el temor de infecciones graves como la mucormicosis (11).

En cualquier caso debemos dar un tratamiento medico exhaustivo y prolongado según los protocolos clásicos empleados y basados en nuestra propia experiencia, antes de indicar un tratamiento quirúrgico en estos procesos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- HAMMAR, citado por F.ALMMAN. Desarrollo del oido.Tratado de Otorrinolaringologia.BERENDES . Tomo III. Parte 1ª PAG 10. 1969.
- 2.- Bluestone/Klein.- Otitis Media in infants and children. Ed. Saunders Company, 1995.- Pag. 21.
- 3.- Collip, P.J. : Evaluation of nose drops for otitis media in children. Northwest Med. 60:999-1000, 1961.
- 4.- Stickler and col. The treatment of acute otitis media in children. JAMA 187: 85-89, 1964
- 5.- Lildholdt y col.: Effect of topical nasal descongestant Acta Otolaryngol.(Stock.) 94: 93-97.1982
- 6.-Teele DW, Klein JO, Rosher B. et al: Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children

in Greater Boston: A prospective cohort study. J. Infect. Dis. 1989,160:83-99.

7.- Bluestone CD, Stephenson Js, Martin LM: Ten years review of otitis media pathogens. Pediatr Infect Dis J 1992,11:7-11.

8.- Kenna MA, Rosane BA, Bluestone CD: Medical management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children. Am J Otol 1993,14:469-473.

9.- Parson DS, Phillips SE: Functional endoscopy surgery in children: A retrospective analysis of results. Laryngoscope 1993,103:899-903.

10.- Jiménez JM et al: Patología ORL en la fibrosis quística. Acta Otorrinolaring Esp 1993,44,6:439-441.

11.- Dunand VA et al: Parasitic sinusitis and otitis in patients infected with human immunodeficiency virus: report of five cases and review. Clin Infect Dis 1997 Aug;25(2):267-272

TABLA I

Etiología y patogenia de las infecciones oícas y sinusales.

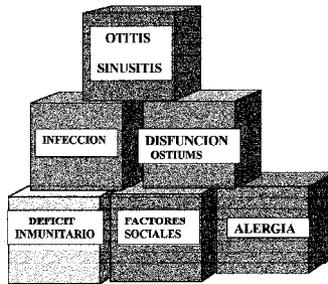


TABLA II.-

Clasificación de las otitis medias.-

OTITIS MEDIA AGUDA:	Otitis media simple Otitis media con derrame Otitis media perforada.
OTITIS SEROSA:	Aguda Subaguda Cronica
OTITIS MEDIA CRONICA:	Otitis cronica simple Otitis cronica con colesteatoma Otitis residual o cicatricial.

Tabla III

Patógenos bacterianos aislados de aspirados de oído medio en lactantes y niños con otitis media agudas por orden de frecuencia

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Streptococcus, grupo A
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Bacilos entéricos gran negativos:
Esterichia coli
Proteus
Klebsiella
Enterobacter
Pseudomona aeruginosa
Bacterias anaerobias
Cocos anaerobios
Bacilos anaeróbicos gran negativos
Bacteroides
Clamidia trachomatis
Mycoplasma pneumoniae

Tabla IV

Evaluación de modernos antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

1.- Evaluación in vitro del fármaco.
2.- Eficacia en animales in vivo.
3.- Selección del fármaco a comparar.
4.- Criterios de aplicación en pacientes.
5.- Estudio microbiológico de la enfermedad.
6.- Estudio clínico.
7.- Eficacia y efectos adversos.

SESIÓN DE CONTROVERSIAS

ACTUALIZACIÓN EN VACUNAS. INMUNIZACIONES NO INCLUIDAS EN CALENDARIO

Vacunas combinadas

Dr. Javier de Arístegui

Se entienden por vacunas combinadas aquellas que contienen dos o más antígenos diferentes en una sola inyección por dosis administrada. En sentido estricto serían aquellas que permiten la mezcla de los diferentes antígenos en forma estable y permanente (compatibilidad física-química-biológica) en un único vial o inyección. Por extensión deben considerarse como vacunas combinadas aquellas otras en las que los diferentes antígenos se encuentran previamente separados y se mezclan de forma extemporánea en el mismo momento de su administración; en estos casos parte de los antígenos de la vacuna se encuentran en fase líquida y otros en forma liofilizada, reconstituyéndose en el momento de la inyección, bien a partir de viales por separado o bien mediante inyecciones de doble cámara.

Las vacunas combinadas se vienen utilizando universalmente de forma habitual en los programas de inmunización desde hace muchos años. Ejemplos de ello son la combinación difteria-tétanos (DT) y difteria-tétanos-pertusis (DTP) que se utilizan desde hace aproximadamente 30 años. Desde 1956 se combina la vacuna antipoliomielítica trivalente (serotipos I-II-III) tanto en forma de vacuna inactivada (IPV) como atenuada (OPV). La combinación sarampión-rubeola y la vacuna triple vírica (sarampión-rubeola-parotiditis) se viene empleando desde 1971 y desde 1981 se dispone de la vacuna antineumocócica polivalente de 23 antígenos.

La principal ventaja de las vacunas combinadas es la de permitir disminuir el número de inyecciones y el número de visitas médicas que precisa el niño con la máxima eficacia operativa, inmunizándole contra múltiples enfermedades en una sola vez, lo que se traduce en un mayor confort para el niño y en un incremento de las coberturas vacunales. En los países en vías de desarrollo en los que existen muchos niños que disponen de un número muy limitado de oportunidades para ser vacunados, las vacunas combinadas son la medida más eficaz para la introducción de nuevas vacunas (hepatitis B, hepatitis A, Hib, etc.) en los programas ampliados de inmunización (PAI). Por otra parte, la combinación de antígenos permite simplificar los programas de vacunación y facilitaría la "armonización" de los calendarios vacunales en amplias zonas geográficas con características epidemiológicas no muy dispares como es el caso de Europa. Finalmente otra ventaja importante es que permitirían una reducción de los costos de los programas vacunales al disminuir el material de inyección, el número de consultas médicas y el tiempo empleado en las mismas, reducirse el volumen en la cadena del frío y el volumen de almacenamiento del material.

Sin embargo existen numerosos problemas que dificultan el desarrollo de nuevas vacunas combinadas. Cada nuevo antígeno por separado y aquellos asociados en la vacuna combinada deben ser considerados como nuevas vacunas y superar las fases de investigación y desarrollo comprobando su eficacia, seguridad y estabilidad, lo que exige tiempo y grandes inversiones económicas. La combinación de nuevos antígenos con vacunas preexistentes debe permitir que la mezcla sea estable desde el punto de vista físico, químico y biológico y que no puedan precipitar o aglutinarse al ser mezclados, además no debe existir interferencia inmunológica y la eficacia de las nuevas vacunas combinadas, así como la seguridad y la tolerancia deben ser iguales o superiores a las obtenidas con cada uno de los antígenos administrados por separado. Existen por otra parte problemas derivados de los conservantes, estabilizantes, buffers y adyuvantes que se utilizan en la confección final de las vacunas. Por último, hay que considerar los problemas derivados del volumen total a inyectar, el cual no debería sobrepasar idealmente la cantidad total de 0,5-1 ml.

A la hora del diseño de nuevas vacunas combinadas deben ser tenidas en cuenta las necesidades de los países individualmente considerados ya que existen diferencias epidemiológicas de unos a otros y además los esquemas vacunales y las logísticas empleadas difieren igualmente entre sí. Desde hace tiempo existía un interés manifiesto en el desarrollo de nuevas vacunas combinadas que asocien a los antígenos clásicos que se utilizan en la primovacuna infantil (DTP y polio) las nuevas vacunas desarrolladas en los últimos años, como puedan ser la vacuna contra la hepatitis B (VHB) y las vacunas conjugadas contra el *Haemophilus influenzae b* (Hib).

En los países industrializados que tienen incluida en el calendario la vacunación contra la hepatitis B (VHB) en los primeros meses de vida, una posibilidad interesante es la combinación de la DTP con la vacuna de la hepatitis B en forma de vacuna combinada DTP-VHB. Igualmente en los países en vías de desarrollo que presentan una elevada-media

prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B y que no tienen incluida en el calendario la vacuna VHB, una prioridad importante sería la vacuna combinada DTP-VHB ya que la integración en el PAI de un programa de inmunización universal contra la hepatitis B sería operativamente más eficaz con este tipo de vacuna combinada. Actualmente está disponible en España esta vacuna combinada de 4 antígenos DTP-VHB que permite evitar 3 inyecciones al niño, disminuye los costes de administración, evita visitas médicas y facilita la incorporación de la vacuna de la hepatitis B al calendario vacunal en aquellas comunidades que lo consideren. Los ensayos clínicos publicados muestran una elevada inmunogenicidad de la vacuna y una reactogenicidad similar a la observada cuando se administran las vacunas DTP y hepatitis B por separado. Un ensayo clínico realizado en 180 niños españoles a los que se les administró la vacuna combinada DTP-VHB a los 2, 4 y 6 meses de edad mostró una inmunogenicidad del 100% de los vacunados para la difteria, tétanos y hepatitis B, y del 92% para la tosferina.

En los países en los que la vacunación contra el H. influenzae b (Hib) está integrada en el calendario vacunal, una vacuna combinada DTP-Hib constituye también una elección interesante, estando actualmente disponible en nuestro medio esta disponibilidad. De igual manera en aquellos países en los que se encuentra implantada la vacunación antipoliomielítica con vacuna inactivada de poliovirus (IPV), la combinación DTP-IPV constituiría una opción ideal. Este tipo de vacunas combinadas ya se encuentran comercialmente disponibles en diferentes países del mundo y algunas de ellas también es España.

Otras combinaciones son igualmente deseables. Una vacuna combinada de 5 antígenos que combine DTP-VHB-Hib en una sola inyección constituye una opción adecuada para aquellas Comunidades que tienen incluidos estos antígenos en los meses de primovacuna, siendo actualmente posible en nuestro medio esta posibilidad, ya que se dispone de una vacuna combinada de DTP-VHB en forma líquida que puede reconstituir una vacuna liofilizada de Hib perteneciente a la misma casa comercial. La vacuna combinada de 6 antígenos DTP-VHB-IPV-Hib para ser utilizadas en programas «armonizados» para Europa o Estados Unidos.

Otras vacunas recientemente disponibles para la edad pediátrica en nuestro país como la vacuna contra la hepatitis A esta disponible también como vacuna combinada con la hepatitis B (VHA-VHB) para ser aplicada en tres dosis con calendario 0,1,6 meses.

Otra combinación deseable sería una vacuna tetravérica que asocie sarampión-rubeola-parotiditis-varicela. Todo este tipo de vacunas a las que se hace finalmente referencia se encuentran en el momento actual en fase de investigación clínica y desarrollo, siendo previsible que puedan estar disponibles en el curso de unos pocos años para su aplicación en programas de inmunización universal.

Las nuevas vacunas acelulares de tosferina en forma de vacunas combinadas con difteria y tétanos (DTPa) constituyen la base para el desarrollo de las futuras vacunas combinadas que adicionan Hib, VHB y/o IPV, las cuales se utilizarán en breve en los países industrializados.

En resumen, las nuevas vacunas combinadas ya existentes y las que están actualmente en fase de investigación y desarrollo y cuya disponibilidad se prevé en los próximos años, van a permitir grandes beneficios sanitarios al conseguir disminuir el número de inyecciones, facilitar la inclusión de nuevas vacunas en los programas de inmunización y permitir la armonización de los esquemas vacunales en aquellos países con características epidemiológicas y estructurales similares.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Douglas G.R.: «The children's vaccine initiative - Will it work?». J. Infect. Dis. 1993;168:269-274
- 2.- West D.J., Calandra G.B., Hesley T.M., Ioli V. and Miller W.J.: «Control of hepatitis B through routine immunization of infants: the need for flexible schedules and new combination vaccine formulations». Vaccine 1993;11 (suppl.1):S21-S27
- 3.- Varios autores: «Combined Vaccines for Europe». 2nd European Conference on Vaccinology. Libro de resúmenes. Bruselas 18-20 Mayo 1994
- 4.- Aristegui J., Garrote E., Gonzalez A., Arrate J.P., Perez A., Vandepapeliere P.: «Immune response to a combined hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age». Vaccine 1997; 15: 7-9

-
- 5.- ACIP: «Recommendations for use of Haemophilus b conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis and Haemophilus b vaccine». MMWR 1993;42:1-15
 - 6.- Black S.B., Shinefield H.R., Ray P., Lewis E.M., Fireman B. and Hiatt R.: «Safety of combined oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) and whole cell diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine in infancy». *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993;12:981-985
 - 7.- Paradiso P.R., Hogerman D.A., Madore D.V., Keyserling H. King J., Reisinger K.S., et al: «Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccine in young infants». *Pediatrics* 1993;92:827-832
 - 8.- Waternberg N., Dagan R., Arbelli Y., Belmaker I., Morag A., Hessel L., Fritzell B., Bajard A. and Peyron L.: «Safety and immunogenicity of Haemophilus type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants». *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1991;10:758-761
 - 9.- Ferreccio C., Clemens J.D., Avendano A., Horwitz I., Flores C., Avila L., Cayazzo M., Fritzell B., Cadoz M. and Levine M.: «The clinical and immunologic response of Chilean infants to Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine at two, four and six months of age». *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1991;10:764-771
 - 10.- Clemens J.D., Ferreccio C., Levine M., Horwitz I., Rao M.E., Eng M., Edwards K.M. and Fritzell B.: «Impact of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine on responses to concurrently administered diphtheria-tetanus-pertussis vaccine». *JAMA* 1992;267::673-678
 11. CDC. “FDA approval of a Haemophilus b conjugate vaccine combined by reconstitution with an acellular pertussis vaccine”. MMWR 1996; 45: 993-995.
 12. Vandepapeliere P., Prikazsky V., Diez-Delgado J., Aristegui J., Usonis V., Lecrenier C., Wynen J: “Overall clinical experience in healthy infants of combined adphtheria, tetanus, wholecell B. pertussis and hepatitis B vaccine in countries with low endemicity of hepatitis B”. IX Trienal International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Libro de Abstracts C-305. Abril 1996. Roma. Italia.

ACTUALIZACIÓN EN VACUNAS. INMUNIZACIONES NO INCLUIDAS EN CALENDARIO

Acellular Pertussis Vaccines

Heikki Peltola. Helsinki University Central Hospital, Hospital for Children and Adolescents

Abstract

Whole-cell vaccines against whooping cough resisted time for over 60 years before they were challenged by acellular vaccines comprising 1, 2, 3, 4, or 5 surface antigens of *Bordetella pertussis* which one deems important for protective immunity. Since pertussis toxin is probably essential, it is used in all acellular products, but adding more components increases protection approximately by 10 % per antigen; a 3-component vaccine seems a good balance between manufacturing costs and clinical efficacy. As before, pertussis vaccination is given combined with diphtheria and tetanus toxoids, and more than one dose are required.

Results are available from more than 10 efficacy studies. Direct comparison is difficult but the following general conclusions seem justified: First, reactogenicity is generally less than with whole-cell products. Second, clinical efficacy, sometimes exceeding 90%, is not better with acellular vaccines, provided the strain in traditional vaccine is representative of the type of *B. pertussis* prevailing in the area. Third, acellular vaccines cost 5-10 times more than the old ones. After considering advantages and disadvantages *vis-à-vis*, many countries have decided not to rush to the era of acellular vaccines. However, intensional pressure is obviously extending their use sometimes to circumstances with discutible reasoning. Future years will also have acellular pertussis component in various combination vaccines.

The old Chinese expression "100 day's cough" reflects appropriately severity of pertussis; analogy is not far from the Latin expression *pertussis* (difficult or intensive cough). The disease is caused by a small Gram-negative bacterium *Bordetella pertussis*.

The incidence of whooping cough has decreased in industrialized countries during this century¹, being nowadays around 1.2 cases per

100 000 per year in the USA², but pertussis is still a global health problem: WHO estimates 60 million cases and 600 000 deaths per annum³. Infection spreads easily, not only by children, but via adult population also⁴. No doubt there is a need for a safe and efficacious vaccines.

Why to change from traditional whole-cell vaccine?

Traditional whole-cell vaccine was produced in 1925 and came in the market in 1936. It was soon combined with diphtheria toxoid and then with tetanus toxoid – "triple vaccine", DTP, was ready for ubiquitous use. It also forms a part of the Expanded Programme for Immunization (EPI) of Unicef/WHO. The pertussis component of DTP is easy and inexpensive to manufacture since it only needs inactivation (by heating, formalin etc.) of *B. pertussis* as in traditional salmonella or cholera vaccines. Hence, many counties produce their own whole-cell (and toxoid) vaccines thus keeping up their expertise in this area of biology.

Although the structure of *B. pertussis* is well characterized (Figure 1), we yet lack definitive information on which antigen component or components are decisive for protective immune response^{5,6}. It is very possible that more than one antigen is involved. To add confusion, different *B. pertussis* strains vary in different times and regions. This is one of the reasons why the efficacy of whole-cell vaccines may vary considerably.

Besides suboptimal clinical efficacy in some (e.g. USA) but not all countries, a problem shadowing the traditional vaccines is reactogenicity. Being composed of whole bacteria, some reactogenicity is inherent, but the claimed high incidence of life-threatening complications is greatly exaggerated^{7,8}. That adverse reactions are caused by the whooping cough component in DTP is based on findings that reactions were rare in relation to plain diphtheria or tetanus toxoid, or their combination⁹. Sometimes adverse events have increased along the increasing number of doses¹⁰, sometimes they have not^{11,12}. Some unpredictability of whole-cell products has created the need of acellular vaccines.

Acellular vaccines

Basic science in this area was done in Japan where acellular products have been used since 1981 at age of 2 years and thereafter¹⁵. One wonders why the first studies involved children only at this high age in which whooping cough is not more a major problem.

Originally, there were 2 types of vaccines. The Biken or the B-type was consisted of pertussis toxin (PT, “lymphocytosis-stimulating factor”) and filamentous hemagglutinin (Fig 1), whereas the Takeda or T-type vaccine had also pertactin (69-kDa protein) and small amounts of agglutinogens.

The advantages of the newcomers became evident soon: When a Takeda-type vaccine was compared with a traditional product¹⁴, local redness was found in 70 vs. 13 %, tenderness in 100 vs. 23 %, oedema in 35 vs. 10 %, fever in 85 vs. 5 %, general irritability in 70 vs. 13 %, poor appetite in

35 vs. 3 %, and vomiting in 10 vs. 0 %, respectively.

Lesser reactivity of various acellular vaccines has since then been documented repeatedly (Fig. 2^{15,16}). However, an U.K. experience¹⁷ is that post-DPT reactivity can be mitigated considerably by giving the vaccine early in infancy. Nevertheless, the traditional DTP combination is now in the process of changing to DTPa in many industrialized countries. However, opposite to the predicted quick shift from whole-cell to acellular vaccines, this has not happened – because the issue is not that simple. In fact, the question is so complex that it may be called a mess. Some essential points are summarized in Table 1.

Too Many Variables for Definitive Conclusions

Results of studies on acellular vaccines are available from more than 10 sources. Direct comparison is, however, difficult, so much have the variables differed from study to study. One of the basic disturbing factors is that the whole-cell vaccine, which was used in some studies, were brought from North America. These strains were not representative of Europe where the studies were executed^{15,18,19}. A correct strain selection is critical when dealing with whole-cell products. When a vaccine comprising the agglutinin types of 1, 2, 4 was used in the U.K., protection was poor until agglutinin type 3 was added. After this was done, protection was good because the majority of cases had been caused by type 1,^{3,20}. A lot-to-lot variation of whole-cell vaccines is also sometimes a problem.

A burning question is which *B. pertussis* antigen or antigens (Fig. 1) should be represented in acellular vaccines. Search for the best alternative has launched studies on vaccines with 1, 2, 3, 4 or 5 components, instead of having selected one type only. Interpretation problems were added by using variable amounts of antigens in different products (Fig. 3).

After many trials and errors, one starts to accept the concept that pertussis toxin (PT) is the most important protective antigen²¹. It has been used as a monovalent vaccine,^{22,23} but adding more antigens seem to increase protection by around 10% per component.

The vaccination schedules vary from country to country. Often the first 3 DPT or DTPa doses are administered at age of 2, 4, and 6 months (USA) but sometimes it takes place at age of 3, 5, and 12 months (Sweden, Finland) or otherwise. Such differences are not critical for protection but add problems in reviewing results.

Also the study designs have varied. Case control studies tend to underestimate clinical efficacy. Most conclusive data would derive from prospective double-blind studies. They are, however, very laborious and costly to carry out. Both approaches have been used.

Since the clinical presentation of whooping cough is not uniform, and culture of *B. pertussis* is not always successful, various definitions have been used. The WHO definition (Table 2) is the standard but – with good reasons – efficacy rates for variable cough syndromes have been calculated

(Fig. 4²⁴). Unfortunately, results are presented differently. Most authors have defined efficacy rates with 95% confidence intervals (as in Fig. 4) but some give risk ratios with their $CI_{95\%}$ 's²⁵. Both ways are appropriate but confuse the reader who tries to compare studies. Furthermore, the follow-up times vary but have been 1-2 years in most studies.

Serological assays have been used to measure antibody production but, again, with confusing results. One would expect that high anti-pertussis toxin antibody concentrations would indicate good clinical protection, but direct correlation has not been documented²¹. In fact, one does not even know the optimal dose of pertussis toxin needed; 10 µg of PT

induced higher serum titers than $50 \mu\text{g}^{26}$. In superficial infections, such as whooping cough, one would assume a major role to be played by mucosal immunity, but this has not been shown in context of vaccination. Perhaps pertussis toxin induces cellular response at the bronchial epithelium against some specific epitopes of the protein²⁷.

Clinical Efficacy

Short-term Efficacy

One of the big surprises was that the “old-fashioned” whole-cell vaccines have done extremely well in clinical effectiveness as compared with the newcomers. Except trials with the suboptimal North-American strain for European conditions^{15,18,19}, all others show an astonishingly good efficacy of whole-cell vaccines – the essential results are presented in Table 3^{15,18,19,29-25,28,29}.

In summary, acellular vaccine comprising solely pertussis toxin induces an over 70% efficacy^{22,23}, but protection can be increased by adding more components, usually hemagglutinin(s); then the efficacy may elevate to 93%. However, this excellent protection is achieved rather easily by whole-cell vaccines, provided the strain is relevant for the community (Table 3).

Recent data from Sweden²⁵ lend support to the view that a 3-component acellular vaccine is more protective than monovalent (PT) or 2-component vaccine. The relative risks after 2 doses were, respectively, 0.22, 1.00, and 0.52. Interestingly enough, whole-cell vaccine proved efficacious in this trial also; the relative risk compared to monovalent PT- vaccine was only 0.27. This large and well conducted study also suggests that a 3-component vaccine is perhaps a good balance between manufacturing costs and clinical efficacy.

Long-term Efficacy

No definitive answers exist so far on persistence of protection induced by acellular vaccines. A 4-year follow-up in Senegal²⁸ showed that protection afforded by a 2-component vaccine declined more rapidly than after using whole-cell vaccine. Coming years will show if this finding is generalizable for other acellular products.

Clinical observations on whole-cell vaccines indicate that protection lasts years but is clearly limited. An epidemic in Michigan³⁰ showed that if

5 years had elapsed from the last dose, the risk of symptomatic illness among household contacts was 50 %. Was the interval over 11 years, almost all individuals at risk developed whooping cough. Similar observations have been done in other studies which also show proneness of the family members⁴.

Which vaccine?

There is no straightforward answer to the question; it depends. No doubt acellular vaccines are less reactogenic (Fig. 2), but if serious events in relation to traditional vaccines are extremely rare – as documentedly in countries such as the U.K., Finland or the USA –, one could remain using whole-cell vaccines, at least for a while.

The first acellular vaccine was released in the USA in 1991 but only as a booster from the age of 15 months on³¹. Now the rules are loosening, and acellular vaccines are coming for infant use. It is a decision of each country which policy to take. One shall also take into calculations that whole-cell products cost only 1/5-1/10 of acellular vaccines. Hence, it is understandable that some countries even in affluent Europe (U.K, Finland) are not rushing to the acellular era. So is the case also with the EPI Programme, albeit the views of WHO are much dictated by economic realities. Some countries are reluctant to stop their DPT production since it is felt as a loosening grip from expertise in the field of biology.

More important than the vaccine type is that the country utilizes the selected product widely. It was calculated in the USA³² that abandoning routine vaccination would result in a 71-fold increase in the incidence, and deaths from pertussis would be augmented 4-fold. England saw a 16-fold increase in disease once vaccination activity collapsed³³. After the vaccination coverage had decreased from 79 % to 31 %, an epidemic followed with at least 28 deaths, 5 000 hospitalizations, 200 cases of pneumonia, and 83 convulsive disorders³⁴. Whatever the vaccine, its wide use has sooner or later an indisputable impact in the epidemiology of whooping cough (Fig. 5¹³).

Both whole-cell and acellular pertussis vaccines are combined with various other vaccines to cut down the increasing number of injections for small children. Good candidates for combinations are vaccines against hepatitis B, *Haemophilus*

influenzae type b (despite some problems in immunogenicity³⁵), and polio (inactivated vaccine)^{36,37}. Several trials are underway, and the first “combos” are already being released to the market. No doubt the combination vaccines pose major practical advantages – if costs can be dealt with.

Contraindications

When not to use acellular vaccines is not yet an established issue but the list of contraindications is short. In an Italian study¹⁵, further doses were not administered if high fever (≥ 40 °C) had followed the first dose, the infant had cried ceaselessly for 3 hours or more, he had undergone hypotonic-hyporesponsiveness reaction, or otherwise had showed clear symptoms or signs of an illness. Until final advice, it seems prudent to follow these instructions.

References

1. Olson LC: Pertussis. *Medicine* 1975;54: 427-69.
2. Farizo KM, Cochi SL, Zell ER *ym*: Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989. *Clin Infect Dis* 1992;14:708-19.
3. Muller AS, Leeuwenburg J, Pratt DS: Pertussis: epidemiology and control. *Bull WHO* 1986;64:321-31.
4. Mertsola J, Ruuskanen O, Eerla E, Viljanen MK: Intrafamilial spread of pertussis. *J Pediatr* 1983;103: 359-63.
5. Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 3):S259-63.
6. Hewlett EL. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:S78-84.
7. Cherry JD, Brunell P, Golden G, Karzon D: Report of the task force on pertussis and pertussis immunization – 1988. *Pediatrics* 1988;81: 939- 84.
8. Cherry J: Pertussis vaccine encephalopathy: it is time to recognize it as the myth that it is. *JAMA* 1990;263:1679-80.
9. Baraff LJ, Cody CL, Cherry JD: DTP-associated reactions: An analysis by injection site, manufacturer, prior reactions, and dose. *Pediatrics* 1984;73: 31-6.
10. Barkin RM, Pichichero ME: Diphtheria-Pertussis-Tetanus vaccine: reactogenicity of commercial products. *Pediatrics* 1979;63:256-60.
11. Anderson EL, Belshe RB, Bartram J: Differences in reactogenicity and antigenicity of acellular and standard pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus in infants. *J Infect Dis* 1988;157:731-7.
12. Blumberg DA, Mink CAM, Cherry JD: Comparison of acellular and whole-cell pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis vaccines in infants. *J Pediatr* 1991;119:194-204.
13. Aoyama T. Acellular pertussis vaccines developed in Japan and their application for disease control. *J Infect Dis* 1996;174 (Suppl 3):S264-9.
14. Lewis K, Cherry JD, Holroyd HJ *ym*: A double-blind study comparing an acellular pertussis-component DTP vaccine with a whole-cell pertussis-component DT vaccine in 18-month-old children. *Am J Dis Child* 1986;140: 872-6.
15. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996;334:341-8.
16. Patel SS, Wagstaff AJ. Acellular pertussis vaccine (Infanrix™ -DTPa; SB-3). A review of its immunogenicity protective efficacy and tolerability in the prevention of *Bordetella pertussis* infection. *Drugs* 1996;52:254-75.
17. Salisbury D. Data to be published.
18. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334: 349-55.
19. Liese JG, Meschievitz CK, Harzer E, et al. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1038-44.
20. Preston NW: Type-specific immunity against whooping cough. *Br Med J* 1963;2:724.

21. Plotkin SA, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:508-17.
22. Ad hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines: Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden: protective efficacy and adverse events. *Lancet* 1988;1:955-60
23. Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, et al. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med* 1995;333:1045-50.
24. Schmitt H-J, von König CHW, Neiss A, et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996;275: 37-41.
25. Olin P, Rasmussen FG, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H, the Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350:1569-77.
26. Edwards KM, MEade BD, Decker MD, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Pediatrics* 1995;96:548-57.
27. Mills KH, Redhead K. Cellular immunity in pertussis. *J Med Microbiol* 1993;39:163-4.
28. Simondon F, Preziosi M-P, Yam A, et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997;125:1606-12.
29. Heininger U et al. Presentation at the International Symposium on Pertussis Vaccine Trials, Rome, Oct 30-Nov 1, 1995 (to be published)
30. Lambert HJ: Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. *Public Health Rep* 1965;80:365-9.
31. Food and Drug Administration approval of use of diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine. *Morb Mort Wkly Rep* 1991;40: 881-3.
32. Koplan JP, Schoenbaum SC, Weinstein MC et al: Pertussis vaccine — an analysis of benefits, risks and costs. *N Engl J Med* 1979;301:906-11.
33. Church MA: Evidence of whooping-cough vaccine efficacy from the 1978 whooping-cough epidemic in Hertfordshire. *Lancet* 1979;2:188-90.
34. Robindon RJ: The whooping-cough immunisation controversy. *Arch Dis Child* 1981;56: 577-80.
35. Eskola J, Ölander R-M, Hovi T, Litmanen L, Peltola S, Käyhty H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet* 1997;348:1688-92.
36. Levine OS, Lagos R, Losonsky GA, et al. No adverse impact on protection against pertussis from combined administration of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus toxoid-pertussis vaccines in the same syringe. *J Infect Dis* 1996;174:1341-4.
37. Aristegui J, Garrote E, González A, Arrate J-P, Perez A, Vandepapalière P. Immune response to a combined hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine administered to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 1997;15:7-9

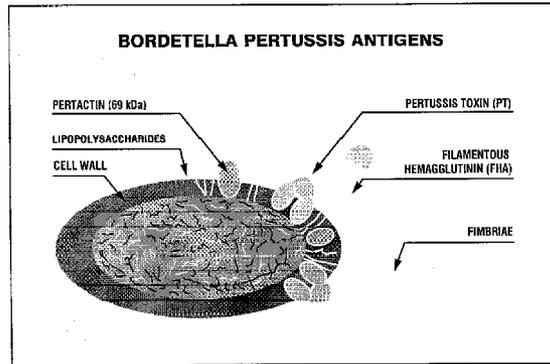


Fig. 1. *Bordetella pertussis* has various antigens that can be used as vaccine components.

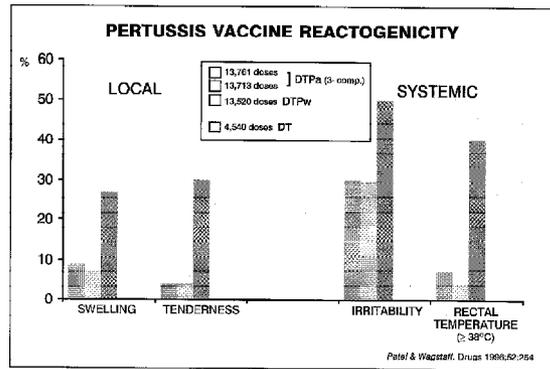


Fig. 2. Local and systemic reactions are rarer in relation to acellular vaccines, although the difference is smaller early in early infancy¹⁷. An example of a 3-component vaccine (SB-3) comprising pertussis toxin, filamentous hemagglutinin and pertactin^{15,16}.

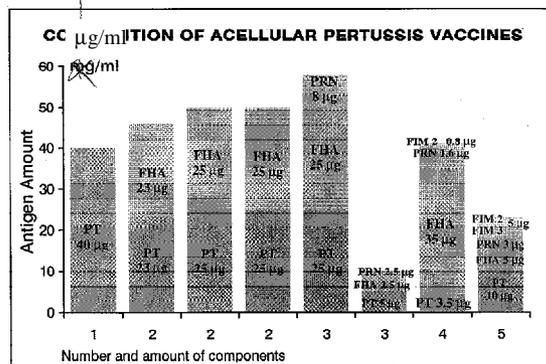


Fig. 3. Composition of various acellular vaccines has varied both in the number and amount of antigens used.

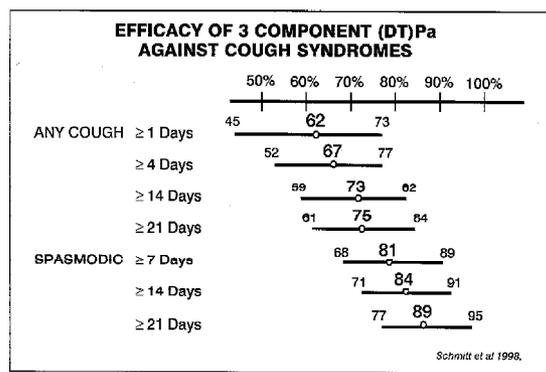


Fig. 4. Depending on the nature and duration of cough, acellular vaccine induces a 60-90% protection. An example from a case control study with a 3-component vaccine among house-hold contacts²⁴.

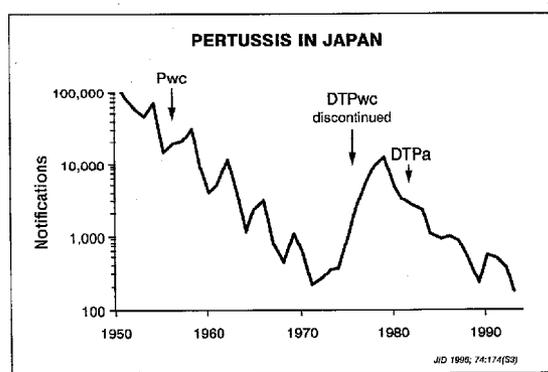


Fig. 5. Whatever the vaccine type, its wide use has decreased the incidence of pertussis; data from Japan¹³.

Table 1. PERTUSSIS VACCINATION – A MESS

VACCINE TYPES	<ul style="list-style-type: none"> • DTPw (strains differ) • DTPa (1-5 antigenic components)
DIFFERENCE IN	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccines (Pw^{Europe} vs. US, Antigen amounts, Lots) • Schedule • Study design, environment • Case definition • Presenting results
WHICH COMPONENT(S)?	<ul style="list-style-type: none"> • PT probably most important (≈ 3 optimum) • Others may add $\approx 10\%$ per component
SEROLOGY STILL ± 0	<ul style="list-style-type: none"> • PT titer \neq Clinical protection • PT 10μg more immunogenic than 50μg (due to different inactivation?)
Pa	<ul style="list-style-type: none"> • Less reactogenic • Not more effective than Pw (if relevant strain) • Considerably more expensive

Table 2. DIAGNOSIS OF PERTUSSIS [WHO]*

PRIMARY CASE	≥21 consecutive days of paroxysmal cough
	+
	≥ 1 of the following:
	• Positive culture
	• ≥100 % increase in IgG or IgA for pertussis toxin
	• ≥100 % increase in IgG or IgA for filamentous HA
	• Contact with household member with +ve culture and cough within 28 days before/ after
SECONDARY CASE	Laboratory-confirmation [culture/ serology/ PCR]
	+
	Paroxysmal cough

* Under continuous discussion, several modifications

Table 3. EFFICACY OF PERTUSSIS VACCINES

MANUFACTURER, AREA	ACELLULAR VACCINES				WHOLE CELL VACCINE		
	TOXIN	HEM- AGGLUTININ	PERTACTIN	FIMBRIAE 2 & 3	EFFICACY % [C ₉₅]	MANUFACTURER	EFFICACY [C ₉₅ %]
GÖTEBORG/ Amvax ¹	+				71 [63-78]		-
STOCKHOLM/ SmithKline ²	+	+			59 [51-66]	Connaught ²	48 [37-58]
SENEGAL/ Pasteur Mérieux ³	+	+			83 [61-93]	Pasteur Mérieux ³	96 [81-99]
MÜNCHEN/ Connaught ⁴	+	+			93 [63-99]	Connaught ⁴	96 [71-100]
ITALY/ SmithKline ⁵	+	+	+		84 [76-89]	Connaught ⁵	36 [14-52]
ITALY/ Chiron Biocine ⁵	+	+	+		84 [76-90]	Connaught ⁵	36 [14-52]
MAINZ/ SmithKline ⁶	+	+	+		89 [77-95]	SmithKline ⁶	97
STOCKHOLM/ Connaught ²	+	+	+	+	85 [81-89]	Connaught ²	48 [37-58]
ERLANGEN/ Lederle-Praxis ⁷	+	+	+	+	81	Lederle-Praxis ⁷	91

¹ Trollfors et al. NEJM 1995;333:1045

² Gustafsson et al. NEJM 1996;334:349

³ Simondon t al. Vaccine 1997;125:1606

⁴ Liese et al. PIDJ 1997;16:1038

⁵ Greco et al. NEJM 1996;334:341

⁶ Schmitt et al. JAMA 1996;275:37-41

⁷ Heinger 1995

ACTUALIZACIÓN EN VACUNAS. INMUNIZACIONES NO INCLUIDAS EN CALENDARIO

Vacuna Antivaricela

*T. Hernández-Sampelayo Matos. ML. Navarro Gómez. JA. Gómez Campderá
Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas - Departamento de Pediatría. Madrid*

RESUMEN

La varicela se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad benigna, propia de la infancia. El paso del tiempo ha llevado a un mejor conocimiento de la enfermedad, y a la descripción de importantes complicaciones asociadas a la infección por el virus de varicela zoster (VVZ), especialmente en poblaciones de alto riesgo como son recién nacidos, adultos y pacientes inmunodeprimidos. La morbimortalidad asociada a la infección por VVZ, y el elevado coste socio-sanitario derivados de la misma han llevado al desarrollo e introducción de las vacunas contra la varicela. Actualmente, disponemos de estas vacunas, todas ellas derivadas de la cepa OKA, de inmunogenicidad, eficacia y seguridad suficientemente probadas. Aplicadas en un principio para la protección de pacientes inmunocomprometidos, recientemente se han incorporado en algunos países desarrollados en el calendario vacunal del niño sano.

Se discute en este artículo las características, indicaciones, contraindicaciones, seguridad y efectos adversos de la vacuna contra la varicela.

PALABRAS CLAVE: Varicela, Vacunas contra varicela, Cepa OKA, Vacunas en inmunodeficientes.

VACUNACIÓN ANTIVARICELA

INTRODUCCIÓN

La varicela se ha considerado tradicionalmente como una enfermedad benigna, propia de la infancia, que en un principio era conocida como "viruela menor". Fue Heberden quien en 1767 (1) por primera vez describió las diferencias clínicas entre viruela y varicela. Al final del s. XIX Von Bokay (2,3) llamó la atención de la relación que existía entre zoster y varicela al comprobar que niños en contacto con adultos con zoster desarrollaban varicela. Estudios clínicos y virológicos posteriores demostraron lo que hoy sostenemos; tanto la varicela como el zoster son producidos por un mismo virus de características morfológicas y serológicas idénticas aislado por Weller en 1958, llamado virus de varicela-zoster (VVZ) (4,5).

El paso del tiempo ha permitido un mayor conocimiento de la enfermedad, así como la descripción de importantes complicaciones asociadas con la infección, especialmente en poblaciones consideradas de alto riesgo como son recién nacidos, adultos y pacientes inmunodeficientes.

La morbimortalidad asociada a la infección por VVZ y el elevado coste sanitario y social que se deriva de la misma han llevado al desarrollo de vacunas antivaricela.

En 1974 Takhashi desarrolló una vacuna viva atenuada frente a varicela-zoster (cepa OKA) de la que derivan todas las utilizadas actualmente (6) cuyas características e indicaciones se resumen en este artículo.

1. EPIDEMIOLOGIA

La varicela, es una enfermedad infantil muy contagiosa, propia de la especie humana ya que es el hombre el único reservorio del VVZ.

Su distribución es universal, endémica. En regiones de clima templado tiene incidencia estacional con picos al final del invierno y en la primavera. Dado que la susceptibilidad a la infección es universal, la incidencia anual en un país coincide con el número de niños nacidos en el año.

INCIDENCIA EN EL MUNDO

En EE.UU. se producen alrededor de 4 millones de casos anuales de varicela que causan 4500 hospitalizaciones/año y 100 fallecimientos anuales y 25-40 casos de Síndrome de varicela congénita (7).

En Francia el número anual de casos es de 650.000. El 90% de los casos en niños < 10 años.

INCIDENCIA EN ESPAÑA

En España se describen 400.000 casos anuales con 1000 hospitalizados y 5-6 muertes cada año por esta enfermedad. La incidencia declarada (EDO) de varicela en España 1980-1994 se recoge en la Tabla I.

En España, como en otros países de clima templado, la varicela es una enfermedad que afecta principalmente a niños. Los estudios de seroprevalencia demuestran que a los 14 años el 90% y a los 30 años el 99% de la población son inmunes frente a VVZ (8).

LA TRANSMISIÓN

La transmisión del virus de varicela se produce de persona a persona a través del contacto directo con las vesículas cutáneas que contienen el virus o por contacto con las secreciones respiratorias de pacientes infectados VVZ.

Puede haber transmisión intrauterina del virus por infección aguda de la gestante no inmune durante el embarazo. Se ha descrito transmisión nasocomial en Hospitales Pediátricos.

EL PERIODO DE CONTAGIO

Se extiende desde 1-2 días antes de la aparición del exantema hasta 5 días después de que aparezcan las lesiones vesiculares. Es una enfermedad con alta contagiosidad. Tras un contacto intrafamiliar con una persona infectada, el 96% de los sujetos susceptibles desarrollan la enfermedad en 1 mes (7,8); siendo habitualmente los casos secundarios de mayor gravedad que los casos índice.

2. EL VIRUS VVZ

El virus de varicela zoster pertenece a la familia de los Herpesviridae subfamilia *Alphaherpesvirinae*, género *varicellovirus*. Es un herpes virus típico, de pequeño tamaño, con un diámetro de 150-200 nm cápside icosaédrica de 20 caras y un núcleo con DNA de doble hélice. Constituido por 125.000 pares de bases que codifican 75 proteínas virales. Es un virus muy termolábil, se inactiva rápidamente fuera de la célula y es difícil su crecimiento en el laboratorio. Todo ello contrasta con su gran infectividad.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A) VARICELA POSTNATAL

La infección primaria por VVZ en una persona susceptible, se manifiesta tras un periodo de incubación de 14-21 días en forma de varicela. En niños sanos inmunocompetentes, la enfermedad suele ser leve con el desarrollo de un rash vesicular pruriginoso de distribución centrífuga, acompañado de febrícula y escasas manifestaciones sistémicas. Tiende a la curación en 7-10 días (7,9).

Las complicaciones más frecuentemente descritas son (7,8,9):

- **Cutáneas:** En general por sobreinfección de la piel y tejidos blandos: impétigo, celulitis, miositis, fascitis necrotizante, abscesos, etc.
- **Neurológicas** (1/1000 casos): Cerebelitis, ataxia, encefalitis, mielitis, síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell, síndrome de Ramsay-Hunt.
- **Respiratorias:** Otitis, sinusitis, neumonía (1/400 adultos).
- **Hematológicas:** Púrpura de Schonlein-Henoch, trombopenia, anemia hemolítica, púrpura.
- **Otras:** Artritis, hepatitis, orquitis, miocarditis, pericarditis, etc.

B) VARICELA INTRAUTERINA

La infección intrauterina puede dar tres cuadros clínicos: varicela congénita, infección neonatal precoz y tardía.

- **Varicela congénita:** Aparece en el 2% de las gestaciones en las que se produce una primoinfección materna en el 1º-2º trimestre de gestación. Es un cuadro embriopático manifestado por atrofia de un miembro, cicatrices cutáneas de la extremidad afecta, afectación ocular y del SNC.
- **Varicela neonatal precoz:** La presentan los hijos de madres que han desarrollado la infección antes de los 5 días previos al parto. Los neonatos suelen tener un cuadro de varicela precoz, en general leve, en la 1ª semana postparto. Es frecuente que en la infancia desarrollen zoster, forma clínica poco frecuente en niños excepto en los que han tenido precozmente contacto con el VVZ.

- **Varicela neonatal tardía:** Aparece en hijos de madres que desarrollan la infección entre los 5 días antes y las 48 horas después del parto. El niño presenta entre el 5º y el 10º día de vida una varicela grave de diseminación sistémica con complicaciones pulmonares y mortalidad de hasta el 30%.

C) **HERPES ZOSTER**

Tras la primera infección por VVZ se desarrolla una respuesta inmunitaria humoral y celular que inhibe la replicación viral quedando el virus VVZ en situación latente en los ganglios dorsales, pudiendo reactivarse en situaciones en las que desciende la inmunidad celular. La reactivación del virus latente da lugar al herpes-zoster. Se manifiesta como lesiones vesiculares de distribución en 1-3 dermatomas sensitivos, a veces acompañado de neuralgia. Suele tener pocos síntomas sistémicos. En ocasiones, en pacientes inmunocomprometidos, puede generalizarse y presentar complicaciones viscerales.

4. PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN VVZ

La varicela puede parecer un cuadro leve, pero se complica en el 2% de la población general. En pacientes inmunocomprometidos las complicaciones alcanzan el 32% de los niños infectados con una mortalidad del 7-20%. Hay grupos de población con alto riesgo de desarrollar varicela grave o sus complicaciones, tal como se recoge en la Tabla II. En este grupo de pacientes predomina la diseminación sistémica del virus con afectación pulmonar y del SNC, lo que condiciona su elevada morbi-mortalidad, incluso hoy en día a pesar de disponer de eficaces antivirales (acyclovir). La edad es en parte determinante de las complicaciones de la varicela: niños menores de 1 año tienen un 6% de complicaciones, entre 1 y 14 años un 1% y los mayores de 15 años un 8% (10).

5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico generalmente es clínico, sólo en casos atípicos o de pacientes inmnodeprimidos puede ser necesario recurrir al laboratorio. Para ello disponemos de:

- **Métodos biológicos directos:** Basados en el cultivo viral a partir de líquido de las vesículas o su visión directa a microscopio electrónico. Métodos más rápidos son las técnicas de detección de antígenos virales por inmunofluorescencia y de PCR.
- **Métodos biológicos indirectos:** Detección de anticuerpos. frente a VVZ. Se puede aplicar la fijación de complemento (hoy poco utilizado por ser de baja sensibilidad), técnicas de ELISA o las más sensibles de Anticuerpos. Fluorescentes frente a antígenos de membrana (AMA). Se considera inmune el sujeto con > 100 U. ELISA o 2 U. FAMA
- **Test de Inmunidad Celular:** Demostrada por técnica de intradermoreacción o proliferación in vitro de linfocitos en presencia de antígenos de VVZ.

6. COSTE DE LA INFECCIÓN VVZ

Aunque la infección por VVZ generalmente se ha considerado una infección benigna, tiene al menos un importante coste social debido a la pérdida de jornadas escolares de los niños enfermos y a las jornadas de trabajo de sus padres y cuidadores. Aunque es difícil calcular los costes sanitarios atribuibles a una enfermedad, un estudio realizado en EE.UU. estima que el coste médico debido a la infección por VVZ en pacientes inmunocompetentes ascendía a 202 millones de dólares. A esto habría que añadir el coste adicional, 69 millones de dólares, que supone la atención de los pacientes inmunodeprimidos (11) y los costes sociales añadidos que pueden llegar a alcanzar 400 millones de dólares.

Basado en estos costes y tras la introducción de la vacuna se han realizado estudios de eficiencia valorando el coste-beneficio tras la aplicación de la vacuna (12,13,14,15). En todos ellos, los beneficios económicos superan los costes tanto los directos que son los atribuibles a los gastos que supone el diagnóstico y tratamiento de los casos de varicela y sus complicaciones, como los costes indirectos en los que se valora también la pérdida de días de escolaridad y de jornadas de trabajo de los padres. La relación coste-beneficio oscila entre 2,1 y 6,9 según los estudios analizados (12,13,14). Si sólo se valoran los costes directos atribuibles a la infección VVZ, los estudios de eficiencia demuestran un coste-beneficio de sólo 0,3-0,9 (12,13).

7. VACUNA CONTRA VARICELA

La vacuna contra la varicela de que disponemos actualmente, es una vacuna de virus vivos atenuados (cepa OKA) desarrollada en Japón por Takahashi en 1974 (16).

El aislamiento de la cepa vacunal se hizo a partir de líquido de las vesículas cutáneas de un niño japonés sano, de 3 años de edad (de apellido OKA) con una varicela típica, sobre fibroblastos embrionarios de pulmón humano (Hu EF). Takahashi consiguió la atenuación del virus tras 11 pases en células HuEF a 34°C y 12 pases en fibroblastos embrionados de cobaya (GPEF) y 2 en células diploides humanas (WI-38). Tres pases posteriores sobre células diploides humanas MRC-5 permitieron su adaptación para la obtención de vacunas. Las vacunas así preparadas tienen una potencia que oscila entre 1.500 y 5.000 unidades formadoras de placa (U.F.P.) (16,17).

El virus vacunal presenta características biológicas y biofísicas que mediante estudios de DNA amplificado por PCR, permiten distinguirlo del virus salvaje. Desde el punto de vista clínico tiene menor patogenicidad, menor transmisibilidad, menor propensión a producir herpes zoster y contiene menos glicoproteínas que el virus salvaje.

Tras su obtención, la vacuna fue registrada en Japón en 1987 para uso exclusivo de pacientes inmunodeprimidos en los que se demostró su seguridad e inmunogenicidad (18,19).

En 1988 fue autorizada para niños sanos en Japón y Corea del Sur.

A finales de 1984 la vacuna de Smith-Kline ha sido registrada en nueve países europeos, entre ellos España, para uso en pacientes inmunodeprimidos. La vacuna Merck Sharp Dohme (cepa OKA/Merck) ha sido registrada en EE.UU. en 1995 para uso de niños sanos, incluida en el calendario vacunal.

CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA

A) Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de la vacuna contra la varicela se estudia valorando la respuesta humoral gp-ELISA frente a la misma, considerando inmunes los pacientes con títulos $>0,3$ U. Los resultados de diferentes estudios realizados en Europa (cepa OKA/SL-Bio), EE.UU. (Cepa OKA/Merck) y Japón (cepa OKA-Biken) ha demostrado la inmunogenicidad de la vacuna, aunque las tasas de seroconversión varían según la población vacunada:

- **Niños sanos:** Estudios realizados en EE.UU. en los años 80 demostraron la inmunogenicidad de la vacuna con una tasa de seroconversión (tras 1 dosis de vacuna) del 97% sobre 6.889 niños sanos vacunados entre 12 meses y 12 años, de los que el 90% seguirán siendo inmunes a los 6 años (20,21). Estudios hechos en Japón con la cepa OKA/Biken sobre 2.565 niños sanos seronegativos, demostró una seroconversión del 92,2%. El seguimiento a los 20 años de niños vacunados en 1976 (22) demostró la persistencia de la inmunidad a los 2 años postvacunación (98%), su descenso parcial a los 5 años (97%), para alcanzar a los 10 años tasas del 100%, probablemente por contacto con los virus salvajes que actúan como efecto booster al seguir recirculando entre la población susceptible no vacunada.
- **Adolescentes y adultos:** La respuesta es algo menor en esta población que en niños sanos. Estudios hechos en EE.UU. con la cepa OKA demostraron una seroconversión del 78-82% tras la 1ª dosis y del 99% tras la 2ª dosis de vacuna administrada con intervalo de 4-8 semanas. El 97% de los vacunados con dos dosis mantenían anticuerpos 1 año después de la inmunización (20,23).
- **Niños inmunodeprimidos:** Estudios realizados en Europa (OKA-SK-Bio) y Japón (OKA-Biken) demostraron en esta población menos respuesta tras 1 dosis de vacuna, seroconversión 84-88% que en niños sanos (18,20). Un amplio estudio realizado en NIH, sobre 575 niños leucémicos en remisión de EE.UU. y Canadá, demostró una seroconversión del 82% tras la 1ª dosis de vacuna y del 95% tras la 2ª administración con un intervalo de 3 meses (18,20,24). En estos niños está indicado hacer control serológico con el fin de revacunar a aquellos que tengan un descenso significativo de anticuerpos con el paso del tiempo

B) Eficacia protectora

Se ha analizado mediante estudios observacionales en los que se evalúa la protección conferida por la vacuna, comparando la incidencia anual de enfermedad en los vacunados y no vacunados tras casos de exposición familiar, escolar y hospitalaria al virus.

Se ha visto que la eficacia varía según la potencia de la vacuna utilizada. En vacunas con bajas concentraciones de inmunógeno (630-1260 U Fp), la eficacia protectora fue del 55%.

En estudios hechos en EE.UU. con cepa OKA/Merck la protección frente a cualquier forma de enfermedad fue del

70-95% tras exposición familiar (20,25). La incidencia anual de varicela tras exposición al virus salvaje fue del 1-3% en vacunados frente 7-8% de los no vacunados. En otros estudios realizados en Finlandia con la cepa OKA/SK-Bio también se demostró alta eficacia protectora de los vacunados, del 88%. Los casos aislados de varicela en niños vacunados fueron siempre leves, con poca fiebre y número pequeño de vesículas.

Los estudios realizados en EE.UU. y Japón en niños leucémicos, demostraron que la eficacia protectora de la vacuna es algo menor, 81-85%, que en niños sanos, 18,24. Los casos de varicela en vacunados fueron leves.

C) Seguridad y Reacciones adversas

En general es una vacuna segura y bien tolerada, con mínimos efectos adversos. En niños sanos, un 4% pueden presentar un exantema vesicular leve, de 2-5 lesiones, a las 4-6 semanas postvacunación. Las reacciones locales leves y transitorias pueden darse en un 10-20% en forma de: dolor local, enrojecimiento, tumefacción, en los 2-3 días postvacunales. Como síntoma general, puede aparecer febrícula (20).

En adultos es más frecuente el rash postvacunación, 7-8%, también con pocas lesiones, 2-5, y reacción local que puede afectar al 25-35%. Las reacciones adversas fueron siempre más frecuentes tras la 2ª, que la 1ª dosis de vacuna.

En niños inmunodeprimidos el efecto secundario más frecuente es el rash vacunal, 5-20%, que tiene más lesiones y mayor capacidad de contagio que en niños sanos (25). Pueden, hasta el 20-40%, tener reacciones locales leves. Se han descrito, aunque de forma esporádica, otros efectos secundarios como síntomas respiratorios, trombopenia y neutropenia.

Se ha demostrado que tras la vacunación, la incidencia de herpes zoster es menor tanto en niños sanos como en inmunodeprimidos, siendo éste tanto menor si ha recibido más de una dosis de vacuna, debido probablemente al efecto booster que produce la revacunación.

D) Indicaciones

Las indicaciones de la vacuna varían de unos países a otros. En EE.UU. en 1995 se incluyó la vacuna de varicela en el calendario infantil, recomendando la vacunación universal a todos los niños sanos entre 12 y 18 meses; además de adultos susceptibles, contactos familiares de población de alto riesgo, mujeres en edad fértil no gestantes y sanitarios de alto riesgo.

En España la vacuna está indicada para pacientes inmunodeprimidos de alto riesgo y sus contactos susceptibles:

- **Niños con leucemia linfoblástica aguda** que cumplan las siguientes condiciones:
 - Remisión hematológica de al menos 12 meses.
 - Remisión linfocitaria $> 1.200/mm^3$.
 - No sometidos a radioterapia.
 - Sin quimioterapia de mantenimiento una semana previa y otra después de la vacunación.
- **Niños con tumores sólidos malignos** en los que se tomarán las mismas precauciones que en los leucémicos (punto 1).
- **Niños con enfermedades crónicas:**
 - metabolopatías.
 - endocrinopatías.
 - patología pulmonar crónica.
 - nefropatías.
 - alteraciones cutáneas.
 - etc.

que no estén inmunodeprimidos y que no reciban corticoides sistémicos a dosis altas (>2 mg/Kg de prednisona o su equivalente).

- **Niños en programa de trasplante** de órgano sólido (riñón), una semana antes del tratamiento inmunosupresor.
- **Personas seronegativas en contacto con niños inmunodeprimidos.** Se incluyen los familiares y personal sanitario al cuidado de los pacientes

Se ha demostrado la eficacia de la vacuna en el control de las infecciones al vacunar contactos intrafamiliares, de hospitales o guarderías en las primeras 72 horas postexposición.

E) Contraindicaciones y Precauciones

La vacuna de varicela tiene las mismas contraindicaciones que cualquier vacuna de virus vivos atenuados. Se recoge en la Tabla III.

F) Posología - Vía de administración

Se administrará por vía subcutánea en dosis única de 0,5 ml.

Puede indicarse una 2ª dosis en pacientes con pérdida de anticuerpos (adultos, inmunodeprimidos). Se administrará con un intervalo de 1-2 meses.

El virus vacunal es muy sensible a la temperatura por lo que debe ser administrada inmediatamente tras la reconstitución (menos de 30 minutos) para evitar su inactivación.

La vacuna de la cepa OKA/Merck, dada su termolabilidad, debe ser transportada a -15/-20°C, y el liofilizado almacenado a esta misma temperatura. El disolvente se almacenará separadamente a temperatura ambiente o en el refrigerador. Se respetará la cadena del frío en el transporte y se administrará inmediatamente tras la reconstitución.

La vacuna de cepa OKA/SB-Bio ha conseguido una nueva fórmula que permite almacenarla a 2 / 8° C manteniendo su capacidad inmunógena durante dos años. Varios estudios han demostrado su eficacia igual a la cepa clásica y aporta una gran ventaja en la estrategia de vacunación, obviando los problemas que hasta entonces planteaba mantener adecuadamente la cadena de frío entre -15/-20°C.

G) Interacciones

En caso de recepción de hemoderivados o inmunoglobulinas debe retrasarse 5 meses la vacuna de varicela por la posibilidad de un fallo vacunal por interferencia con los anticuerpos antivariela presentes en los hemoderivados.

En niños sanos puede administrarse simultáneamente con otras vacunas inactivadas o atenuadas, utilizando distinta jeringa y lugares anatómicos. Si no se da simultáneamente con el sarampión, separarlas un mes para evitar la inmunodepresión transitoria que produce la vacuna del sarampión y que puede interferir con la respuesta a varicela.

Aunque todavía está en fase de ensayo clínico, podrá pronto administrarse en forma de vacuna tetravérica combinada: sarampión, parotiditis, rubéola y varicela; lo que facilitará la vacunación reduciendo el número de inyecciones a los que se somete a los niños.

En resumen: nos encontramos ante una nueva vacuna de seguridad y eficacia ampliamente demostrada, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos. El disponer actualmente de una vacuna termoestable, además de los estudios coste-beneficio favorables, conducirá probablemente en poco tiempo a valorar su introducción en los calendarios vacunales de los niños sanos, tal como se ha hecho en otros países desarrollados.

Quedan algunos interrogantes por resolver en relación a esta vacuna, que sólo el tiempo nos desvelará.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Takahashi M, Gershan A. Varicella vaccine In:Pltkin SA. Mortimer JR EA, eds: Vaccines. Philadelphia, London, WBV Saunders Company. 1996, pp387-417
- 2.- Von Bokay J, Das Aufieten Von Varizellen unter eigentümlichen Verhältnissen. Magy Orv Arch, Nov 1892.
- 3.-Van Bokay J, Veber Den ätiologischen zusammenhang der varizellen mit gewissen Fällen von Herpes Zoster. Wien klin Wochenschr1909;22:1323-1326.
- 4.-Wellwer TH.Serial propagation in vitro of agents producing inclusion bodies derived from varicella and Herpes Zoster. Proc Soc Exp Biol Med 1953;83:340-346.
- 5.-Weller TH, Witton HM. The etiologic agents of varicella and herpes zoster. Serological studies of the viruses as propagated in vitro. J Exp Med 1958;108:869-890.
- 6.- Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomuro S. Live vaccine in used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet 1974;2:1288-1290.

- 7.- Enders G, Miller E, Cradock Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-1551.
- 8.-Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995;172:706-712.
- 9.-Aristegui J, Comité Asesor de Vacunas de la AEP, Vacuna contra varicela En:Manual de vacunas en Pediatría. Madrid 1996.
- 10.-URB (INSERM V 263)- DGS. Réseau national téléinformatique de surveillance et d'information sur les maladies transmissibles (RNTMT). *Bull Epidemiol Hebd* 1992;25:1111-1114.
- 11.-Institute of Medicine. New Vaccine Development. Vol 1. Diseases of importance in the United States. Aspects for immunizing against herpesvirus varicellae. Washington DC National Academy Press, 1985;3:313-314.
- 12.- Preblud SR, Orenstein WA, Kaplan PP, Bart KJ, Himan AR. A benefit-cost analysis of childhood vaccination program. *Pstgrad Med J* 1985;61:17-22.
- 13.-Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shimefield HR, Helmes JJ, et al. Cost effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994;271:375-381.
- 14.- Husse DM, Meissner HC, Lacey MJ, Oster G. Childhood vaccination against chickenpox: An analysis of benefits and costs. *J Pediatr* 1994;124:869-874.
- 15.-Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Dooslaer E, Van Damme O. Costs and benefits of routine varicella vaccination in german children. *J Infect Dis* 1996;174(suppl 3):335-341.
- 16.-Takahashi M, Otsukat T, Okunu Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S. Live vaccine to prevent the spread of varicella in children in Hospital. *Lancet* 1974 ii:1288-1290.
- 17.- Takahashi M.Current status and prospects of live vaaricella vaccine. *Vaccine* 1992;10:1007-1014.-
- 18.-Ha K, Baba K, Ikeda T, Nishide M, Jabuuchi H, Takahashi M. Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignancies without suspension of anticancer therapy. *Pediatrics* 1980;65:346-350.
- 19.- Izawa T, Ihara T, Hatari A, Iwasa T, Kaniya H, Sakurai M, Takahashi M.Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases.*Pediatrics* 1977;60:805-809.
- 20.-Salleras L. Vacuna antivariela Zoster EN: Vacunaciones Preventivas, Principios y Aplicaciones. Masson SA eds. Barcelona 1998;pp 463-479.
- 21.- White CJ, Kuter BJ, Hildeband CS et al. Varicella vaccine (Varivax) in healthy children and adolescents: results from clinical trials 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991;87:604-610.
- 22.-Asano Y, Nagai T, Miyota T, Tazaki T, Ito S, Yamanishi K. Long term protective immunity of a recipients of the OKA strain of live varicella vaccine. *Pediatrics* 1985;75:667-671.
- 23.- Arbeter AM. Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:609-615.
- 24.-La Russa P, Steinberg S, Geerhan AA. Varicella Vaccine for immunocompromised children: Results of a collaborative studies in the United States and Canada. *J Infect Dis* 1990 (suppl 3) S320-S323.
- 25.- Tsolia M, Gershon AA, Steinberg SP, Gelb L. Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of the skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. *J Pediatr* 1990;116:184-189.

Tabla I - VARICELA. ESPAÑA 1.980-1.994. INCIDENCIA DECLARADA (EDO)

Tabla I - VARICELA. ESPAÑA 1.980-1.994. INCIDENCIA DECLARADA (EDO)

Tabla I - VARICELA. ESPAÑA 1.980-1.994 INCIDENCIA DECLARADA (EDO)		
AÑO	Nº CASOS	TASA (x 100.000 hab.)
1980	126.597	338,20
1981	201.387	533,46
1982	241.659	636,45
1983	259.738	680,62
1984	308.557	805,05
1985	327.454	851,10
1986	376.672	975,72
1987	373.208	963,95
1988	397.041	1.023,07
1989	512.426	1.317,69
1990	231.498	594,21
1991	445.712	1.142,12
1992	389.588	996,77
1993	256.865	656,25
1994	370.061	945,58

Tabla II -
NIÑOS CON RIEGO DE VARICELA GRAVE

Tabla II - NIÑOS CON RIEGO DE VARICELA GRAVE	
▶	ADOLESCENTES (>14 AÑOS)
▶	LACTANTES MENORES DE 1 AÑO
▶	RN DE MADRES CON VARICELA DURANTE EL PERIODO PERINATAL
▶	INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS
▶	INMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS:
	- VIH
	- Tumorales, Leucosis
	- Trasplantados
	- Malnutrición
	- Tratamiento sistémico con corticoides
▶	NIÑOS CON ENFERMEDAD CUTÁNEA O PULMONAR CRÓNICA
▶	NIÑOS EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON SALICILATOS
▶	CASOS SECUNDARIOS DE VARICELA
Aristegui et. Al., Manual de Vacunas en Pediatría, 1996	

Tabla III -
VACUNACIÓN CONTRA VARICELA CONTRAINDICACIONES

Tabla III - VACUNACIÓN CONTRA VARICELA CONTRAINDICACIONES	
▶	REACCIÓN ANAFILÁCTICA A NEOMICINA (no dermatitis de contacto)
▶	INMUNODEPRIMIDOS GRAVES:
	- Congénitos, VIH, LLA
	- Quimioterapia inducción
▶	TRATAMIENTO CORTICOIDEO DOSIS ALTAS: >2 mg/Kg/día
▶	EMBARAZO Y LACTANCIA
▶	NIÑOS EN CONTACTO CON EMBARAZADAS SUSCEPTIBLE A VARICELA
▶	ADMINISTRACIÓN RECIENTE (<5 Meses) DE INMUNOGLOBULINA HUMANA
▶	ENFERMEDAD AGUDA INTERCORRENTE

ACTUALIZACIÓN EN VACUNAS. INMUNIZACIONES NO INCLUIDAS EN CALENDARIO

Vacunación Antihepatitis A

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol . Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona.

La hepatitis A es una enfermedad trasmisible de distribución universal, producida por un virus RNA muy resistente a la acción de los agentes externos. La infección se propaga, sobre todo, por vía fecal-oral, por lo que su incidencia está relacionada con las condiciones de higiene y saneamiento de cada comunidad. En los países poco desarrollados es una enfermedad infantil, de manera que prácticamente todos los adultos poseen anticuerpos protectores debido a que tuvieron una infección leve o asintomática durante su infancia. En los países con buen desarrollo higiénico-sanitario cambia el patrón epidemiológico de la hepatitis A, ya que se infectan muchos menos niños y hay una elevada proporción de adolescentes y adultos jóvenes susceptibles. PRIVADO

El mayor riesgo de contagio se produce entre los contactos domiciliarios, en guarderías y en centros infantiles de acogida. Otra importante vía de transmisión es a través de agua o alimentos (verduras, pescados, mariscos) contaminados, lo que ocasiona brotes epidémicos en la colectividad. También pueden ser fuente de brotes epidémicos los manipuladores de alimentos. Mucho menos frecuente es la transmisión del virus por vía sanguínea o ciertas prácticas sexuales.

El período de máxima contagiosidad se extiende desde 2-3 semanas antes del inicio de los síntomas hasta una semana después de la aparición de ictericia. La infección da lugar a inmunidad permanente.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos de prevalencia de anticuerpos anti-VHA en la población española efectuados en los años setenta mostraban que España era un país con elevada endemicidad -al igual que el resto de estados europeos del área mediterránea- y que la hepatitis A era básicamente una infección de la infancia. En la actualidad el patrón epidemiológico ha cambiado considerablemente y el nivel de endemicidad es intermedio (unos 20-30 casos clínicos por 100.000 habitantes y año). Diversos estudios secuenciales realizados en distintos lugares de España en los últimos años demuestran que la curva de prevalencia se va desplazando progresivamente hacia edades más altas y se va acercando a las tasas de los países de baja endemicidad. Un amplio estudio efectuado en 1992 en población de 20 a 40 años de edad de diversas Comunidades Autónomas pone en evidencia que aproximadamente la mitad de la población de adultos jóvenes carece de inmunidad frente a la hepatitis A.

En Cataluña, durante el período 1990-1995 el 45% de los casos notificados de hepatitis A correspondieron a personas de 20 a 39 años y el 6% a mayores de esa edad. En Andalucía, el 20% de los casos notificados durante 1997 (primer año de declaración individualizada obligatoria de los casos de hepatitis A) se produjeron en adultos de más de 20 años.

El incremento de la incidencia en adultos tiene importantes implicaciones clínicas, económicas y sociales. La hepatitis A es habitualmente asintomática o leve en los niños, mientras que en los adultos se suele presentar con manifestaciones clínicas más intensas, más prolongadas y a menudo recidivantes. La mortalidad, ocasionada por formas fulminantes de la enfermedad, es más elevada en los adultos: del orden del 0,1% en niños menores de 14 años, del 0,3% en pacientes de 15 a 39 años y del 2% en mayores de 40 años.

Hepatitis A en guarderías y escuelas

En áreas geográficas de intermedia y baja endemicidad se registran, con cierta frecuencia, brotes epidémicos en niños que asisten a guarderías, así como entre el personal que los atiende y los contactos familiares (padres y hermanos). Dada la escasa e inespecífica sintomatología de la hepatitis A en niños pequeños, en ocasiones los brotes se identifican por la afectación de los educadores o los padres. El mayor riesgo de contagio se produce a partir de niños que usan pañales y cuando las condiciones higiénicas son deficientes.

En Cataluña, más de la mitad de los brotes epidémicos ocurridos en los últimos años afectaron a guarderías o escuelas.

Prevención

Tradicionalmente la prevención de la hepatitis A se ha basado en actuaciones de control ambiental de aguas y alimentos y en medidas de higiene personal, todo lo cual tiene el efecto de retrasar la infección hasta la edad adulta.

Se ha empleado con éxito la inmunoglobulina estándar, tanto en la profilaxis preexposición como en situaciones de postexposición. No obstante, la protección conferida es transitoria, no siempre completa y a menudo es difícil precisar el momento de la exposición al virus de la hepatitis A.

En los últimos años se han desarrollado varias vacunas inactivadas frente al virus de la hepatitis A: Havrix® (SmithKline Beecham), VAQTA® (Merck Sharp &Dohme) y AVAMIX® (Pasteur Mérieux) ya se han comercializado en algún país europeo o en Estados Unidos. En España por ahora sólo está disponible una vacuna antihepatitis A (Havrix®) y una vacuna combinada frente a las hepatitis A y B (Twinrix®, SmithKline Beecham).

VACUNA DE LA HEPATITIS A

La vacuna para uso pediátrico disponible en España se denomina Havrix 720. Es una vacuna inactivada en formaldehído y adsorbida en hidróxido de aluminio como coadyuvante. Está obtenida a partir de la cepa vacunal HM 175 y cultivada en células diploides humanas. La presentación pediátrica contiene al menos 720 unidades ELISA (UE) de antígeno del virus de la hepatitis A por cada dosis. El preparado para uso en adultos (mayores de 18 años) contiene 1.440 UE de antígeno vírico (Havrix 1440).

Eficacia e inmunogenicidad

La vacuna induce la producción de anticuerpos específicos anti-VHA en el 99% de los vacunados un mes después de administrarla. Para obtener una inmunidad a largo plazo es necesario dar una dosis de refuerzo al cabo de 6-12 meses. La eficacia protectora frente a la enfermedad es superior al 95% y la protección perdura como mínimo 15-20 años.

Indicaciones

La única estrategia capaz de conseguir la eliminación de la enfermedad es la vacunación universal. Sin embargo, todavía existen importantes obstáculos logísticos y económicos que impiden la aplicación generalizada de la vacuna frente a la hepatitis A. La utilización de la vacuna combinada de hepatitis A y B en lugar de la vacuna de la hepatitis B para la inmunización de los preadolescentes podría ser una opción satisfactoria.

La mayor parte de casos de hepatitis A ocurren en personas que no pertenecen a grupos de riesgo bien definidos, pero en la actualidad las únicas indicaciones oficiales (especificadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo) van dirigidas a proteger a personas con factores de riesgo preestablecidos. Esta estrategia selectiva tiene una eficacia limitada, pero contribuye a reducir la incidencia de hepatitis A en, al menos, tres situaciones: protección de viajeros internacionales, disminución del riesgo de brotes epidémicos (relacionados con guarderías o manipuladores de alimentos) y protección de personas con ciertas enfermedades que podrían agravarse. En las recomendaciones de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios se echa en falta la inclusión de personas con enfermedades de base que podrían condicionar un curso desfavorable de la infección por virus de la hepatitis A (p. ej. pacientes con hepatopatías crónicas), así como un enfoque más realista acerca del papel de las guarderías en la propagación del virus de la hepatitis A. De hecho, la vacunación de los niños de 12 a 36 meses que acuden a guardería es una medida de salud pública digna de ser tenida en cuenta.

Contraindicaciones y precauciones

Son las generales para las vacunas inactivadas. Está contraindicada en personas con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna o que hayan presentado una reacción alérgica grave tras la administración de una dosis previa de la misma. No debe vacunarse en caso de fiebre elevada, pero no está contraindicada en caso de infección leve sin fiebre.

No está indicada en menores de un año de edad.

Posología

La pauta de vacunación en niños de 1 a 18 años consiste en una dosis de 0,5 mL (720 UE), por vía intramuscular. En adolescentes y niños mayores se inyecta en la región deltoidea; en niños pequeños, en la cara anterolateral del muslo. En pacientes hemofílicos o con trombocitopenia se administra por vía subcutánea.

Se recomienda una dosis de recuerdo al cabo de 6-12 meses de la primovacuna con objeto de asegurar una protección a largo plazo.

Interacciones

Cuando sea necesaria la administración simultánea de vacuna de hepatitis A con otras vacunas, se administrará cada una de ellas con jeringas diferentes y en distintos lugares de inyección. La administración concomitante con vacuna recombinante de hepatitis B es satisfactoria, obteniéndose la misma respuesta inmune que la inducida por ambos antígenos por separado. La administración de otras vacunas no interfiere con la respuesta inmune.

Se puede administrar la primera dosis de vacuna simultáneamente con inmunoglobulina, con la condición de que se inyecten en sitios anatómicos distintos. Las tasas de seroconversión no se modifican, pero los títulos de anticuerpos podrían ser menores que los alcanzados tras la administración exclusiva de la vacuna.

No se debe mezclar el preparado Havrix en la misma jeringa con otras vacunas.

Advertencias

Si el niño se encuentra en período de incubación de una hepatitis A en el momento de ser vacunado, es posible que la vacuna no prevenga el desarrollo de la enfermedad.

Reacciones adversas

La vacuna es bien tolerada. La frecuencia de efectos indeseables es similar a la de otras vacunas que contienen hidróxido de aluminio como coadyuvante.

La mayoría de reacciones adversas descritas son leves y transitorias, y aparecen durante las 24-48 horas siguientes a la administración. Son más frecuentes tras la primera dosis que con las dosis de recuerdo. Las reacciones locales ocurren en un 10% de los vacunados, y consisten en dolor, tumefacción o eritema en el lugar de la inyección. Las reacciones sistémicas, en forma de cefalea, malestar, fiebre, vómitos o pérdida de apetito son infrecuentes (menos del 10%) y autolimitadas.

Conservación

La vacuna se ha de almacenar y guardar en frigorífico, entre 2½C y 8½C de temperatura, sin congelar. Se debe preservar de la luz. Se desechará cuando supere la fecha de caducidad indicada en el envase o si ha sufrido congelación.

Vacuna combinada

En España se ha comercializado recientemente la vacuna combinada de hepatitis A y hepatitis B (Twinrix). La formulación pediátrica contiene 360 UE de antígeno de virus inactivado de hepatitis A y 10 mg de antígeno de superficie de la hepatitis B obtenido por recombinación genética en 0,5 mL. La pauta de administración, por vía intramuscular, consiste en tres dosis: la segunda al mes y la tercera a los 6 meses de la primera (esquema vacunal 0-1-6).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. En: Peter G, ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24rd ed. El Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997.
2. Arístegui J, Morales JL, Dal-Re R, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in children 2 to 5 years old. *Infection* 1995; 23: 334-338.
3. Brewer MA, Edwards KM, Decker MD. Who should receive hepatitis A vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 258-260.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. ACIP. *MMWR* 1996; 45 (RR-15).
5. Comité Asesor de Vacunas. Manual de Vacunas en Pediatría-edición andaluza. 3ª ed. Asociación Española de Pediatría, 1998.
6. González A, Bruguera M, Calbo Torrecillas F et al. Encuesta seroepidemiológica de prevalencia de anticuerpos antihepatitis A en la población adulta joven española. *Med Clin (Bare)* 1994; 103: 445-448.

SESIÓN DE CONTROVERSIAS

ASISTENCIA AMBULATORIA DE ENFERMOS PEDIÁTRICOS CRÓNICOS

Introducción

A. Delgado Rubio. Bilbao

INTRODUCCION

El desarrollo social y económico ocurrido en los países industrializados en las últimas décadas ha condicionado un cambio espectacular en la morbi-mortalidad infantil. Una vez superado en gran medida el riesgo infeccioso y los trastornos nutritivos han ganado protagonismo una serie de cuadros que en buena medida se caracterizan por su curso y evolución crónica. De aquí que la patología crónica, es decir la que tiene un curso prolongado, mayor de 3 meses, constituye en la actualidad un campo de interés creciente en la moderna patología infantil.

Es muy difícil de precisar la prevalencia de las enfermedades crónicas en la edad pediátrica. Recientemente Liptak y cols referían que casi una tercera parte de la población norteamericana menor de 18 años presentaba un trastorno crónico con una duración superior a 3 meses.

Las enfermedades hereditarias monogénicas y poligénicas, las malformaciones congénitas, la deficiencia mental en sus distintas etiologías, la patología sistémica (colagenosis, tumores, infección VIH, inmunodeficiencias primarias, fibrosis quística, celiaca, síndromes de malabsorción, nefrouropatías, diabetes, patología del crecimiento, trastornos ortopédicos, epilepsia, trastornos sensoriales, facomatosis, errores innatos del metabolismo, etc) constituyen los principales enfermedades crónicas infantiles. Su problemática es muy compleja, no sólo en lo que se refiere a su diagnóstico y tratamiento médico sino en lo que concierne a los aspectos de seguimiento y control de estos pacientes a fin de prolongar su supervivencia y mejorar su calidad de vida.

Las enfermedades crónicas aparte de los problemas médicos presentan otros condicionantes sociales, de comportamiento, psicológicos, económicos, así como los derivados de la inserción social, escolar y laboral tanto de los niños y adolescentes como de sus propias familias a fin de evitar la frecuente marginación y las limitaciones que sufren estos pacientes. En muchas ocasiones a un problema médico y/o quirúrgico de base se unen otros aspectos que limitan su formación escolar y/o laboral lo que viene a agravar y hacer más penosa su situación.

El desajuste social que, con frecuencia, acompaña a las enfermedades crónicas va a depender no sólo de las características de la propia enfermedad sino también de un carácter más o menos invalidante y de la mejor o peor aceptación por parte de la familia y de la sociedad.

A fin de abordar con éxito los distintos aspectos que plantean las enfermedades crónicas es necesario que exista una relación continua y fluida entre la pediatría hospitalaria y la extrahospitalaria. Estas necesidades vienen a demostrar una vez más de forma rotunda y concluyente la necesidad de que los profesionales pediatras, aunque actúen y desarrollen su labor en distintas áreas, tienen un nuevo objetivo y razón de ser y que ninguna de estas tareas es superior a la otra sino equivalentes y complementarias.

La colaboración del Centro Hospitalario, es decir de los Servicios de Pediatría con el Centro de Salud y los pediatras de base se muestra especialmente necesaria en este campo de la patología pediátrica crónica cada vez más importante.

En la asistencia, atención y seguimiento del paciente pediátrico crónico el pediatra extrahospitalario es una pieza y un eslabón esencial sin cuyo concurso el diagnóstico más brillante y la tecnología más sofisticada al servicio del paciente está condenada al fracaso.

La figura del pediatra es clave en el seguimiento y asistencia del paciente fuera del ámbito hospitalario. Su papel no sólo es el de prestar asistencia y seguimiento a los pacientes con procesos crónicos sino también controlar el cumplimiento de las medidas terapéuticas, del calendario vacunal, evaluar el crecimiento y desarrollo, detectar la aparición de efectos secundarios, tratar la patología intercurrente que estos pacientes pueden presentar (patología respiratoria, diarreas, traumatismos, etc) y por supuesto colaborar y vigilar la normal integración escolar, social y laboral de estos pacientes.

Este continuum en la asistencia pediátrica y la necesidad de su armonización sin solución de continuidad es lo que ha llevado a la dirección de este XX Congreso Español Extraordinario de Pediatría, concretada en la figura de su presidente el Prof. Antonio Martínez Valverde, a dedicar una sesión de controversia a la «Asistencia ambulatoria de enfermos pediátricos crónicos». Por razones obvias no podemos abarcar todas las patologías por especialidades y nos limitaremos a plantear la problemática que presentan los enfermos respiratorios crónicos, los pacientes con retrasos del crecimiento y los enfermos con infecciones urinarias.

ASISTENCIA AMBULATORIA DE ENFERMOS PEDIÁTRICOS CRÓNICOS

Asistencia ambulatoria en pacientes pediátricos con patología respiratoria

Eduardo González Pérez-Yarza. Sección de Neumología Infantil. Hospital Aránzazu. San Sebastián.

RESUMEN

La patología respiratoria crónica del niño es muy diversa, destacando el asma, los cuadros de sibilancias recurrentes, la inmadurez y la displasia broncopulmonar y la patología infecciosa (TBC, fibrosis quística y otras bronquiectasias adquiridas). La atención al niño afecto de patología respiratoria crónica debe establecerse a través de una íntima relación entre los equipos de Atención Primaria de Pediatría y las Unidades de Neumología Infantil, coordinando los programas de educación, la elaboración de protocolos y criterios conjuntos, la coordinación en la asistencia y seguimiento de los pacientes (cronograma de visitas), las reuniones periódicas conjuntas, la docencia y la colaboración en estudios de investigación. En Atención Primaria se realizará el diagnóstico y clasificación del proceso en función de los medios disponibles, el control y seguimiento periódico de estos pacientes, la atención a las reagudizaciones, la educación sanitaria del niño y su entorno socio-familiar y la coordinación con la Neumología Infantil.

Palabras clave: patología respiratoria crónica, Atención Primaria, Neumología Infantil.

INTRODUCCIÓN

Las patologías que producen procesos respiratorios crónicos en el niño son muy diversas, muy distintas las localizaciones topográficas en el sistema respiratorio, muy diferentes en cuanto a la evolución y, obviamente, también en cuanto al tratamiento. Sirvan como ejemplos la hipertrofia adeno-amigdalar y la neumonitis intersticial descamativa de una lista de procesos nosológicos en la que hay enfermedades genéticas y adquiridas, malformaciones, procesos infecciosos, inflamatorios, tumorales, etc. Las diferentes causas de la neumonía recurrente (G'tz y Ponhold, 1997)¹ y la enfermedad pulmonar intersticial (Fan, 1995)², se exponen en las tablas I y II, para llamar la atención sobre el espectro tan diferente de enfermedades respiratorias crónicas que tiene el pediatra que manejar en el ámbito asistencial primario.

CLASIFICACIÓN

La patología respiratoria crónica se puede clasificar en tres grupos, por orden de mayor a menor prevalencia: el primer grupo, constituido por el asma y por los cuadros de sibilancias recurrentes; en segundo lugar, se encuentran la displasia broncopulmonar, la patología respiratoria ligada a inmadurez neonatal y las malformaciones (atresia de esófago, hernia diafragmática, etc.). Y en tercer lugar, la patología infecciosa, destacando la fibrosis quística y otros cuadros de bronquiectasias adquiridas. En la actualidad, el síndrome de obstrucción aérea superior secundario a hipertrofia adenoidea, amigdalar o mixta, es motivo de una amplia preocupación, tanto por su elevada prevalencia como por sus repercusiones fisiopatológicas (síndrome de apneas obstructivas del sueño).

Para abordar los diferentes aspectos de la patología respiratoria crónica desde Atención Primaria, el pediatra se encuentra antes tres retos: en primer lugar, el conocimiento básico y general de la enfermedad respiratoria crónica. En segundo lugar, el conocimiento del manejo y del tratamiento específico de cada proceso nosológico. Por último, su campo de actuación, la optimización de los recursos asistenciales disponibles, dentro de un plan global asistencial, donde la Atención Primaria y la Hospitalaria, tanto a nivel Secundario como Terciario, tengan establecidos sus niveles y flujos asistenciales globalmente. Los dos primeros retos podrían lograrse, si la educación y el reciclaje en las diferentes facetas de la Neumología Infantil se llevan a cabo, dentro de programas atractivos, con contenidos adecuados y objetivos adaptados a las necesidades asistenciales de la Atención Primaria. El tercer reto sólo será posible cuando las diferentes estructuras sanitarias y las autoridades académicas entiendan que el sistema sanitario debe globalizar la atención al niño afecto de patología respiratoria crónica. Existen en España amplias áreas, provincias e incluso Autonomías, donde la Atención Primaria ha desarrollado protocolos de manejo de patología respiratoria crónica, como es el asma bronquial, dignos de elogio y reconocimiento. Sin embargo, cuando se requiere la utilización de otros recursos asistenciales porque es un asma de difícil control, porque requiere tratamientos que precisan de controles más sofisticados o cuando hay problemas diagnósticos o de control funcional pulmonar, hay que desplazarse a otros ámbitos geográficos, muy alejados del control asistencial primario.

Con ello queremos señalar de forma clara que el control en Atención Primaria del niño con patología crónica, no se entiende sin la existencia próxima de una Unidad de Neumología Infantil de referencia. Y tampoco se entiende si el diseño

Con ello queremos señalar de forma clara que el control en Atención Primaria del niño con patología crónica, no se entiende sin la existencia próxima de una Unidad de Neumología Infantil de referencia. Y tampoco se entiende si el diseño asistencial no se ha realizado íntimamente entre Atención Primaria y la Unidad de referencia. Porque en caso contrario, el pediatra desde Atención Primaria dispondría para realizar los controles oportunos de la patología respiratoria crónica, de un fonendoscopio, de la radiología, de los estudios microbiológicos y un medidor de flujo espiratorio máximo, en el mejor de los casos.

Cuando se ha racionalizado la asistencia primaria, secundaria y terciaria, las circunstancias cambian. Si utilizamos los planes de atención integral (asistencia primaria más terciaria) al niño asmático, podemos convenir que los estudios funcionales para el asma leve se realice como mínimo una vez al año; que se monitoricen los posibles efectos secundarios de las medicaciones empleadas; que se efectden protocolos comunes de manejo de aerosoles, de educación, etc., entre otros.

La atención al niño con patología respiratoria crónica es responsabilidad compartida de los pediatras de Atención Primaria y de las Unidades de Neumología Infantil. Una buena comunicación y una coordinación eficaz entre los dos niveles asistenciales son esenciales para conseguir un correcto control y seguimiento de estos niños. Siguiendo un esquema actual³, podemos señalar que las actuaciones en Atención Primaria serían las siguientes: diagnóstico y clasificación de las enfermedades (en función de los medios técnicos disponibles), control y seguimiento periódico de los pacientes, atención a las reagudizaciones de la enfermedad, educación sanitaria del niño, familia y entorno, y coordinación con Neumología Infantil. Las actuaciones conjuntas entre Atención Primaria y Neumología Infantil serían la coordinación de los programas de educación, la elaboración de protocolos y criterios conjuntos, la coordinación en la asistencia y seguimiento de los pacientes, las reuniones periódicas conjuntas, la docencia y la colaboración en estudios de investigación.

Todo ello encaminado a lograr hoy un niño sano y mañana un adulto sano.

1. Götz M, Ponhold W. Pneumonia in children. En: Pneumonia, Torres A, Woodhead M, eds. Eur Respir Monograph 1997; 2: 226-262.
2. Fan LL. Interstitial lung disease in children. Medial/Scientific update. Denver: National Jewis Medical and Research Center, 1995.
3. Recomendaciones para la atención del paciente con Asma. SEPAR y semFYC. Barcelona, 1998.

Tabla I.
Neumonía recurrente: afectación unilobar versus multilobar

Unilobar	Obstrucción intraluminal <ul style="list-style-type: none"> - cuerpo extraño - adenoma bronquial Obstrucción extraluminal <ul style="list-style-type: none"> - nódulo linfático - vascular Cicatriz parenquimatosas Anomalías estructurales <ul style="list-style-type: none"> - bronquio traqueal - estenosis traqueal - bronquiectasias - síndrome del lóbulo medio - secuestro pulmonar
Multilobar	Aspiración, reflujo gastro-esofágico <ul style="list-style-type: none"> - fistula tráqueo-esofágica - debilidad muscular - anomalías de la deglución Asma Inmunodeficiencia Disfunción mucociliar (s. de los cilios inmóviles; fibrosis quística) Infección (tuberculosis, hongos); tumores Cardiopatía congénita Otras (alveolitis alérgica extrínseca, hemosiderosis, enfermedades hematológicas)

Infecciones crónicas en huésped inmunocompetente o inmunodeprimido

- Víricas (EBV, CMV, otras)
- Bacterias (clamidia, mycoplasma, mycobacterias, otros)
- Hongos (aspergilosis, histoplasmosis, otros)
- Parásitos (neumocistis)

Displasia broncopulmonar

Ocupacionales, ambientales o agentes físicos

- Neumonitis por hipersensibilidad
- Enfermedad pulmonar inducida por drogas
- Enfermedad pulmonar inducida por radiaciones
- Enfermedad pulmonar inducida por toxicidad al oxígeno
- Enfermedad pulmonar inducida por humos químicos
- Enfermedad pulmonar inducida por contaminantes minerales

Enfermedades por depósito de lípidos

Tabla III.
Enfermedad pulmonar intersticial de etiología desconocida

Neumonitis intersticial comdn

Neumonitis intersticial linfocítica y cuadros relacionados

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a procesos autoinmunes

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a procesos oncológicos

Hemosiderosis pulmonar

Histiocitosis pulmonar

Infiltrados pulmonares con eosinofilia

Procesos vasculares pulmonares (hemangiomas, enfermedad veno-oclusiva, telangiectasias)

Enfermedades linfáticas pulmonares (linfangiomatosis, linfangiectasias)

Sarcoidosis

Bronquiolitis obliterante

Bronquiolitis obliterante con neumonia organizada

Proteinosis alveolar

Síndromes neurocutáneos

Neumonitis intersticial celular

Enfermedad pulmonar intersticial inespecífica

ASISTENCIA AMBULATORIA DE ENFERMOS PEDIÁTRICOS CRÓNICOS

Asistencia ambulatoria en pacientes pediátricos con retraso del crecimiento

*Prof. Dra. Elena Sánchez González. Servicio de Pediatría. Hospital de Basurto. Osakidetza/SVS.
Departamento de Pediatría. Universidad del País Vasco/EHU.*

RESUMEN

El retraso de crecimiento es una de las causas más frecuentes de consulta ambulatoria en la asistencia pediátrica actual, tanto a nivel de atención primaria como de consultas hospitalarias especializadas.

El concepto de talla baja es fundamentalmente estadístico, en base a la distribución en la población normal de la talla y la velocidad de crecimiento.

Las causas de retraso de crecimiento son numerosas, siendo los más frecuentes las variantes fisiológicas, talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento. Hay que prestar especial atención a los retrasos de crecimiento secundarios a enfermedades sistémicas, frecuentemente no identificados.

Para realizar la evaluación clínica inicial, hay que seguir una serie de pasos: historia familiar, historia personal, exploración física por aparatos, estudio auxométrico, valoración de la maduración ósea, realización del pronóstico de talla adulta y, por último, establecimiento del patrón de crecimiento.

Para la valoración de los hipocrecimientos sin causa específica aparente se realizarán una serie de exploraciones complementarias, reservándose la determinación de la GH para aquellos casos con resultados negativos, velocidad de crecimiento disminuída y retraso en la maduración ósea.

El tratamiento de los hipocrecimientos variará según la etiología. La eliminación de la discriminación social de los niños con talla baja, es asimismo una de las alternativas terapéuticas más eficientes y éticas en el momento actual.

Palabras clave: Retraso del crecimiento, Talla baja, Diagnóstico, Tratamiento.

El retraso del crecimiento es una de las causas más frecuentes de consulta, tanto al pediatra de atención primaria, como al endocrinólogo infantil de las consultas hospitalarias.

Sus causas son múltiples y van desde situaciones fisiológicas que corresponden a valores extremos del rango de variabilidad fisiológica, hasta cuadros orgánicos severos, de los que el retraso de crecimiento es tan sólo una consecuencia de la alteración nutricional y metabólica producida por el proceso de base.

Por otro lado, en el momento actual se han producido una serie de circunstancias que han incrementado la dedicación de los clínicos a esta situación.

En primer lugar, la creciente preocupación por la estética en una sociedad de consumo y de marketing. En segundo lugar, la introducción en el mercado de hormona de crecimiento biosintética, acompañada de una gran presión por parte de las casas comerciales. En tercer lugar, las modificaciones de la morbimortalidad pediátrica, han favorecido la inclinación de los intereses profesionales de los pediatras hacia situaciones en la frontera entre la variación fisiológica y la patología y con escasa repercusión sobre el pronóstico vital. La talla baja sería un ejemplo de estas últimas situaciones.

En cualquier caso, como hemos indicado inicialmente, el retraso de crecimiento y la talla baja son secundarios a múltiples causas, que el pediatra de atención primaria que ofrece una atención integral al niño debe conocer. En la mayor parte de las ocasiones, el control y tratamiento de estas situaciones podrá ser abordado por éste, requiriendo el paciente en un escaso número de casos la derivación a una consulta especializada.

CONCEPTO

Dado que la talla es una variable continua, la talla baja es un concepto estadístico. Debemos plantearnos una evaluación diagnóstica en las tres situaciones siguientes:

1. La talla del niño se encuentra por debajo del percentil 3 o -2 desviaciones estándar para su grupo de edad y sexo.
2. La velocidad de crecimiento anual es inferior al percentil 10.

3. El pronóstico de talla adulta es inferior en 7 cm. a la «talla diana», o talla genética, estimada en función de la talla de los padres.

CAUSAS DEL RETRASO DE CRECIMIENTO

La Tabla I contiene una enumeración de las causas del retraso de crecimiento¹.

En esta serie destacan por su frecuencia las variantes de talla baja, talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento, las cuales representan según algunos autores el 80% de los hipocrecimientos².

Aunque ambas entidades se conocen como variaciones fisiológicas, en los últimos años se han publicado diversos trabajos sobre las modificaciones del perfil secretorio de la GH o de la respuesta periférica a ésta en estos pacientes, si bien los resultados no han sido concluyentes^{3,4,5}.

La malnutrición calórico-proteica sigue siendo a nivel mundial la primera causa de retraso de crecimiento. En nuestro medio, esta etiología ha desaparecido. Sin embargo, puede haber déficits nutricionales que influyen en el crecimiento. En los últimos años se ha llamado la atención sobre las dietas especiales (vegetarianas, macrobióticas), que pueden ser deficitarias en algunos nutrientes clasificados por Golden como de tipo 2 6: zinc, magnesio, fósforo, etc... Su déficit tiene como primer efecto una limitación del crecimiento. También se han incrementado en los últimos años déficits nutricionales vinculados a dietas hipocalóricas, como ocurre en la «anorexia nerviosa», el «síndrome de temor a la obesidad», o la exageración de las restricciones dietéticas en niños de familias con dislipemia y patología cardiovascular precoz.

De particular interés resultan para el pediatra en el momento actual los hipocrecimientos secundarios a patología crónica. Se da la circunstancia de que en ocasiones no son tenidos en cuenta como causa de hipocrecimiento y los pacientes son remitidos a una consulta especializada de endocrinología infantil, cuando su proceso de base justifica sobradamente el retraso de crecimiento. La Tabla 2 contiene un listado de los diversos factores fisiopatológicos que pueden condicionar el retraso de crecimiento en la patología crónica⁷.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Para efectuar una orientación diagnóstica inicial y separar a los pacientes patológicos de las variantes de la normalidad, es necesario seguir una serie de pasos, que aparecen enumerados de forma esquemática en la Tabla 3, y que desarrollamos a continuación.

1. Historia familiar

Dado el carácter hereditario de la talla, es preciso recoger la talla de ambos padres y, si es preciso, de los hermanos. Otro dato importante es el patrón de maduración familiar, por lo que se preguntará por la edad de la menarquia en las mujeres de la familia. En el caso de los varones, bastará preguntar si recuerda cuando pegó el estirón, si fue antes, al mismo tiempo o después que los compañeros ya amigos de su edad.

Otros datos familiares de interés son la existencia de consanguinidad, tallas bajas patológicas, ambiente psicosocial, etc...

2. Historia personal

En primer lugar interesa el peso y la talla al nacimiento. En el caso de existir un retraso de crecimiento intrauterino, se investigará sobre sus posibles causas: enfermedades maternas o fetales, nutrición materna, consumo de drogas, alteraciones placentarias, etc... De los datos perinatales, se indagará sobre los signos de sufrimiento fetal, presentación podálica, hipoglucemia..., ya que estos antecedentes son frecuentes en la deficiencia de GH.

Es importante disponer de datos fidedignos previos sobre la talla y el peso e intentar identificar, si es que se constata un entencimiento del crecimiento, alguna situación especial o patológica coincidente con el inicio del descenso.

El desarrollo psicomotor es otro aspecto interesante a objetivar: edad de adquisición de los hitos del desarrollo psicomotor, rendimiento escolar en el niño mayorcito, etc...

La historia alimenticia del niño con realización incluso de una encuesta nutricional puede ser necesaria si sospechamos un problema de mala absorción o una ingesta deficiente de nutrientes.

Una anamnesis dirigida por órganos y aparatos nos permitirá identificar patologías crónicas susceptibles de estar afectando al crecimiento, infecciones recurrentes o consumo de fármacos frenadores del crecimiento como los corticoides, de

uso frecuente en algunas patologías pediátricas.

3. Exploración física

Debe ser una exploración completa. De forma específica se buscarán signos carenciales o de malnutrición, malformaciones sugestivas de dismorfogénesis, anomalías de la línea media -paladar hendido, incisivo central único...- (frecuentes en los hipopituitarismos). En las niñas se explorará la posible existencia de signos asociados al síndrome de Turner como metacarpianos cortos, cubitus valgus, implantación baja del cabello...

Durante la exploración se podrá objetivar también la higiene del niño, la adecuación del comportamiento a su edad y su relación con los padres o cuidadores, todo ello orientado a descartar el hipocrecimiento por carencia afectiva.

En el caso de los niños y niñas puberales, se establecerá el estadio de desarrollo según la clasificación de Tanner en base a la observación del desarrollo mamario y vello pubiano en las niñas, y el tamaño testicular, genitales externos y vello pubiano en los niños.

El tamaño testicular es un dato importante a valorar ya que es el primer signo de pubertad en los varones. Es conveniente asignar un volumen por comparación con el orquidómetro de Prader. Los volúmenes de 1 a 3 ml. son infantiles. El tamaño de 4 ml. indica que la pubertad se ha puesto ya en marcha.

Para las niñas, el fenómeno puberal inicial a observar es la protrusión del botón mamario.

4. Auxometría

El parámetro más importante es la talla de pie o longitud en decúbito supino para los niños menores de dos años.

Es importante utilizar un instrumental adecuado con precisión de milímetros (infantometro para los lactantes y estadiómetro para los niños mayores de dos años). La técnica de medición debe ser rigurosa según normas establecidas internacionalmente 8.

Otros datos antropométrico de interés clínico en la valoración del hipocrecimiento son el peso y el perímetro cefálico.

Existen otros parámetros útiles en la valoración del crecimiento como son la relación segmento superior/segmento inferior, la braza, los pliegues cutáneos, el perímetro del brazo, los diámetros biacromial y bicrestíleo, etc... No obstante, éstos ocupan un segundo orden con relación a los tres parámetros mencionados al principio -peso, talla y perímetro craneal - y tienen más valor en consultas especializadas o en estudios de investigación.

5. Maduración ósea

La maduración ósea, medida habitualmente como edad ósea, es el indicador más sencillo y fiable del «tempo» de crecimiento de un niño. Su valoración se efectuará mediante una radiografía de mano y muñeca izquierda en el niño mayor de dos años y una radiografía lateral de tobillo y pie izquierdo en el niño menor de esta edad 9.

En el caso más frecuente, que es la valoración en el niño mayor de dos años, los dos métodos más utilizados son el Atlas de Greulich y Pyle 10 y el método TW2-RUS 11.

6. Pronóstico de la talla adulta

Este es un dato de gran valor en la evaluación de los retrasos de crecimiento. Así, en el caso de una talla definitiva baja, acorde con la talla de los padres, confirmará el diagnóstico de talla baja familiar.

En otras situaciones, como el retraso constitucional del crecimiento, permite situar el problema de consulta en coordenadas más reales, al poder hablar de la talla adulta esperada, que es lo que más preocupa generalmente al niño y su familia.

Hay diversos sistemas de predicción, de menor a mayor complejidad.

El más sencillo y asequible en cualquier consulta, consiste en asignar como talla definitiva la que corresponde en las gráficas de crecimiento al percentil que ocupa el niño entre los dos y nueve años de edad. Es en este rango de edad en el que el canal percentilar tiene una mayor correlación con el percentil adulto. Antes de los dos años, la talla está más en relación con factores de la etapa intrauterina y nutricionales. Más allá de los nueve años, estamos en el período puberal, cuya gran variabilidad en su cronología y secuencia en la población normal, hace que los niños y niñas frecuentemente cambien de percentil en este período de la vida, de forma que los maduradores precoces ascienden transitoriamente de percentil y los maduradores tardíos descienden.

Un segundo método es la estimación de la talla diana, la cual nos informa del potencial genético de crecimiento. Este no

tiene por qué cumplirse con exactitud, pero si existe una gran desviación entre la talla diana y el pronóstico de talla adulta - calculado mediante otros métodos -, nos puede hacer sospechar una alteración patológica del crecimiento. La fórmula de cálculo es la siguiente:

$$\text{Talla Diana Niños (cm.)} = \frac{\text{Talla padre} + (\text{Talla Madre} + 13)}{2}$$

$$\text{Talla Diana Niñas (cm.)} = \frac{(\text{Talla padre} - 13) + \text{Talla Madre}}{2}$$

Los métodos más exactos son los que tienen en cuenta la edad ósea. Los más utilizados son tres: el método de Bayley-Pinneau¹², el método de Roche-Wainer-Thissen¹³ y el método TW-Mark III¹⁴.

En cualquier caso, el crecimiento es un fenómeno con tanta variabilidad, que la talla definitiva puede en ocasiones diferir bastante de los pronósticos establecidos. El error es tanto menor cuanto más cerca está el paciente del cese del crecimiento.

Para mejorar la precisión en los métodos dependientes de la edad ósea, es conveniente efectuar estos pronósticos en más de una ocasión y que la persona que valore la maduración ósea esté debidamente entrenada.

Otra limitación de estos métodos es que, en la medida en que han sido desarrollados en determinadas poblaciones normales, sus resultados pueden no ser superponibles a los de otras, y a situaciones patológicas¹⁵.

7. Patrón de crecimiento

Este se establecerá básicamente con los siguientes datos:

1. Puntuación Z de la talla y el peso
2. Velocidad de Crecimiento
3. Edad ósea
4. Pronóstico de talla del niño en relación con la «talla diana»

Los datos auxométricos del paciente deben ser comparados con estándares de referencia, obtenidos en una población de características étnicas y socioambientales similares a las del paciente. Dada la necesidad de valorar la velocidad de crecimiento, se deben emplear preferentemente para estas situaciones clínicas, estándares obtenidos mediante estudios longitudinales de crecimiento. En nuestro país se han realizado dos estudios de este tipo: el de M. Hernández y cols.¹⁶ y el de A. Ferrandez y cols.¹⁷, efectuados en Bilbao y Zaragoza, y con resultados publicados para las edades de 0-18 años y 0-12 años respectivamente.

La evolución en el tiempo de la situación percentilar de los datos de talla y peso nos informará sobre si el retraso de crecimiento es reciente, tiene relación con el inicio de alguna patología o, sin embargo, es una situación mantenida desde el nacimiento.

Es conveniente calcular la puntuación Z de la talla según la siguiente fórmula:

$$Z \text{ de Talla} = \frac{\text{Talla del niño} - \text{Talla media según edad y sexo}}{\text{Desviación estándar según edad y sexo}}$$

Se considerará probablemente patológica una talla por debajo del percentil 3 o Z inferior a -2, y claramente patológica si Z es inferior a -3.

La velocidad de crecimiento tiene un gran valor en la evaluación diagnóstica. Debido a las variaciones estacionales, es conveniente un intervalo de 1 año para calcularla correctamente. Si no hay datos previos, puede ser necesario estimarla tras un período de seis u ocho meses, para cuyo cálculo se utilizarán las tablas de conversión de fechas en decimales. Debe ser sospechoso que la velocidad de crecimiento esté por debajo del Percentil 10. Durante el período peripuberal hay que ser prudente en la interpretación de la velocidad de crecimiento, ya que en condiciones normales suele haber un enlentecimiento prepuberal, más marcado en los niños con retraso constitucional del crecimiento.

A semejanza de la talla, la edad ósea del niño deberá ser comparada con estándares de referencia para su población. En

este caso la variación normal es de + 1 año de edad ósea con relación a la edad cronológica. Desviaciones mayores nos estarán indicando un retraso o una aceleración del crecimiento, que debe ser considerada patológica por encima de + 2 años.

Por último, la situación de su pronóstico de talla con relación a la talla diana nos dará una información valiosa sobre si su patrón de crecimiento se adapta al modelo familiar o se desvía. En el caso de una desviación excesiva (>7cm), nos orientará a una situación patológica.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Una vez seguidos todos los pasos anteriores, si no hemos llegado a un diagnóstico con los datos disponibles, podemos estar ante 3 situaciones distintas (Figura 1)18:

1. *Talla superior al Percentil 3 o Z superior a -2*: Si no se dispone de una velocidad de crecimiento fiable previa se programará un control al año. Si la velocidad de crecimiento es superior al Percentil 10, se programarán revisiones anuales en las que se pueden efectuar pronósticos de talla para cerciorarse de que el niño continúa creciendo regularmente. Si la velocidad de crecimiento es patológica, se efectuará un estudio completo.

2. *Z de talla entre -2 y -3*: Se procederá igual que en el caso anterior, salvo que si no se dispone de velocidad de crecimiento, el control se adelantará a los 6-8 meses.

3. *Z de talla inferior a -3*: En esta circunstancia se procederá de forma inmediata al estudio completo del paciente.

En algunos casos, como resultado de la historia clínica y la exploración física, podremos orientar los exámenes complementarios en algún sentido. En muchos casos, nos encontraremos, sin embargo, ante un niño con un hipocrecimiento armónico sin estigmas específicos. En este caso habrá que efectuar una batería de pruebas complementarias, tal como aparecen enumeradas de forma orientativa en la Tabla 4. Con estas pruebas descartaremos afecciones que pudieran eventualmente ser responsables del hipocrecimiento y que estén cursando de una forma bastante oligosintomática. Ejemplo de estas situaciones puede ser un síndrome de Barter, una tubulopatía, un síndrome de Turner, etc...

Si todas las pruebas anteriores son negativas, y estamos ante un caso de talla baja con velocidad de crecimiento disminuida y edad ósea retrasada, deberá ser evaluada la secreción de GH, lo que por su complejidad deberá realizarse en un centro especializado, dotado de consulta de endocrinología infantil. Las pruebas a efectuar en este caso son las siguientes19: GH tras estímulos farmacológicos, valoración de la reserva hipofisaria, GH nocturna, somatomedinas y proteínas transportadoras de GH y somatomedinas.

ACTITUD TERAPÉUTICA

Como hemos indicado previamente, un gran porcentaje de retrasos de crecimiento van a corresponder a las variantes normales, talla baja y retraso constitucional del crecimiento, situaciones que pueden presentarse incluso asociadas.

Los hipocrecimientos secundarios a patología sistémica se beneficiarán únicamente del tratamiento específico de su afección, con una atención preferente a la terapia nutricional.

El tratamiento con GH tiene hoy día unas indicaciones precisas:

1. Déficits de GH: deficiencia clásica y disfunción neurosecretora.
2. Niños con insuficiencia renal crónica en situación de espera de un trasplante de riñón.
3. Niñas con Síndrome de Turner.

La utilización de GH en otras indicaciones debe realizarse en el contexto de ensayos clínicos.

Un avance terapéutico de los últimos años en los pacientes con hipocrecimiento son las intervenciones alargadoras de extremidades, las cuales tienen su indicación fundamental en algunas displasias óseas.

En cualquier caso, la mayor parte de los retrasos de crecimiento no tienen un tratamiento que mejore específicamente el crecimiento. El reto es, según señala un reciente informe del Comité de Drogas y de Bioética de la Academia Americana de Pediatría20, tratar la talla baja en el terreno que le corresponde, en el terreno de la aceptación social y familiar de los niños y niñas bajas.

Como acertadamente indican este grupo de expertos, aun en el hipotético caso de que se pudieran aplicar tratamientos hormonales efectivos, siempre habría un grupo de niños y de niñas más bajos. Esto, unido a los problemas de distribución equitativa de recursos sanitarios que un tratamiento masivo con hormonas produciría, apoya el que la mejor terapéutica es la concienciación social para que no se discrimine a los niños y adultos en función de la talla.

En nuestro medio, los pediatras, y, fundamentalmente, los pediatras de atención primaria, tienen un gran papel, a través de la educación sanitaria y el apoyo psicológico a sus pequeños pacientes y sus familias.

Tabla I. Causas de retraso del crecimiento*.

I. Variantes fisiológicas

- A. Talla baja familiar
- B. Retraso constitucional del crecimiento

II. Talla baja intrínseca

- A. Genética
 - * Anomalías cromosómicas
 - Trisomía 13, 18, 21
 - Disgenesia gonadal (45 XO y variantes)
 - * Displasias óseas
 - Acondroplasia
 - Otras
- B. Retraso de crecimiento Intrauterino
 - * Secundario a embriopatías/fetopatías (alcoholismo fetal...)
 - * Asociado a otras anomalías somáticas
 - Síndrome de Russell-Silver
 - Síndrome de Prader-Willi
 - Síndrome de Cornelia de Lange

III. Enfermedades sistémicas

- A. Retraso del crecimiento psicosocial
- B. Nutricional
 - * Kwashiorkor
 - * Marasmo
 - * Deficiencia zinc/hierro
- C. Gastrointestinal
 - * Malabsorción
 - Enfermedad celíaca
 - Enfermedad inflamatoria intestinal (enteritis regional, colitis ulcerosa)
 - * Hepáticos
 - Hepatitis crónicas
 - Glucogenosis
- D. Cardíacas (ej. cardiopatía congénita grave)
- E. Pulmonar (ej. Fibrosis quística)
- F. Renal
 - * Pielonefritis crónica
 - * Síndrome de Fanconi (y variantes)
 - * Insuficiencia renal crónica
- G. Endocrinológicos
 - * Hipotiroidismo
 - * Raquitismo hipofosfatémico vitamina D resistente
 - * Diabetes mellitus tipo I (mal controlada)
 - * Seudohipoparatiroidismo
 - * Hiperkortisolemia
 - * Pubertad precoz
 - * Deficiencia de GH
 - Genética
 1. Defecto del gen de la GH
 2. Insensibilidad a la GH (Enanismo tipo Laron)
 - Adquirida
- H. Otras enfermedades crónicas
- I. Fármacos (ej. glucocorticoides)

*: Modificado de Schwartz y Berail.

Tabla 2.- Factores fisiopatológicos implicados en el retraso de crecimiento secundario a patología crónica no endocrinológica*.

- * Malnutrición
 1. Por aportes inadecuados

- Anorexia
- Polidipsia
- Dietas inadecuadas
- Requerimientos aumentados
 - Fiebre
 - Aumento de trabajo cardiorespiratorio
 - Crecimiento
- 2. Por pérdidas aumentadas
 - Actividad inflamatoria
 - Vómitos
 - Fístulas
 - Malabsorción/maldigestión
 - Exudación/sangrado
 - Hipostenuria
 - Glucosuria-proteinuria-aminoaciduria
- * Infecciones repetidas
- * Hipoxia tisular
- * Acidosis
- * Alteraciones hidroelectrolíticas
- * Acúmulo de sustancias tóxicas
- * Osteodistrofia renal
- * Inflamación crónica
- * Alteraciones hormonales
 1. Eje GH/IGF-I
 - disminución de IGF-1
 - inhibidores específicos de IGF-1
 2. Eje hipotálamo-hipófisis-gónadas
- * Efectos secundarios del tratamiento
 1. Corticoterapia
 2. Inmunosupresión
 3. Radioterapia
- * Psicológicos
- * Genéticos

*: Tomado de J. Pozo, R. Gracia y J. Argente⁷

Tabla 3.- Pasos fundamentales a seguir en la evaluación de un niño con un retraso de crecimiento.

1. Historia familiar

- * Talla de padres y hermanos
- * Patrón de maduración familiar

- * Ambiente psicosocial

2. Historia personal

- * Talla y peso al nacimiento
- * Investigación sufrimiento fetal
- * Tallas y pesos previos
- * Investigación existencia de situación desencadenante del retraso
- * Desarrollo psicomotor
- * Anamnesis alimenticia
- * Anamnesis dirigida por órganos y aparatos

3. Exploración física

- * Signos carenciales
- * Malformaciones
- * Higiene
- * Comportamiento
- * Desarrollo sexual
- * Exploración por aparatos

4. Auxometría

- * Talla
- * Peso
- * Perímetro craneal

5. Maduración ósea

- * Rx de mano o tobillo según edad

6. Pronóstico de talla adulta

- * Talla percentilar
- * Talla diana o genética
- * Talla adulta según edad ósea

7. Patrón de crecimiento

- * Puntuación Z de talla y peso
- * Velocidad de crecimiento
- * Edad ósea en relación a edad cronológica
- * Pronósticos de talla en relación con la talla diana

Tabla 4. Exámenes complementarios en la evaluación de un hipocrecimiento sin causa específica aparente.

- * Hematimetría y VSG
- * Glucosa
- * Urea y creatinina
- * Constantes del metabolismo férrico
- * Equilibrio ácido-base
- * Cloro, sodio y potasio
- * Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina
- * Anticuerpos anti gliadina, anti endomisio y antirreticulina
- * Hormonas tiroideas: T4 y TSH
- * Cariotipo en niñas
- * Orina: bioquímica y sedimento
- * Parásitos en heces
- * Rx de silla turca

Figura 1. Algoritmo diagnóstico en el retraso de crecimiento. *: Modificado de M. Hernández18.*

BIBLIOGRAFÍA

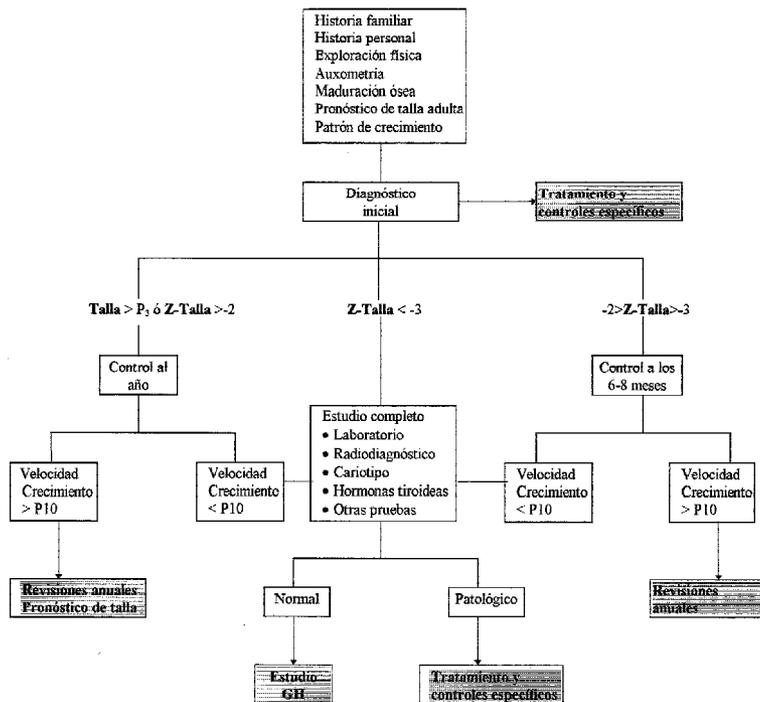


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico en el retraso de crecimiento*.
*Modificado de M. Hernández ¹⁸

- 1 SCHWARTZ ID, BERCU BB: «Normal growth and development». En HUNG W: «Clinical Pediatric Endocrinology». St. Louis. 1992. MO: Mosby Year Book. Pgs. 13-41.
- 2 LINDSAY R, FELDKAMP M, HARRIS D, ROBERTSON J, RALLISON M: «Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency». J. Pediatr. 1994, 125:29-35.
- 3 VELDHUIS JD, BLIZZARD RM, ROGOL AD, MARTHA PM, KIRKLAND JL, SHERMAN BM AND GENENTECH COLLABORATIVE GROUP: «Properties of spontaneous growth hormone secretory bursts and half-life of endogenous growth hormone in boys with idiopathic short stature». J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, 74:766-773.
- 4 POZO J, ARGENTE J, BARRIOS V, GONZALEZ PARRA S, MUÑOZ MT, HERNANDEZ M: «Growth hormone secretion in children with normal variants of short stature». Horm. Res. 1994, 41:185-192.
- 5 CARLSSON LMS, ATTIE KM, COMPTON PG, VITANGCOL RV, MERIMEE TJ and THE NATIONAL COOPERATIVE GROWTH STUDY: «Reduced concentration of serum growth hormone-binding protein in children with idiopathic short stature». J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994, 78: 1325-1330.
- 6 GOLDEN MHN: «Nutritional deficiency as a cause of growth failure». En HERNANDEZ M, ARGENTE J (eds): «Human Growth: Basic and Clinical Aspects». Amsterdam. Elsevier Science Publishers B.V. 1992. Pgs. 175-182.
- 7 POZO J, GRACIA R, ARGENTE J: «Hipocrecimiento: Concepto y Clasificación». En ARGENTE J, CARRASCOSA A, GRACIA R, RODRIGUEZ F: «Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia». Madrid. Editores Médicos. 1995. Pgs. 95-110.
- 8 SOBRADILLO B, SANCHEZ E, RICA I: «Aspectos auxológicos del crecimiento postnatal». En HERRERA E, PAVIA C, YTURRIAGA R: Serie Actualizaciones en Endocrinología. Crecimiento (I). Madrid. Ed. Díaz de Santos. 1995. Pgs. 21-38.
- 9 HERNANDEZ M, SANCHEZ E, SOBRADILLO B, RINCON JM: «Maduración ósea y predicción de talla. Atlas y métodos numéricos.» Madrid. Ed. Díaz de Santos. 1991.

- 10 GREULICH WW, PYLE S: «Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist» 2nd ed. Stanford. Stanford University Press. 1959.
- 11 TANNER JM, WHITEHOUSE RH, CAMERON N, MARSHALL WQ, HEALY MJR, GOLDSTEIN H: «Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). 2nd. De. Londres. Academic Press. 1983.
- 12 BAYLEY N, PINNEAU SR: «Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards» J. Pediatr. 1952, 40:423-441.
- 13 ROCHE AF, WAINER H, THISEN D: «Predicting adult stature for individuals» Monogr. Paediatr. 1975, 3:1-114.
- 14 TANNER JM, LANDT KW, CAMERON, CARTER BS, PATEL J: «Prediction of adult height from height and bone age in childhood: a new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short subjects». Arch. Dis. Child. 1983, 58:767-776.
- 15 ZACHMANN M, SOBRADILLO B, FRANK M, FRISH H, PRADER A: «Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions» J. Pediatr. 1978, 93:749-755.
- 16 HERNANDEZ M, CASTELLET J, NARVAIZA JL, RINCON JM, RUIZ I, SANCHEZ E, SOBRADILLO B Y ZURIMENDI A: «Curvas y Tablas de Crecimiento». Fundación Faustino Orbeago. Bilbao. 1988. Ed. Garsi.
- 17 FERRANDEZ LONGAS A, LABENA C, MAYAYO E, RUEDA C, RUIZ ECHARRI M, PUGA B: «Estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo. Datos de 0 a 12 años». Zaragoza. 1996. Ed. Gobierno de Aragón. Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo.
- 18 HERNANDEZ M: « Patología del Crecimiento». En HERNANDEZ M: «Pediatria». 2ª Edición. Madrid. 1995. Ed. Díaz de Santos.
- 19 POZO J, GRACIA R, ARGENTE J: «Hipocrecimiento: Metodología Diagnóstica». En ARGENTE J, CARRASCOSA A, GRACIA R, RODRIGUEZ F: «Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia». Madrid. Editores Médicos. 1995. Pgs. 111-139.
- 20 COMMITTEE ON DRUGS AND COMMITTEE ON BIOETHICS: «Consideraciones con respecto al uso de la hormona de crecimiento humana recombinante en los niños». Pediatrics (ed. esp). 1997, 43,1:45-52.

ASISTENCIA AMBULATORIA DE ENFERMOS PEDIÁTRICOS CRÓNICOS

Asistencia ambulatoria en pacientes con infección urinaria Infección del tracto urinario recurrente. Prevención y tratamiento

Dr. Alberto Bueno Fernández

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) por sí misma, no es una enfermedad crónica, aunque sí puedan serlo las complicaciones -hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica- que de ella pueden derivarse, especialmente cuando asienta sobre anomalías anatómicas y/o funcionales del aparato urinario.

A pesar de ser la ITU una de las infecciones más frecuentes en la práctica Pediátrica diaria, todavía, con cierta frecuencia no es reconocida con el riesgo potencial de *daño renal permanente* que ello supone, sobre todo cuando es **recurrente o no tratada**. Los pediatras, tenemos una oportunidad única de prevenir esta situación por medio de un diagnóstico y un tratamiento precoz de la ITU. Actualmente, disponemos de un amplio número de antibióticos capaces de erradicar la infección de un modo eficaz, a pesar de lo cual entre un 30-40% de los niños, experimentarían *recurrencias*. Este amplio grupo de pacientes, requieren una consideración especial por el elevado número de visitas que generan y por las controversias que se plantean en cuanto a su valoración y tratamiento.

Nos ocuparemos exclusivamente de aquellos pacientes, que a pesar de tener estudios de imagen normales (Ecografía renal y C.U.M.S), continúan experimentando recurrencias, las cuales pueden llegar a resultar desesperantes para todos.

DEFINICIONES

Entre los niños con ITU tratada que experimentan *recurrencias* (3 ITU/año), la mayoría las presentan dentro de los tres meses siguientes al episodio inicial. En la mayor parte de los casos, se trata de nuevas infecciones - **reinfección** - por *diferentes* especies o serotipos bacterianos de la flora fecal que se han hecho resistentes al tratamiento antibiótico administrado. En la infancia, tanto la *persistencia*, como la infección por el *mismo* germen - **recidiva** - son infrecuentes, siempre que el paciente haya tomado el tratamiento antibiótico prescrito y el germen sea sensible al mismo, por lo que cualquiera de estas dos circunstancias sugieren la existencia de: obstrucción, cálculos o anomalías urológicas mayores.

PREVENCIÓN

Medidas de higiene (1)

La cuestión es saber si la colonización genital puede influenciarse por medidas higiénicas. No existen observaciones que sugieran que tanto las niñas como las mujeres adultas con ITU-r practiquen una pobre higiene. Sin embargo, la colonización genital con E. coli u otra enterobacteria puede no obstante ser importante como precursor de la infección. En niños, la máxima susceptibilidad a las ITU se produce durante los primeros 6 meses de vida, cuando el prepucio está fuertemente colonizado por E.coli. La *circuncisión* durante los primeros días de vida, reduce la frecuencia de ITU sobre un 90%, indicando que la eliminación del E. coli de los genitales externos, reduce la frecuencia de infección.

En el caso de las niñas, su flora genital normal protege contra la colonización genital por enterobacterias. La Amoxicilina y el cefadroxilo eliminan la flora indígena y promueven la colonización genital por enterobacterias. Existen estudios que sugieren que el tratamiento antibiótico de las infecciones *respiratorias* en el niño incrementaría la susceptibilidad a la ITU. En conclusión, hasta ahora se consideraba que todos los factores que promuevan la colonización del área genital y periuretral se asocian con un mayor riesgo de ITU, pero no hay estudios que sugieran que se deban a una pobre higiene, y trabajos recientes (2) han demostrado que la mera presencia de agentes patógenos en el área periuretral, no es por sí misma un factor de riesgo para el desarrollo de ITU en niñas. En definitiva, la patogenia de la ITU continua siendo desconocida en gran parte.

Disfunción vesical y Estreñimiento

La relación entre *estreñimiento* (3 deposiciones / semana) e ITU, es conocida desde hace tiempo (3) aunque solo en los últimos años se han publicado datos objetivos, fisiológicos (4) o radiológicos (5) que apoyen al estreñimiento como un factor contribuyente importante en la ITU recurrente de la infancia. Aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto de esta relación, se habla de un posible factor mecánico por compresión de las heces sobre la vejiga y cuello vesical, lo que si parece evidente es la notable mejoría (3) e incluso desaparición (6) de las recurrencias de las ITU con la mejora del hábito intestinal.

Por otra parte, se sabe que los niños con ITU recurrentes presentan con frecuencia signos y síntomas de *disfunción vesical* (escapes diurnos, mezcla de enuresis diurna y nocturna, urgencia miccional...) habiéndose demostrado por estudios urodinámicos diversos patrones anómalos en la cistometría y vaciamiento vesical (7).

El estreñimiento y la disfunción vesical están íntimamente relacionados, aunque este hecho no sea siempre reconocido en la clínica, ya que pacientes presentan un defecto de relajación de la musculatura del periné, siendo inevitables la contracción simultánea de los esfínteres anal y uretral debido a su inervación común.

En un estudio (4) sobre 47 niños con ITU-r y signos de inestabilidad vesical en la cistometría (tracto urinario normal a Rx), todos presentaban signos de estreñimiento por *tacto y manometría rectal* consistentes en una percepción disminuida y un incremento de la tolerancia a la estimulación de la ampolla rectal con grandes volúmenes. Lo interesante fue que dichos hallazgos estuvieron presentes incluso aunque en la historia clínica se hacía constar específicamente la no existencia de estreñimiento. Aunque estos hallazgos no establecen una relación de causa-efecto entre ITU y disfunción vesical, se considera que al menos en algunos niños, la ITU puede iniciar los síntomas de la disfunción vesical los cuales pueden persistir posteriormente durante cierto tiempo. El establecimiento de unos hábitos de vaciamiento vesical normales en estos niños así como el tratamiento del frecuente estreñimiento asociado, ha conseguido disminuir la incidencia de ITU-r (4, 6)

Circuncisión

Diversos trabajos han demostrado, una mayor incidencia de ITU en lactantes varones no circuncidados (8). Recientemente, Wiswell y Hachey realizaron un meta-análisis sobre esta relación concluyendo que el riesgo de ITU es de 5 a 89 veces mayor en varones no circuncidados respecto a los que sí lo estaban (9). Aunque el mecanismo patogénico no está claro, se cree que la colonización del prepucio, favorece la adherencia bacteriana a las células epiteliales con posterior colonización periuretral y eventual ITU (10). Debe señalarse no obstante, que en el niño sano, con circuncisión o sin ella, el incremento de la colonización periuretral neonatal desaparece rutinariamente alrededor de los 6 meses de vida. La mayor incidencia de ITU neonatal en varones, probablemente este relacionado con otros factores además del prepucio, tales como el estado inmunológico, o alimentación con lactancia materna (11).

Vacuna

Uno de los aspectos más interesantes en la prevención de la ITU-r, es la posibilidad de desarrollar una vacuna efectiva. Durante la década de los ochenta, estudios experimentales en ratas, utilizando antígenos capsulares aislados para estimular la producción de anticuerpos contra el antígeno K (12) así como la inmunización con *E. coli* P-fimbriados tanto en ratones como en primates (13), conferían protección contra la pielonefritis, presumiblemente interfiriendo la adherencia de las bacterias al uroepitelio.

En los últimos años, se ha iniciado su uso en niños con ITU-r utilizando una mezcla de bacterias inactivadas de cepas uropatógenas de: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Streptococcus faecalis*. Los resultados parecen alentadores y se relacionaron con aumentos en los niveles urinarios del componente secretor de la IgA secretora (14). El efectividad clínica de este tipo de vacunas, será adecuadamente valorada solo cuando se realicen ensayos clínicos bien controlados.

Profilaxis farmacológica de la ITU recurrente

En los casos de *Cistitis de repetición*, la indicación de una profilaxis con dosis subterapéuticas de antibióticos por lo general en una sola toma al día nocturna, durante varios meses, debe ser valorada en relación con la frecuencia de las ITU y su severidad clínica. Dichos agentes, deben poseer: mínimos efectos sobre la flora fecal, buena tolerancia, bajo coste y alcanzar bajos niveles séricos pero elevadas concentraciones urinarias. Las drogas que mejor cumplen estas condiciones y que se han mostrado eficaces en la profilaxis a largo plazo son:

- Nitrofurantoina (NF)	1-2	mg/Kg/dosis	única	nocturna.
- Trimetropim (TMP)	0.5-2	“	“	“
- Trimetropim-sulfametoxazol (TMP-SMZ)	0.5-2	“	“	“ de TMP.

La NF apenas tiene efectos colaterales sobre la flora intestinal, mientras que el TMP tiene la característica de difundir en el fluido vaginal y por tanto disminuir la colonización bacteriana vaginal. Las reacciones tóxicas al TMP-SMZ aunque poco frecuentes, suelen estar generalmente asociadas al componente sulfonamida de la combinación. Una elevada resistencia a una de estas drogas en una zona determinada, las hace inadecuadas para la profilaxis. Otros agentes que pueden ser utiliza-

dos como alternativa son:

- Cefalexina 5 mg/Kg/cada noche.
- Amoxicilina 20 mg/dosis única diaria en el recién nacido.

En cuanto a la duración de este tipo de profilaxis en la *Cistitis de repetición*, se sugiere un enfoque elástico (según resultados) de modo que el periodo inicial durara de 4 a 6 meses. Si aparecen recurrencias antes de las 3 semanas de suspendido el mismo, se administrara por un periodo de 1 año; si la ITU aparece entre las 3 semanas y los 3 meses, se dará por 3 meses y si el intervalo es mayor de 3 meses, no se prescribira profilaxis.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la ITU de vías bajas (no complicada)

La *duración óptima* del tratamiento de este tipo de infección es controvertida. Así mientras la tónica general es recomendar 7-10 días de tratamiento (15), otros autores preconizan duraciones de 3 días (16), 2 días (17) e incluso una sola toma (18) de antibiótico vía oral o vía intramuscular. Aunque este tipo de tratamiento -dosis única/pautas cortas- esta suficientemente comprobado en la mujer adulta, donde incluso tiene valor como método de screening para detectar anomalías subyacentes, de modo que se realizan estudios de imagen, solo en los pacientes en los que falla dicho tratamiento; en pediatría, la mayoría de los estudios publicados resaltan que el tratamiento con dosis única -en niñas con ITU de bajo riesgo- es tan efectivo como el tratamiento convencional en cuanto a *tasa de curación* (19). En cuanto a *tasa de recidiva/reinfección*, algunos (20) la encuentran desfavorable. Una crítica común que se le puede hacer a este tipo de estudios, es el tamaño insuficiente de la muestra, de modo que para poder extraer conclusiones válidas, la muestra debería de ser del orden de 150-200 pacientes en cada grupo (error tipo II ó tipo β). Dado que este tipo de pacientes suelen ser tratados inicialmente a nivel asistencial primario, existen dificultades para reunir una muestra de tamaño adecuado y llevar a cabo un seguimiento sin una inaceptable tasa de pérdidas.

En cualquier caso, este tipo de tratamientos -cortos/dosis única- nunca deben aplicarse en varones, o cuando no exista la seguridad de que se trata de una ITU de vías bajas y que será posible un control adecuado tras el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winberg J. What hygiene measures are advisable to prevent recurrent urinary tract infection and what evidence is there to support this advice?. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:652.
2. Schlager TA, Hendley JO, Lohr JA, Whittam TS. Effect of periurethral colonization on the risk of urinary tract infection in healthy girls after their first urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:988-993.
3. Neumann PZ, de Domenico IJ, Nogrady MB. Constipation and urinary tract infection. *Pediatrics* 1973; 52:241-245.
4. O'Regan S, Yazbeck S, Schick E. Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome. *Clin Nephrol* 1985; 23:152-154.
5. Blethyn AJ, Jenkins HR, Roberts R, Vernier Jones K. Radiological evidence of constipation in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1995; 73:534-535.
6. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100:228-232.
7. Qvist N, Kristensen ES, Nielsen KK, et al. Detrusor instability in children with recurrent urinary tract infection and / or enuresis. *Urol Int* 1986; 41:196-198.
8. Wiswell TE, Enzenauer RW, Holton ME, et al. Declining frequency of circumcision: Implications for changes in the absolute incidence and male to female sex ratio of urinary tract infections in early infancy. *Pediatrics* 1987; 79:338-342.
9. Wiswell TE, Hackey WE. Urinary tract infection and uncircumcised state: An update. *Clin Pediatr* 1993; 32:130-134.

10. Roberts JA. Does circumcision prevent urinary tract infection?. *J Urol* 1986; 135:991-992
11. Winberg J, Bollgren I, Gothefors L et al. The prepuce: A mistake of nature?. *Lancet* 1989; 1:598-599.
12. Kaijser B, Larrson P, Olling S. Protection against acute ascending pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in rats using isolated capsular antigen conjugated to bovine serum albumin. *Infect Immun* 1983; 39:142-146.
13. Roberts JA, Hardaway K, Kaack B, et al. Prevention of pyelonephritis by immunization with P-fimbria. *J Urol* 1984; 131:602-607.
14. Nayir A, Emre S, Sirin A, Bulut A, Alpay H, Tanman F. The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children. *Vaccine* 1995; 13:987-990.
15. Sherbotie JR, Cornfeld D. Management of urinary tract infections in children. *Med Clin N Am* 1991; 75:327-338.
16. Anonymous. Short-term treatment of acute urinary tract infection in girls. Copenhagen study group of urinary tract infections in children. *Scand J Infect Dis* 1991; 23:213-220.
17. Kornberg AE, Sherin K, Veiga P, Mydlow PK, Collins JJ, Feld LG. Two-day therapy with cefuroxime axetil is effective for urinary tract infections in children. *Am J Nephrol* 1994; 14:169-172.
18. Fine J, Jacobson M. Dosis única frente a terapéutica convencional en las infecciones de las vías urinarias en mujeres adolescentes. *Pediatrics* (ed. esp) 1985; 19:312-316.
19. Bailey RR. Review of published studies on single dose therapy of urinary tract infections. *Infection* 1990; Suppl 2:S53-56.
20. Madrigal G, Odio CM, Mohs E, Guevara J, McCracken GH Jr. Single dose antibiotic therapy is not as effective as conventional regimens for management of acute urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:316-319.

ASISTENCIA AMBULATORIA DE ENFERMOS PEDIÁTRICOS CRÓNICOS

Infección Urinaria de repetición secundaria a uropatía orgánica o funcional.

Drs.: Miguélez C, García-Mérida M, Galiano E. Urología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Málaga.

RESUMEN

La infección del tracto urinario (ITU) recurrente en el niño puede ser secundaria a una serie de uropatías: las más frecuentes son el reflujo vesico-ureteral, la obstrucción y la ectasia, que pueden tener un origen orgánico o funcional. El conocimiento de estas patologías orienta el diagnóstico basado en la historia clínica dirigida, la exploración física y las exploraciones complementarias. Es de gran importancia la recogida de orina para el urocultivo, para evitar falsos positivos, que pondrían en marcha innecesariamente un estudio más específico. Las exploraciones complementarias básicas ante la primera infección urinaria demostrada por urocultivo bien recogido son: analítica de sangre y de orina, ecografía del tracto urinario completo y cistograma con cistografía miccional seriada, que incluirá estudio urodinámico si hay sospecha de patología funcional.

PALBRAS CLAVE: infección urinaria, uropatía, reflujo vesico-renal, obstrucción tracto urinario

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) de repetición es un frecuente motivo de consulta al especialista. Es uno de los casos la normalidad de la anamnesis y exploración física, junto a una recogida de orina para urocultivo totalmente deficiente, orientará la raíz del problema. En otros casos con la orina bien recogida el problema es mayor, pues la historia clínica y exploración física pueden ser anodinas. Las exploraciones complementarias son necesarias pero ¿cuándo y cómo? Para responderla hay que empezar por saber que patología puede ocasionar la ITU y como diagnosticarla.

UROPATÍAS MÁS FRECUENTES RESPONSABLES DE ITU (TABLA I)

- 1.- **REFLUJO VESICO-RENAL** de causa orgánica, idiopática o funcional por inestabilidad vesical (1,2).
- 2.- **OBSTRUCCIÓN** en algún nivel del tracto urinario, generalmente uretra o unión ureterovesical. Las obstrucciones cuanto más altas menos infecciones producen.

La obstrucción puede ser orgánica o funcional. La causa orgánica más frecuente es la malformación congénita, debiendo pensarse en válvulas uretrales, megauréter, ureteroceles, etc. Otras causas de obstrucción orgánica son las litiasis, las estenosis uretrales por sondajes previos o traumatismos perineales, las compresiones extrínsecas por tumores o quistes. Como causa infecciosa de obstrucción hay que hacer especial mención a la “balanitis xerótica obliterante” que ocasiona en el prepucio una cicatrización que produce infección intraprepucial y estenosis cicatricial que dificulta la salida de orina.

Las causas funcionales pueden tener una base neurogénica, vejiga neurógena (VN), o no, disfunción miccional (DM). La VN en la infancia se debe con más frecuencia a mielodisplasia evidente al nacimiento, pero no se puede olvidar la agenesia sacra o los lipomas intrarraquideos menos evidentes y de los que hemos atendido niños mayores de 10 años sin diagnóstico previo.

La DM es un campo muy amplio y complejo que puede producir ITU de repetición, incontinencia e incluso llegar a insuficiencia renal. Cada día se diagnostica más debido a su conocimiento y a disponer de exploraciones urodinámicas. La DM de tipo obstructivo se debe a una **disinergia detrusor-esfínter**, es decir una falta de relajación del esfínter durante la micción, que se comporta como si fuera una estenosis o unas válvulas uretrales. La causa puede ser congénita (como tenemos algunos recién nacidos), o adquirida (la más frecuente) por malos hábitos miccionales o por causa psicológica (Síndrome de Himman) (3,4). En algunos casos esta patología es hereditaria y se asocia a alteración de los movimientos faciales con inversión de la sonrisa (Síndrome urofacial de Ochoa). La situación final de la disinergia es realmente grave llegándose a la **vejiga neurógena no neurogénica** que conduce a la insuficiencia renal sino se diagnostica y trata precozmente. La clásica estenosis de cuello vesical de las niñas, que se diagnosticaba antes de los años 70, hoy no se ha podido demostrar y se cree que eran casos de disinergia.

3.- ECTASIA. El entretencimiento del flujo de orina favorece la infección, aunque no exista una obstrucción. La ectasia puede ser orgánica, funcional o infecciosa.

3.1. **ORGÁNICA:** Suele darse en uréteres dilatados por obstrucción o reflujo después de haber resuelto dichas patologías; es una “ectasia residual” que precisa durante unos meses profilaxis antibiótica por su facilidad para infectarse. Otro

ejemplo sería el divertículo vesical de cuello estrecho que almacena un volumen de significativo de orina y que no la elimina tras la micción, favoreciendo la infección y la litiasis.

3.2. FUNCIONAL: La “vejiga perezosa” es una patología sin base orgánica fruto de un mal hábito miccional en la que se inhiben los deseos de vaciar la vejiga, llegando a no percibir la sensación de ganas de orinar. La vejiga aumenta su capacidad para poder almacenar la orina tantas horas y la contracción del detrusor queda inhibida. Se llega a una vejiga hipotónica, grande con orina retenida que vacía una o dos veces al día. Al final del proceso evolutivo el detrusor no se contrae bien durante la micción, por distensión e inhibición crónicas, quedando orina residual postmiccional (5).

3.3. INFECCIOSA: La propia infección favorece la ectasia. En vejiga se puede producir un edema en el meato ureteral que provoque una ectasia transitoria ureteral. Por otra parte, algunas bacterias, sobre todo los *Echerichia coli* P fimbriados se adhieren a la pared ureteral y alteran neurológicamente su peristálsis provocando una ectasia y favoreciendo la reproducción y colonización de esas bacterias.

El diagnóstico de estas patologías se basa en los tres pilares clínicos clásicos: historia clínica, exploración física y exploraciones complementarias.

HISTORIA CLÍNICA

1.- PRE Y PERINATAL. Algunos datos deben hacer sospechar uropatía fetal, entre ellos se ha de interrogar siempre por el Eco gestacional anómalo, el oligoamnios, el neumotorax neonatal de causa desconocida, y la sepsis neonatal (sobre todo en varones).

2.- LACTANCIA. La clínica a esta edad es muy anodina y debe investigarse una posible uropatía en lactantes en los que no se conoce la causa de falta ganancia ponderal adecuada, vómitos habituales, fiebres de repetición, dolor suprapúbico o abdominal.

3.- INCONTINENCIA. Después de 3-4 años de vida no es normal tener escapes de orina. Estos pueden ser de diversas formas: goteo constante sin micción voluntaria, o con ella, micciones involuntarias, pequeños escapes ocasionales, etc. La Enuresis Nocturna Monosintomática, es decir en mayores de 5 años solo durante el sueño y sin ningún síntoma diurno, no tiene una mayor incidencia de uropatías que la población general, y no es sospechosa de uropatía. Sin embargo, el Síndrome Enuretico (enuresis nocturna con síntomas diurnos como incontinencia, polaquiuria, disuria, retencionismo, etc.) sí es sospechoso de tener un problema urológico de base (6,7).

4.- FACTORES PSICOSOCIALES. El sistema neurourológico tiene una gran relación con las áreas psicoafectivas y emocionales. De hecho los cordones posteriores de la medula van a la formación reticular que conecta con los núcleos basales, sistema límbico, corteza, etc. Se debe investigar datos de psicopatología, estigmas neuróticos, situaciones estresantes (estresores), encopresis, y factores sociales predisponentes como “inestabilidad familiar”, orfanatos, etc.

5.- HÁBITO MICCIONAL. Es necesario interrogar este área (8), para conocer la frecuencia miccional, cuanto tiempo puede aguantar sin orinar en caso necesario (por ejemplo viaje en coche), si precisa recordarle que ha de orinar (retencionismo), si necesita hacer esfuerzos para iniciar la micción, incluso la posición que adopta al orinar (algunos varones precisan sentarse para aumentar la presión desde abdomen).

6.- CHORRO MICCIONAL. Siempre es deseable ver orinar a un niño/a con ITU de repetición, pero no siempre es posible. Pero se ha de preguntar obligatoriamente como es el chorro miccional: débil, a presión y fino, intermitente, goteo, etc. Son datos que orientan un diagnóstico.

7.- ANTECEDENTES PERSONALES. Se deben valorar como factores de sospecha algunas malformaciones asociadas que conllevan una mayor incidencia de uropatías como son las malformaciones de la región anorectal, vaginal, auricular, raquídea y síndromes como Vater y Prunne Belly. También tiene interés la cirugía previa pélvica y neurológica, los traumatismos de periné y pelvis, los sondajes uretrales, y algunas patologías urológicas como las litiasis y los tumores.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El desarrollo pondoestatural es fundamental por su estrecha relación con la patología del tracto urinario. Además de la exploración general básica merece la pena destacar algunos aspectos peculiares por tener también relación con uropatías: En la cara las malformaciones preauriculares y la aniridia; en los miembros inferiores la asimetría y los estigmas neurológicos; en abdomen la palpación de masas renales y/o globo vesical; en genitales masculinos el hipospadias y el epispadias; en genitales femeninos la atresia de vagina o el himen imperforado o el goteo de orina o la uretra intravaginal (hipospadias femenino); en periné la presencia e fistulas uretrales o rectales; en ano desde la atresia, estenosis y fistulas hasta el ano

anterior con importante protagonismo en la ITU femenina. La exploración física debe incluir siempre el dorso del paciente, explorando con especial cuidado el raquis, buscando signos de anomalías del tubo neural, y la zona sacra donde puede no existir total o parcialmente el sacro. La determinación de la tensión arterial es obligatoria. Al finalizar la exploración física es aconsejable solicitar al paciente que orine, por la importancia semiológica del chorro miccional (9).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1.- ANALÍTICA DE ORINA. El sedimento en la ITU muestra, con frecuencia, bacteriuria, leucocituria, hematuria, y nitritos. La presencia de cilindros y proteinuria es sospechosa de localización renal (10).

El urocultivo es el gran protagonista. Su importancia es indiscutible. Con mayor frecuencia de la deseada los urocultivos presentan falsos positivos, que obligan a una serie de exploraciones complementarias que resultan innecesarias. Es muy importante indagar (además de en la clínica de la ITU) en como se hicieron los urocultivos. Si la recogida de orina no es del todo fiable y la clínica no es demostrativa es mejor repetir dos o tres urocultivos seriados “de confianza” para confirmar el diagnóstico de ITU. Para una correcta recogida de orina para cultivo conviene seguir los siguientes pasos:

- 1.- Lavado de genitales con solución antiséptica (muchas madres lo hacen con agua y jabón).
- 2.- Separar los labios en niñas y descubrir el glande en niños con adecuada limpieza de los restos de secreciones. Rara vez lo hacen los padres si no se le indica.
- 3.- Enjuagar con suero fisiológico estéril eliminando el antiséptico (evitará falsos negativos).
- 4.- Si el paciente orina voluntariamente se recogerá la orina a mitad del chorro y sin que toque otras zonas, como muslos y piernas.
- 5.- Si el paciente no orina voluntariamente se puede recurrir a colocación de bolsa no teniéndola colocada más de 15 minutos, si no orina en ese tiempo hay que cambiar de bolsa repitiendo todo el procedimiento. La recogida con bolsa no es muy fiable, pero extremando la asepsia puede utilizarse.
- 6.- En lugar de utilizar la bolsa se puede recurrir al sondaje uretral estéril o a la punción suprapúbica una vez que la vejiga esté distendida. Sus resultados son más fiables pero suponen maniobras invasivas, que personalmente no hacemos de rutina.
- 7.- Una vez tomada la muestra en el recipiente estéril, debe ser sembrada lo antes posible, y si no fuera así debe guardarse en nevera. Por esto es recomendable recoger la orina en el laboratorio.

Cuando se tiene la certeza de una verdadera ITU tanto en niños como en niñas y a cualquier edad se debe continuar con las siguientes exploraciones

2.- ANALÍTICA HEMÁTICA: Glucosa, urea, creatinina, hemograma con recuento y fórmula leucocitaria, proteína C reactiva.

3.- ECOGRAFÍA RENAL Y VESICAL. Es una exploración imprescindible, no invasiva, que informa de la estructura y morfología renal así como de la dilatación de la vía excretora. También puede obtenerse información dinámica observando peristalsis ureteral. Es muy recomendable realizar el estudio tanto premiccional, con vejiga llena, como postmiccional para evaluar el residuo vesical y también las variaciones en la vía excretora, pues algunas dilataciones ureterales no obstructivas pueden disminuir, y algunos uréteres pueden dilatarse sugiriendo indirectamente un reflujo. La ecografía vesical permite descubrir ureteroceles, tumores, etc, y puede evidenciar una uretra posterior dilatada sospechosa de válvulas uretrales. También es importante estudiar la pared vesical para ver si existe engrosamiento de la mucosa sugerente de inflamación o hipertrofia detrusorial secundaria a obstrucción orgánica o funcional. Con el Eco-doppler color se puede estudiar el “jet ureteral” (vaciado del uréter en vejiga) que es un dato importante en la valoración del reflujo y la obstrucción.

4.- CISTOURETROGRAMA Y CISTOGRAFÍA MICCIONAL SERIADA (CUMS).

Es también imprescindible aunque sea una exploración invasiva. Es fundamental para el diagnóstico del reflujo vesico-ureteral y sus características: grado, extravasicalización ureteral, divertículos parauretrales, etc. Además en las imágenes miccionales se evalúa la morfología uretral (válvulas, estenosis, divertículos, etc.), y las frecuentes alteraciones funcionales del esfínter externo: la disinergia esfinteriana se evidencia como una contracción continua o intermitente del esfínter externo.

5.- VIDEOCISTOURODINÁMICA. No está indicada en todas las ITU recidivantes, pero sí es muy útil cuando hay sospecha de disfunción miccional. Esta exploración consiste en un estudio de presiones del tracto urinario inferior pero perfundiendo líquido vesical con contraste radiológico, con lo que se obtiene una doble información: funcional manométrica

y morfología radiológica. Es unir en una sola exploración la urodinámica y el cistograma con un solo sondaje vesical. Ante la sospecha de disfunción miccional es mejor que el cistograma radiológico aislado convencional (11).

Con éste planteamiento de estudio basado en la clínica, la exploración física, y las exploraciones complementarias básicas referidas, se puede diagnosticar si hay una uropatía orgánica o funcional. En función de la patología diagnosticada se complementará el estudio con otras exploraciones tales como gammagrafía renal, renograma isotópico, urografía intravenosa, flujometría con electromiografía.

CONCLUSIONES

1.- En la ITU recurrente en el niño puede haber con frecuencia variable uropatías orgánicas y funcionales que precisan un diagnóstico precoz para instaurar el tratamiento etiológico adecuado de la ITU y evitar en lo posible el deterioro renal.

2.- El diagnóstico se basa en la clínica, con una anamnesis y exploración física específica que orientara unas exploraciones complementarias necesarias: analítica, ecografía y cistograma (con o sin urodinámica).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Estornell Moragues F, García Ibarra F. Reflujo vesico-ureteral primario. Consideraciones urodinámicas. En Salinas J, Ed. Urodinámica infantil. Bok S. A. Madrid 1995. 363-390.
- 2.- Salinas Casado J, Virseda Chamorro M. Inestabilidad vesical en el niño. En Salinas J, Ed. Urodinámica infantil. Bok S. A. Madrid 1995. 209-230.
- 3.- Hinman F, Jr. Non neurogenic neurogenic bladder. Read and Annual Meeting of American Urological Association. Chicago. Illinois. May 16-20, 1971.
- 4.- Hinman F, Jr. Non neurogenic neurogenic bladder (The Hinman Syndrome) 15 years later. J Urol 136: 769-773, 1986.
- 5.- Bauer SB. Neuropathology of the lower urinary tract. In Kelalis P, King LR, Belman AB, Eds. Clinical Pediatric Urology. W. B. Saunders Company. 1992: 399-440.
- 6.- Miguélez Lago C, Martín Hernández E, García Soldevilla N, García Mérida M, Galiano Duro E. Quien es y quien no es enurético. Definición, clasificación y diagnóstico diferencial. Urol Integr Invest 1-1, 3-6. 1996.
- 7.- Miguélez Lago C, Gomezese Rivero S, García Mérida M, Galiano Duro E, Villamizar P. Enuresis y patología urinaria. Cir Pediatr 3, 3, 113-116. 1990.
- 8.- Garat JM. Clínica general. En Garat JM, Gosalbez R, Eds. Urología Pediátrica. Salvat. Barcelona. 1987. 41-43.
- 9.- Garat JM. Infección urinaria. En Garat JM, Gosalbez R, Eds. Urología Pediátrica. Salvat. Barcelona. 1987. 119-131.
- 10.- Palmer LS, Richard SI, Kaplan WE. Evaluación clínica del cribaje diagnóstico rápido (Uriscreen) para bacteriuria en niños. J Urol. De Esp. 4-5: 275-278, 1997.
- 11.- Salinas Casado J, Virseda Chamorro M. Técnicas urodinámicas en el niño. En Salinas J, Ed. Urodinámica infantil. Bok S. A. Madrid 1995. 65-90

Tabla I. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Uropatías responsables más frecuentes

- 1.- Reflujo vesico-renal
 - a.- Orgánico
 - b.- Funcional
 - c.- Idiopático
- 2.- Obstrucción tracto urinario
 - a.- Orgánica: Megauréter obstructivo

Megauréter ectópico, ureteroceles

Divertículo uretral

Válvulas uretrales

b.-Funcional: Vejiga neurógena

Disfunción miccional

3.- Ectasia

a.- Orgánica: Residual

Divertículo vesical

b.-Funcional: Vejiga perezosa

SESIÓN DE CONTROVERSIAS

ACTITUD DEL PEDIATRA ANTE LA PRIMERA CONVULSIÓN

Introducción

A. Nogales. M.J. Martín Puerto y A. Mendoza. C de Alba M. Mateos. Madrid.

Resumen:

Las crisis convulsivas son importantes en patología infantil, tanto por su frecuencia (alrededor del 5% de los niños), como por la alarma que produce su aparatosidad, así como por la posibilidad de que correspondan a un proceso grave.

Debe diferenciarse la crisis convulsiva de otras situaciones que la remedan: Síncope, espasmos del sollozo, captación selectiva de la atención y pseudocrisis.

Ante una primera convulsión el pediatra debe actuar situándola en un esquema sencillo: a) Febril (Simple o Compleja) b) No febril (Sintomática o Idiopática).

En el caso de la convulsiones neonatales, sus características, muy peculiares, requieren igualmente un enfoque propio. Se han clasificado en: Sutiles o fragmentarias, clónicas, tónicas, y mioclónicas. Cuando se encuentra una correlación electroclínica, se aconseja habitualmente tratamiento; mientras que si aparece clínica sin repercusión eléctrica, o viceversa, no existe una opinión universalmente aceptada para iniciar el tratamiento. La razón de comenzar la terapéutica es prevenir nuevos episodios y posible daño cerebral, pero deben tenerse en cuenta los fenómenos adversos que dicha terapéutica puede producir.

Pasado el periodo neonatal el dilema del médico ante una primera crisis convulsiva es inclinarse hacia un acontecimiento único o el inicio de una epilepsia; y no siempre es fácil disipar la dudas. En la Mesa se exponen los distintos parámetros que deben valorarse para establecer la diferencia: características de la crisis, historia familiar, edad, agentes desencadenantes, estado neurológico del paciente y registro encefalográfico. También se valoran cada vez más los riesgos del uso prolongado de fármacos anticonvulsivos, sobre todo en los niños.

Palabras clave: Convulsiones en el niño. Terapia anticonvulsiva en el niño. Convulsiones neonatales. Epilepsia.

1.- CONSIDERACIONES GENERALES

Las crisis convulsivas ocupan un lugar destacado en la patología infantil. En primer lugar, por su aparatosidad, que provoca una alarma extraordinaria en la familia y, en que provoca una alarma extraordinaria en la familia, y en general, en todas las personas que observan a un niño que sufre una convulsión. En segundo lugar, porque pueden ser la manifestación de un proceso grave, aunque ello en general no es así. Y finalmente, por su no desdeñable frecuencia: alrededor del 5% de los niños sufren convulsiones, y el 90% de las convulsiones se inician en la edad infantil.

En sentido estricto, convulsión es una contracción brusca e involuntaria de un grupo muscular, que traduce una descarga sensorial paroxística. Puede ser una manifestación normal de una activación sensorial por agentes con suficiente poder estimulante (electroshock, carizol a dosis convulsivantes etc). Otras veces, la convulsión es una respuesta anormal ante agentes que habitualmente son inofensivos (por ejemplo, fotoestimulación), o incluso se producen sin que se encuentre un factor que la desencadene, por lo menos en apariencia.

El cambio sincrónico de la organización eléctrica de un grupo de neuronas puede propagarse a otros más o menos ampliamente. Ahora bien, el mecanismo que produce la despolarización de las neuronas y la propagación no es bien conocido. Seguramente se encuentran implicados varios mecanismos fisiológicos, como los circuitos neuronales, los canales iónicos de las membranas y el metabolismo de la transmisión glial. Es posible que en la alteración de estos mecanismos intervengan, en ocasiones, factores genéticos, como ocurre en el caso de algunas epilepsias familiares, en las que se piensa en la anomalía de varios productos genéticos, o en ciertas convulsiones febriles, en las que se sugiere una herencia autosómica dominante.

Por otra parte, la descarga neuronal paroxística no siempre origina una crisis convulsiva, sino que puede producir crisis hipotónicas, sensitivas, sensoriales, autonómicas o psíquicas. Por ello, con un sentido más amplio, puede hablarse de crisis cerebrales o disfunciones cerebrales, que producen una respuesta motora (convulsión o bien alteración del tono muscular)

o de otro tipo (sensitiva, sensorial, vegetativa, etc).

Cuando estas crisis cerebrales son esporádicas, sus manifestaciones se denominan crisis epilépticas (que, como ya dijimos, pueden ser motoras o no). Cuando estas crisis se repiten, hablamos de epilepsia.

El pediatra debe actuar adecuadamente y de forma inmediata ante una convulsión, como si se encuentra ante una epilepsia. En uno y otro caso, la tensión familiar que la crisis provoca es distinta; cuando los padres observan una primera convulsión y desconocen su significado, generalmente se anonadan ante su aparatosidad, y exigen del pediatra un inmediato diagnóstico y pronóstico, además, naturalmente, de un tratamiento urgente. Cuando los padres ya tienen experiencias previas, como es el caso de crisis febriles en otros hijos, o de epilepsia en el propio paciente, la situación es mucho más fácilmente manejable por el pediatra.

Como veremos a lo largo de esta mesa redonda, la situación clínica es muy distinta si se trata de recién nacido con crisis convulsivas, que si el paciente es un niño de más edad. Pero aún en el segundo supuesto, el médico debe recabar la mayor información posible de las personas que observaron la crisis, y aún del propio niño, siendo ésta la mejor forma de orientar adecuadamente el diagnóstico de la crisis, diferenciándola del síncope, espasmos del sollozo, captación selectiva de la atención o pseudocrisis. El síncope se acompaña con frecuencia de síntomas premonitorios, como percepción de "luces", náuseas, tinuitus, pérdida gradual de la visión con conservación de la audición, y todo ello generalmente en ciertas situaciones, como en ambientes con mucho calor y muy "cargados", o estando de pie durante mucho tiempo, o cuando se sufre una experiencia dolorosa o traumática (recibir una inyección, por ejemplo). Las características de los espasmos del sollozo o espasmos del llanto son bien conocidas por los pediatras, suelen producirse cuando el niño se siente aterrorizado o muy enfadado ante agresiones menores, como ser amonestado por los padres, o no conseguir o perder el juguete deseado; en este caso, la crisis suele ir precedida del llanto, y se caracteriza por una fase de apnea y pérdida de respuestas, con cambio de color hacia el pálido o cianótico. La captación selectiva de la atención ocurre en niños que están muy pendientes de algún hecho que polariza interesante su atención ocurre en niños que están muy pendientes de algún hecho que polariza intensamente su atención, como puede ocurrir mientras ven televisión, dando entonces la impresión de que presentan una falta de respuesta a estímulos externos. Finalmente, las pseudocrisis aparecen en niños que han tenido la posibilidad de observar crisis verdaderas en otras personas, o incluso que ellos mismos padecen verdaderas crisis, a las que en algunas ocasiones imitan.

En cualquier caso, y como hemos indicado, el mayor problema se plantea ante una primera convulsión, y en este sentido orientaremos la Mesa Redonda, en la que la Dra. Concepción de Alba nos hablará de las crisis neonatales, los Dres M^o José Martín y Alberto Mendoza, de la atención a las crisis convulsivas en la Unidad de Urgencias, y el Dr. Fernando Mateos nos dará la visión del neurólogo pediatra ante la primera crisis convulsiva. A todos ellos, médicos del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, que me honro en dirigir, quiero darles las gracias por su participación en la Mesa.

BIBLIOGRAFÍA

1. HUFF K R. Seizures and Epilepsy. En: *Pediatrics, a primary care approach*, de C D Berkowitz. W B Saunders Co, pag 485, Philadelphia 1.996
2. MATEOS F (Editor). *Convulsiones y epilepsia en la infancia*. Monografías de Pediatría, Grupo Aula Médica, n° 105, Madrid, 1.997.
3. PAINTER M J y BERGMAN I. Neurología-Trastornos paroxísticos. En: Nelson, *Compendio de Pediatría*, de R E Behrman y R K Kliegman. Interamericana- Mc Graw Hill, pág. 679, Nueva York, 1.996.
4. PELLOCK J M. Seizure Disorders. *Pediatr Clin North Am* 265, 1.989
5. PELLOCK J M. Seizures and Epilepsy in Infancy and Childhood. *Neurol Clin* 11, 4: 755, 1.993.
6. RODDY S M and McBRIDE MC. Seizure Disorders. En: *Primary Pediatric Care*, de R z Hoekelman. Mosby Year Book, 2 nd edition, pag. 1481, Philadelphia 1.992.

ACTITUD DEL PEDIATRA ANTE LA PRIMERA CONVULSIÓN

Actitud del Pediatra ante la Primera Convulsión en la Urgencia

M J Martín Puerto y A Mendoza Soto

INTRODUCCION

Las convulsiones son un motivo de consulta relativamente frecuente en los Servicios de Urgencia pediátricos y generan gran preocupación en los padres y tensión en los profesionales

Un número importante de niños llegan a la Urgencia en estado poscrítico, pero sea cual sea su condición, es conveniente la presencia de dos médicos, uno para atender al niño y otro a los padres.

La actuación del médico que atiende al niño va a depender de si se encuentra ante un cuadro convulsivo, en cuyo caso toda la atención se dirigirá al tratamiento del mismo, o bien se encuentra a un niño en estado poscrítico en el que deberá realizar una exploración superficial y comenzar una monitorización clínica, analítica e instrumental, con las que podrá indicar una primeras medidas terapéuticas.

La labor del médico que atiende a la familia (tan importante como la del médico que atiende al niño), consistirá en primer lugar en disminuir el grado de ansiedad contestando a las posibles preguntas de los padres y en cualquier caso dando un pronóstico, que en la mayoría de los casos será favorable. A continuación realizará una anamnesis que va a ser muy importante para enfocar el problema correctamente. Las preguntas en primer lugar irán encaminadas a confirmar que se trata de una verdadera convulsión, y si es así, delimitar sus características (parcial, generalizada etc.), duración, existencia de aura y/o pérdida de conciencia y de si ha sido tratada en el domicilio. Se preguntará por los antecedentes familiares y personales (periodo neonatal, desarrollo psicomotor, medicaciones etc.). En este momento lo más importante es conocer si la convulsión es idiopática o es sintomática (asocida a fiebre, a traumatismo, intoxicación, precedida de clínica de hipertensión intracraneal o de síntomas neurológicos previos etc.). Existen otras muchas causas, y para conocerlas se precisan exámenes complementarios más o menos complejos. Si el paciente es un epiléptico conocido, el enfoque es diferente.

Todas estas actuaciones generales van encaminadas a conseguir una orientación diagnóstica, una conducta terapéutica y un pronóstico lo más ajustados posible.

En la Urgencia y desde un punto de vista práctico, las convulsiones se clasifican:

Febriles: * Simples (generalizadas)

* Complicadas (generalizadas o parciales)

No febriles (Sintomáticas o Idiopáticas):

Parciales: * Simples (sin disminución de la conciencia)

* Complejas (con disminución de la conciencia)

* Con generalización secundaria

Generalizadas: * Convulsivas

* No convulsivas

D) CRISIS FEBRILES (CF):

Concepto:Cuadro convulsivo en relación con fiebre, en ausencia de datos de infección intracraneal o de otra causa definida. Es el problema neuropediátrico más frecuente (3-5%).

Aunque el tipo de herencia no se conoce, existe un factor genético en las CF relacionado, posiblemente, con mutaciones de los receptores GABA o de otras proteínas activas de la membrana neuronal, siendo mayor el riesgo de recurrencia cuanto mayor es el número de miembros en la familia (de primer o de segundo grado) que las han padecido .

Clínica:

Suelen ser convulsiones generalizadas de tipo tónico, clónico o tónico-clónico y de breve duración, que tienden a ceder espontáneamente sin dejar alteración neurológica posterior. La edadde presentación está entre los 3 meses y los 5 años, la mayoría entre los 9 meses y los 2 años. Ocurren, generalmente, en las primeras horas del proceso febril, y son el primer signo de la enfermedad en el 25% de los casos, por tanto, cuando los padres aún no conocen que el niño está enfermo. La

fiebre supera los 39°C en el 75% de casos (si es menor, la convulsión tiende a repetirse ese día). La etiología de la fiebre es la habitual a la edad del niño, siendo las infecciones más frecuentemente implicadas las del tracto respiratorio superior.

Los factores de riesgo para padecer la primera convulsión son, además de los antecedentes familiares, el asistir a una guardería más de 20 horas semanales, ingreso neonatal más allá de los 28 días de vida y retraso en el desarrollo psicomotor.

Tipos:

Simple (90%): Generalizadas, de breve duración (<10 minutos), únicas (en un mismo proceso febril).

Complicadas (10%): Focales o de un hemisferio, prolongadas, repetidas (durante el mismo proceso febril), edad < 9 meses o >5 años, en niños con anomalías motoras previas.

Diagnóstico:

- a) Anamnesis personal y familiar
- b) Exploración completa, haciendo énfasis en la afectación del estado general, exploración neurológica, temperatura rectal e identificación del proceso infeccioso que ha motivado la fiebre
- c) Punción lumbar, que es obligada ante la mínima duda de infección del SNC, y que es recomendable (según autores) en la primera convulsión en niños menores de 15-18 meses.
- d) Exámenes complementarios. Hay que individualizar cada caso y utilizarlos sólo como ayuda en caso de duda diagnóstica. Incluyen hemograma (poco valor), glucemia, calcemia y natremia, que son más útiles en los lactantes, ya que a esta edad, los trastornos metabólicos susceptibles de producir una convulsión son más frecuentes.

Diagnóstico diferencial:

- Síncope febril: Fenómenos vegetativos, inducidos por fiebre, que al producir una asistolia condicionan hipoxia cerebral. Son más frecuentes en lactantes. Los síntomas más habituales son temblores, cutis marmorata, hipotonía. A veces existe disminución o pérdida breve del nivel de conciencia. Se producen por un mecanismo fisiopatológico semejante a los espasmos del sollozo.
- Delirio febril: Aparece con temperaturas altas y en niños > 2 años. Consiste en un cuadro de agitación (tirtonas), alucinaciones visuales, y frases inconexas.
- Cualquier tipo de crisis (idiopática o sintomática) provocada por la fiebre.

Tratamiento:

- a) En estado poscrítico: Observación cuidadosa hasta que se normalice el nivel de conciencia y se hayan descartado otros procesos.
- b) Ante una convulsión:
 - Mantener vías aéreas libres, administrar oxígeno, evitar mordedura de lengua, monitorizar constantes.
 - Colocar al paciente en decúbito lateral para evitar aspiración de contenido gástrico.
 - Canalización venosa. Administrar diazepam a dosis de 0,3-0,5 mg./kg (máximo 10 mg.). Tras el cese de la convulsión mantener la vía con una solución de dextrosa al 5%. Si no es posible la vía venosa, administrar el diazepam rectal a igual dosis.
 - Antitérmicos por vía rectal (paracetamol a 20 mg./kg).

Si a los 10 minutos no ha cedido la crisis, se administra otra dosis de diazepam y si transcurridos 10 minutos más no cede la convulsión se administra difenilhidantoína IV a 10-20 mg./kg. (max. 1 gr.) muy lento (puede producir arritmia cardíaca por lo que es imprescindible la monitorización). Si a los 30 minutos no ha cedido la crisis nos encontramos ante un estado de mal convulsivo, por lo que el niño debe ser trasladado a una UCIP, donde se continuará con el tratamiento adecuado.

Una parte importante del tratamiento va a ser la de tranquilizar a los padres, explicándoles lo que es una convulsión febril, la elevada frecuencia en niños, la posibilidad de recidiva, la excepcionalidad de las secuelas, el que el niño puede hacer una vida normal y que no es un epiléptico

Factores de riesgo de padecer una epilepsia:

- Crisis compleja
- Historia familiar (de primer grado) de epilepsia o de CF.

- Desarrollo neurológico anormal
- El riesgo, si no tiene ningún factor, es del 1%; si tiene uno, del 2%, y con dos o más, entre el 10 y el 13%.

Profilaxis. Se debe enviar al neurólogo para que la prescriba en casos de :

- Riesgo de epilepsia
- Crisis febriles recurrentes
- Gran angustia familiar.

Actualmente sólo se emplea la pauta discontinua (aunque no todos los autores están de acuerdo en su eficacia), en la que se administra diacepam rectal ante los primeros signos de fiebre y durante las primeras 24-48 horas del proceso febril. Debe mantenerse 12-18 meses o hasta la edad de 3 años. Su prescripción no influye en el riesgo posterior de padecer epilepsia.

II) CRISIS NO FEBRILES (CNF) (sintomáticas o idiopáticas):

Las convulsiones afebriles se denominan de esta manera, para diferenciarlas claramente de las convulsiones febriles que son una entidad bien definida como acabamos de ver. Algunas de las llamadas CNF, se van a presentar en niños con fiebre, y ésta puede actuar como agente precipitante en un niño que presente por ejemplo una epilepsia.

Las CNF se clasifican de manera amplia en parciales y generalizadas, y aunque hay causas que con más frecuencia se manifiestan con síntomas focales y otras con generalizados, cualquiera de estas causas pueden dar lugar a ambos tipos de crisis.

En la urgencia el estudio irá dirigido a descartar patología orgánica, es decir, crisis sintomáticas, y la sospecha de éstas se basa en todas las consideraciones generales (historia clínica, antecedentes etc.) comentadas en la introducción de este trabajo. Las preguntas encaminadas a confirmar si se trata de una verdadera convulsión, permitirán realizar un diagnóstico diferencial con cuadros no convulsivos como:

- Trastornos paroxísticos benignos (espasmo del sollozo, vértigo paroxístico benigno, síncope, migraña, terrores nocturnos). A diferencia de las convulsiones, siempre hay un desencadenante claro, la pérdida de conciencia es muy breve, y no existe estado poscrítico.
- Cuadros psicógenos (crisis de angustia, cuadros de histeria). A veces es muy difícil diferenciarlos de una verdadera convulsión y hay que recurrir a la realización de un EEG.

1) Crisis parciales sintomáticas:

Son aquellas en las que las manifestaciones clínicas iniciales indican una activación en una zona concreta de un hemisferio cerebral.

La etiología es muy variada, pudiendo tener una causa hereditaria, congénita o adquirida. Las más importantes a tener en cuenta en la urgencia son las producidas por un traumatismo, por un tumor o por un absceso, ya que en ellas podemos realizar una aproximación diagnóstica y terapéutica. A veces, el diagnóstico va a ser difícil, por ejemplo en el caso de una malformación cerebral, aunque son indicativos de posible organicidad los siguientes hechos: pérdida de conciencia, larga duración de la crisis (>15 minutos), generalización secundaria y paresia poscrítica.

En cuanto a la clínica pueden manifestarse como crisis parciales simples (sin pérdida de conciencia) y complejas (con pérdida de conciencia). El primer síntoma que aparece en la crisis es el más importante por indicarnos el sitio de origen y por tanto la localización de la lesión. Posteriormente también pueden generalizarse.

La confirmación diagnóstica se realiza en general con pruebas de imagen (ecografía cerebral, TAC, RMN).

El tratamiento en urgencias se hará como en el caso de las convulsiones febriles (excepto los antitérmicos si no se precisan), y posteriormente, según gravedad y sospecha etiológica, el niño será evaluado por el neurólogo y/o neurocirujano, tanto en la misma urgencia como posteriormente en la consulta especializada.

2) **Crisis generalizadas sintomáticas.** Suelen ser indicadoras de un daño cerebral difuso y las causas más frecuentes son las infecciones del sistema nervioso central, alteraciones metabólicas o electrolíticas, e intoxicaciones. El diagnóstico se apoyará en la exploración y en los resultados del hemograma, punción lumbar, bioquímica sanguínea, investigación toxicológica etc, según la sospecha etiológica. El tratamiento dependerá fundamentalmente del pediatra, tanto en su fase aguda (que se tratará como el resto de las convulsiones), como una vez pasada la convulsión. La evolución neurológica del niño, será competencia del neurólogo.

3) Crisis no febriles idiopáticas. También pueden ser parciales o generalizadas. Las parciales, en una gran mayoría, constituyen las epilepsias parciales benignas de la infancia. Su tratamiento en la urgencia (fase aguda), se enfocará de igual manera que el resto de las convulsiones, y el control posterior será competencia exclusiva del neurólogo, quien enfocará el problema como una crisis única, o en el caso de dos o más convulsiones idiopáticas, como una epilepsia.

BIBLIOGRAFIA

- Rodríguez A C y Bauzano E. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en la infancia. Editores médicos, S A 1995.
- Benito J, Mintegui S, Sanchez J. Convulsion. En Diagnóstico y Tratamiento de Urgencias Pediátricas. Ed. Urgencias de Pediatría Departamento de Pediatría Hospital de Cruces. 1995.
- Molina JC. Convulsiones febriles. En Manual de Puericultura para médicos de Atención Primaria. Ed. Sociedad Española de Puericultura. 1996
- Berg A T. et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. N Engl . J Med 1992; 327: 1122-7.
- Uhari M, Rantala H, Vainionpää L, and Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. J Pediatr 1995;126: 991-5.
- Freeman J M and Vining E P G. Decision Making and the Child with Febrile Seizures. Pediatrics in review 1995; 13:298-304
- Camfield C S. Convulsiones febriles: un motivo de temor y ansiedad en los padres. Contemporary Pediatrics 1993; 3: 237-44.
- Nypaver M M, Reynolds S L, Tanzz R R and Davis A T. Emergency department laboratory evaluation of children with seizures: dogma or dilemma?. Pediatr Emerg Care 1992; 8: 13-16.

ACTITUD DEL PEDIATRA ANTE LA PRIMERA CONVULSIÓN

Convulsiones en el recién nacido. Aspectos neonatológicos

Concepción de Alba Romero. Adjunto de Neonatología. Madrid.

Definición y epidemiología

Una crisis convulsiva es una descarga repentina neuronal que produce una alteración transitoria de las funciones neurológicas (motora, sensorial, autonómicas, etc...). Cuando la crisis ocurre en el periodo neonatal casi siempre refleja alteraciones del sistema nervioso central, y su reconocimiento y tratamiento puede ayudar a prevenir secuelas neurológicas posteriores. Es importante distinguir entre el término convulsión transitoria y epilepsia ya que en este último existe una recurrencia de las crisis (1-2).

Dependiendo de que exista o no actividad electroencefalográfica (EEG) se habla de (3):

Convulsión electroclínica: cuando existe una correlación clínica y EEG (ej. crisis convulsivas focal y multifocal, crisis mioclónicas generalizadas, desviación tónica de los ojos).

Convulsión clínica: Actividad convulsiva observada clínicamente; cambio paroxístico de la actividad del neonato, conducta, o función autonómica, que puede correlacionarse con cambios en el EEG.

Convulsión electroencefalográfica: Actividad electroencefalográfica sin repercusión clínica en el niño (disociación electroclínica).

La convulsión en el periodo neonatal se objetiva alrededor de un 0.2% a 1.4% de todos los recién nacidos. Existen grupos de riesgo como el peso por debajo de 2500 g con una mayor incidencia en prematuros, y los neonatos con encefalopatía hipóxico isquémica grave. La crisis convulsiva en el neonato aconseja realizar una investigación diagnóstica amplia porque hay muy pocas causas de crisis benignas o ideopáticas. Es más, muchas crisis tienen tratamiento etiológico y no sólo sintomático. La causa más frecuente de crisis convulsiva es la asfixia en un 50% de los casos, seguido de las hemorragias intracraneales en un 15%. Las infecciones, malformaciones cerebrales, errores del metabolismo, tóxicos y otros cuentan con el 5-10% restante.

El momento de aparición de las crisis sirve para orientar el diagnóstico, siendo las más precoces (primer día) las debidas a problemas hipóxico-isquémicos (tabla I).

Ocasionalmente, no se encuentra una causa que justifique las crisis, y el neonato esta normal entre las crisis, en estos casos puede estar presentando lo que se denomina crisis benignas neonatales, que pueden ser idiopáticas o familiares. La forma familiar suele aparecer en los primeros 3 días de vida y existe algún antecedente familiar, mientras que en la forma idiopática o crisis del 5º día, porque coincide en su mayoría con la fecha de inicio, no existen antecedentes. Los niños suelen presentar un desarrollo psicomotor normal pero hasta en un 14% pueden desarrollar epilepsia. Dada la benignidad del proceso el uso prolongado de anticonvulsivos es innecesario, excepto en el periodo neonatal.

La mortalidad en la crisis convulsiva neonatal, depende fundamentalmente de la causa subyacente (entre un 15% a un 40%) (1).

Fisiopatología

El desarrollo cerebral es muy complejo. Cualquier alteración en la formación de la mielinización, sinaptogénesis, neurotransmisores etc..., puede provocar crisis en el recién nacido. Las crisis del neonato suelen ser fragmentarias y focales debido a que la inmadurez en la mielinización protege de su generalización, aunque a la vez, la inmadurez le hace ser muy susceptible de presentar crisis, ya que los mecanismos inhibitorios maduran más lentamente que los que controlan la excitación neuronal. Además existe un mayor número de sinapsis que en el cerebro maduro y una inmadurez del tejido interneuronal por lo que los estímulos se propagan con mayor facilidad (4).

Durante la crisis, especialmente si es prolongada, puede producirse isquemia local y muerte celular. Se afecta la oxigenación, el estado ácido-base y, secundariamente, puede encontrarse isquemia miocárdica y a otros niveles.

Tipos de convulsiones neonatales

Sutiles o fragmentarias: Estas son las más frecuentes en el período neonatal, e incluye movimientos oculares (desviación tónica de los ojos, parpadeo), de los miembros (pataleo, abrazo, manoseo), de la boca (chupeteo, masticación, sonrisas), posturas abigarradas, fenómenos autonómicos (apneas, cambios vasomotores, alteración de la frecuencia cardiaca, respiratoria, cambios en la saturación de oxígeno). Aunque pueden significar una disfunción cerebral importante, clínicamente pueden ser de difícil apreciación, por lo que es necesario para su diagnóstico un EEG patológico.

Clónicas: son movimientos rítmicos de un grupo muscular con una distribución focal o multifocal. Su etiología más frecuente es el infarto o la hemorragia cerebral en las focales y, la encefalopatía hipóxico isquémica en las multifocales. También se puede observar una actividad generalizada, pero sin la fase tónica seguida de la clónica que clásicamente se observa en las crisis convulsivas de los niños mayores. Estos tipos de movimientos hay que diferenciarlos de los movimientos simétricos no epilépticos o tremulaciones, que pueden verse en los neonatos. En el tremor, a diferencia de las crisis clónicas, la fase de flexión y extensión tienen la misma amplitud. Estos movimientos pueden ser provocados por estímulos táctiles. Se pueden apreciar en situaciones de encefalopatía metabólica o tóxica (asfixia, abstinencia de drogas, hipoglucemia, hemorragia intracraneal, hipotermia, retraso del crecimiento intrauterino...), y desaparecen espontáneamente en los primeros meses. Una flexión suave pasiva de esa parte del cuerpo, suprime la tremulación espontánea, pero no la verdadera crisis.

Tónicas: Se refiere a una flexión mantenida de un miembro o posición asimétrica del cuello-tronco en caso de focalización, y si son generalizadas semejan posturas de descerebración (extensión de miembros superiores e inferiores) o decorticación (flexión de miembros superiores y extensión de los inferiores). Ambas son más frecuentes en el prematuro, siendo su principal etiología la hemorragia intraventricular.

Mioclónicas: son movimientos rápidos, contracciones que pueden ser focales, multifocales o generalizadas. Son más frecuentes de los miembros superiores. Hay que diferenciarlas de los movimientos espontáneos que a veces realizan los prematuros sin encefalopatía. Algunas son sensibles a estímulos. Se suelen asociar con otro tipo de convulsiones. La etiología más habitual es el daño cerebral difuso y severo o alteraciones del tronco cerebral. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con los movimientos mioclónicos benignos del sueño que como su nombre indica son movimientos que se producen durante el sueño bien bilaterales y sincrónicos o asimétricos y no sincrónicos. Se ven con mayor frecuencia en prematuros y rara vez precisan tratamiento médico. El EEG es normal, y desaparecen en los primeros meses (tabla II) (5).

Diagnóstico

Como siempre, la historia clínica y el examen físico puede identificar factores de riesgo y descartar anomalías. Es importante realizar una buena historia prenatal, perinatal, y familiar. Es esencial descartar causas infecciosas y metabólicas tratables, así como infarto-hemorragia craneal o malformaciones mediante técnicas de imagen.

Una vez realizado este despistaje general, puede que se precisen otros estudios más complejos (tabla III) (1).

Tratamiento

Antes del inicio del tratamiento anticonvulsivo es conveniente asegurarse la estabilidad de las funciones vitales. Posteriormente, los cuidados van dirigidos hacia una normalización de las alteraciones metabólicas que existan o, en caso de sospecha de infección a la instauración de antibioterapia.

Habitualmente se acepta que cuando se observa una correlación electroclínica siempre se trata, mientras que si aparece clínica sin repercusión eléctrica, o viceversa, no existe consenso en si se debe iniciar el tratamiento, ya que hay situaciones que pueden requerir dosis altas (cerca de la toxicidad) de anticonvulsivantes para su control, con un riesgo que debe estar muy justificado.

La principal razón para iniciar el tratamiento es la prevención de la aparición de nuevos episodios y del daño cerebral, pero hay que tener en cuenta todos los fenómenos adversos que podemos encontrarnos (somnia, depresión respiratoria, miocárdica, toxicidad hepática...), por lo que habitualmente sólo se inicia tratamiento tras valorar cuidadosamente la severidad, duración y frecuencia de las crisis.

Habitualmente el primer anticonvulsivante que se utiliza es el fenobarbital asociado a veces a fenitoína, si no se controlan las convulsiones a pesar de obtener buenos niveles del medicamento en suero. Si a pesar de este tratamiento persistieran las crisis se requeriría una terapia más agresiva para evitar posibles secuelas isquémicas y muerte de las células cerebrales.

Es importante retirar el tratamiento una semana después del control de las crisis para valorar, en caso de recurrencia, su continuación a largo plazo. Niños que han presentado crisis transitorias, especialmente los que tienen exploración, EEG intercrisis y estudios de imagen normales, suelen no precisar del tratamiento inicial. Si a pesar de haber decidido la continuación del tratamiento existe alguna duda, se aconseja valorar de nuevo la posibilidad de retirarlo de manera paulatina a los 3 meses de vida, siempre que la evolución siga siendo buena (6-7).

Pronóstico

Aunque la mortalidad relacionada con las crisis ha disminuido, depende fundamentalmente de la etiología subyacente. Muchas crisis ceden cuando la patología aguda que las ocasionó se resuelve. El peor pronóstico aparece en malformaciones cerebrales y en hemorragias intracraneales graves, donde ocurren secuelas (epilepsia, encefalopatía estable, retraso mental..) en prácticamente la totalidad de los casos. Cuando las crisis han tenido su origen en la infección o en la asfixia las secuelas se aprecian hasta en el 50% de los casos. El riesgo de desarrollar epilepsia es del 40% si hubo crisis durante más de tres días, 50% si el EEG mostraba alteración y en más del 80% si hay disgenesias cerebrales. Determinados patrones en el EEG se asocian a un pronóstico infausto, como la aparición de un EEG silente o plano, brotes supresión o bajo voltaje (6-7).

Referencias

1. Stafstrom CE. Neonatal Seizures. *Pediatr Rev.* 1995;16 (7):248-256.
2. Camfield PR, camfield CS. Neonatal seizures: a commentary on selected aspects. *J Child Neurol.* 1987;2:244-251.
3. Scher MS, Painter MJ, Bergman I, et al. EEG diagnosis of neonatal seizures: clinical correlations and outcome. *Pediatr neurol.* 1989;5:17-24.
4. Moshe SL. Epileptogenesis and immature brain. *Epilepsia.* 1987;28(suppl 1):S3-S15.
5. Scher MS. Seizures in the newborn infant. *Clin Perinatol*, 1997; 24 (4): 735-772.
6. Volpe JJ. Neonatal Seizure: Current Concepts and Revised Classification. *Pediatr* 1989, 84: 422-428.
7. Kuban K, Filano J. Neonatal Seizures. *Manual of Neonatal Care.* De. JP Cloherty: 1991, 367-381.

Tabla I. Etiología de las crisis convulsivas neonatales y momento de aparición.

	1 ^{er} día	2-3 ^{er} día	3-7 ^o día	7-28 ^o día
Encefalopatía hipoxico isquémica	+			
Infección SNC (meningitis, encefalitis..)	+	+	+	+
Hemorragia intracraneal o trombosis	+	+	+	
Malformaciones del SNC		+	+	+
Alt. Metabólicas (hipoglucemia, hipoCa ⁺⁺ ...)	+	+		
Errores innatos del metabolismo		+	+	+
Enf. peroxisomales o mitocondriales				+
S. neurocutáneos		+	+	+
Tóxicos maternos		+		
Déficit piridoxina (B ₆)	+			
Crisis neonatales benignas			+	

Tabla II. Diferencias entre convulsión y temblor.

	Convulsión	Temblor
Aparición en todos los miembros	raro	frecuente
Rapidez de movimientos	lento	rápido
Movimientos inducidos con estímulo	raro	frecuente
Parada con sujeción o flexión pasiva	raro	frecuente
Movimientos oculares o alteración de la mirada	frecuente	raro
Signos o síntomas autonómicos	frecuente	raro

Tabla III. Evaluación del neonato con crisis.

1. Historia clínica personal (embarazo, parto y postparto) y familiar.
2. Examen físico.
3. Pruebas complementarias:
 - Electrolitos (calcio, magnesio, sodio, potasio...), glicémica, BUN, bilirrubina, amonio.
 - Hemograma
 - Análisis orina
 - Gasometría
 - Hemocultivo, serología...
 - Aminoácidos en sangre y orina, ácidos orgánicos, lactato/piruvato.
 - LCR: bioquímica, cultivo, glicina, lactato/piruvato.
 - EEG
 - Estudios de imagen: ECO, TAC, RMN.

ACTITUD DEL NEUROPEDIATRA ANTE LA PRIMERA CONVULSION

La opinión del neurólogo Pediatra

Dr. F. Mateos Beato. Hospital 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCION

La epilepsia es una enfermedad frecuente, con una incidencia que se estima en 40-50/100.000 habitantes/año y una prevalencia muy alta en la primera década de la vida, 5-10 por 1.000, excluyendo las crisis febriles, neonatales, ocasionales y sintomáticas (1, 2). Analizando las cifras de prevalencia global, se calcula que entre un 1,5%-5% de la población tendrá, a lo largo de su vida, alguna crisis afebril. Trasladando estas cifras a nuestro país, se calcula que en España padecen epilepsia alrededor de 175.000 personas.

El diagnóstico de epilepsia representa un hecho decisivo en la vida de una persona y de su familia, y etiquetar a un niño de epiléptico conlleva serias implicaciones médicas, terapéuticas y sociales, con una gran influencia sobre su porvenir. La decisión de iniciar un tratamiento con fármacos a los pacientes, que han sufrido una primera crisis, es hoy polémica debido, entre otras razones, a la disparidad de las cifras sobre recurrencia, consecuencia lógica de los diferentes parámetros utilizados en cada estudio. Hace años se consideraba que la tasa de recurrencia en los niños sin tratamiento llegaba hasta el 91% (3). Afortunadamente, hoy las cifras son mucho más moderadas y la tendencia actual es que la mayorRa de los niños inicien el tratamiento después de haber padecido más de un ataque, mientras que en los adultos se actda con criterios más restrictivos por razones sobreañadidas (aspectos laborales, conducción de vehículos etc).

Para poder tomar una decisión acertada sobre el posible inicio de un tratamiento, es aconsejable tener en cuenta cuatro aspectos: determinar si se trata de una crisis epiléptica o no, llegar a un diagnóstico etiológico, reconocer por la clínica y el EEG el tipo de crisis, y por último, situar la crisis en un síndrome epiléptico determinado (4). Otros aspectos tienen una menor incidencia en la recurrencia de la primera convulsión: edad, duración, antecedentes personales y familiares, factores desencadenantes etc., que comentaré a lo largo del trabajo.

DIAGNOSTICO DE EPILEPSIA

El diagnóstico de una crisis epiléptica es clínico y se basa en una detallada descripción del ataque por parte de testigos directos. Es importante subrayar, que una crisis no es epiléptica si no hay una incuestionable evidencia clínica, y si existieran dudas, el especialista debe evitar pronunciarse y esperar nuevos datos. Es dudoso que un niño epiléptico resulte perjudicado por la tardanza en el diagnóstico, mientras que una falsa confirmación puede acarrear molestas consecuencias.

En la edad infantil son frecuentes las situaciones que remedan una crisis epiléptica, son los llamados trastornos paroxísticos no epilépticos (Tabla I), cuyo significado y tratamiento no guardan ninguna relación con la epilepsia. Su incidencia es alta, hasta el 10% en niños menores de 15 años (5), y pueden suponer hasta un 20%-25% de diagnósticos erróneos en una consulta de epilepsia infantil (6).

La importancia del EEG es grande, pero nunca sustituye al diagnóstico clínico. No hay epilepsia sin crisis clínicas y nunca con sólo un EEG puede establecerse que un niño es epiléptico. El EEG ayuda a confirmar el diagnóstico, puede descubrir si la descarga es focal o generalizada y determina si estamos ante un síndrome epiléptico específico (epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia parcial benigna con foco rolándico, síndrome de West etc).

Si la naturaleza del ataque no queda suficientemente clara por la clínica o por el EEG, no está justificado iniciar un tratamiento farmacológico (7).

Otras pruebas diagnósticas más específicas como TAC o RM sólo deben realizarse cuando, por la anamnesis y la exploración, se sospeche de una lesión aguda cerebral como responsable de esa primera convulsión.

RIESGO DE RECURRENCIA Y FACTORES PRONOSTICOS

En un reciente estudio que abarcaba 407 niños (8), el porcentaje de recidiva tras una primera crisis era del 42%, con un riesgo acumulado del 29%, 37%, 42%, y 44% en 1, 2, 5, y 8 años. Analizando otras series (9, 10, 11, 12, 13, 14) las cifras oscilan entre el 23% y el 71% (Tabla II). Estas grandes diferencias se deben a la distinta metodología utilizada y a la duración del seguimiento. Al analizar estos estudios hay una serie de factores que inciden de manera decisiva en las recidivas y otros,

cuya influencia es escasa o nula (Tabla III). Otros factores pronósticos son de difícil valoración (entorno familiar y social, horario en que ocurren las crisis, riesgo en adolescentes de consumo de alcohol, beneficio/riesgo de la medicación...).

Valorando estos riesgos podremos en cada caso decidir de forma más lógica y racional si iniciamos tratamiento tras una primera crisis convulsiva.

-Tipo de crisis. Todos los estudios indican que las crisis parciales recurren más que las generalizadas, con porcentajes que varían entre el 46% y 30% de Berg y Shinar (9) y el 34% y 27% de Hauser (15). El riesgo aumenta significativamente cuando una crisis focal se sigue de parestia postcrítica (parálisis de Todd). Sin embargo, estos datos deben matizarse porque en la infancia las crisis focales son más comunes que las generalizadas y porque muchas de ellas corresponden a una epilepsia parcial benigna de la infancia (EPBI) que, en principio, no deben tratarse aunque recurran.

-Duración de la crisis. Frente a la opinión generalizada, la duración de la primera crisis no se corresponde con un mayor índice de recurrencia (8, 9). Esto sigue siendo cierto incluso cuando esta primera crisis llegue a la categoría de status (más de 30 minutos).

-Edad de la primera crisis. En algunos estudios se observa un pequeño aumento de la recurrencia cuando la primera convulsión ocurría por debajo de los 2 años (14). Trabajos más recientes y con mayor número de niños estudiados no señalan la edad como un condicionante de las recidivas (8, 16).

-Etiología de las crisis. La existencia de una patología neurológica previa es posiblemente el factor más decisivo de recurrencia. En general, la mayoría de los investigadores señalan que si los niños que sufren una primera crisis padecen una lesión neurológica «antigua», tienen el doble de riesgo que aquellos cuya primera crisis es idiopática (8, 9).

-Electroencefalograma. Es uno de los índices más fiables de recurrencia. La mitad de los niños, tanto idiopáticos como sintomáticos, volverán a tener más ataques si el EEG es anormal y ello es independiente del tipo de alteraciones recogidas. Cuando el EEG después de la primera crisis es normal, las recidivas bajan hasta un 25% (8, 15).

-Antecedentes familiares y personales. Hay un mayor riesgo cuando se recogen antecedentes familiares de primer orden si la primera crisis es de carácter idiopático (4, 8, 9).

Por el contrario, haber padecido convulsiones sintomáticas o provocadas por patología aguda (febriles, neonatales, hipóxicas, tóxico-metabólicas etc.), aunque se valoró en algunos estudios, no parece que influya ahora de una forma estadísticamente significativa (9).

-Recurrencia según síndrome. A muchos niños, desde la primera crisis se les puede encuadrar en un síndrome epiléptico determinado. En muchas ocasiones este dato nos va a permitir prever una posible recurrencia y también la elección de un fármaco determinado. Sin embargo, conviene subrayar que hay algunos síndromes que son benignos y que no deben tratarse aunque recurran: crisis benignas neonatales, EPBI con foco rolándico, ausencias simples etc. (Tabla IV). Otros, sí deben recibir tratamiento ante su sola sospecha como, por ejemplo, el síndrome de West o el síndrome de Lennox-Gastaut (17).

-Otros factores de recurrencia. Otros índices que se han valorado tienen escaso o nulo valor pronóstico: número de crisis en las primeras 24 horas, fatiga, stress, falta de sueño, videojuegos, etc. Otros, sólo adquieren importancia en ciertas edades, como el consumo de alcohol y drogas en la adolescencia. Por el contrario, si se ha demostrado que la recurrencia es mayor cuando las crisis ocurren durante el sueño (18).

No está demostrado que iniciar un tratamiento con fármacos anticonvulsivantes tras la primera convulsión influya en futuras recidivas (9, 19). Sin embargo, el valor de este dato es relativo ya que suelen tratarse aquellos casos con claros factores de riesgo y por tanto más propensos a padecer nuevos ataques.

DISCUSION

Cuando un niño es llevado a Urgencias por haber padecido una primera crisis, se comprueba que ésta es epiléptica y que no ha sido provocada por fiebre o por un proceso agudo intercurrente, surge el dilema de iniciar o no un tratamiento específico con el fin de evitar nuevas crisis. Después deberá explicarse a una angustiada familia las consecuencias futuras de la decisión tomada, a favor o en contra de la medicación.

Actualmente está demostrado que la mayoría de los niños, más del 60%, no sufrirán nuevos episodios convulsivos tras

su primera crisis, y si ésta es idiopática, si ocurrió estando despierto y el EEG es normal, la recurrencia será del 21% a los 5 años (8). Además sabemos que muchos de estos niños tampoco deberán tratarse aunque vuelvan a tener ataques porque su epilepsia va a ser benigna y autolimitada.

De los factores de recurrencia analizados, cuatro de ellos influyen de manera decisiva en la aparición de nuevas crisis: la focalidad, el sueño, el EEG anormal y la presencia de patología neurológica previa. Menos influencia tiene una historia familiar en las crisis idiopáticas y muy poca, los antecedentes de crisis febriles. Por el contrario, ninguna relación se ha podido establecer con la edad, duración, número de crisis en 24 horas, fatiga, videojuegos etc.

Otro hecho que hay que considerar es la relación beneficio/riesgo de los fármacos antiepilépticos. No debemos olvidar que el tratamiento tendrá, como mínimo, una duración de 2 años, que ningún fármaco está exento de efectos secundarios molestos, a veces incluso graves, con influencia en el desarrollo intelectual de muchos niños, y que estos fármacos obligan a frecuentes revisiones analíticas y de niveles. Además, en las series revisadas no se recoge de forma concluyente que las recurrencias disminuyan si al niño se le trata desde la primera convulsión. Todos estos hechos desaconsejan el uso, como a veces se hace, de los antiepilépticos, más por su efecto placebo y de seguridad sobre el médico y familiares, que por necesidad real del paciente (20).

Afortunadamente en la actualidad muchos mitos sobre las crisis epilépticas han caído, por lo que el miedo a una segunda crisis no está hoy muy justificado. No está demostrado que las crisis epilépticas provoquen daño neurológico, tampoco producen retraso mental, no empeoran el pronóstico de la epilepsia y es excepcional que ocasionen lesiones graves o la muerte del paciente (1/1000 epilépticos) (21). También es cuestionable si el tratamiento de una primera crisis tónico-clónica mejora el pronóstico de la epilepsia (19).

Podemos concluir que tomar una decisión sobre el tratamiento tras un primer ataque epiléptico es hoy más fácil. Tras los últimos estudios, se está imponiendo un cambio hacia una actitud menos intervencionista valorando cuidadosamente los distintos factores que influyen en la recurrencia, los riesgos de la medicación, las condiciones específicas de cada niño y su entorno socio-familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zupanc ML. Update on epilepsy in pediatric patients. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 899-916.
2. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 2): S1-S6.
3. Livingston S. Convulsive disorders in infants and children. *Adv Paediatr* 1958; 10: 113-195.
4. Porter RJ. How to use antiepileptic drugs. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*, vol 1, 4th ed. New York: Lippincott-Raven Press, 1995; 137-148.
5. Campistol J. Trastornos paroxísticos no epilépticos en adolescentes. *An Esp Ped* 1995; (Monográfico): 31-38.
6. Jeavons, PM. Non-epileptic attacks in childhood. In Rose FC, eds. *Research progress in epilepsy*. London: Pitman Books, 1983; 224-230.
7. Chadwick D. Standard approach to antiepileptic drug treatment in the United Kingdom. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 4): S3-S10.
8. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216-225.
9. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-972.
10. Hauser WA, Rich SS, Lee JR-J, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 429-34.
11. Bouloche I, Leloup P, Mallet E, et al. Risk of recurrence after a single unprovoked generalized tonic-clonic seizure. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 626-632.
12. Camfield P, Camfield C, Dooley J, et al. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first

11. Bouloche I, Leloup P, Mallet E, et al. Risk of recurrence after a single unprovoked generalized tonic-clonic seizure. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 626-632.
12. Camfield P, Camfield C, Dooley J, et al. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989; 39: 851-852.
13. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia* 1978; 19: 343-350.
14. Hirtz DG, Ellenberg JH, Nelson KB. The risk of recurrence of nonfebrile seizures in children. *Neurology* 1984; 34: 637-641.
15. Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extend follow-up. *Neurology* 1990; 40: 1163-1170.
16. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990; 85: 1076-1085.
17. Campistol J. Cuando debe iniciarse el tratamiento antiepiléptico crónico. *Rev Neurol* 1997; 25: 350-355.
18. Shinnar S, Berg AT, Ptachewich Y, Alemany M. Sleep state and the risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1993; 43: 701-706.
19. Musico M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 991-998.
20. Freeman JM, Tibbles J, Camfield C, Camfield P. Benign epilepsy of childhood: a speculation and its ramifications. *Pediatrics* 1987; 79: 864-868.
21. Leestma JE, Kalelkar MB, Teas SS, et al. Sudden unexpected death associated with seizures: analysis of 66 cases. *Epilepsia* 1984; 25: 84-88.

TABLA I
TRASTORNOS PAROXÍSTICOS NO EPILEPTICOS

Espasmos del sollozo
 ciánotico
 pálido

Síncopes

Vértigo paroxístico benigno

Torticolis paroxística benigna

Síndrome de Sandifer

Tics

Enfermedad del sobresalto (hiperreflexia)

Coreoatetosis paroxística

Espasmos infantiles benignos

Trastornos del sueño
 mioclonus benigno neonatal
 terrores nocturnos
 disonía paroxística nocturna

Jaquica complicada

Pseudocrisis

TABLA II
ESTUDIOS SOBRE RECURRENCIA

<u>Autor</u>	<u>N1 de niños</u>	<u>Años seguimiento</u>	<u>Riesgo</u>
Bouloche (11)	119	8	38%
Camfield (12)	168	2	52%
Blom (13)	74	3	58%
Hirtz (14)	435	7	69%
Shinnar (8)	407	8	42%

TABLA III
FACTORES DE RECURRENCIA

1. Mucha influencia
 - crisis focal
 - durante el sueño
 - paresia postcrítica
 - patología neurológica remota
 - EEG anormal
 - determinado síndrome epiléptico
2. Poca influencia
 - historia familiar
 - antecedentes de c. febriles
 - medicación antiepiléptica
3. Ninguna influencia
 - edad
 - duración
 - ndmero de crisis

TABLA IV
ALGUNOS SINDROMES EPILEPTICOS INFANTILES BENIGNOS

- 1.EPILEPSIAS GENERALIZADAS
 - Convulsiones idiopáticas neonatales benignas
 - esporádicas
 - familiares
 - Epilepsia mioclónica benigna del lactante
 - Epilepsia con ausencias infantiles
 - Epilepsia con ausencias juveniles
- 2.EPILEPSIAS FOCALES
 - Epilepsia parcial benigna de la infancia
 - con puntas centrotemporales
 - con paroxísmos occipitales

SESIÓN PLENARIA

ASISTENCIA INTEGRAL DESDE EL NACIMIENTO A LA ADOLESCENCIA

Introducción. Asistencia Prenatal, Neonatal y del Lactante.

Angel Ballabriga. Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma Barcelona.

Resumen.

La asistencia integral comprendiendo asistencia prenatal, neonatal y del lactante va a depender de las características y posibilidades asistenciales existentes en el país y de las diversas modalidades de ejercicio a través de aspectos tan distintos como la seguridad social, la pediatría privada o la dependiente de seguros concertados de asistencia.

Se hace un breve resumen de la evolución del desarrollo de la pediatría con una crítica sobre la actual evolución de la seguridad social y su orientación burocrática y economicista que supone un grave inconveniente para el desarrollo de una pediatría integrada más eficaz para el usuario y más estimulante para el médico en ejercicio.

Los aspectos prenatales, neonatológicos y referentes a la nutrición son comentados y se resalta el papel fundamental que el pediatra de familia debe jugar en la coordinación de la asistencia integral pediátrica en sus aspectos preventivos y curativos.

Palabras Clave: Asistencia prenatal, Asistencia neonatal, Seguridad Social.

Bajo el término «integral» que forma parte del título de este simposio se debe considerar el concepto de asistencia «global» o «total», entendiendo que la acción de integrar es «completar un todo con las partes que faltaban». El tipo y modalidades de esta integración van a depender de las características y posibilidades asistenciales.

Actualmente en nuestro país existe un modelo mixto de asistencia en el que la población puede recibirla sea a través de la afiliación obligatoria a la Seguridad Social que coexiste con la práctica de una pediatría privada de medicina liberal y cuidados médicos que pueden obtenerse a través de la afiliación voluntaria a su propio costo a alguna compañía aseguradora. Al propio tiempo, en algunas áreas geográficas del país existe una total autonomía administrativa en lo que concierne a la organización de cuidados médicos. En otras áreas ésta autonomía es parcial, y en otras los cuidados médicos dependen íntegramente del gobierno central a través de su Ministerio de Sanidad.

Todo ello es motivo de diferencias en las prioridades y ello por diferentes razones y muchas veces incluso por circunstancias de «prestigio político» algunos programas de salud pública reciben más atención que otros. En nuestra opinión, ello conduce a una pérdida de homogeneidad en la distribución de cuidados médicos a lo largo del país. Frente a esta situación la administración habla acerca de la necesidad de descentralización y autonomía para los hospitales y centros de salud, aunque ello por el momento queda en el terreno de la pura especulación.

El estudio Blendon (1) mostró en su día los resultados del grado de satisfacción que los usuarios tenían frente a la actuación de la Seguridad Social, y una gran parte de ellos consideraban que era necesario afrontar cambios fundamentales en su organización, aunque un 71% daban su aprobación en cuanto a la calidad de los cuidados médicos que recibían. Las críticas se centran especialmente en cuanto a la organización, eficiencia, burocracia y financiación del sistema.

Con todo ello se ha producido un especie de confrontación con dos puntos de vista distintos. Por una parte la tendencia hacia un enfoque más científico de toda la cuestión apoyada por la mayor parte del personal médico, y por otra la orientación hacia una dirección puramente economicista que la hacen prioritaria. Esta última está representada por una nueva élite de economistas y algunos jóvenes médicos actuando como burócratas estatales, la mayor parte de ellos dependiendo políticamente del sistema.

Esta orientación puesta al servicio del control de los hospitales ha añadido una notable pérdida de prestigio de la acción médica (2). Es evidente que es necesario mantener un correcto balance financiero y que los gastos de salud pública deben ser controlados, pero también es evidente que ello no puede hacerse únicamente y exclusivamente desde un punto de vista de la relación costo/beneficio manteniendo una rigidez económica, sino tratando de que el médico a través de buenas oportunidades de continuar su educación médica obtenga una mayor satisfacción e integración en su trabajo y con ello se logrará asimismo una notable reducción en los gastos.

De hecho, es evidente que aunque los presupuestos de salud pública han aumentado muy notablemente en los últimos

15 años, el descontento es general. Las cifras de gasto en medicación aumentan continuamente, las listas de espera para recibir atención especializada permanecen elevadas, aunque dentro de una cierta mejoría, mientras que existe un paro médico importante que afecta a las generaciones más jóvenes.

Los usuarios exigen unas características de actuación más flexibles y un sistema menos burocratizado y en conjunto se puede decir que los empleados en la salud pública, tanto médicos como de personal de enfermería y auxiliar, están insatisfechos y poco motivados (3).

Muchos hospitales están estancados en su dinámica con gran falta de motivación en su personal médico, mientras el aumento de la burocracia médica y no médica en sus plantillas se ha hecho evidente. Las posibilidades de acceso médico a posiciones de mayor nivel científico y de responsabilidad médica a través de concursos-oposiciones está prácticamente cerrada y un gran número de plazas son asignadas con carácter que se dice interino pero que resulta definitivo, de un modo que para llamarlo de una manera suave se puede catalogar como «caprichoso». Ejemplos muy demostrativos pueden ser ampliamente citados.

Bajo estas circunstancias es difícil la estructuración de un plan de asistencia integral que comprenda una continua, realista y eficaz asistencia coordinada desde la etapa prenatal hasta la edad adulta. Vamos a tratar de particularizar cual es la situación en este momento.

Desarrollo de la pediatría.

Después del desarrollo de los hospitales pediátricos en el curso de la década de los 60, nuestro país pasó en este aspecto de un país semi-desarrollado a un país con una atención pediátrica hospitalaria clasificable como correcta. Esta notable mejoría tal vez motivó una relajación posterior por parte de la administración en incrementar la atención al desarrollo de la atención al niño, y en este sentido la Asociación Española de Pediatría presentó en 1989 un Memorandum al Ministerio de Sanidad expresándole su preocupación acerca de la poca atención en este aspecto (4). El hecho de que la mortalidad infantil había ido descendiendo de un modo satisfactorio no era motivo para que la atención en las inversiones disminuyera. Creo que es conveniente señalar que en general esta administración, tanto central como autonómica, suele mantener actitudes arrogantes y que nuestros políticos toleran mal la crítica.

El programa de educación médica MIR para residentes y formación de especialistas a lo largo de los años ha permitido obtener un considerable número de médicos con un alto grado de especialización (5). La posibilidad de su incorporación a servicios hospitalarios especializados ha sido muy limitada y el estancamiento, endogamias y falta de concursos de traslado o de creación de nuevas plazas limita su aprovechamiento. La incorporación de algunos de ellos a centros de salud primaria ha mejorado muy notablemente la calidad de la asistencia.

Sería necesario que una parte importante de los servicios de consultas externas de los hospitales fueron transferidos a centros de salud primaria pediátrica con la existencia de equipos pediátricos de asistencia primaria con una alta coordinación entre hospitales pediátricos y centros de salud.

Para una asistencia integral la idea es trabajar con mas flexibilidad y menos burocracia, dando cuidados pediátricos primarios junto con aspectos preventivos y de rehabilitación en combinación estrecha con los servicios sociales.

La idea es mantener el centro de salud con una dinámica que evite el caer dentro de la frustración debida a una rutina y la participación de sus miembros en programas de intervención y en programas de investigación ambulatoria. De este modo se establece una integración pediátrica en una area geográfica determinada. Estos centros pueden también incorporarse a los programas de formación de residentes en pediatría que están en curso de formación en grandes hospitales.

Aspectos prenatales.

La valoración del retraso de crecimiento intrauterino es importante y el peso al nacimiento es el parámetro antropométrico más corrientemente usado para valorar el crecimiento fetal. Las curvas de crecimiento intrauterino normal son un buen modelo para la identificación con mayor precisión tras el nacimiento de los casos que se desvian del crecimiento normal. En la actualidad la ecografía es el único procedimiento recomendable para el estudio de la antropometría fetal in utero (6). Los parámetros ecográficos en la valoración del crecimiento fetal incluyen: i) determinación de la edad gestacional, ii) parámetros antropométricos, iii) parámetros morfológicos, iv) parámetros de bienestar fetal, v) parámetros de circulación feto-placentaria con técnica Doppler.

El conocimiento de los factores limitantes del crecimiento fetal global y las repercusiones sobre la maduración funcio-

nal del sistema nervioso, así como sobre el crecimiento postnatal y la incidencia sobre la patología en la edad adulta, son factores a considerar.

Aspectos neonatológicos.

Desde 1960 ha habido un muy notable descenso de la mortalidad perinatal y neonatal pero la distribución por áreas geográficas todavía no es uniforme (7). En el periodo entre 1975 a 1990 con una cifra promedio para el conjunto de España de una mortalidad perinatal de 10 en 1989, las cifras promedio según las diversas autonomías oscilaron en 1975 de 17.6 al 27.02 y en 1990 del 2.91 al 11.5. Puede decirse que la reducción a lo largo de 25 años había sido muy notable, pero que se mantenían diferencias muy importantes entre diversas comunidades

Un análisis de la correlación y regresión lineal entre mortalidad perinatal y variables socioeconómicas tales como los ingresos económicos familiares, el porcentaje de población activa en el sector primario, el porcentaje de mujeres en edad fértil con educación elemental o superior, el número de camas para obstetricia y para neonatología y el número de obstetras y pediatras en activo por cada 1000 nacidos vivos muestra que la máxima correlación correspondía a los ingresos familiares disponibles, mientras que otros factores como el número de camas maternas y neonatales no mostraban una correlación significativa (8). En la ciudad de Barcelona la mortalidad perinatal en los diferentes distritos de la misma mostraba variaciones tan notables como de 20.7 a 8.6 (9) y estas diferencias dependían de las condiciones socioeconómicas de las familias que habitaban distintas áreas, aunque todas ellas tenían el mismo grado de acceso gratuito a los cuidados médicos.

Es necesario disponer de bancos de datos de salud pública más puestos al día y con menos retraso. En el futuro creemos que debe dedicarse un esfuerzo mayor a mejorar la supervivencia de los grupos de muy bajo peso al nacer (10), dado que este grupo sigue siendo el de valores más altos de muerte y de incapacidades.

La prioridad en neonatología es posible resida no en dedicar más dinero en unidades con mayor sofisticación, sino el dedicar este dinero para programas de prevención e intervención de familias con bajos ingresos económicos y fomentar un mayor nivel de educación en salud pública para que las embarazadas asistan a las clínicas de cuidados antenatales más frecuentemente.

Una asistencia integral correcta presupone una mejora en las condiciones de transporte neonatal, no solamente en lo referente al «transporte de recién nacidos» sino al «transporte preventivo madre-feto».

La magnitud de las muertes que pueden ser prevenidas durante el periodo neonatal debe ser evaluada. Esto no significa una reducción de los presupuestos dedicados a tecnología sofisticada o a una detención del progreso médico, sino una llamada de atención para gastar más dinero en la identificación de problemas que requieren una solución por otros métodos.

El peso bajo al nacer representa en nuestro país del 5 al 7% de los recién nacidos. Un estudio afectando a 16 centros diferentes en España mostró que la proporción de niños nacidos con menos de 2500g fué de 4.87% en 1982 y de 7.17% en 1989 (11) y de ellos 0.8% en 1982 correspondían a niños de menos de 1500g y en 1989 esta cifra era de 1.42%.

Datos referentes a la incidencia de recién nacidos de bajo peso y de muy bajo peso en el periodo de 1989-1995 sobre recién nacidos vivos en el Hospital Valle Hebrón de Barcelona mostró un porcentaje de 8.5% en 1989 y de 12.1% en 1995 en lo referente a pesos por debajo de 2500g y cifras de 1.3% y 2.8% respectivamente en lo referente a niños de peso inferior a 1500g.

Estos datos muestran una tendencia negativa, con un progresivo incremento de los niños de bajo peso y si estas cifras se mantienen en aumento se presentará una situación que corresponde a las cifras de un país en vías de desarrollo.

La práctica de los cribajes metabólicos orientados a la detección de la fenilcetonuria y del hipotiroidismo como hasta ahora se vienen haciendo constituyen una parte importante de la asistencia integrada (12).

Aspectos en relación a la nutrición.

La instauración de la lactancia materna y el mantenimiento de la misma durante un prolongado periodo hasta la instauración de la alimentación complementaria del lactante debe ser uno de los objetivos de globalización en la asistencia.

En cuanto a la duración de la lactancia materna se ha evidenciado un constante y progresivo disminución de la duración de la misma y aunque la prevalencia de iniciación de la lactancia se puede establecer alrededor de un 75%, casi un 50% de los niños inicialmente alimentados con lactancia materna ya no la reciben al mes de edad (13). Una mejor coordinación en la estimulación y apoyo a las madres mejora notablemente la duración de la lactancia (14).

La instauración del inicio de la alimentación complementaria no antes de los 4-6 meses de edad debe ser prioritario, lo que permite aumentar la tolerancia a los nuevos alimentos en un paso lento y progresivo hacia la adaptación a la transición a la alimentación familiar del lactante.

Coordinación en la asistencia.

La aparición de subespecialidades en el campo de la pediatría ha significado un notable progreso en un conocimiento más profundo de los aspectos científicos de la misma y su aplicación a la patología del niño. Este progreso no debe hacernos perder de vista la importancia de la asistencia integral al niño, tanto en su aspecto preventivo como curativo y del papel importante que el pediatra de familia tiene que desempeñar en la globalización correcta de la asistencia, manteniendo una visión del conjunto del niño y de su medio familiar y evitando un enfoque fragmentario.

El papel del pediatra como orientador de una asistencia global y como consejero de salud sigue siendo fundamental.

BIBLIOGRAFIA.

1. GonzálezG.: La encuesta Blendon. *Noticias Medicas* 1991;3441:10-2.
2. Drane JF.: Spanish medicine: trying to heal itself? Letter from Madrid. *JAMA* 1988;260: 1219-20.
3. Ballabriga A.: Child health and paediatric care in Spain: Where are we going? *Arch Dis Child* 1992;67:751-6.
4. Memorandum que la comisión ejecutiva de la Asociación Española de Pediatría presentó al Excmo Sr. Ministro de Sanidad y Consumo con ocasión de la audiencia que tuvo lugar el 5 de mayo de 1989. *An Esp Pediatr* 1989;30:512-4.
5. Ballabriga A.: Pediatric education for specialists: Critical analysis of the present health teaching system. En: CA Canosa, VC Vaughan III, L Hung-Chi (eds) *Changing Needs in Pediatric Education*. Raven Press, New York 1990:81-95.
6. Carrera JM, Torrents M, Muñoz A y cols.: Biometría fetal ecográfica. En: JM Carrera y cols (eds) *Crecimiento Fetal Normal y Patológico*. Masson SA, Barcelona 1997: 123-88.
7. Instituto Nacional Estadística. *Movimiento Natural de la Población Española 1975-1986*: Instituto Nacional Estadística, 1990.
8. Salleras L, Sentis J, Canela J y cols.: Facteurs sociaux et assistance sanitaire et mortalite perinatal en Espagne. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1988;36:30-5.
9. Anónimo. Informe sobre la mortalitat perinatal a la ciutat de Barcelona durant l'any 1986. *Servei d'Epidemiologia i estadístiques vitals*. Ajuntament de Barcelona. Barcelona: Institut Municipal de la Salut, 1987.
10. Ballabriga A.: Pediatric care: Which future? Relationship amongst structures, territory and society. Spanish experience. En: G Caramia (ed) *Proceedings, Bambino: progetto salute le nuove frontiere della neonatologia Europea Ancona, Italy*, 1990:93-8.
11. Canosa C, Morcillo F, Duart JM y cols.: España bajo peso al nacimiento. En: J Brines, J Monleón (eds) *Proceedings XII Reunión Nacional de Medicina Perinatal*. Valencia: Servicio de publicaciones PULEVA 1990: 13948.
12. Anónimo. Datos analíticos correspondientes a 1990 sobre detección precoz neonatal de metabopatías e hipotiroidismo congénito. Madrid: *Prevención* 1990.
13. Gallart-Catalá A.: Alimentación infantil en nuestro medio. Un repaso histórico. En: F Falkner y cols (eds) *Factores nutricionales maternos y extrauterinos. Su influencia sobre el crecimiento fetal y del lactante*. Vº Workshop Internacional, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, octubre 1995. p.70.
14. Ballabriga A, Schmidt E.: Actual trends of the diversification of infant feeding in industrialized countries in Europe. En: A Ballabriga, J Rey (eds) *Weaning, Why, What and When?* Raven Press, New York 1987:129-51.

ASISTENCIA INTEGRAL DESDE EL NACIMIENTO A LA ADOLESCENCIA

Adolescencia Pre y Escolar

M. Moya. Hospital Universitario San Juan.

El término asistencia integral equivalente al medical care anglosajón, representa diversos programas separados, aunque interhermanados. La asistencia integral para el niño y el joven comprende tres elementos distintos (1). El primero es el de política social para la protección de este segmento etario e incluye entre otros: educación sanitaria, protección legal, soporte económico familiar y mantenimiento de una red asistencial entre otros. El segundo es el de prevención, con todos los mecanismos protectores a nuestro alcance y que pueden identificarse con los exámenes de salud y con lo que de ellos se desprende. El tercer elemento es el que conocemos como asistencia médica, es decir todo el proceso de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Es evidente que en el primer elemento juega un papel determinante la política gubernamental de una nación, pero en los dos elementos siguientes no es menos cierto que el profesional y a título personal juega un papel clave en las calidades de la asistencia integrada. Es bueno recordar como los servicios médicos y quirúrgicos para los niños enfermos han ocupado un interés preferente en los gobiernos y como los otros aspectos han sido a menudo ignorados o delegados hacia estamentos o agencias menos expertas o poco interesadas.

Por razones de estricta lógica no se abordan los escalones de la política social ni de la asistencia médica.

Situación en España. En general puede considerarse aceptable. Existe cobertura asistencial al 100% de la población y para algo más de 10 millones de niños y jóvenes hay unos 7000 pediatras. Ello supone un ratio de 1/1400. En Estados Unidos con asistencia privada en el 85% y con una población de 65 millones en el mismo segmento etario y 31000 pediatras la proporción es 1/2000. Pero esta proporción pediatra niño dice poco sino se valora en el marco de la calidad. En esta misma década la mortalidad infantil en España (2) es de 7.19 por mil nacidos vivos y ello la colocaría por debajo de la media europea (10‰ nv) y de Estados Unidos (8.9‰ nv). No obstante con estas comparaciones hay que ser cautos por el concepto de recién nacido vivo. En EEUU todos los productos de la concepción sea cual fuere la edad gestacional, mientras que en España se sigue considerando recién nacido vivo sólo al mayor de 24 h.). Por ello es mejor considerar que en nuestro propio país en 1976 dicha cifra era de 17.1 por mil recién nacidos vivos, y su caída progresiva hasta las tasas de ahora.

Frente a estas cifras optimistas hay que considerar otros aspectos que implican unos escollos en la calidad asistencial entre ellos: el aumento de bolsas de pobreza, lo que se conoce como «cuarto mundo» o colectivos marginados en sociedades desarrolladas (3), y si a ellas se añade la población sin estilo de vida marginal pero con ingresos mínimos, el porcentaje de población pobre es del 8% sin que haya una previsión de disminución. Otro de los aspectos que puede considerarse negativo desde el punto de vista sanitario es el aumento real en todo el mundo civilizado de diabetes y de enfermedad cardiovascular. De particular interés es el aumento real (4,5) en Europa de las cifras de obesidad ($\text{Kg}/\text{m}^2 > 30$). En la presente década y en un lapso de 5 años muestra incremento del 5%. En España los datos de la Encuesta Nacional de Salud (6) no permiten conocer la evolución en el tiempo.

En este marco, el escalón de Prevención de la asistencia integral cobra especial interés. La historia de los programas de salud es considerablemente más corta que la de la asistencia pediátrica. En nuestro país y a finales del del siglo XIX aparecen las «Gotas de leche», equivalente de las milk station, con máximo desarrollo en los años 30 y desapareciendo definitivamente en 1987 (7), ésto constituyó la base de los programas actuales. Allí se alimentaba, pesaba, exploraba y vacunaba al niño, pero quedó restringido a ciudades importantes en un momento de predominio rural de la población y sin olvidar su carácter benéfico. La progresiva implantación de la Asistencia sanitaria de la Seguridad Social en la 20 mitad de este siglo, supuso una dedicación casi exclusiva a la asistencia con una preocupación preventiva circunscrita a la vacunación. En 1984 la Dirección General de Planificación del Ministerio de Sanidad elabora el Programa de Atención al niño (8, 9) y a partir de ese momento se origina una verdadera red que podrá permitir la cobertura de la supervisión de salud en todo el país, aunque todavía no esté completada. Dicho programa presentaba un organigrama acerca de lo que hay que hacer y en que intervalos, todo ello para la promoción de la salud. Dicho programa había sido iniciado por la Academia Americana de Pediatría en 1964 (10), y ha sufrido una serie de modificaciones ulteriores tendentes a mejorarlo.

Objetivos. RA. Hoekelman puede considerarse como un pionero en la moderna prevención y él ya estableció tres (10), con absoluta vigencia actual (11, 12)

1. Prevención de las enfermedades. Se realizann a través de las inmunizaciones y de la educación en aspectos concretos

como son la prevención de accidentes, la adecuada nutrición y el cuidado dental. 2. Diagnóstico y tratamiento precoces de las enfermedades. La realización de una anamnesis completa por aparatos y sistemas, de hábitos alimentarios, de una exploración física, que también incluye somatometría y tensión arterial y de unas pruebas de screening no selectivo y selectivo (análisis de orina, mantoux, etc.) con toda seguridad va permitir un diagnóstico precoz. Si a estas prácticas añadimos las edades a que deben realizarse, este objetivo queda cumplimentado. Es de destacar como la Academia Americana de Pediatría, AAP lleva la edad de estos exámenes hasta los 21 años (13) 3. El objetivo relativo a implementar el ajuste psicosocial del chico con la familia, normalmente se conoce como consejos o guías a los padres ante el niño que crece y madura. El primer mensaje normalmente será el de tranquilizar a los padres acerca de que lo están haciendo bien, el segundo será el establecimiento de unas recomendaciones (también recogidas en la Cartilla de Salud de la AEP) para prevenir desajustes psicosociales y el tercero o principal cometido es la identificación de verdaderos problemas familiares que no se deben intentar arreglar sino referirlos al profesional adecuado, generalmente el psiquiatra.

Cartilla de Salud Infancia y Adolescencia (14). Es el documento que de forma sencilla contribuye a que el escalón preventivo dentro de la asistencia integral pueda llevarse a cabo. Al mismo tiempo permite que quede constancia de los eventos y enfermedades para todo el segmento sanitario. La Asociación Española de Pediatría a través de un grupo de expertos y de forma consensuada desarrolla un documento en 1997 (14) que cubre los 3 objetivos de prevención mencionados (12). Lo realiza de forma secuenciada a través de las tres secciones de la cartilla: Programas de salud, íregistro de incidencias y enfermedades y Promoción y educación para la salud. La sistematización de los exámenes de salud de las edades que nos ocupan junto con la somatometría y diagrama de tensión arterial son fundamentales no sólo para la valoración del estado de salud sino también para el despistaje precoz de gran parte de anomalías y de enfermedades. La incorporación del concepto de observación es muy valiosa a la hora de enjuiciar pequeñas variaciones en el tiempo. Termina esta sección con la presencia de un calendario vacunal reciente y acorde con las vacunas combinadas que más útiles se han revelado. La unificación del mismo para todo el Estado está justificada toda vez que contempla las posibilidades de otras inmunizaciones que puedan estar indicadas.

El registro de incidencias y enfermedades es de gran valor ya que de forma sucinta recoge no sólo las visitas a diversos médicos por enfermedad sino también los tratamientos recibidos. La preocupación por la salud bucodental también figura en esta sección. El aspecto más valioso de la Cartilla, quizás por la dishomogeneidad existente es el de Promoción y educación para la salud. Con un estilo simple, de fácil lectura para los padres aborda los siguientes 5 epígrafes: Alimentación, Higiene y cuidados generales, Salud bucodental, Prevención de accidentes y Promoción del desarrollo. La cartilla no es sino un instrumento de ayuda al pediatra para la prevención de las enfermedades, la detección precoz de las mismas y para ofrecer una mejor información para el desarrollo psicosocial, pero la base principal en este cometido la constituye él mismo y siempre a través de una correcta anamnesis y completa exploración física y complementarias realizadas a un niño sano.

Cuál es la valoración de estas acciones. Tres factores previos deben tenerse en cuenta para que estos programas tengan un mínimo de posibilidades de éxito. El primero es una disposición real del pediatra hacia los exámenes de salud para que se pueda realizar el plan antes presentado. La familia debe al mismo tiempo poseer un sentido sanitario que le lleve a realizar este tipo de visitas en un niño que en principio está sano. El segundo es el de la intercomunicación eficaz. Si los problemas o pseudo problemas de la madre no son escuchados, difícilmente ésta prestará atención a los consejos de educación para la salud. Por último, el acceso a estos programas debe ser fácil y desprovisto de burocracia; incluso en la sociedad occidentalizada pesa más la idea de acudir al médico sólo cuando está enfermo.

Por el carácter de máxima generalización poblacional que deben tener los programas de prevención, resulta imposible hablar de resultados en España cuando muchos colectivos sanos todavía no tienen acceso a estos programas. En Estados Unidos con un modelo parecido al nuestro en el sentido de que la asistencia pediátrica está cubierta mayoritariamente por pediatras, a finales de la década de los 70s, sólo el 5% de todos los niños habían cumplido el programa completo de supervisión de salud y el 50% de las clases pobres no habían acudido ni una sola vez a dichos programa. Si se toman como un indicador los datos de la cumplimentación del calendario vacunal en 1979 sólo el 59 de todos los niños habían sido correctamente vacunados contra la polio (15). En España y a partir de 1994 hasta ahora, el 92 % tiene correcta su vacunación de polio (16).

La disponibilidad de los datos antropométricos permite no sólo valorar el crecimiento sino que de forma precisa, también la nutrición. Precisamente y tras la experiencia de países donde existe malnutrición se insiste acerca de la utilización de standards internacionales (17). En este sentido estudios propios demuestran la importancia de la adecuada nutrición induce mejoras sobre la talla objetivo. Sorprende como en estudios amplios no se tiene en cuenta este parámetro (18, 19). De igual modo la práctica de ejercicio físico (20) es frecuentemente minusvalorada en los programas de salud.

Limitaciones del programa de prevención.

A diferencia del concepto ideal de la OMS, a diario entendemos la salud como la capacidad de los individuos de funcionar en su contexto, y es un hecho bien probado que la salud tiene una desigual distribución según las distintas clases sociales (21). Esto último es difícilmente controlable por el pediatra por muy buenos programas de que disponga. Tomando indicadores sencillos y discriminativos, en los estudios de la década de los 80 llevados a cabo en el Reino Unido, se muestra como la mortalidad aumenta entre los desempleados y ello no puede justificarse ni por las enfermedades previas ni por su edad social, la peor calidad de la vivienda influye en la mortalidad por accidentes en la infancia. Si se toma una patología frecuente (cáncer, enfermedades cardiovasculares y trastornos locomotores crónicos), después de la edad son factores sociales los que más influyen en su aparición. Dejo por último los aspectos relativos a la nutrición, hoy día la dieta difiere apreciablemente en clases desfavorecidas aunque llegue a cubrir los requerimientos calóricos. Un resultado inequívoco de la variación nutricional en la infancia y adolescencia es el incremento de estatura. La mayor talla materna se asocia con la supervivencia de sus hijos.

Debe reconocerse que los servicios de salud son de escasa relevancia en relación a la salud de la nación (19) pero ello no debe ser una razón para que éstos estén menos disponibles o frecuentados por las clases desfavorecidas.

En el contexto de asistencia integral merece la pena comentar la creciente sensación de disatisfacción por parte de los usuarios y de los familiares en el caso que nos ocupa con el sistema de salud. Todo ello en el marco de una mejoría objetiva en la salud que en los países occidentalizados ha ocurrido en los últimos 40 años: Disminución de la mortalidad infantil; disminución de la mortalidad global, aumento de la esperanza de vida y mejoría en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Frente a 360 enfermedades importantes se ha pasado de tener un tratamiento efectivo del 5% al 50% en cincuenta años (22). Por qué se produce esta paradoja. Cuatro son los factores involucrados (23) y que son de interés para todo el que tiene práctica con pacientes. Factores epidemiológicos. Algunas de las enfermedades agudas y graves han casi desaparecido (enfermedades infecciosas) pero aparecen enfermedades crónicas que hacen que vivan más personas y durante más tiempo con una salud deficiente. Esta patología va a más como consecuencia de los avances médicos (the failure of our success). Existe una gran concienciación acerca de la salud, que incluso mucha gente coloca por encima del dinero. Ello lleva a adoptar unas posturas con respecto a la dieta o ejercicio que son positivas pero también llevan a la autoescrutinio y hallazgo de síntomas o pseudosíntomas que trae consigo una percepción negativa de la salud del niño o de sí mismos. Factores en relación con la comercialización de la salud. La propaganda en los medios de comunicación de determinados productos o técnicas sanitarias genera desconfianza, ya que su promoción antepone el beneficio a la salud. La divulgación de temas médicos o enfermedades puede crear un clima de inseguridad y aprensión acerca del estado de salud. El problema es que los responsables de esta propaganda suelen ser los fabricantes, los expertos publicistas, pero también el profesional médico. Por último se debe atender la medicalización progresiva de la vida diaria. El mayor número de consultas por hechos triviales o síntomas aislados (37.1EC) no debe menoscabar la atención médica de enfermedades importantes. Pero el problema de la medicalización surge cuando los padres tienen unas expectativas irreales (mayor talla, mejora el nivel de inteligencia o curación de enfermedades intratables) y el médico oferta unas posibilidades inexistentes. De aquí que los profesionales deben ser conscientes de estas paradojas y no contribuir inadvertidamente a acrecentar la insatisfacción y por lo tanto la eficacia del sistema de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silver GA. Some observations on Preventive Health Services for Children: European and American Policies and Programs. *Courier* 1978, 28: 233-7.
2. García-Marcos L., Guillem-Pérez JJ., Martínez Torres A. et al. Tasas de mortalidad en España y sus causas en España, 1991. *An Esp Ped* 1998; 48: 39-43.
3. Médicos del Mundo: *El País*, 1 Abril 1998.
4. Seidell JC. Obesity in Europe: scaling an epidemic. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: S1-S4.
5. Rissanen A., Heliövaara M., Knekt P. Determinants of weight gain and overweight in adults Finns. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 419-30.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de Salud. Segunda Evaluación del Programa Regional Europeo. Salud para todos. Secretaría General Técnica. Madrid 1990: pág. 181.

7. Sobrino Toro M. Centro de estudios del niño. Gota de leche. Premio Real Academia de Medicina de Sevilla. 1992.
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía para la elaboración del programa del lactante y preescolar en atención primaria de salud. Secretaría General Técnica. Madrid 1984, pág. 49.
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía para la elaboración del programa escolar del escolar y adolescente en Atención Primaria de Salud. Secretaría General Técnica. Madrid 1984, pág. 13.
10. Hoekelman, RA. Child Health Supervision in Principles of Pediatrics. Health Care of the Young Ed. Hoekelman, Blatman, Brunell, McGraw Hill, New York 1978, pag. 128.
11. Hoekelman RA. Child Health Supervision. En Primary Pediatric Care. Hoekelman, Blatman, Friedman Mosby. St. Louis 1987, pag. 28.
12. Hoekelman RA. Child Health Spervision. En Primary Pediatric Care. 3 Ed. Hoekelman, Friedman. Nelson Mosby. St. Louis 1997, pag. 26.
13. American Academy of Pediatrics. Committe on Practice Ambulatory Medicine. Recommendations for Preventive pediatric health care. Pediatrics 1995; 96: 373-6.
14. AEP. Cartilla de Salud. Infancia y Adolescencia. Asociación Española de Pediatría. Madrid 1992.
15. National Center for Health Statistics. The National Ambulatory Medical Care Survey DHEW publication n1 80-1795. Washington 1980.
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de actuación necesaria para la consecución del certificado de erradicación de la Poliomeilitis. Madrid 1997.
17. Vijayaragharan K. Anthropometry for assessment of nutritional status. Indian J Pediatr 1987; 54: 511-20.
18. Hackett AF., Kirby S. and Howie M. A National survey of the diet of children aged 13-14 years living in urban areas in the United Kingdom. J Hum Nutr Diet 1997; 10: 37-51.
19. Johnson B., Hackett AF. Eating habits of 11-14 year-old schoolchildren living in less affluent areas of Liverpool, UK. Hum Nutr Diet 1997; 10: 135-44.
20. EliaKim A., Burke GS. and Cooper DM. Fitness, fatness and the effect of training assessed by magnetic resonance imaging and skinfold-thickness measuraments in healthy adolescent females. Am J Clin Nutr 1997; 66: 223-31.
21. Smith A. Factores sociales y enfermedades: perspectivas médicas. British Medical Journal. Ed. Esp. 1987; 2: 76-9.
22. Beeson PB. One hundred years of American internal medicine: a view from the inside. Ann Intern Med 1986; 105: 436-44.
23. Barsky AJ. The paradox of health. New Eng J Med 1988; 318: 414-8.

ASISTENCIA INTEGRAL DESDE EL NACIMIENTO A LA ADOLESCENCIA

Evolución y Manejo del Adolescente

Prof. M.A. Sperling (USA)

ENDOCRINE ORCHESTRATION OF GROWTH AT PUBERTY

MARK A. SPERLING, M.D.

PROFESSOR AND CHAIR

DEPARTMENT OF PEDIATRICS

UNIVERSITY OF PITTSBURGH

SCHOOL OF MEDICINE

Endocrine Orchestration of Growth at Puberty

OVERVIEW

The rapid linear growth and acquisition of sexual characteristics during puberty are generally attributed to the secretion of gonadal steroids, estrogen (E2) in females and testosterone (T) in males. It is known that these changes are initiated in the hypothalamus via gonadotropin releasing hormone (GnRH) acting on the pituitary to secrete follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), responsible for gonadal growth, gametogenesis (ovum-sperm) and E2/T secretion. More recently, it has been shown that growth hormone (GH) secretion also increases during puberty. Two important new aspects have recently been described. First, the induction of insulin resistance by GH, causes compensatory hyperinsulinemia which act synergistically with GH, and E2/T to promote protein anabolism and hence growth. Second, the important role of leptin, a hormone produced by fat cells that stimulates GnRH secretion has recently been recognized. This explains the long known association of nutritional status (simple obesity/early puberty: anorexia/delayed puberty) and the process of sexual maturation.

This lecture will review these aspects highlighting the new and demonstrate how they are integrated i.e. orchestrated. Four typical cases of delayed puberty, a classic quartet, are provided as examples of how understanding these principles permits a rational diagnostic and therapeutic approach to managing common causes of delayed growth at puberty.

ENDOCRINE ORCHESTRATION OF GROWTH AT PUBERTY

Role of Adrenal

Adrenal Androgen Production
DHEA/DHEA-s

Manifestation

Pubic Hair
Axillary Hair
Apocrine Sweat

Role of Brain

- 1). Pulsatile GnRH Secretion
Initially nocturnal
Reflects re-initiation/derepression
(Release from repression) of GnRH
Pulse Generator.
- 2). influence of Leptin to stimulate
GnRH.
- 3). GnRH neurons originate in
olfactory regions and migrate
in relation to olfactory tracts.

Manifestations

Development of several characteristics
appropriate for male or female secondary to gonadal
development and gonadal sex steroids resulting from
increased FSH/LH secretion.

Relation of nutrition,
weight loss, anorexia nervosa to
timing of puberty. In general,
excess nutrition accelerates
puberty while impaired nutritional
status delays puberty.

Relation of smell to timing of puberty
hyposmia/anorexia with hypogonadotropic
hypogonadism known as Kallman Syndrome

Role of Pituitary (A)

Pulsatile GnRH elicits progressively
greater pulsatile LH and FSH release.
with

Manifestations

A bolus of GnRH (100ug) results in distinct
increments in LH/FSH which are progressively greater
evolving puberty. Lack of response to GnRH indicates:
a). puberty has not begun; b). impaired pituitary
gonadotropins (developmental or acquired).

Role of Gonads

Increasing FSH/LH secretion
results in gametogenesis and
sex steroid secretion.

Manifestations

Males: Testicular enlargement
(Prader orchidometer)
Testosterone Secretion
Phallic Growth
Muscle mass/strength
Bone growth/maturation
Body hair
Deepening of voice.

Females:
Ovarian maturation
Mid-cycle surge of FSH/LH
Ovulation
Estrogen Secretion
Breast Development
Adipose tissue development
Uterine/Vaginal growth
Bone growth/maturation

Lack of Gonadal Functions:Female:

Turner syndrome/ovarian dysgenesis; Autoimmune disease

Male:

Klinefelter syndrome

Note: Closure of epiphyses requires ability to synthesize estrogen (E2) and intact estrogen receptor.

Role of Pituitary (B)Role of Growth Hormone

- a). Growth hormone has growth promoting and metabolic effects.
 Lipolytic
 Antagonizes insulin effects on CHO/Lipid synthesis
 Promotes protein anabolism
- b). GH secretion increases during puberty-pulse amplitude not frequency increments.
- c). Increased GH secretion during puberty results in insulin resistance for carbohydrate metabolism with compensatory hyperinsulinemia.
- d). GH and insulin act synergistically to increase protein anabolism augmented still further by sex steroids; T/E2
- e). Full expression of pubertal growth requires interaction of GH; FSH/LH-gonadal steroids; and nutrition/insulin.
- Significant augmentation of statural growth in boys with delayed puberty. Exogenous testosterone (100 mg, IM monthly x 4 months) means that GH secretion is intact. Subsequent pubertal development over the ensuing 4 months without any therapy means hypothalamic-pituitary-gonadal axis is intact.
- Inadequate nutrition and inadequate insulin impair/prevent normal pubertal development and growth
 Anorexia nervosa
 Athletes/ballet dancers
 Poorly controlled diabetes

SESIÓN PREFERENTE

VAMOS A ATENDER A ADOLESCENTES

Introducción. Entrevistar al adolescente: La base de una buena historia clínica

Dr. Josep Cornellà i Canals. Pediatra

Presidente de la Sociedad Española de Medicina del Adolescente de la A.E.P. Girona

RESUMEN

La atención al adolescente tiene un gran interés en la promoción de la salud y en la prevención de patologías que pueden afectar al propio adolescente o a la propia persona en su edad adulta. El objetivo de esta presentación es ofrecer unos elementos sencillos para que el pediatra no tenga miedo a atender adolescentes.

El pediatra puede ofrecer un perfil adecuado para atender adolescentes, siempre que tenga la suficiente preparación científica, humana y emocional. Se analizan las capacidades que debería tener un pediatra que desee atender adolescentes en su consulta y, si bien no existen fórmulas mágicas, se ofrecen una línea guía para estructurar una entrevista con el adolescente y con sus padres. Finalmente, se comenta el abordaje de casos difíciles que pueden presentarse en la consulta.

Palabras clave: adolescente, entrevista, comunicación.

La entrevista con el adolescente suele constituir la primera y más importante parte del acto médico. Puede representar una única y última oportunidad que tiene el médico para orientar, corregir, diagnosticar, asesorar, interpretar o ayudar a la persona en este momento de crecimiento y desarrollo, antes que se estructure como ser adulto. De ahí la importancia de una entrevista bien planteada, que pueda ser satisfactoria tanto para el médico como para su paciente.

UN EXAMEN DE CONCIENCIA PARA ANTES DE LA ENTREVISTA

¿Quién debe atender adolescentes? Aquí defiendo con Vallbona (1) que el pediatra sigue siendo el especialista idóneo para atender adolescentes. Y no solamente hasta los 14 años (que es lo que nos permite la Administración), sino hasta los 21 como recomiendan la Academia Americana de Pediatría y diversas Sociedades Científicas (2).

Pero, ¿están todos los pediatras capacitados o motivados para atender adolescentes? Es del todo importante que el pediatra que atiende adolescentes tenga motivación e ilusión suficiente para ello. De aquí que sugiero este pequeño y útil examen de conciencia (3) para quien se anime a atender adolescentes en su consulta.

1.- *¿Tengo una correcta y sólida formación clínica en aspectos somáticos (crecimiento y desarrollo) y psicológicos?*

2.- *En caso negativo, ¿estoy dispuesto a reconocer mis áreas deficitarias y a adquirir una formación en ellas?*

3.- *¿Me siento cómodo y a gusto atendiendo adolescentes?* Se impone la sinceridad con uno mismo. De la misma manera que no todo pediatra, por el mero hecho de serlo, tiene porque sentirse cómodo atendiendo prematuros, no a todos los profesionales de la pediatría les agrada tratar con este grupo concreto de pacientes.

4.- *¿Tengo capacidad para trabajar en un verdadero equipo interdisciplinario, aceptando la responsabilidad de seguir siendo el médico de referencia de mi paciente adolescente?* En medicina del adolescente nunca está permitido “sacarse un paciente de encima” para evitar conflictos o problemas. La interconsulta requiere la recuperación del paciente y la discusión de su patología con otros profesionales.

5.- *¿Acepto la necesidad de formación continuada y de seguir los cambios que tienen lugar en la sociedad y en el perfil de los adolescentes?*

6.- *¿He sido capaz de elaborar mi propia historia personal, de manera que estoy en condiciones de encarar los problemas cotidianos (sexualidad, violencia, drogas,...) con madurez, equilibrio y distancia?* Es muy importante evitar la proyección de los propios conflictos de una adolescencia mal resuelta sobre el adolescente que tenemos enfrente.

¿CUAL VA A SER MI ROL CORRECTO?

Este examen de conciencia puede tener una segunda parte, no menos interesante, para valorar justamente cual ha de ser el rol del pediatra ante el adolescente, a fin de que la entrevista sea fructífera. Ya que, con cierta frecuencia, el médico (que no deja de ser una persona adulta) entorpece involuntariamente el éxito de la entrevista, se hace imprescindible un frecuente y sincero auto-análisis crítico de su actuación frente al adolescente.. El pediatra puede adoptar uno cualquiera de estos roles incorrectos(3):

1.- *Médico aliado del adolescente.* Ocurre cuando el médico adopta una actitud de rechazo hacia ciertos padres rígidos, poco contenedores, acusadores o abandonados. La defensa del adolescente “víctima” suele conducir a perder el paciente y las posibilidades de ayudarlo. El médico de adolescentes no debe caer en la tentación de asumir el papel de padre sustituto o salvador.

2.- *Médico aliado de los padres.* La actitud de alianza con los padres va a ser vivida por el adolescente como una alianza con quienes no le comprenden. Se cierra, por lo tanto, toda posibilidad de ayuda o intervención hacia el adolescente.

3.- *Médico moralizante.* Se trata de otra forma de alianza con los padres a través del sistema de dar consejos (“no hagas”, “no pruebes”,...). El adolescente verá en este profesional un aliado de su familia. Para discursos morales le sobran los de sus padres.

4.- *Médico afectivamente inmaduro.* Hay médicos que no deben atender adolescentes. Las consultas con adolescente pueden ser un estrepitoso fracaso si el médico no ha elaborado previamente sus prejuicios, sus convicciones o sus vivencias personales conflictivas.

¿Cual debería, por lo tanto, ser finalmente, el *perfil del pediatra capaz* de acercarse al adolescente? Debería incluir estas condiciones (4): favorecer la cita personal, facilitar la consulta sin padres, dar directamente las explicaciones, ayudarles a comprender su enfermedad, implicarlos en el mantenimiento y recuperación de su salud y desarrollar su autonomía

ALGUNAS RECOMENDACIONES DE TIPO GENERAL

Para el pediatra no acostumbrado a atender adolescentes en su consulta, existen una recomendaciones que le pueden ayudar a tener éxito en su labor. Son algunos aspectos que, en parte, modifican la metodología a que pueda estar acostumbrado en su trato con niños pequeños. Se trata de pequeñas recomendaciones que pueden tener gran trascendencia a la hora de tratar con adolescentes (5).

1.- Para la anamnesis de la historia previa (neonatal, vacunas, enfermedades pasadas,..) habrá que contar con la colaboración de los padres. Se trata de una excelente ocasión para que el adolescente, presente ya en esta primera etapa de la anamnesis, conozca algo mejor sus antecedentes personales.

2.- Si el adolescente ha acudido acompañado de sus padres, es lógico que sean éstos quienes expongan los motivos de consulta. A menudo pueden no coincidir con los puntos de vista del adolescente. Por ello habrá que informarle que más tarde tendrá derecho a decir su versión de los hechos y habrá que estar preparado para salvaguardar la buena imagen del adolescente ante unos padres que son críticos al presentar la historia.

3.- A continuación, se invita a los padres a volver a la sala de espera y se procede a la entrevista personal del adolescente. La entrevista personal al adolescente suele ser prolongada y, por lo tanto, habrá que disponer de tiempo, sin prisas, para escuchar las respuestas, a menudo extensas, del adolescente. Cabe recordar que dichas respuestas pueden ser extensas.

4.- Pero, además habrá que tener presentes la confidencialidad, las interrupciones, los comentarios y los juicios de valor. Así como evitar escribir en presencia del adolescente durante la entrevista (4)

UN PROYECTO DE GUÍA PARA TENER ÉXITO EN UNA ENTREVISTA CON EL ADOLESCENTE

Cuando, a menudo, me preguntan donde he aprendido a entrevistar adolescentes, contesto que en la consulta diaria. Nada como la experiencia, con sus pequeños éxitos que estimulan y los fracasos que agujiorean, para ir aprendiendo estas técnicas de entrevista con el adolescente. A la hora de proponer un esquema, utilizo los de Iris Litt (5) y Matilde Maddaleno (6), puesto que su exposición clara y ordenada, ofrece una buena guía para orientar la entrevista.

1.- *Presentación del médico.* El médico deberá presentarse al adolescente, de forma agradable. Como que, a menudo el adolescente no tiene claros los diferentes roles de los profesionales de la salud, se trata de presentar los diferentes profesionales del equipo e, incluso, a los posibles médicos en formación que están presentes en la consulta.

2.- *Presentación del adolescente.* Conviene interesarse por el nombre o apodo con que quiere ser conocido.

3.- *Escuchar atentamente al adolescente* y atender todos sus problemas, por poco importantes que nos puedan parecer.

4.- *Registrar mentalmente las impresiones iniciales sobre el adolescente* (ropa, gestos, estado de ánimo). Conviene saber que los sentimientos que un adolescente nos provoca guardan relación directa y estrecha con los que él va a sentir ante nosotros (ansiedad, aburrimiento, agresividad).

5.- *Observar mucho y escribir poco.* El lenguaje no verbal puede ser la clave para un buen diagnóstico: el movimiento de las manos, la manera de sentarse, los movimientos oculares y la mirada, el inicio de las lágrimas,...

6.- Es fundamental *establecer una buena relación entre el médico y el adolescente.* Para ello, y delante de los padres,

se debe asegurar la privacidad y la confidencialidad de la entrevista. Asimismo conviene dejar claros los límites de este “secreto profesional” que no son otros que las situaciones de grave peligro para la vida (ideación suicida) o de gran riesgo social (ideas sobre fugas o sobre daños irreparables).

7.- **Perder el miedo al compromiso de confidencialidad.** En mi experiencia personal, cuando un adolescente me ha confiado conflictos importantes que, sin rayar el riesgo, pienso que debería ponerlo en conocimiento de sus padres, nunca he tenido dificultades para llevarlo a cabo. Se ha tratado de exponer llanamente al adolescente una opinión bien argumentada sobre la conveniencia que el médico ve en poder mantener una charla con los padres sobre aquellos temas más espinosos. En este caso se le propone al adolescente una reunión a tres partes, en la que el médico va a asumir el papel de abogado defensor del muchacho o muchacha. Esta sencilla técnica me ha proporcionado experiencias muy gratas en el trato con los adolescentes y sus padres.

8.- **Usar un lenguaje con el que el adolescente se sienta confortable.** Hay que evitar usar el “argot” juvenil de moda: nuestro paciente busca en nosotros un profesional y no espera que lo atienda otro adolescente.

9.- **Evitar los silencios prolongados y los comentarios que impliquen un juicio de valor.** Nunca hay que tener prisa para enjuiciar las acciones y será siempre preferible conducir la conversación hacia la reflexión personal y la argumentación, a fin de provocar que sea el propio adolescente quien llegue a emitir sus propios juicios de valor. Evidentemente, tendrán mucho más valor, por inmaduros que nos parezcan, que los que le podamos transmitir nosotros mismos.

10.- **Considerar seriamente todo comentario que el adolescente nos haga y hacer cuanto esté en nuestras manos para que se sienta valorado como persona y como adulto.** Evitar por todas las maneras que se pueda sentir tratado como un niño y, mucho más, como un caso clínico.

11.- Durante la entrevista, conviene **explorar todos aquellos detalles** que nos interesan de la vida del adolescente, empezando por el motivo de consulta. Ya tendremos tiempo más adelante de investigar los antecedentes personales y familiares, la historia escolar o laboral, o los hábitos y estilos de vida.

Ya que la entrevista con el adolescente puede tender al desorden, es útil tener presente un guión sobre todo aquello que nos interesa saber. En este sentido nos sirve el acrónimo que propone García Tornel (7): F.A.C.T.O.R.E.S.

Familia: relación con los padres y hermanos, grado de satisfacción

Amistades: Actividades, deportes, tipo de relaciones

Colegio-trabajo: rendimiento, grado de satisfacción.

Tóxicos: experimentación-abuso, tabaco, alcohol, drogas.

Objetivos: estudio, trabajo, familia, ideales, ilusiones.

Riesgos: deportes, moto, coche, ambientes violentos, medicaciones, abuso sexual, régimen dietético.

Estima: aceptación personal, autoestima, valoración de la propia imagen

Sexualidad: información, identidad, actividad, precauciones, homosexualidad.

12.- **El punto de partida de la entrevista debe ser el motivo de consulta.** Pero podemos encontrar con un adolescente que refiera síntomas que no son representativos de su verdadero problema. Se trata de una manera de poner a prueba nuestra confiabilidad y nuestro grado de comprensión. Un adolescente de dieciséis años que acudió a mi consulta aquejado de una rinitis persistente tenía, en realidad, un problema con el consumo de cocaína. Pudo explicármelo a lo largo de la entrevista. Por lo tanto, debe indagarse, con mucho tacto, el verdadero motivo de la consulta.

13.- A menos que exista una relación previa con el adolescente, suele ser difícil establecer una comunicación libre y fluida. Incluso cuando se trata de un paciente seguido en consulta durante la infancia, conviene tener en cuenta que la adolescencia supone un cambio importante en las relaciones con los adultos. Sin que existan fórmulas mágicas, algunas ideas pueden ayudar a **estructurar la entrevista** con el adolescente.

* La comunicación es más fácil a base de preguntas abiertas, que permiten una mayor explicación en las respuestas. “*Cuéntame más sobre esto*”, “*¿Como te sentiste?*” o “*¿Que aspectos desearías modificar en la relación con tus padres?*”

* Utilizar respuestas “en espejo”, repitiendo sus propias respuestas. Por ejemplo: “*¿como te sientes con tu padre?*” *Lo odio*”. Nuestra respuesta en espejo será: “*¿Lo odias?*”. Y, con algo de suerte, el adolescente seguirá la conversación: *Si, porque.....*

* Ir resumiendo los puntos que aparecen en la entrevista para ayudar al adolescente a la síntesis de sus problemas y, muy a menudo, a ser consciente de sus preocupaciones reales.

* Preguntar para aclarar algunas afirmaciones o expresiones que puedan quedar en el aire. Por ejemplo, “*¿Qué quieres decir con eso?*”

* Cuando se trate de temas embarazosos, podemos usar afirmaciones que faciliten la discusión. Por ejemplo: “*Muchos chicos de tu edad se masturban o juegan con sus genitales, lo que es normal. Imagino que, a menudo, tu también deseas hacerlo...*”

* En casos aún más embarazosos, utilizar ejemplos de terceras personas para permitir la proyección. Por ejemplo: “*Me han dicho que sin tomar pastillas es difícil divertirse en las discotecas. ¿Qué opinas tu de ello?*”

* Dar apoyo a través de respuestas que impliquen el sentimiento de comprensión que el médico tiene de sus problemas. Por ejemplo, “*imagino que te lo has pasado muy mal, y sin poder contárselo a nadie...*”

14.- Evitar proyectar los sentimientos nuestra propia adolescencia en nuestro paciente. Pero cabe **recordar también que un día fuimos adolescentes**: nos va a ayudar a comprenderlos.

15.- **Evitar asumir un rol parental sustituto**. El profesional debe actuar como un adulto que pone especial énfasis en escuchar, aconsejar y guiar, evitando los juicios de valor. Se pueden comprender todas las conductas, lo cual no implica aceptarlas y apoyarlas. Recordarle, a menudo, que el auténtico responsable de su salud es él mismo.

16.- **Reconocer las incomodidades**. Cuando el médico se pueda sentir incomodo para tratar algún tema concreto con el adolescente, será mejor dejarlo para el final, cuando se haya establecido ya un buen clima de confianza y comunicación.

OTROS ELEMENTOS A CONSIDERAR

A.- ¿PUEDE SER ÚTIL UN CUESTIONARIO PREVIO A LA ENTREVISTA?

El objetivo de la entrevista es obtención de información sobre el adolescente y su entorno. Y no lo vamos a atener fácil. Habitualmente, el adolescente “es traído” a la consulta por sus padres. Y aparece ante nosotros temeroso y desconfiado, o depresivo y preocupado. En otras ocasiones, sus mecanismos de defensa le hacen aparecer expansivo, charlatán, fanfarrón o autosuficiente. Puede ser difícil entrar en la entrevista. Por ello, nos puede ser útil un sencillo cuestionario, adaptado a su lenguaje, que nos ofrezca la ocasión para entrar en más detalles. Existen diversos modelos y cada médico deberá elaborar el suyo propio. A modo de ejemplo, adjunto el que utilizo en la sala de espera de mi consulta (Tabla I)

Como ventajas, el cuestionario es rápido, uniforme y permite hacer comparaciones. Cuando en el cuestionario se incluyen preguntas sobre aspectos psicosociales, sirve como buena carta de presentación de un médico que no solamente se interesa por los aspectos somáticos, y va a facilitar la comunicación sobre estos temas.

Pero hay que tener presente que un cuestionario tiene también sus limitaciones: es impersonal, recuerdan los exámenes tipo “test” de la escuela”, los padres pueden influir si están presentes y podemos encontrar pacientes con dificultades para entender las cuestiones.

B.- ¿Y LOS TESTS PROYECTIVOS?

Si bien hay autores que utilizan el Test de Rorschach para obtener una impresión inicial de las características de la personalidad del adolescente, los resultados que ofrecen son inconsistentes. Por otra parte, se requiere un entrenamiento muy a fondo para la utilización de este test.

En mi trabajo cotidiano utilizo preferentemente el dibujo de la figura humana y de la familia. En situaciones familiares conflictivas, resulta interesante el test de Pattenoire de Corman (8)

C.- ...PERO SIN OLVIDAR LA OBSERVACIÓN

Como humanos, tenemos tendencia a hablar. Y no nos percatamos que tenemos dos ojos, dos oídos y una sola boca. ¡Por algo será!. Ya he enfatizado sobre la conveniencia de escuchar, para lo que hay que activar bien el oído. Pero sin olvidar la observación directa del adolescentes, y aquí nos interesa abrir bien los ojos para obtener datos interesantes de la vida del adolescente: la apariencia (vestido, cuidado personal, aseo, humor,...), la conducta, y la interacción con los padres.

D.- ¿Y LA FAMILIA?

En mi intento de dar énfasis a la entrevista personalizada con el adolescente, hemos dejado a los padres en la sala de espera. Pero aquí debemos recordar que los padres suelen representar las personas adultas más próximas al adolescente y que, de ninguna de las maneras, el profesional de la salud deberá interferir en la relación entre padres e hijos. Más bien, uno de los objetivos de nuestra actuación será el facilitar el entendimiento y la comunicación. Aquí conviene recordar estos puntos que, muy acertadamente, señala Maddaleno (6):

- 1.- Mantener la privacidad del adolescente en la entrevista que mantendremos con padres y adolescente a la vez.
- 2.- Registrar la inter-actuación entre el adolescente y sus padres para evaluar así cual es la dinámica familiar.
- 3.- Mantenerse neutral, actuando como consejero. Evitar el papel de juez que, a menudo y de forma muy subliminal, piden los padres o el propio adolescente.
- 4.- La entrevista conjunta (padres y adolescente) es imprescindible cuando el problema es de ambos, hay una alteración

en la dinámica familia, se necesita aliviar a los padres de los sentimientos de rechazo o de culpa, cuando se desea lograr cambios en ambos, o cuando lo piden los propios padres.

5.- Siempre que sea posible, será interesante entrevistar a los padres a solas, pero informando de ello al adolescente. El médico no puede olvidar que su paciente es el adolescente.

ASÍ Y TODO, HABRÁ QUE ESTAR PREPARADO PARA LAS ENTREVISTAS CONFLICTIVAS.

La entrevista con el adolescente puede, a veces, discurrir por cauces no previstos. El pediatra que asume atender adolescentes deberá tener presente estas situaciones y prepararse anímicamente para sobreponerse a ellas. El pediatra puede encontrarse ante las siguientes situaciones (6):

1.- *El adolescente hablador.* Hay adolescentes que hablan constantemente en un acto defensivo para no entrar en los temas conflictivos. Sus relatos de éxitos intentan desviar la atención del entrevistador. Se recomienda ignorar las exageraciones, evitar entrar en detalles sin importancia y concentrarse en lo que está intentando decir más que en lo que realmente dice. Habrá que desarrollar habilidad para descifrar los mensajes. Será útil dar más estructura a la entrevista, marcando los límites de la misma.

2.- *El adolescente silencioso.* Hay adolescentes que permanecen mudos durante la entrevista y los hay que, incluso, dan la espalda al entrevistador. Lo más probable es que se trate de adolescentes que hayan sido obligados a acudir a la consulta desde la familia o la escuela y asocian al médico como parte de la estructura del poder adulto. En otras ocasiones, se trata de adolescentes que han sido objeto de malos tratos y son incapaces de expresar sus temores o ansiedades. El médico deberá ser capaz de romper la barrera del silencio. Hay frases que pueden ayudar: “Me imagino que estás muy enojado”, “supongo que te obligaron a venir” o “me imagino como te sientes”. Así como recurrir al tópico “¿Que hace un chico como tu en un sitio como éste?”

3.- *El adolescente enojado y agresivo.* Aun los médicos más entrenados pueden sufrir la tentación de involucrarse en forma negativa con los pacientes agresivos y terminan agrediendoles también. El médico debe recordar que él no es el motivo de la rabia. La mejor manera para resolver esta situación puede consistir en reconocer los propios sentimientos (“Estás muy molesto”), identificar la causa de su enojo (tal vez una larga y aburrida espera en la consulta). En cualquier caso habrá que intentar ofrecer ayuda o excusas si la falta es del profesional.

4.- *El adolescente lloroso.* Hay médicos que se pueden sentir incómodos ante las lágrimas del paciente. Pero hay que reconocer que estas lágrimas pueden ser beneficiosas y terapéuticas para el paciente y representan también una oportunidad del médico para estar más cerca del paciente. Será recomendable el apoyo silencioso, ya que la mayoría de los pacientes logran controlarse en un período corto de tiempo. Me ha resultado muy útil y agradecido tener siempre en el primer cajón de la mesa de mi despacho unos paquetes de pañuelos desechables.

PARA TERMINAR

Decididamente, el trato con el adolescente supone una revisión constante de las propias actitudes. Nada mejor que esta cita de una magnífica conferencia de clausura de una de nuestras primeras reuniones anuales (9):

El médico consciente no es el médico consciente de si mismo o de su consciencia -¿para qué sirve este médico?-, el médico consciente es el médico consciente de la consciencia del paciente. Cuando el médico quiere imponer la suya, se convierte en un dictador moral que o bien es temido o bien es evitado. En cualquier caso se convierte - contrariamente a su intención - en un médico moralmente irrelevante.

En una época de pluralismo moral como la nuestra, el médico ha de estar abierto a ejercer su responsabilidad para con gentes de ideas y creencias muy diversas

Tabla I

CUESTIONARIO DE SALUD

A fin de atender mejor tu salud, te propongo contestar este sencillo cuestionario. Tus respuestas son confidenciales. Es importante que contestes con absoluta sinceridad.

SOBRE MI VIDA	Si	No
1.- Me siento a gusto conmigo mismo/a	()	()
2.- Creo que, en general, los demás tienen buena opinión de mí	()	()

- | | | |
|---|-----|-----|
| 3.- Me veo demasiado delgado/a o gordo/a | () | () |
| 4.- Me veo demasiado bajo/a o alto/a | () | () |
| 5.- Con cierta frecuencia me siento cansado/a | () | () |
| 6.- Tiendo a estar triste o deprimido/a | () | () |
| 7.- Tengo problemas en la escuela o en el trabajo | () | () |
| 8.- Tengo claro lo que voy a hacer más adelante | () | () |
| 9.- Me gustaría cambiar las relaciones con mis padres | () | () |
| 10.- Se compartir mis sentimientos con los demás | () | () |
| 11.- Considero que los valores espirituales son importantes | () | () |
| 12.- Tengo algunos interrogantes sobre la sexualidad | () | () |
| 13.- Conozco bien las enfermedades de transmisión sexual | () | () |

SOBRE MIS HÁBITOS

- | | | |
|---|-----|-----|
| 14.- Practico habitualmente algún deporte | () | () |
| 15.- Tengo un hobby que me satisface | () | () |
| 16.- Sigo un régimen especial de alimentación | () | () |
| 17.- A menudo olvido alguna comida durante el día | () | () |
| 18.- Duermo suficientemente y bien | () | () |
| 19.- Fumo (poco o mucho) | () | () |
| 20.- Consumo bebidas alcohólicas (poco o mucho) | () | () |
| 21.- He consumido algún tipo de droga | () | () |
| 22.- He tenido algún contacto con alguna secta | () | () |

MI SALUD FÍSICA

- | | | |
|---|-----|-----|
| 23.- A menudo me duele la cabeza | () | () |
| 24.- A menudo tengo molestias abdominales | () | () |
| 25.- A menudo siento mareos | () | () |
| 26.- A menudo me siento cansado/a | () | () |
| 27.- A menudo siento molestias en la espalda o en los huesos | () | () |
| 28.- Tengo problemas con la menstruación (muchachas) | () | () |
| 29.- Conozco el riesgo de enfermedades y accidentes | () | () |
| 30.- Utilizo medios para prevenir accidentes | () | () |
| 31.- Un accidente o una enfermedad influyó mucho en mi | () | () |
| 32.- Sigo un tratamiento médico | () | () |
| 33.- Necesito tomar medicación | () | () |
| 34.- Me preocupa mi salud | () | () |
| 35.- Anota a continuación otros aspectos que te preocupan o que desearías comentar con el médico. | | |

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Vallbona C. El Pediatra, especialista idóneo para el adolescente. *An Esp Pediatr* 1987; 27 (s27): 87-92
- 2.- Elster AB, Zuznets NJ. Guía de la AMA para actividades preventivas en el adolescente (GAPA). Recomendaciones y fundamentos. Versión Española. Madrid. Ediciones Díaz de Santos SA., 1995
- 3.- Vukasovic JB. La Consulta con Adolescentes. Educación a Distancia en Salud del Adolescente, módulo 2 (53-67). Buenos Aires, EDISA, 1997
- 4.- Brañas P. Atención del pediatra al adolescente *Pediatr Integral* 1997;2(3):207-216
- 5.- Litt IF. Evaluation of the Adolescent Patient. Hanley and Belfus Inc. Philadelphia (USA)1990

- 6.- Maddaleno M. La evaluación clínica. En Silber TJ, Munist MM, Maddaleno M, Suárez Ojeda EN (eds): Manual de Medicina de la Adolescencia. Washington, Organización Panamericana de la Salud, 1992.
- 7.- García-Tornel S, Gaspà J. Control de salud en la población adolescente. *Pediatr Integral* 1997;2(3) 285-295
- 8.- Corman L. El Test PN. Manual primero. Editorial Herder, S.A. Barcelona 1978.
- 9.- Terricabras JM. Aspectos éticos en la relación médico-adolescente. Ponencias y comunicaciones de la 3ª Reunión Anual de la Sección de Medicina de la Adolescencia de la AEP.. Sección de Medicina de la Adolescencia. Girona, 1992

VAMOS A ATENDER A ADOLESCENTES

¿Depresivos o Deprimidos?

Dr. Paulino Castells Cuixart

RESUMEN

En la adolescencia son frecuentes los síntomas aparentemente depresivos, que deben ser considerados “fisiológicos” en el proceso madurativo de los niños. Éstos tropiezan con abundantes situaciones que pueden deprimir su estado de ánimo. Las propias estrategias de autodefensa que utiliza el adolescente para reducir sus ansiedades y fracasos, a menudo semejan estados depresivos. Hay que saber diferenciar el estado de ánimo depresivo o humor depresivo, común en la etapa adolescente, del episodio depresivo mayor, con el cuadro clínico de depresión propiamente dicho, que precisa de un tratamiento psicoterápico (terapia familiar y/o individual) y farmacológico (antidepresivos).

Palabras clave: Depresivos. Deprimidos. Estrategias de autodefensa. Estado de ánimo depresivo. Episodio depresivo mayor. Psicoterapia. Antidepresivos.

“Los seres humanos no se perturban a causa de las cosas, sino por la interpretación que hacen de ellas”.

Epicteto

INTRODUCCIÓN

La tristeza, al igual que la euforia, son emociones normales a las que no tenemos porqué atribuir connotaciones psicopatológicas. Al adolescente en su maduración le es difícil, sobre todo en los primeros años, controlar sus estados emocionales, porque se encuentra en pleno desarrollo puberal y esto incide en variaciones temporales benignas de su humor (1). De todos es sabido que en la adolescencia es fácil tropezar con dificultades que deprimen, momentáneamente, el estado de ánimo. La gran duda que planea sobre los profesionales sanitarios es: ¿sabemos distinguir entre lo que es una variación normal del humor y una personalidad depresiva?. Veamos algunas características clínicas que nos ayuden a precisar nuestros diagnósticos.

ESTRATEGIAS DE AUTODEFENSA

Todo el mundo conoce la importancia de los comentarios en la vida emocional de los adolescentes y su gran susceptibilidad a lo que oyen en su entorno sociofamiliar. Lo que digan los compañeros, padres y profesores ayuda a incrementar la propia valía del adolescente. El deseo de una autoimagen aceptable, como rasgo general de un adolescente sano, es uno de los factores más decisivos e importantes para motivar su comportamiento. Por el contrario, al adolescente le entristece que los iguales (o pares) y los adultos que aprecia, se muestren continua e implacablemente críticos con él.

Su sensibilidad a flor de piel hace que cualquier amenaza a la valoración y al funcionamiento de la persona, constituyan amenazas vitales a la propia esencia del sujeto. Y tiene que defenderse. Por consiguiente, los adolescentes adoptan muy pronto complejas estrategias de autodefensa para hacer frente a dichas amenazas (Tabla I). Como bien dice el psicólogo británico Martin Herbert: “Las estrategias defensivas ayudan a reducir las ansiedades y los fracasos, y protegen la integridad del Yo incrementando la sensación de dignidad personal”(2).

Mediante el encapsulamiento o aislamiento afectivo, por ejemplo, el joven reduce las tensiones de necesidad y ansiedad, amparándose bajo una capa de apatía y pasividad, a menudo con tintes depresivos. Esta aparente parálisis y resignación claudicante constituyen las reacciones extremas ante una frustración y un estrés prolongados. Los adolescentes a menudo optan por el cinismo (“pasotismo”) como medio de protegerse del dolor que les causaría el desengaño de sus espeanzas idealistas. Con la estrategia de escapismo o negación de la realidad pueden evadirse de los hechos desagradables de la vida negándose a verlos; por ejemplo, abandonar las situaciones competitivas si tienen la sensación de estar en desventaja y de que van a fracasar. Así, un adolescente puede escapar “enfermando” en época de exámenes. Mediante el refugio en la fantasía —una de las estrategias preferidas por los adolescentes— intentan compensar una realidad ambiental imposible de aceptar, creando, con el recurso de la ensoñación, una especie de mundo fantástico en el que les gustaría vivir. Y entonces

es fácil verle como ausente, ensimismado y a veces con aspecto triste y melancólico (la clásica melancolía, equivalente al *toedium vitae* de nuestros antepasados latinos)

ESTADO DE ÁNIMO DEPRESIVO

¿Quién no conoce a un adolescente con una alteración del humor o del estado de ánimo tendente a la depresión? De entrada, hay que tener siempre en cuenta que el afecto depresivo de base es muy común en el adolescente. Como antes hemos citado, el aislamiento, el encerrarse en sí mismo, las actividades reducidas al mínimo y los accesos de pesimismo son frecuentes en esta etapa de la vida. En el fondo, estas actitudes evocan la foma de respuesta de la persona al peligro, en particular al de ruptura de los cómodos lazos de dependencia, que durante bastantes años (toda la niñez) ha mantenido con su entorno sociofamiliar (3).

Sin embargo, hay que considerar tres situaciones que podrían evocar en la adolescencia este afecto depresivo de base a que hacíamos referencia: a) humor depresivo, que es el componente desvalorizador llevado sobre sí mismo y puede representar una señal de alarma; b) aburrimiento, que se acompaña habitualmente de inhibición en la expresión de afectos, de la motricidad y de la actitud intelectual, y puede interpretarse como una defensa frente a la depresión, y c) morosidad, que implica lentitud y demora en las actuaciones, sin aparente energía para realizarlas (4).

Estas manifestaciones afectivas, que configuran el denominado “estado depresivo del adolescente” –y que están prácticamente presentes, en menor o mayor grado, en todos los jóvenes-, deben ser consideradas más como un signo de alarma o de defensa frente a la depresión que como estados depresivos propiamente dichos.

CLÍNICA DEPRESIVA

Al tener que decidir si un adolescente está padeciendo o no un trastorno del humor es importante considerar la combinación de síntomas que presenta, ya que el humor disfórico (malestar general y sentimiento de insatisfacción de uno mismo) y otros síntomas asociados con los trastornos del humor, pueden presentarse en muchachos sin diagnóstico alguno, como en otros con diferentes tipos de trastornos psicológicos o psiquiátricos (5).

También es significativo valorar en la etapa adolescente las enormes diferencias para expresar el sufrimiento emocional por parte de ambos sexos: las muchachas expresan fundamentalmente sus sentimientos llorando y los muchachos inhibiéndose (Tabla II). Estas características clínicas han permitido elaborar dos bloques semiológicos distintos según sea el sexo de los adolescentes (Tablas III y IV) (6).

En clínica paidopsiquiátrica el término “depresión” (del latín *deprimere*, hundirse) implica al menos tres significados: a) puede referirse a un estado de ánimo disfórico (comunemente expresado como: “estoy depre”); b) un síntoma, que puede aparecer aislado en respuesta a una pérdida (reacción de duelo) o desengaño, o bien formar parte de una determinada enfermedad física o mental, y c) como síndrome, que correspondería al episodio depresivo mayor, la auténtica depresión propiamente dicha.

Hay que tener bien presente que en la práctica pediátrica el mayor porcentaje de estados depresivos son reactivos al ambiente, es decir, cuadros depresivos por exigencias excesivas, por ejemplo, escolares; depresiones de descarga, después de una sobrecarga ambiental o pérdida de un ser querido, etc. La reacción depresiva es una de las respuestas posibles ante el sufrimiento, pero no hay que confundirla con éste, ni es la única respuesta posible del niño. Otras pueden ser, por ejemplo, evitación, rechazo, cólera o rabia. De modo que la reacción depresiva es la última posibilidad a fin de evitar la impotencia ante el sufrimiento físico y psíquico, equivaliendo a una agresividad no descargada. En el núcleo de toda depresión existe un sentimiento de pérdida interna, experiencia real o simbólica de haber perdido algo querido (7).

EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

Aquí estamos ante el cuadro clínico que merece ser llamado depresión, con una sintomatología de importancia y de cierta duración. Los estudios más recientes de depresión mayor en la adolescencia refieren una prevalencia media cercana al 5 por ciento de la población (8). A partir de los 13 o 14 años, edades que coinciden habitualmente con el final del desarrollo puberal de las chicas, aumenta la tasa de prevalencia de depresión en éstas. Al parecer, este incremento de la depresión en la adolescencia sólo afecta al sexo femenino. En conclusión, se puede decir que a partir del desarrollo puberal existen más mujeres deprimidas que varones, aumentando esta desproporción con la edad hasta una ratio de 2:1, que son los valores que se encuentran en la edad adulta (5).

Este cuadro de depresión mayor está conformado por un conjunto de síntomas que no únicamente se refieren a los

cambios afectivos (disfóricos), sino que también incluyen trastornos vegetativos y psicomotores, así como cambios cognitivos y motivacionales (Tabla V) (9).

El tratamiento de este importante trastorno del estado de ánimo se fundamenta en la intervención psicoterapéutica, con terapia familiar (sistémica) y/o individualizada (nota: la actuación con la familia al completo o únicamente con el paciente, obviamente depende mucho de la actitud y predisposición del adolescente), conjuntamente con la administración de fármacos antidepresivos. En la actualidad se dispone de una amplia gama de medicamentos de gran eficacia, desde los clásicos antedepresivos tricíclicos, pasando por los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), hasta los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (9). No debe perderse de vista la importancia de la asociación psicoterapia-farmacología para el buen resultado terapéutico, ya que ambos tratamientos se complementan y se potencian mutuamente, porque los eficaces fármacos antidepresivos facilitan los cambios clínicos del paciente y hacen a éste más receptivo a las indicaciones de la psicoterapia (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. Domènech Llaberia E. Epidemiología de la depresión y características esenciales en la adolescencia. En: Mardomingo Sanz MJ. (Ed.). Estados depresivos en la adolescencia. Marco Gráfico, Madrid 1997; 31-41.
2. Herbert M. Vivir con adolescentes. Planeta, Barcelona 1988; 32-35.
3. Castells P, Silber TJ. Guía práctica de la salud y psicología del adolescente. Planeta, Barcelona 1998; 22-24.
4. Marcelli D et al. Manual de psicopatología del adolescente. Masson, Barcelona 1986; 207-208.
5. Sasot Llevadot J, Moraga Llop FA. Psicopediatría del adolescente. Aspectos preventivos y psicosociales. Prous, Barcelona 1998; 123-134.
6. Castells P. Estados depresivos en la infancia. Arch Pediatr 1983; 34: 517-524.
7. Castells P. Trastornos emocionales y de conducta. En: Cruz M (Ed.). Tratado de Pediatría. 7ª ed. Espaxs, Barcelona 1993; 1771-1772.
8. Domènech Llaberia E et al. Trastornos del estado de ánimo en la adolescencia temprana. En: Buendía J (Ed.). Psicopatología en niños y adolescentes. Desarrollos actuales. Pirámide, Madrid 1996; 265-277.
9. Castells P. Patología psiquiátrica en la adolescencia. Pediatr Integral 1997; 2(3): 217-226.

Tabla I

Estrategias de autodefensa del adolescente

- Encapsulamiento o aislamiento afectivo.
- Escapismo o negación de la realidad.
- Refugio en la fantasía.
- Racionalización.
- Proyección.
- Desplazamiento.

Tabla II

Síntomas generales de depresión en el adolescente

- Trastorno del apetito o del peso.
- Trastorno del sueño.
- Pérdida de energía.
- Agitación.
- Pérdida de interés.
- Sentimientos de culpa excesivos o innecesarios.
- Sentimientos de muerte o ideas suicidas.

Tabla III

Actitud depresiva del chico adolescente

Comportamiento activo-agitado.
 Rebeldía.
 Irritabilidad.
 Miedos.
 Tendencia al aislamiento.
 Inseguridad y agresividad en las relaciones sociales

Tabla IV

Actitud depresiva de la chica adolescente

Comportamiento pasivo-inhibido.
 Tristeza.
 Excesiva obediencia.
 Inhibición en las relaciones sociales.
 Discreta y tranquila (“síndrome de la cenicienta”).

Tabla V

Criterios para el diagnóstico de episodio depresivo mayor (extraído del DSM-IV, 1994)

Como mínimo, cinco de los síntomas siguientes han estado presentes durante un período de dos semanas y, al menos, uno de los síntomas es (1) o (2):

1. Estado de ánimo deprimido o irritable.
2. Pérdida de interés o de capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades habituales.
3. Pérdida o aumento significativo de peso, sin hacer ningún régimen (por ejemplo: más de un 5 por ciento del peso habitual en un mes), o disminución o incremento del apetito.
4. Insomnio o hipersomnia.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotriz.
6. Fatiga o pérdida de energía.
7. Sentimientos excesivos o inadecuados de inutilidad o culpa.
8. Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse (“me bloqueo”, “me quedo en blanco”).
9. Ideas de muerte repetitivas (no el simple miedo a morir); también ideas de suicidio.

VAMOS A ATENDER A ADOLESCENTES

Ginecología en Adolescentes

José Casas Rivero. Servicio de Pediatría. Hospital de Móstoles. Madrid.

La ginecología es un campo con el que los pediatras prácticamente nunca nos hemos enfrentado y que, conforme estamos teniendo a nuestro cargo a pacientes de mayor edad y asumiendo el cuidado de las adolescentes, se nos presenta cada vez con más frecuencia. Aunque es uno de los temas que más preocupan a los pacientes^{1,2} varios estudios realizados en residentes de pediatría y pediatras en ejercicio, demuestran que la mayoría de ellos no se muestran seguros a la hora de manejar problemas ginecológicos en las adolescentes.^{3,4,5,6}

LA PUBERTAD

Con el inicio de esta, aparece una nueva época de maduración somática, con aceleración del crecimiento y desarrollo sexual a una velocidad no igualada desde los primeros años de la infancia. El desarrollo puberal no necesariamente va acompañado de la maduración cognoscitiva y psicosocial de una forma sincrónica; así puede haber niños con un desarrollo puberal prácticamente terminado mientras que el cognoscitivo y psicosocial se está iniciando; esta peculiaridad de la adolescencia es fundamental al tratar individualmente a cada paciente.

No se conoce realmente el mecanismo de inicio de la pubertad. Parece que distintos estímulos, como el peso, la composición corporal^{7,8,9,10,11} la luz y otros, tienen un efecto madurativo sobre la corteza cerebral, glándula pineal y sistema reticular¹² y todo ello a su vez sobre el hipotálamo y su gonadostato, definido en 1974 por Grumbach.¹³ Se produciría un cambio en la sensibilidad de este gonadostato, permitiendo una mayor producción de LH-RH; esta producción es pulsátil; siendo inicialmente estos pulsos de predominio nocturno, haciéndose paulatinamente más amplios y frecuentes^{14,15} aumentando así la producción de LH y FSH por la hipófisis.^{16,17}

La respuesta de la hipófisis a la LH-RH aumenta con el inicio de la pubertad; a mayor tiempo de exposición a la LH-RH, se induce una mayor producción y liberación de FSH y LH¹⁸. Existe en las primeras fases de la pubertad un predominio de la FSH^{19,20} que estimula la formación del folículo ovárico, y actuando sobre las células de la granulosa, genera la producción de estrógenos²¹ que, a su vez, al actuar sobre las células efectoras, son los causantes de parte del crecimiento somático, vello sexual, desarrollo del clítoris y otros caracteres sexuales secundarios. La LH es responsable de la formación del cuerpo lúteo, estimulando las células de la teca, productoras de progesterona, que a su vez induce el desarrollo y crecimiento mamario, vaginal y uterino.

No tenemos que olvidar la función de las glándulas suprarrenales, que con la producción de andrógenos, estimula también el crecimiento y el desarrollo del vello sexual (adrenarquia); de hecho, los niveles de andrógenos procedentes de las suprarrenales comienzan a aumentar unos 4-5 años antes del inicio de la pubertad, pudiendo esto tener cierto efecto permisivo en la maduración hipotalámica^{22,23}.

La secreción de FSH/LH preovulatoria se produce cuando toda esta cascada de procesos culmina con un «feed-back» positivo de los esteroides sexuales a nivel hipotálamo-hipofisario; esto sucede tardíamente en el desarrollo de la pubertad, habiendo sido necesarios unos niveles de estrógenos elevados y mantenidos durante un largo periodo de tiempo²⁴.

Todos estos fenómenos se manifiestan clínicamente, y Tanner los ha clasificado en 5 estadios desde el I o infantil hasta el V o desarrollo totalmente adulto²⁵. (Figura 1)

EL EXAMEN FISICO

La exploración ginecológica es una parte esencial en la atención médica a las adolescentes. Indudablemente, la mayoría de las pacientes tienen cierta aprehensión y/o vergüenza de este tipo de examen de sus genitales, especialmente si se trata de primera exploración. Normalmente reciben información de este tema, como de tantas otras cosas, a través de amigas y compañeras, de forma habitualmente deformada y aterradorante²⁶.

Se recomienda realizar el primer examen ginecológico aproximadamente a los 18 años de edad, independientemente de la actividad sexual. Se debe adelantar si existe alguna de las siguientes razones: amenorrea, oligomenorrea, polimenorrea, dismenorrea importante, flujo vaginal, dolor abdominal de etiología no clara y actividad sexual (pasada o presente)^{27,28}.

Debemos tener en cuenta que estamos explorando a una adolescente, que una de sus preocupaciones principales es su cuerpo -su posible normalidad o anomalidad- y que intenta estar satisfecha con su imagen corporal, que ha cambiado

radicalmente en poco tiempo.

La consulta debe poder cerrarse con llave, para evitar entradas «sorpresa» y, o bien contar con un biombo, o con una sala independiente para que la paciente pueda desnudarse con cierta intimidad y quedarse con una bata de exploración.

Los padres pueden permanecer durante la exploración, si la paciente lo desea, pero lo que realmente es necesario, es que esté presente una enfermera o auxiliar de «escopeta» mientras se realiza la exploración. La mayoría de las adolescentes de menor edad prefieren estar acompañadas por uno de los padres, generalmente la madre, pero las de mayor edad suelen preferir que esperen fuera y sea una enfermera la que les acompañe. Es muy importante que mientras se esté haciendo la exploración se vaya explicando lo que hacemos, informando que lo que se va encontrando es normal (si es que lo es) y teniendo siempre en cuenta el estadio de desarrollo puberal. La posición de la paciente depende del sexo del médico que realiza la exploración, si el que la realiza es de sexo femenino, la posición será en supino y si es de sexo masculino la postura semisentada será más adecuada, esto parece generar un menor grado de ansiedad, relacionándose con el contacto visual médico-paciente²⁹.

El momento de la exploración constituye una gran oportunidad para ofrecer educación sanitaria, como exploración periódica de la mama, Papanicolaou anual y otras medidas preventivas.

El examen externo debe incluir el vello pubiano y el periné, para descartar posibles lesiones, tamaño y aspecto del clítoris y glándulas de Bartolino, así como la presencia o ausencia de flujo vaginal y sus características.

En la mayoría de las ocasiones puede ser suficiente realizar una exploración genital externa y un tacto rectal, en el que podemos identificar el útero y anejos. En caso de ser necesaria una visualización del cervix, el espéculo se lubrica con agua templada y nunca con lubricante quirúrgico ya que alteraría los cultivos en caso de ser estos necesarios. El cervix de las adolescentes puede tener un aspecto peculiar, que a veces puede ser difícil de diferenciar de una cervicitis, debido a que el epitelio columnar, normalmente situado en el endocervix, se une a este nivel al epitelio escamoso del exocervix³⁰. En este momento se recogen muestras para cultivo y Papanicolaou, y por último se realiza la exploración bimanual y tacto vaginal, introduciendo uno o dos dedos en la vagina y palpando, con la otra mano en el abdomen, el cervix y el útero, prestando atención al dolor con la movilización uterina, y a la palpación de anejos, que en ocasiones son difíciles de identificar.

MENSTRUACION Y SUS ALTERACIONES

Las alteraciones más frecuentes de la menstruación en adolescentes y por las que más pueden ser consultados los pediatras son: hemorragia disfuncional, dismenorrea, oligomenorrea y amenorrea. Lo primero que debemos conocer es la regulación del ciclo menstrual.

Podemos dividir el ciclo menstrual en varias fases:

1. Fase folicular.- Durante este periodo la FSH comienza a estimular la maduración de varios folículos ováricos, seleccionándose uno predominante desde unos siete días antes de la ovulación; la producción de estradiol (E2) por las células de la granulosa aumenta³¹, con lo que se produce la proliferación endometrial y estrogenización del epitelio vaginal en respuesta al aumento del (E2).

2. Ovulación.- El aumento de (E2) de forma mantenida por encima de 200-300 pg/ml parece ser responsable de la liberación de un pico de GN-RH hipotalámico que causa la liberación del pico de LH y algo menor de FSH, que inicia la ovulación unas 12 horas después del pico de LH y 36 horas después del de GN-RH, con la posterior formación del cuerpo lúteo³².

3. Fase lútea.- El cuerpo lúteo produce gran cantidad de progesterona (P), que junto con el aumento del (E2), producen un descenso en los niveles de LH y FSH. El endometrio, bajo la acción de la (P) pasa a la fase secretora y si no se produce la implantación del óvulo fecundado, el cuerpo lúteo involucre en unos 12 días, disminuyendo los niveles de P y E2 con lo que el endometrio se descama, produciéndose la menstruación.

Esta fase es la más constante en duración; siempre dura 14 ± 1 días, siendo las variaciones de duración de los ciclos normalmente a expensas de la fase folicular³³.

Durante los primeros 2 años después de la menarquia, debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario, la mayoría de los ciclos son anovulatorios (hasta un 43%, persistiendo un 20% hasta 5 años después)^{34,35}; es decir, no hay cuerpo lúteo que produzca progesterona y por tanto no existe fase secretora del endometrio; esto puede producir en ocasiones que la

acción estrogénica, no contrarestanda por la progesterona, haga proliferar el endometrio hasta que este se descama de forma irregular produciendo una hemorragia disfuncional. Esta «menstruación» típicamente es NO dolorosa. Si existe dolor se deben descartar otras patologías asociadas. Esta hemorragia puede ser lo suficientemente intensa y prolongada como para causar una anemia importante que precise ingreso hospitalario.

Aunque muchas adolescentes tienen ciclos anovulatorios, relativamente pocas tienen problemas significativos con la menstruación, posiblemente esto se debe a la existencia de una retroalimentación negativa hipotálamo-hipofisaria; esta disminuye los niveles de E2 e induce una hemorragia posterior por privación, suficiente para impedir una menstruación irregular, aunque no haya ovulación ni un ciclo menstrual maduro. Las adolescentes que presentan una hemorragia disfuncional probablemente no tengan desarrollado este sistema de retroalimentación negativa.

El flujo normal de sangre menstrual dura unos 5 días (2-7); la cantidad de sangre que se pierde es de aproximadamente 40 cc (20-80), que equivalen a 4 compresas/tampones empapados al día, si son más de 6 sugiere un aumento del flujo de sangre. Es importante determinar si efectivamente están empapadas en sangre o si el aumento en el número es debido a un cambio exagerado de compresas mínimamente manchadas por parte de la adolescente.

La mayoría de las hemorragias disfuncionales no requieren atención médica y son autolimitadas. Si son lo suficientemente graves como para requerir ingreso hospitalario debemos descartar otra patología asociada, presente hasta en un 26% de los casos, siendo las más frecuentes las alteraciones de la coagulación³⁶.

El tratamiento es bastante sencillo. Si existe shock, lo prioritario es recuperar a la paciente de este y administrar estrógenos IV. para frenar el sangrado. Si se encuentra estable se iniciará el tratamiento con anticonceptivos orales conjugados, con alto nivel de estrógenos (35-50 µg etinil estradiol) y gestágenos, a una dosis de 4 comp/día repartidos cada 6 horas, disminuyendo posteriormente hasta 1 comp/día hasta completar el ciclo de 21 días. La menstruación generada artificialmente será más copiosa de lo habitual y así hay que informarlo a las pacientes. Mantendremos el tratamiento durante 3-6 meses, retirándolo posteriormente con la esperanza de que la regulación hipotalano-hipofisaria haya madurado. En caso de que no sea así y se presente de nuevo otra hemorragia disfuncional, se repetirá el tratamiento durante otros 3 a 6 meses, bien con anovulatorios conjugados o con gestágenos (medroxi-progesterona 10 mg) durante 5 días cada 30 días. Es excepcional la necesidad de un legrado uterino para controlar la hemorragia.

DISMENORREA

La dismenorrea primaria es un dolor cólico pelviano y abdominal inferior durante la menstruación, que puede extenderse a la espalda y muslos, pero que no se asocia a patología pelviana. Es la razón más frecuente de ausencia escolar. Está asociada a ciclos ovulatorios, por lo que su incidencia va aumentando según la edad. Se presenta en un 39% de las niñas de 12 años y hasta en un 72% de las de 17 años; de todas ellas, tan solo un 15% consultan al médico en alguna ocasión, aunque la dismenorrea interfiera con su vida diaria³⁷.

Según la intensidad e incapacidad que crea la dismenorrea se puede clasificar en leve, moderada o severa.

Etiológicamente parece existir un factor genético, puesto que las hijas de mujeres con dismenorrea tienen una mayor incidencia³⁸. Se asocia a ciclos ovulatorios y a las variaciones cíclicas de la progesterona. Al disminuir esta y comenzar la menstruación, aumenta la síntesis de prostaglandinas E2 y F2(en el endometrio; las membranas lisosomales se hacen inestables, liberando fosfolípidos A2, que se convierten en ácido araquidónico y posteriormente en PGE2 y F2(y estas a su vez aumentan el tono uterino y sus contracciones, produciendo isquemia y dolor. Las pacientes con dismenorrea tienen un tono uterino basal más elevado. Además de la sintomatología de dolor localizado en abdomen, en más del 50% de los casos existe sintomatología sistémica asociada como náuseas, vómitos, fatiga, nerviosismo, mareos, diarrea o cefalea, siendo los síntomas más severos los primeros días del ciclo menstrual debido a que los niveles de prostaglandinas son más elevados.

El diagnóstico diferencial debe de realizarse con la dismenorrea secundaria que se asocia a otras patologías (infecciones, embarazo, endometriosis, malformaciones congénitas, DIU, neoplasia).

El tratamiento fundamentalmente es con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas:

. Ibuprofen - 400 mg/6h.

. Naproxeno - 500 mg dosis inicial y 250 mg/12-8h.; se absorbe rápidamente y comienza su acción en 15-30 minutos; su larga vida media permite administrarlo solo 2 veces al día, lo que constituye una gran ventaja en la población adolescente.

O el ácido mefenámico: 500 mg dosis inicial y 250 mg/6h.; se fija en los receptores para las prostaglandinas, bloqueandolos.

. Anticonceptivos orales: tienen la ventaja de que además previenen el embarazo, pero tardan 2-3 meses en ejercer su efecto, por lo que deben asociarse algunos de los anteriores durante ese periodo.

. Nifedipina – 30 mg el primer día del ciclo; produce relajación uterina en 20-30 minutos; es útil en diferenciar la dismenorrea primaria de la secundaria.

AMENORREA

La menarquia aparece habitualmente tras el «estirón» puberal y suele preceder a la maduración sexual completa; normalmente se produce durante el estadio puberal III-IV de Tanner, pero hasta un 15% de niñas no tienen la primera regla hasta después de haber alcanzado el estadio V; en estos casos suele existir historia familiar de pubertad y menarquia tardía.

Se define como amenorrea primaria o menarquia retrasada cuando:

- 1.- No ha habido evidencia de sangrado uterino a los 16 años de edad, con características sexuales secundarias retrasadas, o a los 18 años independientemente del desarrollo sexual.
- 2.- Ausencia de sangrado uterino espontáneo, a pesar de haber alcanzado desde un año antes un estadio de desarrollo puberal de Tanner V o un desarrollo mamario desde 5 años antes.
- 3.- Ausencia de menstruación un año después de haber alcanzado la velocidad máxima de crecimiento.

Se considera amenorrea secundaria cuando después de haber presentado la menstruación en alguna ocasión esta desaparece durante 6 meses consecutivos.

La etiología de la amenorrea tanto primaria como secundaria es múltiple, como se refleja en la Tabla I.

Una causa cada vez más frecuente de amenorrea, son los deportes de competición, especialmente el ballet/danza y las corredoras de resistencia; esta suele revertir al abandonar el entrenamiento. Las atletas que al comienzo del entrenamiento intensivo tienen una menstruación regular suelen mantenerla, siendo generalmente las que tienen alguna alteración previa en las que se acentúa, demostrándose alteraciones en la fase lútea del ciclo. Así mismo, vemos cada vez más frecuentemente anorexias nerviosas, que para que vuelvan a tener una menstruación regular deben de ganar peso incluso por encima del que tenían previamente. En estos casos, existe tanto un déficit de estrógenos como de progesterona, habiéndose demostrado una mayor incidencia de osteoporosis y disminución de la densidad ósea, que estaría más relacionada con el desequilibrio hormonal que con la ingesta de calcio en la dieta, recomendándose el control con estrógenos/progesterona de forma cíclica y suplementación con 1500 mg/día de calcio en la dieta^{39,40}.

Existe otra «epidemia» de amenorrea secundaria en la adolescencia, que es el embarazo^{41,42}. En España las relaciones sexuales de los adolescentes se han hecho cada vez más frecuentes y de comienzo más precoz, esto conlleva un riesgo mayor de embarazos, deseados o no, abortos y enfermedades de transmisión sexual.

Otra causa común de amenorrea son las anatómicas. La más frecuente es el himen imperforado, pero puede existir un amplio rango de malformaciones, desde ausencia de útero y vagina hasta duplicación de todo el sistema genital. Esto se asocia con malformaciones renales que deben descartarse una vez solucionada la obstrucción del tracto genital⁴³.

Si se descartan el embarazo, anomalías cromosómicas y/o anatómicas, puede inducirse la menstruación con progesterona, 10 mg. VO. durante 5 días; una respuesta positiva indica la existencia de unos niveles circulantes de estradiol (E2) por encima de 40 pg/ml, suficientes para hacer proliferar al endometrio⁴⁴. En caso de ser negativa, es necesario realizar una investigación etiológica más profunda.

OVARIO POLIQUÍSTICO

El ovario poliquístico se debe sospechar en adolescentes con irregularidades en la menstruación, especialmente si se asocia con hirsutismo y obesidad. Es una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario que da lugar a una anovulación temporal o permanente.

Existe una elevación de LH circulante y una supresión relativa de la FSH, siendo la relación LH/FSH de aproximadamente 3/1. Esto hace que exista una hiperplasia de las células tecales, y en ausencia de las variaciones cíclicas normales de LH y FSH el desarrollo folicular es caótico, y sin la presencia de un folículo dominante aparecen múltiples quistes de distintos tamaños.

La hiperplasia de las células tecales conlleva un aumento en la producción de andrógenos. La androstenediona y la producción adrenal de dehidroepiandrosterona-sulfato se encuentran así mismo aumentadas, siendo los niveles de testosterona

normales o discretamente elevados. El estradiol (E2) circulante es normal, pero los niveles de estrona (E1) están elevados; además, la androstenediona se convierte periféricamente en estrona (E1) por la aromatas del tejido adiposo, lo que estimula la producción de LH y suprime la de FSH, perpetuando el círculo vicioso.

El tratamiento de elección, en adolescentes, son los contraceptivos orales conjugados; estos actuarían suprimiendo la producción de LH, disminuyendo así la producción de andrógenos ováricos; al aumentar la capacidad de la proteína transportadora de la testosterona, también disminuirían los niveles libres de esta hormona. Se pueden considerar los anovulatorios que asocian etinilestradiol con ciproterona en los casos con hirsutismo marcado⁴⁵.

DOLOR ABDOMINAL PELVICO

El dolor pélvico crónico se define como un dolor en zona pélvica persistente durante al menos 3 meses, de características cíclicas, constante o intermitente, y que, desde luego, es motivo de desesperación, tanto para el paciente como para su médico. En el diagnóstico diferencial, además de incluir las causas meramente ginecológicas, se deben descartar otras de origen gastro-intestinal, del tracto urinario, ortopédicas y psicológicas.

El dolor de presentación aguda de origen ginecológico puede ser clasificado en infeccioso, ruptura o torsión; incluye la enfermedad inflamatoria pélvica y el absceso tubo ovárico, ruptura de quiste folicular, Mittelschmerz, ruptura de quiste de cuerpo lúteo, torsión ovárica o de hidátide y embarazo ectópico. Generalmente el diagnóstico puede hacerse mediante la clínica y ecografía; si persiste alguna duda, se debe realizar una laparoscopia exploradora; en estos casos se ha encontrado una incidencia de hasta un 45% de endometriosis, que aumenta su incidencia con la edad de la paciente, y una serositis en pacientes más jóvenes, que podría corresponder al comienzo de la endometriosis. A pesar de ello, hasta en un 25% de los casos no se consigue identificar ninguna patología, aunque no debe despreciarse el valor de una laparoscopia sin hallazgos en el difícil manejo de estas pacientes⁴⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malus M, LaChance P, Lamy L, et al. Priorities in adolescent health care: The teenager's viewpoint. *J Fam Pract* 1987; 25:159.
2. Walker D, Cross A, Heyman P, et al. Comparison between inner city and private school adolescents' perception of health problems. *J Adolesc Health Care* 1985; 6:298.
3. Comerci G, Witzke D, Scire A. Adolescent medicine education in pediatric residency program following the 1978 Task Force on Pediatric Education report. *J Adolesc Health Care* 1987; 8:356.
4. Neinstein L, Shapiro J. Pediatrician's self-evaluation of adolescent care training, skills, and interest. *J Adolesc Health Care* 1986; 7:18.
5. Orr M. Private physicians and the provision of contraceptives to adolescents. *Fam Plann Perspect* 1984; 16:83.
6. Graves C, Bridge M, Nyhuis W. Residents' perception of their skill level in the clinical management of adolescent health problems. *J Adolesc Health Care* 1987; 8:413.
7. Frisch R, Revelle R: Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Arch Dis Childh* 1971; 46:695.
8. Penny R, Goldstein IP, Frasier SD: Gonadotropin excretion and body composition. *Pediatrics* 1978; 61:294.
9. Frisch R: Critical weight at menarche, initiation of the adolescent growth spurt, and control of puberty. En Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (eds): *The control of the onset of puberty*. New York, John Wiley and Sons, 1974.
10. Crawford J, Osler D: Body composition at menarche the Frisch-Revelle Hypothesis revisited. *Pediatrics* 1975; 56:449.
11. Jonhston F, Roche A, Schell L, et al: Critical weighth at menarche. *Am J Dis Child* 1975; 129:19.
12. Job JC, Canlorbe P. The sex glands. In: Job JC, Pierson M, eds. *Pediatric endocrinology*. New York: John Wiley and sons, 1981.
13. Grumbach M, Roth J, Kaplan S, et al. Hypotalamic-pituitary regulation of puberty in man: Evidence of concepts derived from clinical research. In: Grumbach M, Grave G, Mayer F, eds. *The control of the onset of puberty*. New York: John Wiley and sons, 1974.

14. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Rec Prog Horm Res* 1980; 36:53.
15. Corley KP, Valk T, Kelch R, et al. Estimation of GnRH pulse amplitude during pubertal development. *Pediatr Res* 1981; 15:157.
16. Kulin H, Moore RG, Satner S. Circadian rhythms in gonadotropins excretion in prepubertal and pubertal childrens. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:770.
17. Chipman J, Moore R, Marks J, et al. Interrelationship of plasma and urinary gonadotropins: correlation for 24 hours, for sleep/wake periods, and for 3 hours after luteinizing hormone-releasing hormone stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:225.
18. Hoff J, Lasley B, Wang C, et al. The two pools of pituitary gonadotropin: regulation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:302
19. Kulin H, Reiter E. Gonadotropins during childhood and adolescence: a review. *Pediatrics* 1972; 51:260.
20. Winter JS, Fairman C. Pituitary-gonadal relations in female childrens and adolescents. *Pediatr Res* 1973; 7:948.
21. Richards J. Maturation of ovarian follicles: actions and interactions of pituitary and ovarian hormones on follicular cell differentiation. *Physiol Rev* 1980; 60:51.
22. Forest M, Peretti E, Bertrand J. Hypothalamic-pituitary-gonadal relationships in man from birth to puberty. *Clin Endocrinol* 1976; 5:551.
23. Sizonenko P, Paunier L. Hormonal changes in puberty. III: Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. *J Clin Endocrinol* 1975; 41:894.
24. Rosenfield R. The Ovary and female sexual maturation. In: Kaplan S, eds. *Clinical pediatric and adolescent endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1982:217.
25. Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford: Blackwell, 1962.
26. Millstein S, Adler N, Irwing C. Source of anxiety about pelvic examinations among adolescents females. *Sexually active teenagers* 1988; 2:66.
27. Emans S. Pediatric examination of the adolescent. *Ped Rev* 1983; 4:307.
28. Deisher R, Remafedi G. Adolescent sexuality. In: Hoffmann A, Greydanus D, eds. *Adolescent Medicine*. Norwalk: Appleton and Lange, 1989; 337.
29. Seymore C, DuRant R, Jay S, et al. Influence of position during examination, and sex or examiner on patient anxiety during pelvic examination. *J Ped* 1986; 108:312.
30. Braverman P, Strasburger V. Why adolescent gynecology?. *Pediatricians and pelvic examinations*. *Ped Clin North Am* 1989; 36:471.
31. McNatty K, Makris A, de Gracia C, et al. Esteroidogenesis by recombined follicular cells from the human ovary in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1286.
32. March C, Goebelsman U, Nakamura R, et al. Roles of estradiol and progesterone in eliciting the midcycle luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone surges. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:507.
33. Ross G, Cargile C, Lipssett M, et al. Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and individual ovulatory cycles. *Rec Prog Horm Res* 1970; 26:1.
34. Southam A, Richart R. The prognosis for adolescents with menstrual abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94:637.
35. Talbert LM, Hammon MG, Groff T et al: Relationship of age and pubertal development to ovulation in adolescent girls. *Obstet Gynecol* 1985; 60:542.
36. Claessens E, Cowell C: Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139:277.
37. Klein J, Litt I: Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics* 1981; 68:661.
38. Kantero R, Widholm I: Correlations of menstrual traits between adolescent girls and their mothers. *Acta Obstet*

Gynecol Scand(Suppl) 1971; 14:30.

39. Prior J, Vigna Y, Schechter M, Burgess A. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. N Engl J Med 1990; 323:1221.
40. Bachrach L, Guido D, Katzman D, Litt I, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. Pediatrics 1990; 86:440.
41. Instituto Nacional de Estadística. 1986.
42. Instituto Nacional de Estadística. 1996.
43. Dewhurst J. Genital tract obstruction. Pediatr Clin North Am 1981; 28:331.
44. Neinstein LS: Amenorrhea. En: Neinstein LS (eds): Adolescent Health Care. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1984.
45. McKenna TJ. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1988; 318:558.
46. Goldstein DP. Acute and chronic pelvic pain. Pediatr Clin North Am 1989; 36:573.

TABLA I: Causas etiológicas de amenorrea

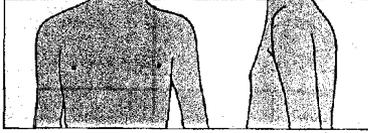
<p>I. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</p> <p>A. Infección</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bacteriitis 2. Meningitis <p>B. Neoplasia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Craniofaringioma 2. Glioma 3. Pinealoma <p>C. Anomalías congénitas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hidrocefalia 2. Malformación de la silla turca 	<p>B. Ovario afuncional</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ovario resistente- S de Savage 2. Ovario aloplásmico <p>C. Agenesia gonadal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Agenesia ovdrica a. Citogénica b. Quirúrgica <p>D. Tumor ovárico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Producción de andrógenos 2. Hiperandrogenismo verdadero
<p>II. HIPOFISARIAS</p> <p>A. Infección</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tuberculosis 2. Sifilis <p>B. Inflamatorias</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sarcoidosis <p>C. Neoplasia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Craniofaringioma 2. Tumor de línea media <p>D. Síndromes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. S. de Rathke 2. S. de Frolich 3. S. de Laurence-Moon-Bield <p>E. Tumor</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Basartoma 2. Mand-Schiller-Christian <p>F. Neomías congénitas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático <p>G. Defecto constitucional</p> <p>F. Hiperprolactinemia hipotalámica</p>	<p>V. UTERINO-VAGINAL</p> <p>A. S de Reikertsen</p> <p>B. Agenesia vaginal</p> <p>C. Agenesia cervix</p> <p>D. Sépalo vaginal transverso</p> <p>E. Tumor uterino</p> <p>F. S de Asherman</p>
<p>III. HIPOFISARIAS</p> <p>A. Neoplasias</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adenoma <ol style="list-style-type: none"> a. Lactotrópico b. F. de células c. Acromegalia d. Cromófobo 2. Carcinoma <p>B. Idiopático-congénito</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipogonadismo <p>C. Lesión sistémica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aneurisma arterial 2. Sífilis terciaria <p>D. Inflamatorias</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sarcoidosis <p>E. Infiltrativas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemocromatosis <ol style="list-style-type: none"> a. Idiopática b. Anemia hemolítica <p>F. Traumatismo</p>	<p>VI. PATOLOGÍA SISTÉMICA</p> <p>A. Endocrinopatías</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tiroides <ol style="list-style-type: none"> a. Hipotiroidismo b. Hipertiroidismo 2. Adrenal <ol style="list-style-type: none"> a. S de Cushing b. Hiperplasia suprarrenal c. Tumor androgénico adrenal <p>B. Exceso de andrógenos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ovario poliquístico 2. Tratamiento con andrógenos 3. Pseudohermafroditismo masculino <ol style="list-style-type: none"> a. Insensibilidad a andrógenos b. Alt. síntesis de andrógenos 4. Diabetes <p>C. Enfermedad sistémica severa</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. S. de Crohn 2. Fallo hepático 3. Glomerulonefritis 4. Lesión esquelética <p>D. Problemas nutrición</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Malnutrición generalizada 2. Fluctuaciones agudas de peso <p>E. Problemas ginecológicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Agenesia servicia 2. Vulvovaginitis <p>F. Condiciones difíciles clasificación</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inducida por ejercicio 2. Inducida por stress
<p>IV. GONADAL</p> <p>A. Disgenesia gonadal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. S. de Turner 2. Disgenesia gonadal pura 3. Disgenesia gonadal mixta 4. Disgenesia gonadal II 5. Disgenesia gonadal IV 	

DESARROLLO MAMARIO

(Tanner, 1962)

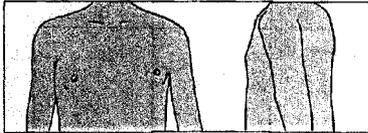
Estadio 1 (S1)

Mamas infantiles. Sólo el pezón está ligeramente sobrelevado.



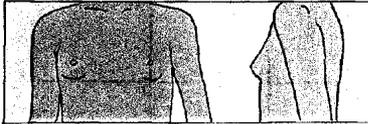
Estadio 2 (S2)

Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencia de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la areola.



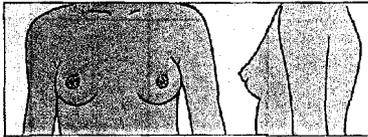
Estadio 3 (S3)

Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en un mismo plano.



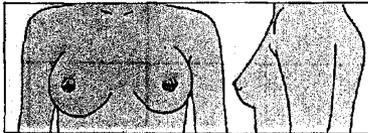
Estadio 4 (S4)

La areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama.



Estadio 5 (S5)

Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel, y sólo sobresale el pezón (¡Nota! en ciertos casos, la mujer adulta puede mantenerse en estadio 4).



DESARROLLO DEL VELLO PUBIANO

(Tanner, 1962)

Fig 3

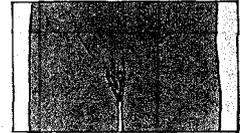
Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



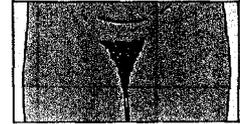
Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios (dificultad para apreciar en la figura).



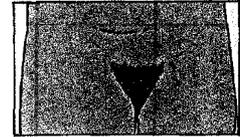
Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios.



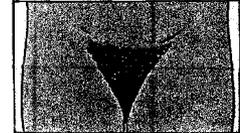
Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos). En el 10% se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio 6).



SESION PREFERENTE

DISMORFOLOGIA Y GENES DEL DESARROLLO

Introducción

Dr. Antonio Pérez Aytés. Hospital Infantil La Fe. Valencia

RESUMEN

La investigación de mutaciones en los genes del desarrollo, genes involucrados en la morfogénesis, son actualmente una de las áreas más productivas en la investigación de las causas y mecanismos de producción de los defectos congénitos. Diversas familias de genes se han identificado destacando el amplio grupo de genes Homeobox y genes FGFR. La estrecha colaboración entre el dismorfólogo clínico y el genetista molecular se considera fundamental para una correcta interpretación de las causas moleculares de los síndromes dismórficos.

Palabras clave: Dismorfología. Genes del desarrollo.

La Dismorfología es probablemente una de las áreas de las ciencias de la salud en la que se ha comenzado a investigar en profundidad desde hace menos tiempo. En 1983, Kalter y Warkany, en su clásico trabajo sobre factores etiológicos de las malformaciones congénitas (1), consideraban que aproximadamente en el 60% de los casos, la causa de las mismas era desconocida. Este porcentaje no ha disminuido sensiblemente en estos 15 años que han transcurrido desde el trabajo de Kalter y Warkany, pero si aún nos queda mucho por conocer acerca de las causas, más aún nos queda por conocer acerca de los mecanismos a través de los cuales se producen los defectos congénitos (2). Baste como ejemplo citar que, el mecanismo a través del cual la talidomida produce defectos de reducción de miembros en la etapa embrionaria aún no se conoce con exactitud.(3). Es precisamente en este contexto donde ha irrumpido con gran fuerza nuestro actual conocimiento de los genes del desarrollo, uno de los campos más prometedores y actualmente más productivos en Dismorfología. Por genes del desarrollo entenderíamos todos aquellos genes involucrados en la morfogénesis, tanto normal como anormal (4). Estos genes estarían involucrados en procesos tales como: Diferenciación y ordenamiento espacial de las células en las etapas iniciales del desarrollo embrionario, procesos de adhesión celular, regulación del ciclo celular y apoptosis (4, 5). Es de destacar que una gran parte de estos genes se han podido identificar recurriendo a la homología con el ratón (5) y a partir de trabajos en la mosca de la fruta (6). Aunque el avance en el conocimiento de los genes del desarrollo es actualmente explosivo y cada vez se van identificando más genes con efectos en la morfogénesis, podemos mencionar varios grupos de genes cuyas mutaciones se han mostrado con gran relevancia en Dismorfología. Los describiré muy esquemáticamente ya que serán tratados con amplitud por los ponentes de esta Sesión. Siguiendo a D. Lacombe (4) y a M. Mark y col (6) podemos clasificarlos en:

1) **Genes HOX:** Podrían definirse como los arquitectos moleculares del diseño corporal (6). Estarían involucrados en la regulación de la estructura del esqueleto axial, extremidades, genitales y tracto digestivo. Se localizan en agrupamientos («clusters»), y parece que existen por lo menos cuatro agrupamientos en el genoma humano, localizados en los cromosomas 2, 7,12 y17 (6). No ha sido hasta fechas muy recientes en que se han comenzado a identificar mutaciones en estos genes en relación con síndromes dismórficos (7). En estos momentos están identificadas las siguientes:

- Mutación en el gen HOXD13: Sinpolidactilia o sindactilia tipo II de McKusick y Temtamy.
- Mutación en HOXA13: Síndrome manos-pies-genitales

2) **Genes Homeobox no agrupados o «divergentes»:** Aquí estarían incluidos otros genes de la gran familia de los Homeobox, genes «maestros» que estarían en el punto jerárquico más alto de la regulación de la morfogénesis y diferenciación celular. No se sitúan en agrupamientos, de ahí que se les defina de forma genérica como genes Homeobox no agrupados o divergentes (6). Estos genes revisten gran interés porque parece que juegan un importante papel en el desarrollo del Sistema Nervioso Central y algunas estructuras craneofaciales (7). Se han identificado mutaciones en los siguientes genes (4,6,7):

- EMX2: Esquizencefalia familiar
- MSX1: Hipodontia
- MSX2: Craneosinostosis tipo Boston
- RIEG: Síndrome de Rieger
- PAX3: Síndrome de Waardenburg (Tipos I y III)
- PAX6: Aniridia. Anoftalmia. Síndrome WAGR. Anomalía de Peter.

Es posible que también estén relacionadas con síndromes dismórficos las siguientes:

- Lim1: ¿Anencefalia? (7)

- PAX1: ¿s. Ellis-Van-Creveld?). Jarcho-Levin? (6)

3) **Genes FGFR** («Fibroblast Growth Factor Receptor»): El estudio e identificación de mutaciones en esta familia de genes ha permitido localizar en el genoma varios síndromes bien conocidos por los pediatras. Se hablará de ellos a lo largo de esta Sesión por lo que me limitaré a nombrarlos (4):

- Mutaciones en FGFR 1 y en FGFR 2: Síndromes con Craneosinostosis y polisindactilia (síndromes de Apert, Crouzon, Pfeiffer, etc ...)

- Mutaciones en FGFR 3: Acondroplasia e Hipocondroplasia. Enanismo Tanatóforo.

4) Otros genes:

- **BMP** («Bone Morphogenetic Proteins»): Se identificaron por su capacidad para inducir «in vivo» osteogénesis endocrinal. Podrían ser los responsables de la formación esquelética en diferentes regiones del cuerpo (4). Posibles mutaciones en relación a síndromes dismórficos: BPM 2,4 y 7 (s. Holt-Oram), BPM 1 (Osteocondromatosis multiple hereditaria).

- **Gen GLI3**: Cefalopolisindactilia de Greig. Identificado mediante homología con el ratón (Ratón mutado Xt presenta anomalías fenotípicas similares) (5)

- **Gen shh** («Sonic hedgehog»): Recientes trabajos (8,9) han abierto una interesantísima línea de investigación en relación a las anomalías dismórficas relacionadas con mutaciones en este gen. Al parecer, la función de la proteína shh dependería del colesterol, lo que le relaciona muy directamente con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (8). Posiblemente mutaciones en este gen también sean responsables de la Holoprosencefalia (9)

Evidentemente las implicaciones de todos estos hallazgos son importantísimos en nuestra comprensión de los síndromes malformativos, y observando las nuevas aportaciones que la genética molecular está haciendo a la Dismorfología podría pensarse que el dismorfólogo y/o genetista clínico pudiera pasar en poco tiempo a ser una figura totalmente prescindible. Nada más alejado de la realidad, la correcta delimitación e identificación clínica de las anomalías dismórficas que presenta un paciente sigue siendo un paso imprescindible para el estudio de las bases moleculares de los defectos que presente el paciente, y de los genes del desarrollo implicados (4). Se calcula que existen alrededor de unos 2.500 síndromes dismórficos bien definidos (5), y muchos de ellos son condiciones muy poco frecuentes. Por otra parte la sobreposición de signos clínicos entre síndromes diferentes hace muchas veces difícil su identificación. La relación fenotipo-genotipo en los síndromes polimalformativos requiere de clínicos expertos que sepan delimitar lo que pueden ser anomalías primarias y por tanto consecuencia de la mutación genética y lo que son anomalías secundarias originadas a partir de las anteriores. Los mejores resultados en este campo se lograrán pues, si existe una estrecha colaboración entre el dismorfólogo clínico y el genetista molecular.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kalter H, Warkany J. Congenital malformations : Etiologic factors and their role in prevention (I). N.Engl.J.Med. 1983;308:424-31.
- 2.- Wilson GN. Genomics in human dysmorphogenesis. Am J Med Genet 1992;42:187-96.
- 3.- Vaisman B. (Letter). Teratology 1996;53:283-4.
- 4.- Lacombe D. Clinical dysmorphology beyond developmental genetics: recent advances in some human developmental genes. Ann Génét 1995;38:137-44.
- 5.- Donnai D. Dysmorphic disorders-An overview. J Inher Metab Dis 1994;17:442-7.
- 6.- Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. Pediatr Res 1997;42:421-9.
- 7.- Boncinelli E. Homeobox genes and disease. Curr Opin Genet Dev 1997;7:331-7.
- 8.- Lanoue L, Dehart D, Myron EH, Maeda N, Tint GS, Sulik KK. Limb, genital, CNS, and facial malformations result from gene/environment-induced cholesterol deficiency: Further evidence for a link to Sonic Hedgehog. Am J Med Genet 1997;73:24-31.
- 9.- Belloni E, Muenke M, Roessler E, et al Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly Nat Genet 1996;14:363-356.

DISMORFOLOGÍA Y GENES DEL DESARROLLO

Craneosinostosis. Aspectos clínico-moleculares

Dra. Francisca Ballesta. Servicio de Genética. Departamento de Pediatría. IDIBAPS. Universitat de Barcelona.

RESUMEN

Diferentes mutaciones en los genes de los receptores de los factores de crecimiento fibroblástico, FGFR1, FGFR2 y FGFR3 han sido recientemente identificadas e implicadas en cuadros malformativos hereditarios, que cursan con craneosinostosis, como son los síndromes de Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson y Pfeiffer. El punto de partida para estos y otros hallazgos ha sido la observación del patrón de expresión de esos genes durante el desarrollo y la existencia de ligamiento de los distintos síndromes a regiones cromosómicas donde estaban los loci de los FGFR. En todos ellos se observa una heterogeneidad fenotípica y genética que dificultan en parte el establecer una relación clínico-molecular exacta. También se han detectado mutaciones en otros genes como son el TWIST1, el FBN1 y MXS2 asociadas a los síndromes de Saethre-Chotzen, Shprintzen-Goldberg y craneosinostosis tipo Boston respectivamente.

El estudio molecular tanto en los casos esporádicos como familiares son los que permitirán en un futuro mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Craneosinostosis, mutaciones, factores de crecimiento fibroblástico.

CRANEOSINOSTOSIS. ASPECTOS CLÍNICO-MOLECULARES

Las craneosinostosis constituyen un importante grupo de patología causada por el cierre prematuro de una o mas suturas craneales ; como consecuencia se presentan defectos morfológicos de la cabeza por su crecimiento asimétrico, con el riesgo derivado de los cambios de presión intracraneal que pueden comprometer el desarrollo y funciones cerebrales (trastornos auditivos, oculares, de aprendizaje, etc.) y con frecuencia, situaciones de riesgo vital. Se conocen mas de un centenar de síndromes malformativos con herencia autosómica dominante que se acompañan de craneosinostosis y en ocasiones de malformaciones de las extremidades. La localización de algunos de estos síndromes a determinadas regiones cromosómicas y el estudio de los genes cuyos loci mapan en esas regiones, ha permitido en los últimos años relacionarlos entre si. Entre los genes candidatos están los receptores de los factores de crecimiento fibroblástico(FGFR), el gen MSX2 y el gen TWIST y tambien el gen FBN1 de la fibrilina.

Su revisión es el objetivo de la presente comunicación.

RECEPTORES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO(FGFRS).

Los factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) son una familia de al menos una docena de polipéptidos, implicados en una gran variedad de actividades entre las que se incluyen el crecimiento , diferenciación y migración de las células de origen mesenquimatoso y neuroectodérmico , y que se manifiestan dependiendo del estadio del desarrollo y del tipo de célula sobre la que actúan; un potencial oncogénico parece evidente dada su actividad transformante así como un importante papel en la angiogénesis. La mayoría de los FGF actúan como ligandos de una familia de receptores, los FGFR, con actividad tirosin-kinasa de clase IV , responsables de transmitir al citoplasma la información o señales de los FGF (Fig. 1).

Se han identificado hasta ahora cuatro genes para los RFGF (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4) con loci en los cromosomas 8cen, 10q26, 4p16 y 5q35 respectivamente. Estos genes codifican cuatro glicoproteínas que constan de un péptido señal (L) una región extracelular con tres dominios en forma de asa parecidos a las inmunoglobulinas (inmunoglobulin-like, Ig-I, Ig-II, Ig-III) con residuos característicos de cisteína y una región ácida entre Ig-I y Ig-II (C, A), una región transmembrana hidrófoba (TM) compuesta por 22 aminoácidos y finalmente, de un dominio tirosin-kinasa (TK) citoplasmático; en este último se distinguen dos subunidades, TK1 y TK2. Los cuatro receptores tienen entre el 55 % y 70 % de sus aminoácidos idénticos pero difieren en la afinidad de unión a cada ligando y en su distribución en los tejidos (1)

La diferente afinidad para el ligando parece estar relacionada con las variaciones del asa Ig-III del receptor, (al menos para el FGFR2) que esta codificada en su primera mitad por un exon 5' común , IIIa, que se une de forma alternante a dos exones 3', IIIb o IIIc; se originan así dos isoformas de receptor diferentes responsables de su especificidad para distintos ligandos.

La unión del ligando (FGF) al receptor tiene lugar desde el asa Ig-II hasta la primera mitad del asa Ig-III y requiere la

unión previa a un receptor accesorio, un proteoglicano de superficie, el heparan sulfato; tras la unión con el ligando, el receptor se activa y se dimeriza formando homo o heterodímeros desencadenando el paso de señales (transducción) a través de la membrana, que conducen a la trans-fosforilación de los dominios quinasas. Los receptores activados pueden entonces fosforilar proteínas que transmitirán las señales biológicas dentro de la célula conduciendo finalmente a la activación de los factores de transcripción intranucleares.

SÍNDROMES CON CRANEOSINOSTOSIS Y MUTACIONES EN FGFR

Una serie de síndromes con craneosinostosis y anomalías de las extremidades, con herencia autosómica dominante y en ocasiones esporádicos, se sabe en la actualidad que están relacionados con diferentes mutaciones en los FGFR; son los síndromes de Apert (AS), Crouzon (C), Jackson-Weiss (J), Pfeiffer (P) y Beare-Stevenson (BS). El receptor más implicado es el FGFR2 como muestra la tabla I y son diferentes las mutaciones encontradas (2 - 5)

Síndrome de Crouzon: Es uno de los primeros síndromes hereditarios con craneosinostosis descritos; sigue una herencia autosómica dominante con elevada penetrancia, pero la mitad de casos corresponden a mutaciones de novo estando influidas por la edad paterna avanzada; también se han observado casos relacionados con posible mosaico germinal (6). Su frecuencia es de 1-2 por 100.000 recién nacidos. Hay sinostosis precoz de la sutura coronal lo que determina craneo braquicéfalo y corto, protusión de la región de la fontanela anterior (oxicefalia) y una órbitas pequeñas; la facies se caracteriza por frente abombada, proptosis ocular, hipertelorismo, estrabismo, hipoplasia mediofacial, paladar elevado, mala oclusión dental y prognatismo; se puede asociar a retraso psicomotor y sordera de conducción.

La mayoría de casos esta causada por mutaciones missense en el gen FGFR2, en los exones IIIa y IIIc, aunque también se han observado deleciones, inserciones y splicing aberrantes; es decir existe una heterogeneidad alélica, dado que hay distintas mutaciones en un mismo gen (diferentes alelos) (7).

Hay unas formas de Crouzon que asocian acantosis nigrans pero estos casos se deben a mutaciones del FGFR3 (Ala391Glu) en el dominio transmembrana, muy próximas a donde se encuentra la mutación responsable de la acondroplasia.

Síndrome de Jackson-Weiss: Se caracteriza por la sinostosis craneal de predominio coronal y sagital aunque de menor gravedad que en el Crouzon, por las anomalías de los pies, y por la mayor variabilidad clínica dentro de las familias en las que se transmite de forma autosómica dominante. Los pacientes tienen diferentes sinostosis y anomalías de la forma y tamaño del tarso y metatarso, sindactilia cutánea entre 2º y 3er dedos de los pies, y dedos gordos anchos, cortos y con desviación tibial (halux varus) que recuerda a la deformidad que presenta el síndrome de Pfeiffer del que se diferencia por no presentar anomalías en las manos. En alguna observación se ha presentado polidactilia postaxial en los pies. La variable expresividad hace que en algunos afectos solo se aprecie un primer metatarsiano ancho sin manifestaciones craneales.

El locus génico se relaciona con el del gen FGFR2, en 10q25.3-q26, como el síndrome de Crouzon, habiéndose encontrado diferentes mutaciones en el dominio IgIII del FGFR2, responsables de cambios de distintos aminoácidos (Ala 344 Gly, Cys 342 Arg, Cys 342 Ser, Gln 289 Pro,) (7).

Acrocefalosindactilia de Apert: Representa el 4% de todos los cuadros de craneosinostosis, estimándose su frecuencia en 1 por 65.000. Se debe a un gen autosómico dominante con locus en 10q25-10q26 y la mayoría de observaciones ocurren como neomutaciones dado que es poco frecuente que un afecto tenga descendencia. La frecuencia de mutación se estima en 7.8 por 1.000.000 de gametos por generación. Es uno de los síndromes más graves dado que es frecuente el cierre prematuro de todas las suturas (solo la sutura lambdoidea parece no estar afectada en ocasiones). En el fenotipo destacan las alteraciones de la cabeza con turricéfalia, cara aplastada, frente abombada, hipertelorismo, hendidura palpebral descendida, ojos saltones, nariz con punta en pico de ave, paladar elevado y estrecho que en ocasiones también muestra fisura. Las manos y pies muestran sindactilia completa incluyendo en ocasiones el dedo gordo y el pulgar adquiriendo la forma "en cuchara" característica. No es infrecuente la existencia de sinostosis en vertebras cervicales, retraso mental y la presencia de alteraciones del tejido cerebral.

Se han descrito mutaciones entre el segundo y tercer dominio inmunoglobulina-like del gen FGFR2, Ser252Trp y Pro253Arg, siendo esta última similar a la encontrada en el FGFR1 responsable del síndrome de Pfeiffer. En la mayoría de observaciones la mutación ha tenido lugar en el cromosoma paterno, sugiriendo una posible ventaja selectiva para los gametos portadores de la mutación (8).

Se ha intentado relacionar la gravedad del cuadro con el tipo de mutación sugiriéndose que las mutaciones Pro253Arg

tiene mas afectación de extremidades y las Ser252Trp mas frecuencia de fisura de paladar (9).

Síndrome de Beare-Stevenson : Se caracteriza por presentar cutis girata (piel laxa, arrugada como sobrante) en cuero cabelludo, cara, orejas, labios y extremidades y acantosis nigrans en la piel. El cráneo es alto, en ocasiones en forma de hoja de trébol, como consecuencia de la craneosinostosis y los ojos son saltones con hipertelorismo; posible retraso psicomotor.

Se han detectado mutaciones (Ser 372 Cys, Tyr 375 Cys) en el dominio transmembrana del FGFR2 y en la región entre IgIII y el dominio transmembrana (10).

Este síndrome y el de Crouzon con acantosis nigrans se relacionan con mutaciones localizadas fuera de la región del splice y en consecuencia afectan a las isoformas IIIb y IIIc; las isoformas IIIb de ambos receptores se expresan en la piel y el FGFR2(IIIb) parece estar implicado en la reparación de lesiones (4).

Síndrome de Pfeiffer : Se caracteriza por craneosinostosis y anomalías en manos y pies, con dedos gordos y pulgares anchos, tanto en los casos familiares como en los esporádicos; la anomalía en los pulgares permite, en principio, diferenciar este cuadro del síndrome de Jackson-Weiss, que solo tiene afectados los pies.

Se hereda en forma autosómica dominante y se han encontrado mutaciones en el FGFR1 con locusen 8p11.2-p12 responsables de cambios de aminoácidos (Pro 252 Arg), y en FGFR2 con diferentes mutaciones algunas de ellas compartidas con los síndromes de Crouzon y de Jackson-Weiss (1).

También se han descrito mutaciones en FGFR2 en cuadros de craneosinostosis no sindrómicas como se muestra en la tabla 1.

SÍNDROMES CON CRANEOSINOSTOSIS Y MUTACIONES EN OTROS GENES

Hay cuadros de craneosinostosis hereditarias que no están relacionados con mutaciones en los FGFR, entre los que podemos citar los siguientes:

- síndrome de **Shprintzen-Goldberg** en el que junto a la craneosinostosis y la facies característica se observa un fenotipo marfanoide con aracnodactilia, laxitud cutánea y hernias; se relaciona con mutaciones (Cys 1223 Tyr) en el gen de la fibrilina (11).

- síndrome de **Saethre-Chotzen** caracterizado por sinostosis de la sutura coronal con braquicefalia, asimetría facial, hipertelorismo, estrabismo, asimetría de hendiduras palpebrales, hipoplasia maxilar, displasia de pavellones auriculares y frecuente fisura de paladar. En extremidades destaca braquidactilia con sindactilia cutánea, especialmente entre 2º y 3º dedos de los pies. El gen candidato esta en 7p21-p22 y codifica un factor de transcripción, el TWIST, en el que se han encontrado diferentes mutaciones al estudiar estos pacientes (12-14).

- craneosinostosis **tipo Boston** relacionada con mutaciones en el gen MSX2 (locus en 5q34-5qter) (15), que es un factor de transcripción homólogo al gen msh de la drosófila; los estudios en animales parecen indicar que la mutación P148H confiere a la proteína mayor capacidad de unión al DNA comportandose como si hubiese mas cantidad de proteína MSX2 y causando craneosinostosis. La sinostosis puede variar en gravedad desde severa con cráneo en hoja de trébol a moderada; hay órbitas pequeñas con proptosis; manos y pies normales. La herencia en los pocos casos descritos es autosómica dominante.

COMENTARIOS

Tras la esquemática revisión realizada son evidentes algunos hechos que merecen comentario a modo de resumen.

Desde el punto de vista clínico los síndromes de Crouzon, Apert, Pfeiffer y Jackson-Weiss se consideran entidades distintas porque existen diferencias en la presencia o no de anomalías en manos y pies en presencia de craneosinostosis; así, las severas sindactilias óseas y cutáneas de manos y pies definen claramente el síndrome de Apert, mientras que la presencia de anomalías moderadas en manos y pies o su ausencia, permiten diferenciar el síndrome de Pfeiffer del de Crouzon. El síndrome de Jackson-Weiss se diferencia de las otras craneosinostosis porque solo se afectan los pies con dedos gordos grandes y desviados tibialmente junto a las alteraciones de tarso y metatarso.

Algunos de los hallazgos moleculares parecen complicar o dificultar esta esquemática división fenotípica. Diferentes receptores de los FGF están implicados en la aparición de un mismo síndrome: FGFR2 y FGFR3 en el Crouzon, FGFR2 y FGFR1 en el Pfeiffer. Mutaciones similares del FGFR2 se encuentran en diferentes síndromes; así Cys 342 Arg esta en los

síndromes de Pfeiffer, Crouzon y Jackson-Weiss: hay mutaciones comunes entre Pfeiffer y Crouzon (Cys342Tyr), entre Crouzon y Jackson-Weiss (Gln289Pro) e incluso hay cambios fenotípicos intrafamiliares con la misma mutación. Hay pues una heterogeneidad clínica entre distintas familias y dentro de la misma familia, y una heterogeneidad de genes y de alelos (16-17). A pesar de estas posibles dificultades los estudios moleculares están permitiendo agrupar e identificar formas no sindrómicas de craneosinostosis(18) y son un gran avance para el conocimiento del proceso normal del desarrollo.

Los estudios comparativos en animales y las observaciones en humanos parecen indicar que el mecanismo de actuación de las mutaciones en FGFR reside en una activación de los receptores independientemente de los ligandos, lo que determina una maduración ósea anticipada conduciendo a la craneosinostosis y a la displasia ósea. Es decir las consecuencias funcionales de la mutación son la activación del receptor tirosinkinasa independiente de la presencia del ligando; esto causa una señal del receptor inapropiada que determina una alteración del patrón de crecimiento del hueso.

Este conocimiento es una primera etapa en la comprensión del papel que los FGFR juegan en el desarrollo normal. La activación se presenta por diferentes mecanismos dependiendo de cual es el dominio estructural afectado en el receptor.

Numerosos interrogantes están todavía por aclarar:

- como pueden síndromes clínicamente relacionados originarse por mutaciones en diferentes receptores? Es posible que la función de los receptores 1,2 y 3 estén superpuestas y baste la alteración de uno para interferir las señales del resto o de otro implicado en el proceso.

- como pueden las mutaciones en idéntica o muy próxima posición causar síndromes distintos? Posiblemente la heterogeneidad clínica entre los pacientes con las mismas mutaciones este relacionada con el grado de activación del receptor, pero también parece posible que existan otros genes que modulen la actividad del receptor mutado.

- la función de los FGFR parece ser impedir la maduración prematura de las placas de crecimiento y de las suturas del cráneo, pero es una incógnita en que etapa del complejo proceso de proliferación y diferenciación interviene la activación del FGFR para interferir la maduración normal del hueso.

Es evidente la necesidad de estudiar estos pacientes (estudio clínico y molecular), tanto los casos esporádicos como los familiares, para lograr junto a los estudios de experimentación animal, un mejor conocimiento etiopatogénico y en definitiva un diagnóstico más exacto que permita un mejor tratamiento y una mejor profilaxis. Las expectativas de futuro están en la experimentación animal, en especial en el ratón, para estudiar la función de estos receptores; y en la posibilidad de identificar posibles inhibidores de las señales de los FGFR durante la vida postnatal que permita mejorar las condiciones clínicas.

Tabla 1. Algunas mutaciones identificadas en las craneosinostosis

<i>Gen</i>	<i>Mutación</i>	<i>Síndrome</i>
MXS2 FGFR1	Pro148His Pro252Arg	Tipo Boston Pfeiffer
FGFR2	Trp290Gly Ala314Ser Asp321Ala Thr341Pro	Crouzon

	Ala344Pro Val359Phe Tyr105Cys Ser267Pro Trp290Gly Lys292Glu Tyr328Cys Asn331Le Gly338Glu Tyr340His Cys342Phe Ser354Cys	
	Cys342Tyr Cys278Phe Cys342Ser Cys342Trp	Crouzon Pfeiffer
	Gln289Pro Ala344Gly	Crouzon Jacson-Weiss
	Cys342Arg Pfeiffer Jacson-Weiss	Crouzon
	Ser252Trp Ser252Phe Pro253Arg	Apert
	Ser372Cys Tyr375Cys	Beare-Stevenson
FGFR3	Ala391Glu	Crouzon/acantosis nigricans
	Pro250Arg	No sindrómicas
FBN1 (Fibrilina)	Cys1223Tyr	Shprintzen-Goldberg
TWIST	Tyr103stop Glu104stop Gln119Pro Ser123stop Ser123Trp Leu131Pro Asp141Tyr	Saethre-Chotzen

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Muenke M, Schell U, Hehr A, Robin NH, Losken HW, Schinzel A, Pulley L, Rutland P, Reardon W, Malcolm S, Winter RM. A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nature Genet* 1994;269-274
- 2- Bonaventure J, Rousseau F, Legeai-Mallet L, Benoist-Lasselín C, Le Merrer M, Munnich A. Récepteurs des facteurs de croissance fibroblastique et anomalies héréditaires de la croissance osseuse. *Arch Pédiatr* 1997, 4(suppl 2):112s-117s.
- 3- Wilkie AO. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1647-1656.
- 4- De Moerlooze L, Dickson C. Skeletal disorders associated with fibroblast growth factor receptor mutations. *Curr*

Opi Genet Dev 1997; 7:378-385.

5- Hollway GE, Suthers GK, Haan EA, Thompson E, David DJ, Gecz J, Mulley JC. Mutation detection in FGFR2 craniosynostosis syndromes . Hum Genet 1997; 99:251-255.

6- Rollnick BR. Germinal mosaico in Crouzon syndrome. Clin Genet 1988; 33: 145-150

7- Tartaglia M, Di Rocco C, Lajeunie E, Valeri S, Velardi F, Battaglia PA. Jackson-Weiss syndrome: Identification of two novel FGFR2 missense mutations shared with Crouzon and Pfeiffer craniosynostotic disorders. Hum Genet 1997; 101:47-50.

8- Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, Wall SA, Sahlin P, Stenman G, Wilkie AOM, Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. Nature Genetics 1996; 13:48-53.

9- Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Morris-Kay GM, Hall CM, Poole MD, Wilkie AOM. Differential effects of FGFR2 mutation on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. Am J Hum Genet 1996;58:923-932.

10- Przylepa KA, Paznekas W, Zhang M, Golabi M, Bias W, Bamshad MJ, Carey JC, Hall BD, Stevenson R, Orlow SJ, Cohen MM Jr, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 2 mutations in Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome. Nature Genet 1996; 13:492-494.

11- Sood S, Eldadah ZA, Krause WL, McIntosh Y, Dietz HC. Mutation in fibrillin-1 and the Marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen-Goldberg) syndrome. Nature Genet 1996; 12:209-211.

12- Howard TD, Paznekas WA, Green DE, Chiang LC, Ma N, De Luna RIO, delgado CG, Gonzalez-Ramos M, Kline AD, Jabs EW. Mutations in TWIST, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. Nature Genet 1997; 15:36-41.

13- Rose CH S P, Malcolm S. A TWIST in development. TIG 1997;384-387.

14- El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P, Renier D, Bourgeois P, Bolcato-Bellimin A-L, Munnich A, Bonaventure J. Mutations of the TWIST genes in the Saethre-Chotzen syndrome. Nature Genet 1997; 15:42-46.

15- Jabs EW, Myller U, Li X, Ma L, Luo W, Haworth IS, Klisak Y, Sparkes R, Warman LM, Mulliken JB, Snead ML, Maxson R. A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. Cell 1993; 75:443-450.

16- Wolf U. Identical mutations and phenotypic variation. Hum genit 1997; 100:305-321.

17- Cohen MM Jr. Craniosynostosis : Phenotypic/molecular correlation. Am J Med genit 1995; 56:334-339.

18- Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz et al. A unique point mutation in the fibroblast Growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. Am J Hum Genet 1997; 60:555-564.

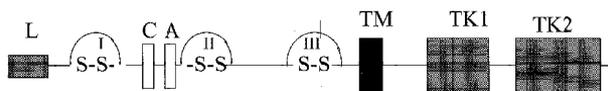


Figura 1 . Esquema del receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico. L: péptido señal; C: residuo cisteína; A: región ácida; TM: región transmembrana; I,II,III :dominios inmunoglobulin-like; TK1 y TK2 : dominios tirosinkinasa

DISMORFOLOGIA Y GENES DEL DESARROLLO

Displasias óseas: Del diagnóstico clínico-radiológico a las bases moleculares

Dr Enrique Galán Gómez, Dra. M^a José Garrido Cañada. Dr Juan J. Cardesa García*

** Profesor Titular de Pediatría.Unidad de Genética, Departamento de Pediatría.Hospital Materno Infantil/Hospital Universitario Infanta Cristina/Junta de Extremadura, UEX, Badajoz.*

RESUMEN

Hasta ahora nosotros definíamos las displasias óseas por sus manifestaciones clínicas, modo de herencia, hallazgos radiográficos y por sus anomalías histológicas. En los últimos años se han producido progresos importantes de tal forma que en la actualidad podemos definir las displasias óseas por el locus afectado y por la naturaleza específica de las mutaciones que las originan. El análisis molecular incluye la identificación de series alelicas de trastornos y la existencia de heterogeneidad genética y mutacional en muchos de estos trastornos. Las series alelicas, incluyen las displasias originadas por las mutaciones de los genes que codifican el receptor 3 de los factores de crecimiento fibroblásticos (FGFR3), el colágeno tipo II (COIL2A1), el del transportador sulfato de la displasia diastrofica (DTDST) y el de la proteína oligomérica de la matriz del cartilago (COMP). El conocimiento de este fenómeno ha posibilitado el análisis de la relación existente entre genotipo de la enfermedad y genotipo.

PALABRAS CLAVE: Displasias óseas, análisis molecular, mutación, FGFR, colágeno, series alelicas

DISPLASIAS OSEAS: DEL DIAGNOSTICO CLINICO-RADIOLOGICO A LAS BASES MOLECULARES

Hasta ahora nosotros hemos estudiado las displasias óseas por sus manifestaciones clínicas, modo de herencia, hallazgos radiográficos y por sus anomalías esqueléticas. En los últimos 4 años, se ha realizado un progreso importante en los estudios moleculares, de tal manera que en la actualidad, nosotros podemos definir también a las displasias óseas por el tipo de gen alterado y por la naturaleza de las mutaciones específicas que causan dicho trastorno. La identificación de los genes específicos, sus mutaciones y las relaciones entre genotipo/fenotipo prometen avances importantes en la comprensión del desarrollo del esqueleto.

Para facilitar su comprensión, vamos a clasificar en varios grupos los avances más importantes que se han producido en las displasias óseas.

1. DISPLASIAS OSEAS ASOCIADAS A MUTACIONES DE LOS RECEPTORES DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO FIBROBLASTICOS:

El genoma del hombre sabemos que codifica 4 genes de los receptores de los factores de crecimiento Fibroblástico (FGFR1-4). Cada uno de estos comprende una región extracelular que contienen 2 o 3 bucles parecidos a las inmunoglobulinas (Ig) dependiendo de la elección de los lugares de procesamiento (a nivel de RNA), un segmento transmembrana único y una porción citoplásmica que comprende un dominio tirosin Kinasa. Hay 4 receptores de los factores de crecimiento fibroblásticos (FGFR) y al menos 10 factores de crecimiento fibroblásticos (FGF). Ambos FGF y FGFR son muy complejos. (1) Hoy día sabemos que la diversidad de los receptores se debe a un procesamiento alternativo de la mitad de la membrana próxima del tercer bucle de las Ig, lo que ha dado lugar a isoformas de los receptores con diferentes especificidad ligando-transportador (ver figura 1). La activación se realiza por un complejo trimolecular entre FGFR, FGF y los proteoglicanos heparan sulfato.

En la actualidad sabemos que las mutaciones verdaderas que dan lugar a una activación constitutiva de 3 de los FGFR que parecen ser los responsables de diversas displasias óseas. En algunas condrodisplasias (acondroplasia, hipocondroplasia y displasia tanatofórica) se han demostrado mutaciones del FGFR3, mientras que en algunos síndromes con craneosinostosis se han observado una gran heterogeneidad alelica y una plasticidad fenotípica debido a mutaciones en los FGFR1, FGFR2 y FGFR3. (Ver tablas I y II).

De las tablas I y II podemos sacar las siguientes consecuencias. En primer lugar, existen mutaciones diferentes para el mismo trastorno, en particular para el S de Corazón, S de Pfeiffer y displasia tanatofórica tipo I. En el caso del S de Pfeiffer se conocen mutaciones en diferentes FGFR, específicamente los FGFR1 y FGFR2. También existen diferentes fenotipos para la misma mutación. Por ejemplo la mutación Cys342→Arg. en el FGFR2 que se ha asociado con S de Crouzon, S de

Pfeiffer y S de Jackson-Weis. Ello nos indica la influencia de otros loci. En segundo lugar, las mutaciones de la acondroplasia, la displasia tanafórica tipo II y el S de Apert pertenecen a un mismo grupo. En la acondroplasia, la transición 1138 G---A aparece en el 97 % de los casos. El nucleótido guanosina en la posición 1138 es uno de los más frecuentemente mutables en el genoma humano (2,3). El S de Apert, las mutaciones afectan a 2 aminoácidos adyacentes (Ser252Trp y Pro253Arg) en el FGFR2 en 75 de 76 casos reportados (4). En un estudio de Displasia tanatofórica tipo 2 (5), de 16 casos estudiados, todas las mutaciones en el FRFG3 son una transición 1948 A---G, que da lugar a Lys560Glu. En tercer lugar, aunque las tres formas de nanismo de miembros cortos (acondroplasia, displasia tanatofórica y hipocondroplasia) tienen mutaciones en el FGFR3, cuando el síndrome de Crouzon ocurre junto con acantosis Nigricas, se ha detectado una mutación Ala391Glu en el dominio transmembrana del FGFR3, 11 aminoácidos más allá de la mutación más común para la acondroplasia. Además en estos pacientes con S de Crouzon, sorprendentemente no cursan con nanismo.(6). En cuarto lugar, los estudios de laboratorio no han tenido éxito para identificar las mutaciones en el 50 % de los casos de S de Crouzon y de Displasia tanatofórica. Actualmente se está buscando cuales son las consecuencias funcionales de estas mutaciones verdaderas. Parece que una activación ligando independiente del receptor Tirosin kinasa. Ello produciría una información incorrecta del receptor que afectaría el crecimiento y patrón normal del hueso. (6,7).

2. MUTACIONES EN LOS GENES DEL COLAGENO I. OSTEOGENESIS IMPERFECTA (OI).

La integridad estructural del tejido conectivo depende del colágeno. La familia de proteínas del colágeno es heterogénea y existen 19 tipos de colágeno. Todos los colágenos tienen una estructura triple helicoidal y la reunión correcta de la triple helice del colágeno requiere de una secuencia repetitiva de aminoácidos con una glicina cada tres aminoácidos. Por convención los tipos de colágeno se designan con números romanos y las cadenas constituyentes de procólágeno por números Arabes, con el tipo de colágeno entre paréntesis. De acuerdo con ello, el tipo I de procólágeno comprende 2 cadenas pro(1(I)) y una pro((I)), codificadas por los genes COL1A1 en el cromosoma 17 y COL1A2 en el cromosoma 7 respectivamente

En los últimos años se han descrito diversas alteraciones en el ámbito molecular en pacientes con diferentes tipos de OI. En un paciente con OI tipo II se demostró que presentaba una deleción con pérdida de 252 nucleótidos en 3 exones completos en el COL1A1 (cadena alfa 1 del colágeno 1). Si embargo se han encontrado pocos pacientes en los que se hayan encontrado grandes alteraciones moleculares a nivel de los genes de procólágeno. En un caso se ha encontrado un paciente que presentaba una deleción de 7 exones del gen COL1A2, dando lugar a una pérdida de 180 aminoácidos del dominio triple helicoidal. Otro paciente presentaba una inserción de 600 pares de bases, que daba lugar a una duplicación de 600 aminoácidos. Estos 3 pacientes con alteraciones importantes en diferentes exones curiosamente estaban afectados de la forma letal de OI, es decir el tipo II. Aparentemente estos cambios mayores en la cadena de colágeno, afectan la estabilidad de la mayoría de estas cadenas de colágeno. Se ha publicado algún paciente que presentaba una deleción de 36 aminoácidos del COL1A. Este paciente estaba afecto de OI tipo IV, lo que indica que no todas las deleciones son necesariamente letales.

En la actualidad sabemos que las mutaciones puntuales en los genes del colágeno son la causa más frecuente de OI (mucho más frecuentes que las deleciones/duplicaciones). Estas mutaciones son muy diversas y debido al tamaño de la molecular del colágeno, a veces son difíciles de encontrar. Un importante número de estas mutaciones puntuales en los genes del COL1A1 y COL1A2, sustituyen varios aminoácidos por glicina. El fenotipo de los diferentes tipos OI, ya sean I, II, III o IV dependerá del lugar de la mutación y del aminoácido específico que se sustituye. Los fenotipos tienden a ser tanto más severos cuando la sustitución ocurre cerca de la región amino terminal de la proteína, y se ha demostrado que todas las sustituciones de ácido aspártico por glicina son letales. Además de las sustituciones de aminoácidos, también se han descrito algunos colágenos anormales como resultado de la pérdida de exones. Esto podría ser debido a la pérdida del exon de un gen, o más frecuentemente a mutaciones anormales que conducen a un procesamiento (del RNA) anormal. De forma general, las mutaciones que afectan al COL1A1 se asocian a un fenotipo más severo que las que afectan al COL1A2 y también los fenotipos son más severos cuando las mutaciones están más cerca de la región 3' (8,9)

3. ALTERACIONES DEL COLAGENO TIPO X Y DISPLASIA METAFISARIA DE SCHMID.

En algunas familias con Displasia metafisaria de Schmid se ha encontrado alteraciones del COL10A1. Aproximadamente la mitad de las mutaciones son sustituciones simples de aminoácidos y el resto mutaciones de desplazamiento o sin sentido (10,11,12) dando lugar a una terminación prematura del polipeptido. Los casos ligeros con fenotipo poco alterado, podrían deberse a una reducción de la cantidad normal de colágeno tipo X depositado en la matriz extracelular.

4. ALTERACIONES DEL COLAGENO TIPO II

El colágeno tipo II es un componente mayor del cartilago hialino y del vítreo del ojo. Sus alteraciones son un grupo heterogéneo de trastornos que afectan de forma predominante al esqueleto y al ojo. Estos trastornos son: acondrogenesis tipo II, hipocondrogenesis, displasia de Kniest, diferentes tipos de displasia espondiloeipifisaria, (SED) síndrome de Stickler y la osteoartritis con ligera SED (Figura 2).

S. de Stickler. Se han encontrado diversas mutaciones del COL2A1 en pacientes con S de Stickler y como dato importante que todas ellas excepto una dan lugar a codones de terminación prematuros.(13). Esta entidad es heterogénea. Se ha observado que el colágeno tipo II está estrechamente relacionado con los tipos IX y Xi de colágeno. Así, se han encontrado familias con S de Stickler que no están ligadas al COL2A1, sino a mutaciones de COL11A2 (aunque en ellos no existían las alteraciones oculares típicas que se observan en el S de Stickler)(14).

Displasia de Kniest. En una familia se observó que la madre padecía S de Stickler y tuvo una hija con displasia de Kniest, un trastorno mucho más severo. (15) La alteración fue en el exon 12 del COL2A1. Posteriormente se han descrito otras muchas mutaciones del COL2A1 (16). La mayoría de ellas son pequeñas deleciones o dan lugar a omisión de un exon en colágeno tipo II.

5. LOS TRASTORNOS DEL TRANSPORTADOR SULFATO DE LA DISPLASIA DIASTROFICA.

La displasia diastrófica, la atelostogénesis tipo II y la acondrogenesis tipo IB, son displasias óseas severas de herencia autosómica recesiva en las que se ha encontrado recientemente mutaciones del gen transportador sulfato de la displasia diastrófica (DTDS), demostrando otra serie de enfermedades alélicas que resultan de mutaciones de un mismo gen.

Displasia diastrófica. El gen DTDS parece que codifica un nuevo transportador sulfato. Cuando su función se altera se produce una sulfatación insuficiente de los proteoglicanos en la matriz extracelular del cartilago, que da lugar al fenotipo alterado. Se han encontrado mutaciones puntuales en diferentes pacientes (17).

Atelostogénesis tipo II. Debido a la semejanza clínica e histológica con la displasia diastrófica se postuló que podía deberse a una alteración del gen DTDS. Así, se encontró una deleción de un par de bases (adenosina, en nucleótido 1751) que también se aisló en 3 pacientes con displasia diastrófica (18). En otros pacientes se han encontrado otras mutaciones diferentes.

Acondrogénesis tipo IB. Podemos decir que es el trastorno más severo de este grupo relacionado con el gen DTDS. Se han detectado diversas mutaciones (18) en este gen en pacientes con esta enfermedad, una de ellas, nombrada previamente (adenosina, en el nucleótido 1751) que también se había encontrado en la displasia diastrófica y en la atelostogénesis tipo II.

Todos estos hallazgos definen pues una nueva familia de enfermedades debidas a la alteración de un solo gen. Se cree que las diferencias en la severidad de los tres fenotipos diferentes dependen de la cantidad de actividad de la proteína DTDS presente. Así, la acondrogénesis tipo IB representaría el fenotipo nulo con pérdida completa de función, la atelostogénesis tipo II representaría una pérdida parcial de función y la displasia diastrófica todavía una afectación más ligera.

6.ALTERACIONES DE LA PROTEINA OLIGOMERICA DE LA MATRIZ DEL CARTILAGO. (COMP)

Esta es una glicoproteína cuya función no está bien comprendida que está presente en la matriz extracelular del cartilago y en algunos tejidos conectivos (19).

El gen humano (COMP) ha sido mapeado en la región cromosómica 19p13.1. Diversos estudios de ligamiento en la pseudoacondroplasia y en la displasia epifisaria múltiple, las han situado en la misma región cromosómica (20,21). Hectcht et al (22) han encontrado mutaciones en pacientes afectados de pseudoacondroplasia en el gen COMP. Posteriormente se han descrito diferentes mutaciones. Además se han encontrado otras mutaciones del mismo gen en la pseudoacondroplasia (mutaciones en los exones 10, 11 y 13) y en la displasia epifisaria múltiple (mutaciones en los exones 10 y 11) en pacientes esporádicos y en familias, lo que confirma la relación alélica entre estos fenotipos.

Para terminar, solo resta concluir que en el estudio y diagnóstico de las displasias óseas, los hallazgos clínicos y radiológicos siguen siendo fundamentales para el diagnóstico y orientación primaria de los pacientes. Sin embargo los hallazgos recientes a nivel molecular nos permiten el diagnóstico y la comprensión de la relación que tiene muchas de estas enfermedades. Además nos permiten comprender la existencia de series alélicas en trastornos relacionados que son originados por mutaciones diferentes del mismo gen. Este fenómeno, ha sido descrito como hemos visto en genes que codifican los

FGFRs, el colágeno tipo I, el colágeno tipo II, el colágeno tipo IX y los genes *DTDFT* y *COMP*. Ello nos ayudara a comprender como estas mutaciones trastornan el desarrollo y crecimiento del esqueleto lo que probablemente será un nuevo punto de apoyo para iniciar nuevas estrategias de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkie AOM, Morriskay GM, Jones EY, Heath JK: Functions of fibroblast growth-factors and their receptors. *Curr Biol* 1995, 5:500-507.
2. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, Kaitila I, McIntosh I, Francomano CA. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*, 1995, 56:368.
3. Shiang R, Thompson LM, Zhu Y-Z, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell*, 1994, 79:335-342.
4. Park W-J, Theda C, Maestri NE, Meyers GA, Fryburg JS, Dufresne C, Cohen MM Jr, Jabs EW. Analysis of phenotypic features and FGFR3 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet*, 1995, 57:321-328.
5. Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu Y-Z, Wilkin DJ, Ikkachman RS, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH, Wasmuth JJ. Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3. *Nature Genet*, 1995, 9:321-328.
6. Meyers GA, Orlow SJ, Munro FR, Prylepa KA, Jatz EW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FRFG3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nature genetics*, 1995, 11:462-464
7. De ;Moerloozoe L and Clive Dickson . Skeletal disorders asociated with fibroblast growth factor mutations. *Curr Op Genet and Deveopment*, 1997, 34: 378-385.
8. Forlino A, Zolezzi F, Valli M et al. Severe (type III) osteogenesis imperfecta due to glycine substitutions in the central domain of the collagen triple helix. *Hum Mol genet* 1994; 3:2201-2206.
9. Willing MC, et al. Osteogenesis imperfecta type I: molecular heterogeneity for COL1A1 null alleles of type 1 collagen. *AM J Humo Gente* 1994; 55:638-647.
10. Arman ML, Abato M, Patee SS, Hefferon TW, McIntosh I, Cohn DH, Hecht JT, Olsen BR, Francomano CA. A mutation in the human type X collagen gene in a family with Schmid metaphyseal chondrodysplasia. *Nat Genet* 1993, 5:79-82.
11. McIntosh I, Abbot MH, Francomano CA. Cocentration of mutations causing Schmid metaphyseal chondrodysplasia in the C-terminal non collagen domain of type X collagen. *Hum Mutat* 1995, 54:169-178.
12. Reardon W. Skeletal dysplasia detectable by DNA analysis. *Pren Diagn*, 1996, 16:1221-1236.
13. Ahmad NN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Knowlton RG, LaRossa D, DiMascio J, Prockop DJ. A second mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) causing Stickler syndrome is also a premature termination codon. *Am J Hum Genet* 1993, 52:39-45.
14. Snead MP, Payne SJ, Barton DE, Yates JRW, Al-Imara L, Pope FM, Scott JD. Stickler syndrome: correlation between vitro-retinal phenotypes and linkage to COL2A1. *Eye*, 1994: 604-614.
15. Winterpacht A, Hilbert M, Schwarze U, Mundlos S, Spranger J, Zabel BU. Kniest and Stickler dysplasia phenotypes caused by collagen type II gene (COL2A1) defect. *Nat Genet* 1993, 3:323-326.
16. Bogaert R, Wilkin D, Wilcox WR, Lachman R, Rimoin DR, Cohn DH, Eyre DR. Expression in cartilage of a 7-amino acid deletion in type II collagen from two unrelated individuals with Kniest dysplasia. *Am J Hum Genet* 1994, 55:1128-1136.
17. Hästbacka J, De la Chapelle A, Mahtani MM, Clines G, Reeve-Daly MP, Daly M, Hamilton BA, Kusumi K, Trivedi B, Weaver A et al. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter:positional cloning by fine structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994, 78:1073-1087.
18. Superti-Furga A, Hasbacka J, Wilcox WR, Cohn DH, Van der harten HJ, Rossi A, Blau N, Rimoin DL, Steinman

17. Hästbacka J, De la Chapelle A, Mahtani MM, Clines G, Reeve-Daly MP, Daly M, Hamilton BA, Kusumi K, Trivedi B, Weaver A et al. The diastrophic dysplasia gene encodes a novel sulfate transporter:positional cloning by fine structure linkage disequilibrium mapping. *Cell* 1994, 78:1073-1087.
18. Superti-Furga A, Hasbacka J, Wilcox WR, Cohn DH, Van der harten HJ, Rossi A, Blau N, Rimoin DL, Steinman B, Lander ES, Gitzelmann R. Achondrogenesis type B is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulphate transporter gene. *Nat Genet* 1996, 12:100-102.
19. Hedborm E, Antonsson P, Hjerpe A, Aeschlimann D, Paulsson M, Rosa-Pimentel E, Sommarin Y, Wendel M, Oldberg A, Heinegard D. Cartilage matrix proteins. An acid oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage. *Am J Med Genet* 1993, 45: 501-507.
20. Briggs MD, Rasmussen IM, Weber JL, Yuen J, Reinker K, Garber AP, Rimoin DL, Cohn DH. Genetic linkage of mild pseudoachondroplasia (PSACH) to markers in the pericentric region of chromosome 19. *Genomics* 1993, 18:656-660.
21. Oehlman R, Summerville GP, Yeh G, Weaver EJ, Jimenez SA, Knowlton RG. Genetic linkage mapping of multiple epiphyseal dysplasia to the pericentromeric region of chromosome 19. *Am J Hum Genet* 1994, 54:3-10.
22. Hecha JT, Nelson LD, Crowder E, Wang Y, Elder FFB, Harrison WR, Francomano CA, Prange CK, Lennon GG, Deere M, Lawler J. Mutations in exon 17B of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) cause pseudoachondroplasia. *Nat Genet* 1995, 10:325-329.

Tabla 1: Displasias esqueléticas de miembros cortos. Mutaciones en FGFR3

Fenotipo	Cambio de Nucleótido	Aminoácido sustituido	Comentarios
Acondroplasia	1138 G - A	Gli380Arg	+ Frecuente
	1138 G - C	Gli380Arg	
	1125 G - T	Gli375Cis	
	1037 G - A	Gli346Glu	
Hipocondroplasia	1620 C - A	Asn540Lis	2/3 de casos
	1620 C - G	Asn540Lis	1/3 de casos
D. Tanatofórica tipo I	742 C - T	Arg248Cis	+ Frecuente
	746 C - G	Ser249Cis	
	1111 A - T	Ser371Cis	
	2458 T - G	Stop807Gli	
	2458 T - A	Stop807Arg	
	2458 A - T	Stop807Cis	
D. Tanatofórica tipo II	1948 A - G	Lis560Glu	100% de casos

Tabla 2: Displasias esqueléticas con craneosinostosis. Mutaciones en FGFR2

Síndrome	Cambio de Nucleótido	Aminoácido sustituido
S. de Apert	934 C - G	Ser252Trp
	937 C - G	Pro253Arg
S. de Crouzon	978 T - C	Ser267Pro
	1012 G - T	Cis278Fen
	1038 del CCACATCCA	^HisIsolGln287-289
	1045 A - C	Gln289Pro
	1047 T - G	Trp290Gli
	1047 T - C	Trp290Arg
	1162 A - G	Tir328Cis
	1191 G - C	Gli338Arg
	1197 T - C	Tir340His
	1203 T - A	Cis342Ser
	1203 T - C	Cis342Arg
	1204 G - A	Cis342Tir
	1204 G - T	Cis342Fen
	1205 C - G	Cis342Trp
	1210 C - G	Ala344Gli
	1211 G - A	Ala344Ala
	1219 C - G	Ser347Cis
1240 C - G	Ser354Cis	
S. de Pfeiffer tipo I	1141 A - C	Asp321Ala
	1200 A - C	Tir341Pro
	1203 T - C	Cis342Arg
	1204 G - A	Cis342Tir
	Sitio de aceptación del acoplamiento T(-3)G	Intrónico
A(-2)G	Intrónico	
G(+1)T (1119 G - T)	Ala314Ser	
S. de Jackson-Weiss	2460 A - T	Stop807Cis
	1203 T - C	Cis342Arg
	1211 C - G	Ala344Gli

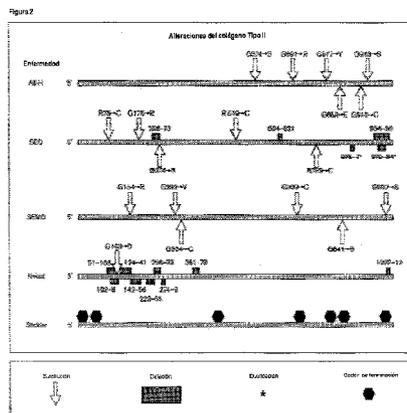


Figura 2. Diagrama ilustrativo que muestra la localización de las mutaciones del COL2A1 y da lugar a los trastornos del colágeno tipo II: Acondrogenesis tipo II-bipocondrogenesis (AII-H), displasia espondiloepifisaria (SED), displasia espondilometafisaria (SEMD), Displasia de Knies y S de Stickler. Se muestran las mutaciones producen sustituciones de aminoácidos (flechas abiertas), las deleciones (cuadrado sombreados oscuros), duplicaciones (asteriscos) y los codones de terminación (hexágonos).

DISMORFOLOGÍA Y GENES DEL DESARROLLO

Genes del Desarrollo y Síndromes con Malformaciones Múltiples

Dr. Feliciano J. Ramos Fuentes

RESUMEN

Uno de los problemas diagnósticos más complicados a los que ha de enfrentarse el Pediatra es el de un niño con malformaciones múltiples. El conocimiento de la patogénesis de las malformaciones congénitas de origen genético ha mejorado en los últimos años gracias a la información derivada del estudio de los procesos de desarrollo y diferenciación celular en organismos inferiores. Hoy sabemos que existe una gran similitud entre los procesos del desarrollo de estos organismos y los de la especie humana. Se ha demostrado la existencia de grupos de genes (genes del desarrollo) que se han conservado durante la evolución de las especies y cuyas mutaciones dan lugar a malformaciones congénitas. Los genes implicados son factores de transcripción, receptores, factores de crecimiento, moléculas de adhesión celular y de uniones intercelulares, entre otros. Dentro de los factores de transcripción destacan los genes HOX (con una secuencia *homeobox*) que intervienen en los procesos de regionalización celular a lo largo del eje corporal (segmentación) y los denominados PAX, que controlan principalmente el desarrollo del SNC. Las mutaciones de estos genes se han asociado a síndromes polimalformativos específicos, como el síndrome de Waardenburg, la aniridia o el síndrome mano-pie-genital. El objetivo principal de este artículo es ofrecer al lector una revisión de los conocimientos actuales sobre los genes que controlan el desarrollo y cuyas mutaciones, bien conocidas en modelos animales, dan lugar a distintos tipos de malformaciones congénitas humanas. Se trata de una nueva y apasionante área de conocimiento que ya se ha denominado “errores innatos del desarrollo”.

Palabras clave: Genes del desarrollo, genes HOX, genes PAX, malformaciones congénitas.

INTRODUCCION

La formación y desarrollo de un ser humano es un proceso extremadamente complejo que aún hoy día es poco conocido. Tanto los factores genéticos como los ambientales tienen papeles importantes en el mismo. Si existen unas condiciones externas favorables, los genes heredados de ambos progenitores determinan que un pequeño grupo de células indiferenciadas, procedentes del huevo fertilizado, se transformen en un ser humano en aproximadamente 12 semanas. El estudio de estos procesos pertenece al área de la Embriología y no es el objeto de este trabajo, aquí se hablará de su control genético y de las anomalías derivadas del mal funcionamiento de los genes implicados: es lo que se denomina la Genética del Desarrollo (1).

En la especie humana, el desarrollo puede dividirse en tres etapas principales: pre-embrionaria, embrionaria y post-embrionaria o fetal. Durante las mismas se producen los cambios estructurales necesarios para la formación del futuro ser humano (Tabla I). En síntesis, durante el periodo pre-embrionario un pequeño grupo de células adoptan una conformación específica, primero bilaminar y posteriormente trilaminar; al iniciarse el periodo embrionario se configuran el eje craneo-caudal y el dorso-ventral, a partir de los cuales se van formando los distintos órganos. Al llegar a la etapa post-embrionaria, con los órganos ya formados, el feto crece y se desarrolla muy rápidamente hasta llegar a un ser humano viable, lo cual se produce normalmente tras 38 semanas de gestación.

GENETICA MOLECULAR DEL DESARROLLO

La mayoría de los conocimientos que se tienen sobre el desarrollo humano proceden de estudios en animales inferiores, especialmente en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*). En ella se han identificado genes y familias de genes que juegan papeles fundamentales en los procesos iniciales del desarrollo (2). Los productos proteicos de dichos genes son generalmente factores de transcripción, que controlan la conversión de ADN a ARNm uniéndose a secuencias de ADN reguladoras y específicas con las que forman complejos que inician la transcripción por la ARN polimerasa. Los factores de transcripción pueden activar y desactivar genes, induciendo o inhibiendo la expresión génica. Es posible que ciertos factores de transcripción controlen otros genes de una forma secuencial y coordinada, regulando procesos embriológicos fundamentales tales como la segmentación, inducción, migración, diferenciación y la programación de la muerte celular (apoptosis). También intervendrían factores de crecimiento, receptores celulares y agentes químicos denominados “morfógenos”. Estos agentes estimulan los receptores celulares, creando un gradiente de concentración a

través de estructuras como las yemas de las extremidades, determinando su desarrollo axial y su especificidad tisular (p.e. el ácido retinoico es un morfógeno relacionado con el desarrollo de los dedos). Entre los factores de crecimiento identificados se encuentran el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y la proteína morfogénica del hueso, relacionada con el factor de crecimiento transformador (3).

MALFORMACIONES CONGENITAS EN EL HOMBRE

Aproximadamente un 3% de recién nacidos presentan una malformación congénita, cifra que se incrementaría notablemente si se incluyen las observadas en abortos precoces y las detectadas una vez pasado el periodo neonatal (4). Las malformaciones congénitas letales son responsables del 25% de todas las muertes durante el periodo neonatal y del 50% de las muertes neonatales entre los nacidos a término. En un estudio prospectivo realizado en un gran hospital universitario se encontró que un 15% de las malformaciones congénitas eran debidas a síndromes genéticos hereditarios, un 3% a mutaciones genéticas “*de novo*”, un 23% a la interacción de factores genéticos multifactoriales-factores ambientales, un 10% a cromosomopatías, un 6% a factores ambientales (teratógenos, uterinos), por último en un 43% la causa era desconocida (5).

La definición de malformación fue consensuada en 1982 por un grupo de expertos internacionales, incluyéndose en ella “cualquier defecto morfológico de un órgano o parte del mismo, o de una zona más amplia del cuerpo debida a un proceso del desarrollo intrínsecamente anormal” (1). Esto quiere decir que el órgano o estructura se desarrolla anómalamente desde el principio, excluyendo por tanto otras anomalías que aparecen una vez iniciado el proceso normal del desarrollo (disrupciones, deformaciones).

Un concepto importante al hablar de malformaciones congénitas es el de “campo de desarrollo” (del término inglés “*developmental field*”). En este contexto, un “campo” se define como “cualquier parte del embrión en la que el desarrollo definitivo de una estructura está determinado y controlado de una forma coordinada en el espacio, sincronizada en el tiempo y jerárquizada irreversiblemente” (6). Inicialmente los “campos” pueden incluir un blastómero completo (campos primarios), posteriormente lo constituyen estructuras que están relacionadas entre sí en las primeras fases del desarrollo embrionario, pero que más tarde pierden su relación, como el aparato auditivo y los riñones (campos politópicos). Finalmente, los campos se reducen a unidades funcionales específicas, como por ejemplo la nefrona (campos órgano-específicos). El concepto de campos de desarrollo restrictivos que comparten algunos mecanismos morfogenéticos puede explicar la aparición de malformaciones localizadas en campos órgano-específicos, de malformaciones múltiples, en las que se suelen asociar una combinación de anomalías, y de asociaciones de malformaciones, donde anomalías no relacionadas se presentan juntas estadísticamente, pero presentan una considerable variación individual (7).

La identificación de mutaciones en genes que controlan los mecanismos de transcripción han servido para explicar de manera bastante convincente la aparición de anomalías aparentemente no relacionadas en síndromes polimalformativos. También explicarían el fenómeno de la pleiotropía, donde un único gen produce efectos múltiples y extensos.

El concepto de “campo de desarrollo” puede ampliarse para incluir a todos los órganos o tejidos que comparten un mismo origen embriológico. Así, en las displasias ectodérmicas, generalmente causadas por mutaciones monogénicas, las anomalías se producen en tejidos de origen ectodérmico (pelo, dientes, uñas, glándulas sudoríparas). De igual forma, en la displasia axial mesodérmica o la asociación VATER, patologías generalmente esporádicas, se ven afectados órganos de origen mesodérmico (corazón, pulmones, riñones y vértebras).

Durante el desarrollo normal de un organismo es importante el establecimiento de asimetría. Sin ella, no puede llevarse a cabo una morfogénesis direccional ni una regulación diferencial de los genes del desarrollo, procesos que permiten la aparición de “gradientes morfogenéticos” y que el embrión se desarrolle a lo largo de los ejes rostro-caudal, dorso-ventral y proximal-distal (8). En los vertebrados no existe una asimetría en el eje rostro-caudal, por lo que las estructuras de la línea media carecen de ese tipo de señales biológicas. Esta falta de orientación espacial en la línea media puede ser la causa de la mayor frecuencia de malformaciones congénitas a ese nivel (defectos del tubo neural, holoprosencefalia y otras) (9).

Ciertas malformaciones afectan únicamente a segmentos corporales, como por ejemplo las anomalías de los arcos branquiales. La segmentación como estrategia del proceso de desarrollo se produce en diferentes especies y puede considerarse un importante avance en la evolución biológica. Gracias a esta cualidad, los organismos pueden añadir o eliminar ciertas propiedades especializadas de una forma modular, sin afectar a su desarrollo general (7). Es significativo que una misma familia de genes del desarrollo (genes *homeobox*) son utilizados por especies tan dispares como insectos y

vertebrados para conferir identidad regional dentro de los segmentos de desarrollo corporal.

El concepto “canalización del desarrollo” hace referencia a la redundancia (repetición) de mecanismos primarios y de control que favorecen el desarrollo normal del organismo. Según ésto, las malformaciones congénitas aparecen cuando se produce un fenómeno disruptivo importante en estadios muy precoces del desarrollo embrionario, anteriores a la instauración de la redundancia biológica “protectora” o que afecte a un gran número de genes redundantes controlados por un mecanismo común. Los llamados genes “*homeobox*” pertenecen a esta categoría ya que muestran una considerable redundancia y son marcadores específicos precoces de la identidad posicional. En ocasiones esta redundancia también puede ser deletérea en presencia de ciertos teratógenos (p.e. ácido retinoico) capaces de modificar la expresión de genes “*homeobox*” (10).

Todas estas observaciones demuestran cómo la suma de los conocimientos de embriología, dismorfología y de genética molecular, permite explicar de una manera racional los hallazgos observados en pacientes con síndromes polimalformativos.

GENES DEL DESARROLLO

Hoy día se conocen varias familias de genes que participan directamente en los procesos de desarrollo. Entre ellas destacan dos: la familia de genes “*HOX*” y la familia de genes “*PAX*”. A continuación describiremos las principales características de estas familias de genes y las anomalías que aparecen en presencia de mutaciones en los diferentes miembros (genes) de cada familia. En la Tabla II se recogen las entidades clínicas resultantes de mutaciones en los principales genes del desarrollo humano.

Genes *HOX* (*Homeobox*)

La familia de genes *HOX* fue descubierta en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) en la que son fundamentales en el proceso de segmentación corporal. Estos genes contienen una secuencia específica de 183 pb (pares de bases) que es común a todos ellos y que se denomina “*homeobox*”. Esta secuencia se ha observado en otras especies, incluyendo los mamíferos, lo que demuestra su conservación a lo largo de la evolución. La secuencia “*homeobox*” codifica un segmento (homeodominio) de 61 aminoácidos donde se acoplan secuencias específicas de ADN. El producto proteico de los genes *HOX* son factores de transcripción que especifican el destino de cada célula y establecen la regionalización a lo largo del eje corporal (11).

En los vertebrados se conocen más de 170 genes de la familia *HOX* y pueden ser divididos en dos grandes grupos: 1) los genes *HOX* agrupados (clase I), y 2) los genes *HOX* no agrupados o divergentes, que están esparcidos por todo el genoma y se subdividen según similitudes en sus secuencias (p.e. genes *PAX*, *MSX*, *EMX* y *OTX*, cuya denominación se basa en el nombre de sus homólogos de la mosca de la fruta). En el hombre se han identificado casi 40 genes *HOX* de clase I, distribuidos en 4 grupos, cada uno de los cuales contiene genes muy estrechamente relacionados en una misma localización cromosómica (Tabla III). Estudios en ratones han demostrado que se expresan de forma segmentaria en el rombencéfalo (tronco cerebral) y en los somites formados a partir del mesodermo axial (12). En cada grupo de genes hay correlación lineal directa entre la posición de cada gen y su expresión espacio-temporal, lo que justificaría su importancia en las primeras etapas de la morfogénesis.

A diferencia de otros genes del desarrollo, no se conocen prácticamente mutaciones de los genes *HOX* en humanos. Estudios en ratones transgénicos en los que se han introducido mutaciones específicas han demostrado la relación de estos genes con la formación de las estructuras craneofaciales. Hasta la fecha sólo se conocen 2 entidades clínicas relacionadas con mutaciones en estos genes: el síndrome mano-pie-genital (*HOXA13*) (13) y la sinpolidactilia (*HOXD13*) (14) (ver Tabla II).

Por otro lado, los genes *HOX* tienen un cierto potencial oncogénico, en particular sobre células hematopoyéticas. Uno de estos genes, el *HOXA9*, ha sido relacionado con la aparición de leucemia mielocítica aguda en pacientes con traslocaciones cromosómicas que afectaban al locus de dicho gen (15). Otros genes *HOX* no agrupados (*PBX1* y *HOX11*) también se han relacionado con la aparición de leucemia linfocítica aguda.

Genes *PAX* (*paired-box*)

La denominada “*paired-box*” es un segmento de ADN evolutivamente muy conservado que codifica una secuencia de

128 aminoácidos en la proteína del gen que se acopla al ADN. Las proteínas codificadas por los genes *PAX* son factores de regulación de la transcripción con importantes funciones en el desarrollo del eje antero-posterior embrionario, especialmente a nivel del sistema nervioso central (1).

La familia de genes *PAX* está constituida por 9 genes no asociados, localizados en diferentes regiones cromosómicas (Tabla IV). En el hombre se conocen al menos 7 fenotipos anómalos relacionados con mutaciones en los genes *PAX* (16). Los cuadros más conocidos son el síndrome de Waardenburg tipo I (SWI), una entidad autosómica dominante que se caracteriza por sordera neurosensorial bilateral y profunda, telecanto (separación anormal de los cantos internos de los ojos), anomalías de la pigmentación que incluyen hipocromía del iris, mechón blanco frontal del cabello o áreas hipocromas en piel. El SWI es debido a una mutación por pérdida de función del gen *PAX3*, localizado en 2q35 (17). Se conocen dos variantes del SWI, el SW tipo 3 (síndrome de Klein-Waardenburg), también debido a mutaciones en *PAX3*, que presenta las anomalías oculares, auditivas y pigmentarias del SWI pero con anomalías en las extremidades superiores (camptodactilia, inserción proximal de los pulgares, o sindactilia) (18); y el SW tipo 2, similar al SW1 pero sin rasgos dismórficos faciales, y que se debe a la mutación de otro gen, el *MITF*, que es una “cremallera de leucina básica tipo hélice-asa-hélice” y es homólogo del gen de la microftalmia (*m*) en el ratón (19).

Otra patología relacionada con mutaciones en genes *PAX* es la aniridia, causada por mutaciones en el gen *PAX6*, localizado en la región cromosómica 11p13, junto con el gen *WT1* (tumor de Wilms, síndrome WARG). Esta malformación, similar al fenotipo del ratón mutante “ojo pequeño” (*small eye*), puede ser esporádica o hereditaria (autosómica dominante) y consiste en hipoplasia del iris, opacificación corneal y cataratas. Cuando ambos alelos del gen presentan mutación (heterocigoto compuesto) se produce anoftalmia y malformaciones craneofaciales graves. Esta variación en la expresividad se debería a un “efecto dosis” en la relación entre la expresión génica y la gravedad del cuadro clínico (20). También se han encontrado mutaciones en *PAX6* en pacientes con anomalía de Peter (opacidad corneal central, adelgazamiento de la córnea y adherencias iridocorneales), cataratas congénitas, queratitis hereditaria dominante y en la hipoplasia aislada de la fovea (21).

En resumen, los genes *PAX* codifican proteínas que tienen un papel protagonista en el desarrollo embrionario, expresándose principalmente, excepto el Pax1 y Pax9, en el sistema nervioso. También intervienen en la aparición de síndromes mendelianos polimalformativos y, en ocasiones, de cáncer. Desde el punto de vista clínico los fenotipos mutantes conocidos son muy variables, frustrando en muchas ocasiones la posibilidad de realizar un asesoramiento genético correcto, basado en el fenotipo parental. Algunos autores han sugerido que los genes *PAX* pueden ser responsables de “fenotipos digénicos”, es decir, producidos por una mutación en heterocigosis en dos loci génicos diferentes (16). Desde el punto de vista molecular, las proteínas *PAX* compiten con otras proteínas, producto de genes “rivales”, por ciertos escasos lugares de unión al ADN o a una limitada cantidad de proteínas análogas.

Otros genes del desarrollo (factores de transcripción)

Además de las familias de genes *HOX* y *PAX*, existen genes del desarrollo cuyas mutaciones dan lugar a fenotipos malformativos (Tabla II). Dentro del grupo de factores de transcripción se encuentran los genes que producen proteínas con dominios tipo “dedos de zinc” (*Zinc Finger Domains*) (pares de cisteína e histidina unidos al ión Zn). El síndrome de Greig o cefalosindactilia es uno de estos cuadros y en los pacientes afectados se produce una mutación en el gen *GLI3*, relacionado con el oncogen *GLI* y homólogo a un gen del ratón cuya mutación produce un fenotipo similar al humano. Se ha especulado que el gen *GLI3* interfiere con el proceso normal de apoptosis (muerte programada) celular, originando un acúmulo de tejido mesodérmico en las yemas de los futuros miembros del embrión, que se traduciría en la polidactilia o en los espacios interdigitales, causando la sindactilia (22). Otro gen de esta familia es el *WT1* (*Wilms Tumor 1*), que aparte de su capacidad de producir cáncer, presenta mutaciones causantes de un síndrome polimalformativo con anomalías renales y de la diferenciación sexual (23).

Otra familia de genes la constituyen los que poseen las llamadas “cajas de alta movilidad” (*High Mobility Group -HMG-Boxes*), entre los que destaca el gen del desarrollo del testículo en mamíferos (*Sry - Sex determining region Y*). La caja HMG es una secuencia de 80 aminoácidos donde se acopla el ADN. Un subgrupo de estos genes con gran homología al *SRY* humano se han denominado genes *SOX* (*SRY-type HMG Box*). Las mutaciones en uno de ellos, el *SOX9*, dan lugar a un cuadro polimalformativo hereditario: la displasia camtomélica con inversión de sexo en varones, que es autosómica dominante (24). Las mutaciones encontradas en el *SOX9* son del tipo pérdida de función (haploinsuficiencia), habiéndose propuesto que este gen actúa en una vía sensible a la dosis disponible de proteína a nivel de tejidos como el cartilago

y las crestas genitales y gónadas durante la vida embrionaria.

Dentro de los genes *HOX* no agrupados se incluyen los genes *MSX1* y *MSX2*, análogos al gen *msb* de la *Drosophila*, y que se expresan a nivel craneofacial, vesículas auditivas y ópticas, corazón y yemas de extremidades (25). En humanos, una mutación sin sentido en el gen *MSX2* que afecta en un aminoácido altamente conservado en la evolución, da lugar a un cuadro polimalformativo hereditario con cranosinostosis y anomalías digitales.

En la Tabla V se incluyen otros síndromes con malformaciones múltiples debidos a mutaciones en genes del desarrollo que no son factores de transcripción.

En este artículo hemos visto como las funciones generales de los genes del desarrollo humano, cuyas mutaciones dan lugar a malformaciones congénitas, son conocidas gracias a estudios en animales inferiores. En ciertos casos, se ha demostrado una relación entre las funciones de los mismos en el hombre y en diferentes especies animales (genes homólogos). Las nuevas tecnologías de recombinación homóloga han permitido la construcción de animales transgénicos, que han servido de modelo para diferentes patologías humanas; incluyendo el estudio de la expresión génica durante el desarrollo fetal, que ha servido para interpretar el efecto de las mutaciones en estos genes tanto en el ratón como en humanos. A pesar de todos estos conocimientos, aún estamos muy lejos de poder entender los mecanismos íntimos del desarrollo, normal y anormal, del ser humano.

BIBLIOGRAFIA

1. Mueller RF, Young ID Eds.. Developmental Genetics. En: "Emery's Elements of Medical Genetics". 9th ed., Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p. 67-75.
2. Epstein CJ. The new dysmorphology: Application of insights from basic developmental biology to the understanding of human birth defects. Proc natl Acad Sci USA 1995; 92:8566-8573
3. Whitman M, Melton DA. Growth factors in early embryogenesis. Annu Rev Cell Biol 1989; 5:93-117.
4. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations: Etiologic factors and their role in prevention. N Engl J Med 1983; 308:424-431.
5. Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. N Engl J Med 1989; 320:19-23.
6. Opitz JM. Blastogenesis and the "primary field" in human development. BDOAS 1993; 29:3-37.
7. Redline RW, Neish A, Holmes LB, Collins T. Biology of disease. Homeobox genes and congenital malformations. Lab Invest 1992; 66: 659-670.
8. Bryant SV, French V, Bryant PJ. Distal regeneration and symmetry. Science 1981; 212: 993-1002.
9. Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. Am J Med Genet 1995; 56:374-381.
10. Favier B, Dollé P. Developmental functions of mammalian Hox genes. Mol Human Repro 1997; 3:115-131.
11. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. Pediatr Res 1997; 42:421-429.
12. Richman JM. Craniofacial genetics makes headway. Curr Biol 1995; 5:345-348.
13. Mortlock DP, Innis JW. Mutation in HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. Nat Genet 1997; 15:179-180.
14. Zákány J, Duboule D. Synpolydactyly in mice with a targeted deficiency in the HoxD complex. Nature 1996; 384:69-71.
15. Lawrence HJ, Sauvageau G, Humphries RK, Largman C. The role of HOX homeobox genes in normal and leukemic hematopoiesis. Stem Cells 1996; 14:281-291.
16. Read AP. Pax genes-Paired feet in three camps. Nat Genet 1995; 9:333-334.

17. Chalepakis G, Goulding M, Read AP, Strachan T, Gruss P. Molecular basis of splotch and Waardenburg Pax-3 mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:3685-3689.
18. Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N, Sheffer RT, Clarren SK, Bladwin CT. Mutations in the paired domain of the human PAX3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). *Am J Hum Genet* 1993; 52:455-462.
19. Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Patton M, Gruss P, Harris R, Strachan T. Mutations in the PAX-3 paired hox gene causing Waardenburg syndrome Type 1 and Type 2. *Nature Genet* 1993; 3:26-30.
20. Glaser T, Jepeal L, Edwards JG, Young SR, Favor J, Maas RL. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nature Genet* 1994; 7:463-471.
21. Prosser J, van Heyningen V. PAX6 mutations reviewed. *Hum Mutat* 1998; 11:93-108.
22. Vortkamp A, Gessler J, Grzeschik KH. GLI3 zinc-finger gene interrupted by translocations in Greig syndrome families. *Nature* 1991; 352:539-541.
23. Bruening W, Bardeesy N, Silverman BL, Cohn RA, Machin GA, Aronson AJ, Housman D, Pelletier J. Germline intronic and exonic mutations in the Wilms' tumor gene (WT1) affecting urogenital development. *Nature Genet* 1992; 1:144-148.
24. Meyer J, Südbek P, Held M, Wagner T, Schmitz ML, Bricarelli FD, Eggermont E, Friedrich U, Haas OA, Kobelt A, Leroy JG, Van Maldergem L, Michel E, Mitulla B, Pfeiffer RA, Schinzel A, Schmidt H, Scherer G. Mutational analysis of the SOX9 gene campomelic dysplasia and autosomal sex reversal: Lack of genotype/phenotype correlations. *Hum Mol Genet* 1997; 6:91-98.
25. Hwang S-J, Beaty TH, McIntosh I, Hefferon T, Panny SR. Association between homeobox-containing gene MSX1 and the occurrence of limb deficiency. *Am J Med Genet* 1998; 75:419-423.

Tabla 1. Procesos principales durante las distintas etapas del desarrollo humano^(*).

Periodo	Tiempo tras concepción	Longitud del embrión/feto
1. Pre-embriionario:		
Primera división celular	30 horas	-
Implantación	5-6 días	-
Formación del disco bilaminar	12 días	0.2 mm
Formación del disco trilaminar	19 días	1 mm
2. Embrionario:		
- Organogénesis:		
Cerebro y médula espinal (inicio)	4 semanas	4 mm
Corazón y extremidades (inicio)	"	"
Intestino y pulmones (inicio)	6 semanas	17 mm
Desarrollo rápido del cerebro, ojos, corazón y extremidades	6 semanas	17 mm
Oídos, riñones, hígado y músculos	8 semanas	4 cm
Se aprecian los dedos	"	"
- Cierre del paladar, se forman las articulaciones	10 semanas	6 cm
- Diferenciación sexual casi completa	12 semanas	9 cm
3. Post-embriionario (fetal):		
Primeros movimiento fetales	16-18 semanas	20 cm
Apertura de párpados, feto viable**	24-26 semanas	35 cm
Rápida ganancia de peso debida al crecimiento y al acúmulo de grasa, maduración pulmonar	28-38 semanas	40-50 cm

(*) Modificada de Mueller and Young (1); (**) Con atención especializada.

Tabla II. Genes del desarrollo (factores de transcripción) cuyas mutaciones dan lugar a síndromes polimalformativos^(*).

Gen	Cuadro clínico
Genes HOX	
HOXA13	S. mano-pie-genital (primeros metacarpiarios y metatarsianos cortos, utero bicorne, hipospadias)
HOXD13	Sinpolidaetilia
Gen EMX2	Esquicecefalia
Genes PAX	
PAX2	Coloboma óptico, displasia renal+reflujo vesicoureteral
PAX3	S. de Waardenburg tipo I (sordera, hipertelorismo ocular, iris bicolores mechón blanco frontal) S. de Waardenburg tipo III (Igual que el tipo I + contracturas digitales pulgares proximales y anomalías en extremidades) S. craneofacial-sordera-anomalías en las manos
PAX6	Aniridia (heterocigotos), anoftalmia (homocigotos)
Dedos de zinc	
GL13/GCPS	S. de Grieg (craniosinostosis, frente amplia, rafe nasal ancha, polidactilia)
WT1	S. de Denish-Drash (Tumor de Wilms, insuficiencia renal, pseudo- o hermafroditismo masculino)
Dominio HMG	
SOX9	Displasia campomética (inversión de sexo en varones con fallo del desarrollo testicular, huesos incurvados o angulados, hipoplasia torácica con pérdida de costillas, hendidura palatina)
Homeodominio Mx	
MSX1	Hipodontia
MSX2	Craniosinostosis tipo Boston (con primeros metatarsianos cortos)

(*) Modificada de Epstein (2).

Tabla III. Localización de los genes HOX clase I (agrupados) en humanos.

Grupo	Nº de genes	Localización cromosómica
Hox 1 (HoxA)	11	7p
Hox 2 (HoxB)	9	17q
Hox 3 (HoxC)	9	12q
Hox 4 (HoxD)	9	2q

Tabla IV. Clasificación, localización cromosómica y fenotipos relacionados con los genes PAX en la especie humana(*).

Gen	Localización cromosómica	Fenotipos	
		Por pérdida de función	Por ganancia e función
PAX1	20p11	?	?
PAX2	10q25	Anomalías en retina y riñones	Tumor de Wilms ?
PAX3	2q35	SW1, SW3(**), S. craneofacial-sordera-mano	Rabdomiosarcoma
PAX4	7q22-qter	?	?
PAX5 (BSAP)***	9p13	?	Astrocitoma ?
PAX6	11p13	Aniridia, anomalía de Pcter, cataratas congénitas	?
PAX7	1p36	?	?
PAX8	2q12-q14	?	Tumor de Wilms ?
PAX9	14q12	?	?

(*) Modificada de Read (16); (**) Síndromes de Waardenburg 1 y 3; (***) Factor de transcripción de linfocitos B.

Tabla V. Principales cuadros clínicos debidos a mutaciones en genes de receptores y señales de transducción relacionadas con el proceso de desarrollo(*).

1. Receptores de factores de crecimiento	
FGFR1	S. de Pfeiffer (craneosinostosis, anomalías digitales)
FGFR2	S. Apert (craneosinostosis, sindactilia, hipoplasia maxilar) S. Crouzon (craneosinostosis, exoftalmos, hipoplasia maxilar) S. Jackson-Weiss (craneosinostosis, fusión tarso-metatarsica)
FGFR3	Acondroplasia (baja talla, extremidades cortas a nivel proximal, macrocefalia con prominencia frontal, puente nasal profundo) Enanismo tantofoórico (micromelia, tórax hipoplásico, macrocefalia)
2. Receptores hormonales:	
PTH-PTHrP (paratohormona)	Condrodisplasia metafisaria tipo Jansen (baja talla, extremidades cortas, hipercalcemia+hipofosfatemia)
3. Moléculas de adhesión celular o uniones intercelulares:	
KAL	S. de Kallmann (anemia, hipogonadismo hipogonadotropo)
Conexina-43	Malformaciones cardiacas complejas con heterotaxia viscerotrial
4. Proteínas G	
FGD1	S. de Aarskog (baja talla, extremidades cortas a nivel distal, hipertelorismo ocular, anomalías urogenitales -escroto en capa-)
GNAS1	S. de Albright (baja talla, dedos cortos, normo- o hipocalcemia, calcificaciones extrasqueléticas, retraso mental)
5. Factores de crecimiento:	
IGF2	S. Beckwith-Wiedemann (hipercrecimiento somático y visceral, macroglosia, onfalocoele, hipoglucemia neonatal, riesgo elevado de tumores embrionarios)

(*) Modificada de Epstein (2).

SESIÓN PREFERENTE

TUBERCULOSIS EN LA INFANCIA

Introducción

*M. Pajaron. Prof. Titular de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.
Sociedad Española de Neumología Pediátrica.*

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa producida por el *Mycobacterium Tuberculosis* (Bacilo de Koch, 1892), difundida por todo el mundo y es causa de gran mortalidad, teniendo una gran importancia el que sea la edad Pediátrica uno de los grupos más afectados.

La incidencia había disminuido hace unos años en el mundo occidental, sin embargo ha resurgido de forma notable (resurrección de la tuberculosis), debido a diversos factores, como el aumento de la media de vida de la población, el paso de inmigrantes de otros países endémicos y especialmente el aumento de individuos con SIDA.

La frecuencia con que se comunican los casos de enfermedad subestiman su incidencia real, siendo su prevalencia desconocida completamente en muchos países del mundo. En España las estadísticas no son completas ya que la definición de casos es heterogénea en las diferentes Comunidades Autónomas y las notificaciones muestran amplias oscilaciones a pesar de ser una enfermedad obligatoria. Hay que tener en cuenta que la tuberculosis infantil imprime un carácter importante para la sociedad, ya que su número es directamente proporcional al de las fuentes de contagio existentes en una Comunidad, en gran mayoría de los casos se descubren los enfermos adultos por la infección o enfermedad de los niños.

Esta enfermedad afecta fundamentalmente a los pulmones, sin embargo, y especialmente en Pediatría, su significación sólo puede entenderse como enfermedad general. Esto lleva consigo una gran variedad de cuadros patológicos, que antaño se consideraban diferentes, y desde el descubrimiento de los bacilos se demostró una etiología común y por consiguiente su unicidad patogénica.

En épocas remotas se consideró la tuberculosis como una enfermedad fundamentalmente del adulto, y en la actualidad se considera que no es primariamente exclusiva de estas edades. Bhering expresa poéticamente: "la tuberculosis del adulto es el final de una canción que el candidato la escuchó por primera vez en la cuna".

Con la denominación de tuberculosis infantil se describen las lesiones del pulmón, difusas o circunscritas, y de los ganglios linfáticos satélites, coexistiendo en ocasiones con manifestaciones locales óseas, articulares, abdominales, etc., como consecuencia de una primoinfección del tejido pulmonar con bacilos de la tuberculosis.

Cursa, por tanto, con manifestaciones clínicas muy variadas, aunque las fundamentales son las dependientes del aparato respiratorio.

La evolución puede ser en algunas ocasiones aguda, aunque muchas veces cursa de forma crónica.

Desde el comienzo del siglo XX comienzan una serie de descubrimientos que hacen pensar en un próximo futuro el final de esta enfermedad. Esta evidencia la tenemos en España y el resto de Europa, desapareciendo paulatinamente los famosos Sanatorios antituberculosos. La aparición de nuevos medicamentos y la distinta forma de emplearlos es una evidencia palpable. El diagnóstico microbiológico de la tuberculosis ha sido el pilar sobre el que se ha apoyado en gran medida el control y tratamiento de la enfermedad. En el momento actual es necesario utilizar, además de los métodos tradicionales otros alternativos que son más rápidos y a veces con más sensibilidad y especificidad.

Algunos laboratorios están aplicando métodos de inmunoensayo, que pueden ser de gran utilidad para la detección precoz de secuencias de ARN ribosómico específico del *M. Tuberculosis*. La mayor limitación de esta técnica es la baja sensibilidad de las muestras en ausencia de cultivo positivo. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es de gran rapidez diagnóstica y de alta sensibilidad, permitiendo amplificar copias de secuencias específicas de nucleótidos diana de ARN ribosómico del bacilo, permitiendo hacer el diagnóstico en 9 horas.

A pesar de todos estos avances técnicos creemos que todavía estamos muy lejos de conseguir la eliminación de esta enfermedad y mucho menos de llegar a la optimista frase de la OMS: "salud para todos en el año 2000".

Durante esta Sesión Preferente vamos a exponer una serie de hechos muy particulares y se tratarán conceptos muy

puntuales.

Para obtener unos resultados satisfactorios y a su vez interesantes. Hemos creído oportuno a esta mesa a distintos doctores que se han dedicado al estudio de esta enfermedad.

En primer lugar nos hará un bosquejo sobre "INMUNOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS", el Dr. Tardío Torío, perteneciente a la Unidad de Neumología Pediátrica. Unidad integrada Hospital Clinic-Sant Joan de Deu. Universidad de Barcelona.

Posteriormente daremos un paseo visual para observar el "DIAGNOSTICO POR LA IMAGEN EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR INFANTIL" guiados por la experta Doctora María Isabel Martínez León. En la actualidad tema en controversia por la utilización de los diversos métodos tradicionales y otros más modernos, con objeto de dejar bien sentada la actitud que debemos seguir.

Finalmente la Dra. M.^a Angeles Neira Rodríguez, puntualizará y concretará con toda precisión el tratamiento a seguir en cada uno de los casos de infección o enfermedad por el M. Tuberculosis.

Esta sesión preferente fue elegida por la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, debido a la publicación del Protocolo de tratamiento de la tuberculosis infantil, que fue coordinada por el Dr. Tardío Torío y en la elaboración del mismo intervinieron once miembros de la Sociedad, encontrándose entre los mismos la Dra. Neira que nos habla concretamente del tratamiento.

El protocolo ha sido publicado en *Anales Españoles de Pediatría* (1988; 48: 89-97).

TUBERCULOSIS EN LA INFANCIA

Inmunología de la Tuberculosis

E. Tardío Torío E. Sánchez Sánchez

Unidad de Neumología Pediátrica. Universidad de Barcelona.

RESUMEN

La tuberculosis es la infección que más muertes ocasiona en la humanidad. El conocimiento de la defensa que el organismo opone a la infección y el entendimiento de la inmunidad que desarrolla frente al *Mycobacterium tuberculosis* complex (*Myc. tuberculosis*, *Myc. bovis* y *Myc. africanum*), puede abrir la puerta a la obtención de una vacuna eficaz que contrarreste los efectos de la infección.

Resumimos las actuales investigaciones en el desarrollo de la inmunidad ante esta infección. Se han señalado los posibles genes del ratón que controlan la inmunidad y su efecto codificando la proteína que actúa como transportador de membrana y que permite la presentación del bacilo en el macrófago y su regulación en la fagocitosis, así como la destrucción del mismo en su interior por medio del oxido nítrico y sus intermediarios nitrogenados

La función que efectúan el complejo mayor de histocompatibilidad y los antígenos bacilares procedentes del fagolisosoma del macrófago estimulando los linfocitos T

Se revisan los factores de virulencia y sus efectos sobre las células del huésped modulando la acción entre las citoquinas que favorecen y las que inhiben el crecimiento. La influencia de los fagocitos mononucleares (macrófagos y linfocitos) y los distintos mediadores que intervienen en la respuesta inmunológica, en el desarrollo de la inmunidad específica celular y la adquisición de una resistencia adquirida, señalando la importancia que tienen los linfocitos Th 1 y Th 2, en el establecimiento de las distintas formas clínicas de tuberculosis.

Palabras Clave: Factores genéticos. Factores virulencia. Fagocitosis. Inmunidad específica. Resistencia adquirida

INTRODUCCION

La tuberculosis es una importante causa de morbilidad y mortalidad, siendo la edad pediátrica uno de los grupos más afectados, y aunque su incidencia había disminuido de manera notable en el mundo occidental, en los últimos años se observa un recrudecimiento de su incidencia, seguramente debido a factores como la mayor longevidad de la población que hace posible que individuos infectados en la niñez desarrollen posteriormente la enfermedad, crecimiento de poblaciones, corrientes migratorias desde países endémicos, marginación social y la aparición infecciones intercurrentes, principalmente inmunosupresoras (SIDA) (1)

En la expresión de la enfermedad, intervienen factores defensivos del individuo y la acción patógena del bacilo, de esta interacción huésped-parásito se establece una competencia entre el agente patógeno que intenta invadir el organismo y la inmunidad del huésped (principalmente celular ya que se trata de una infección intracelular) que intenta eliminar o limitar su crecimiento. Dependiendo de estos factores, el bacilo puede ser inmediatamente eliminado (no infección), quedar dormido indefinidamente (infección latente), causar enfermedad tras la infección (tuberculosis primaria), o muchos años después (reactivación tuberculosa).

Sólo del 5 al 10% de las personas infectadas desarrollan enfermedad activa en algún momento de su vida.

GENETICA:

La influencia de factores genéticos en la susceptibilidad a padecer la enfermedad es muy discutida, se basa en diferentes observaciones, según la respuesta de la raza frente a las epidemias (2), diferente resistencia a la tuberculosis tras vacunación BCG (3), diferente respuesta entre gemelos monozigotos y dizigotos (4), etc.

En el animal se ha observado que la resistencia natural al contagio, esta asociada a la actividad de los macrófagos y que la inmunidad adquirida posterior, controla la progresión de la enfermedad, suponiendo que los genes que controlan a los macrófagos, controlan la resistencia natural y la adquirida.

Tras inoculación de *M. Bovis* (BCG) en ratones, su multiplicación está bajo control de un gen (gen *bcg*) que es dominante y localizado en la parte proximal del cromosoma 1, consta de dos alelos: *bcgr* alelo de la resistencia y *bcgs* de

la susceptibilidad. Este gen controla la fase precoz del crecimiento de la mycobacteria en los tejidos reticuloendoteliales. El desarrollo de la inmunidad adquirida estaría controlada, por genes H-2 situados en el cromosoma 17.

El gen "homólogo" en el ser humano, se halla situado en el cromosoma 2, región q35. Regula la resistencia precoz y es el macrófago el que expresa su acción.

El gen *bcg* codifica una proteína de peso molecular de 53 Kda, que por su estructura actuaría como un transportador de membrana. (Fig 1)

La proteína tiene 10 dominios putativos transmembrana (TM), 2 radicales N glucosilados y 2 lugares potenciales para la fosforilación por la proteinkinasa. La susceptibilidad a la infección está asociada a la sustitución del aminoácido Gli-105 por el Asp-105 en el dominio transmembrana TM2. Entre los dominios TM6 y TM7 hay una proteína que unión el sistema de transporte interno de la membrana, que actuaría de enganche entre un puente de ATP y una subunidad hidrolizada del bacilo que penetra en el macrófago.

Se ha especulado que el gen también intervendría en el transporte del óxido nítrico, este y sus intermediarios nitrogenados intervienen en la destrucción de los bacilos virulentos en el interior de los macrófagos.

El gen *bcg*, influye en la respuesta inmune adquirida, provocando un aumento de la expresión del antígeno Ia, así los macrófagos que poseen el gen *bcg* tienen mayor habilidad para presentar antígenos a los linfocitos T y por el contrario, los que poseen el gen *bcg*s inhibirían la proliferación y activación de los linfocitos T. En el ser humano se han definido variaciones polimórficas del gen que están en estudio (5).

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) controla la inmunidad adquirida. Los antígenos micobacterianos que se producen en el fagolisosoma del macrófago, se deben unir a las moléculas CMH para ejercer su función sobre el linfocito precursor (LT₀). Estos se unen a los de clase I e inducen la proliferación de los linfocitos T tipo CD8+ (supresores). Los que se unen a los de clase II, inducen el desarrollo de los linfocitos T tipo CD4+ (cooperadores) (6). (Cuadro I).

Se cree que los genes responsables de la producción de factores virulentos propios del bacilo y que afectan a su habilidad para sobrevivir y crecer dentro de los fagocitos pulmonares podrían estar ausentes en las cepas no virulentas (7).

FACTORES DE VIRULENCIA

Los factores de virulencia del germen tienen acción tóxica sobre las células del huésped, impiden la duplicación celular y modulan el equilibrio entre las citoquinas que favorecen el crecimiento bacteriano y las que lo inhiben.

En la envoltura del bacilo se encuentran, como más importantes: a.- Factor cordón de dudosa acción tóxica ya que también se encuentra en mycobacterias no patógenas. b.- Sulfolípidos. c.- Micosidos específicos de especie. d.- Liparabinomano (LAM). (8, 9, 10, 11, 12, 13). (Fig. 2)

RESPUESTA INMUNOLÓGICA

La patogenia de la tuberculosis está sintetizada y explicada en la Fig 3.

La respuesta inmunológica consta de tres fases relacionadas con la multiplicación bacilar intracelular:

Primera fase. Es la penetración de la bacteria en los macrófagos alveolares, donde evitará ser destruida. Esta fagocitosis convencional precisa la presencia de receptores CR1, CR4 y principalmente CR3 y receptores manosa activas en las estructuras LAM de la pared bacilar y que tienen un papel crítico en las cepas virulentas. También puede haber fagocitosis por otras células, como las endoteliales, pero su importancia es mucho menor (14). En el interior del macrófago, los gérmenes son encerrados en vacuolas (fagosomas), donde son digeridos por enzimas lisosómicas, tras la fusión fagosoma-lisosoma, que se produce cuando los bacilos están dañados, de lo contrario, los sulfátidos de su envoltura pueden inhibir esta fusión (15). Los bacilos inhiben su digestión produciendo amonio que contrarresta la acción acidificadora. Algunas cepas de micobacterias fragmentan la membrana vacuolar mediante la elaboración de fosfolipasa, escapándose del fagolisosoma. Otras, incluso pueden permanecer viables en el interior del fagolisosoma, al rodearse de una especie de capsula ETZ (electronic transparent zona) compuesta de lípidos inertes que contienen antígenos de superficie del bacilo a modo de fimbrias.

Los fagocitos mononucleares también generan intermediarios de oxígeno reactivo con efecto bactericida: superóxidos, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. Los bacilos virulentos pueden escaparse de su acción mediante el secuestro de estos radicales por el LAM o produciendo enzimas inactivante, como la superóxidodesmutasa. La capacidad bacilar para resistir estos eventos parece estar clínicamente determinada . (16,17).

Tras la infección primaria del macrófago, este segrega una serie de mediadores con acciones diversas; a.- Potencian la inflamación local: IL-1, IL-6, IL-8; b.- Acción o actividad antimicrobiana: TNF α (factor de necrosis tumoral); y c.- Función inmuno-reguladora: IL-10, IL-12 y TGF- β (factor de transformación del crecimiento). Además segregan factores de crecimiento: M-CSF, GM-CSF, G-CSF, PDGF. Por la acción de estas citoquinas y otras, se atraen los linfocitos circulantes. Estas citoquinas tienen potentes efectos inmunorreguladores y median en las manifestaciones clínicas de la tuberculosis. (CuadroII)

La primera respuesta del huésped para restringir el crecimiento local de los bacilos, será la producción coordinada del TNF α y del IFN γ producido por las células NK activadas por la IL-12 de los macrófagos infectados (18). La acción de los mismos se especifica en el Cuadro I.

Segunda fase. Corresponde al desarrollo de la inmunidad específica celular que favorece el acúmulo y activación local de las células que forman parte de la reacción granulomatosa. Por una parte los péptidos de los antígenos bacilares son presentados sobre la superficie del macrófago, a los linfocitos T, tipo CD4 sensibilizados, de vida corta, producen citoquinas, principalmente el IFN γ que junto al TNF α del macrófago potencian el efecto antimicrobiano del macrófago.

Los linfocitos T CD4, están constituidos por dos subtipos distintos en cuanto a la secreción de citoquinas: a.- Los linfocitos Th1 que producen principalmente IFN γ , IL-2 y linfoxina. Favorecen la actividad bactericida de los macrófagos y están implicados en las reacciones de hipersensibilidad retardada, siendo los macrófagos las células presentadoras de antígenos que favorecen su respuesta. b.- Los linfocitos Th2 que producen IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Favorecen el crecimiento y diferenciación de los linfocitos B y están implicados en la respuesta inmune humoral. Ambos subtipos producen IL-3, GM-CSF y TNF α . y tienen influencia de tipo cruzado, el IFN γ de los linfocitos Th1 inhibe la proliferación de células Th2, a su vez, la IL-4 de estas inhibe la generación del subtipo Th1.

El IFN γ ejerce su actividad bactericida estimulando la producción de peróxido de hidrógeno y metabolitos de óxido nítrico en el macrófago. La IL-2 es un factor de crecimiento de las poblaciones linfocitarias antígeno-reactivas. La IL-4 del subtipo Th2 bloquea la proliferación de células T al disminuir la expresión de receptores para la IL-2, desactivando los macrófagos (19).

El predominio de una u otra subpoblación tiene efectos en la forma clínica de la infección. En la tuberculosis de evolución benigna predomina la respuesta Th1. Se cree que en la tuberculosis grave predomina la respuesta Th2. (Cuadro III)

En los focos de infección se acumulan los linfocitos T gd. Aparecen cuando hay una buena respuesta inmune e incluso en recién nacidos, indicando que pueden tener una capacidad innata para reconocer los antígenos micobacterianos (20). Producen principalmente IFN γ y TNF α y de forma menos constante IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10. Podrían ser como una primera línea de defensa, ya que son capaces de lisar las células diana tras reconocer proteínas bacilares o autólogas propias de los estados de sobrecarga, lo que permitiría que los monocitos que acuden a los focos de infección, se ocuparan de los bacilos liberados de los macrófagos destruidos. De hecho, su patrón de producción de citoquinas es similar a la del resto de linfocitos T CD4 y quizás su diferencia estriba en poder reconocer antígenos diferentes a los reconocidos por los otros linfocitos ab, como las proteínas de stress; como estas proteínas tienen epitopos comunes con las de otros patógenos, pueden haber reacciones cruzadas y reconocer así a los bacilos sin haber contactado previamente con ellos (21).

La tercera fase de la respuesta inmune corresponde a la adquisición de la resistencia adquirida.

Algunos linfocitos T salen del foco y retornan a la circulación sanguínea o linfática, entre estos están los que median las reacciones de hipersensibilidad retardada. Estos linfocitos que escapan a la sobreestimulación antigénica, disminuyen su producción de citoquinas y les permite constituirse en formas de vida larga. Si se relacionan con antígenos secretan otra vez citoquinas, desencadenan la respuesta granulomatosa local y actúan como células de memoria intermedia, controlando cualquier infección adicional secundaria. No son verdaderas células de memoria, puesto que la hipersensibilidad retardada tiende a disminuir con el paso del tiempo (22).

Las células sensibilizadas que no se relacionan otra vez con el antígeno se convierten en linfocitos T de memoria, objetivo que se intenta conseguir con la vacunación. Los LT-memoria, no se sabe cuanto tiempo viven, que los distingue

de los otros linfocitos T y si precisan contactar periódicamente con el antígeno.

Además de los linfocitos CD4 con actividad citotóxica dependientes del antígeno, existen las células LAK (células asesinas activadas por citoquinas) que se detectan a partir del mes de la infección y forman como una segunda línea de defensa destruyendo los macrófagos infectados que pudieran haber escapado a la detección inicial (23). Estos macrófagos infectados de forma crónica no son reconocidos de forma eficaz por los linfocitos normales al no poder presentarles los antígenos de forma adecuada, pero sí, por estas células activadas por la IL-2, ya que no dependen de la presentación del antígeno. Las condiciones anatómicas de los granulomas tuberculosos hacen que los bacilos puedan sobrevivir en su interior, escapando de los linfocitos T, aunque la baja tensión de oxígeno, la necrosis local y la licuefacción impiden su crecimiento y multiplicación. Como la generación de las células LAK requiere niveles altos de IL-2, la arquitectura de los granulomas favorece su secuestro y concentración, creando un microambiente ideal para la acción citotóxica, que al estar confinada, evitará lesiones sistémicas. Las células LAK, al igual que las NK, inducen necrosis y destruyen las células diana, pero no tienen efecto bactericida. Los bacilos viables liberados son refagocitados por las células mononucleares de los alrededores, que entonces sí pueden presentar los antígenos de forma eficaz y activar de nuevo a los linfocitos T CD4.

El papel de los linfocitos T CD8 está menos claro. Se cree pueden sensibilizarse como resultado de la fuga de bacilos desde macrófagos previamente lesionados al haberse infectado. El papel de estos linfocitos, una vez sensibilizados, sería el de detectar células infectadas, como las endoteliales de los vasos alveolocapilares, que solo podrían presentar los antígenos vehiculados por moléculas MHC de clase I. Tras reconocer estos antígenos, lisarían las células, descargando los bacilos, que así podrían ser fagocitados por células más "profesionales" (24).

En los niños hay una inmadurez relativa de su sistema inmune, aunque la respuesta específica no está afectada, se observa que la inducción del granuloma y la proliferación de linfocitos T es normal o incluso aumentada tras la infección. En cambio, sí está alterada la respuesta inespecífica precoz, que no es capaz de frenar la multiplicación inicial de los bacilos, en ausencia de producción de linfocitos T de memoria, reacciones retardadas e inflamatorias menos controladas.

Se han descrito alteraciones en la vía alternativa de activación del complemento, con bajos niveles de maduración de las moléculas reguladoras I y H.

La migración de los monocitos está retardada, con baja respuesta quimiotáctica, poca activación y defectuosa expresión de sus marcadores de superficie. Estas alteraciones pueden afectar a las funciones de las células NK.

Estas características del niño, le hacen incapaz de limitar la primera fase de la infección.

La replicación sin límite de los bacilos asociada a una respuesta celular intensa y no controlada de los linfocitos T, provoca reacciones granulomatosas exajeradas o diseminadas, retrasando el comienzo de la inmunidad protectora (25, 26).

VIRUS INMUNODEFICIENCIA Y TUBERCULOSIS

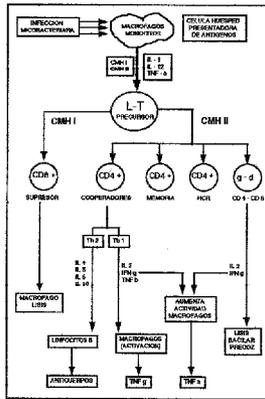
Está demostrado la existencia de un efecto bidireccional entre el *Myc. tuberculosis* y el virus de la inmunodeficiencia humana. La multiplicación del HIV puede activarse por medio de efectos mediados por el TNF β sobre la replicación viral larga. Todo ello evidencia la posibilidad de que la tuberculosis pueda acelerar la evolución de la enfermedad por HIV (27).

BIBLIOGRAFIA

1. Sánchez E. "Inmunología de la tuberculosis". *Pediatr Catalana*; 57:
2. Dubos R, Dubos J. *The White Plague*. Njw Brunswick: Rutgers University Press, 1952; 186.
3. Dam HG. Research on BCG vaccination. *Adv Tuberc Res* 1984; 21:79-106.
4. Simmonds B. *Tuberculosis in Twins*. London: Pitman Medical Publishing. 1963.
5. Schurr E, Skamene E. The Role of Bcg Gene in Mycobacterial Infections. *Tuberculosis*. Rom WN, Garay StM 1996; 247-258.
6. Cuaderns de Salut Pública. Guia per a la prevenció i control de la tuberculosi infantil. Departament de Sanitat y Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. 1.997; 27-30
7. Bothamley GM, Beet JJ, Schreuder GMTH, D'Amato J, DeVries RRP, Kardjits T, Ivani J. Association of

tuberculosis and M. tuberculosis-specific antibody levels with HLA. *J Infect Dis* 1989; 159: 549.

8. Goren MB, Brennan PJ. Mycobacterial lipids: chemistry and biologic activity, in Youmans GP (ed), *Tuberculosis*. Philadelphia Saunders. 1979; 63.
9. Roach TIA, Barton CM, Chatterjee D, Blackwell JM. Macrophage activation: lipoarabinomannan from avirulent and virulent strains of *Mycobacterium tuberculosis* differentially induces the early genes *c-fos*, *KC*, *JE* and tumor necrosis factor alpha. *J Immunol* 1993; 150: 1886.
10. Young DB, Kaufmann SHE, Hermans PWM. Mycobacterial protein antigens. *Mol Microbiol* 1992; 6: 133-145.
11. Schlesinger MJ, Santoro G, Garaci E. *Stress Proteins: Induction and Function*. Heidelberg : Springer 1990.
12. Kaufmann SHE. Heat shock proteins and immune response. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991; 167: 1-214.
13. Minota S, Koyasu S, Yahara I. Autoantibodies to the heat-shock protein hsp90 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1988; 81: 106-109.
14. Hirsch CS, Ellner JJ, Russell DG, Rich EA. Complement receptor-mediated and tumor necrosis factor alpha-mediated growth inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* by human alveolar macrophages. *J Immunol* 1994; 152: 743-753.
15. McDonough KA, Kress Y, Bloom BR. Pathogenesis of tuberculosis: Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with macrophages. *Infect Immun* 1993; 61: 2763-2773.
16. Denis M Killing of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes: Activation by cytokines and calcitriol. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 200-206.
17. Chan J, Xing Y, Magliozzo RS, Bloom BR. Killing of virulent *Mycobacterium tuberculosis* by reactive nitrogen intermediates produced by activated murine macrophages. *J Exp Med* 1992; 175: 1111-1122.
18. Barnes PF, Rom WN. Cytokine Production in Tuberculosis. *Tuberculosis*. Rom WN, Garay StM. Little Brown (ed) 1996; 291-303.
19. Boom WH, Wallis RS, Chervenak KA. Human mycobacterium tuberculosis reactions CD4 T-cell clones: heterogeneity in antigen recognition, cytokine production and cytotoxicity for mononuclear phagocytes. *Infect Immun* 1991; 59: 2737-2743.
20. Barnes PF, Grisso CL, Abrams JS. gd-T-lymphocytes in human tuberculosis. *J Infect Dis* 1992; 165: 506-512.
21. Barnes PF, Lu S, Abrams JS. Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. *Infect Immun* 1993; 61: 3482-3489.
22. Young JD-E. Killing of target cells by lymphocytes. A mechanistic review. *Physiol Rev* 1989; 69: 250-314.
23. Molloy A, Meyn PA, Smith KD, Kaplan G. Recognition and destruction of BCG infected human monocytes. *J Exp Med* 1993; 177: 1691-1698.
24. Bothamley GH, Festenstein F, Newland A. Protective role for CD8 cells in tuberculosis. *Lancet* 1992; 339: 315-316.
25. Lagrange PhH, Wargnier A. Immunological Aspects of Pulmonary Tuberculosis in Children. *Pediatr Pulmonol* 1995; suppl 11:20-22.
26. Inselman LS. Tuberculosis in Children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 101-120.
27. Ellmer JJ. Patogenesis e inmunologia. En Rossman MD, Mac Gregor RR. "Tuberculosis" Mc Gran, Hill, Interamericana. Mexico 1.995; II: 19-33.



Cuadro I.- Esquema de la inmunología de la tuberculosis (N. Altet (1))

MEDIADORES SECRETADOS POR EL MONOCITO	
BACTERICIDAS	TNF-α Activa y potencia al macrófago Macrófago activo
INFLAMATORIOS	IL-1 Eleva Eleva Eleva Eleva Eleva
	IL-6 Cascadeno y diferenciación Th1 Alargando TNF-α
	IL-8 Quimiotaxis, activación, adhesión, LT
IMUNOSUPRESORES	IL-10 Inhibe producción de TNF-α y de otros citoquinas en macrófago Inhibe activación
	IL-13 Inhibe IL-1 y TNF Diferenciación Th 1 Inhibe IL-2
	TGF-α Inhibe estado Th-1, M1 y TNF-α
CRECIMIENTO	IL-5, GM-CSF, G-CSF, IFN-γ
MEDIADORES SECRETADOS POR EL LINFOCITO	
Th1	IFN-γ Inhibición Incrementa M1 y M2 IL-2 Eleva la actividad de los macrófagos T Activa macrófagos Activa macrófagos Activa macrófagos
Th2	IL-4 Inhibe la actividad de los macrófagos T Activa macrófagos Activa macrófagos
	IL-10 Inhibe la actividad de los macrófagos T Activa macrófagos Activa macrófagos

Cuadro II.- Mediadores que intervienen en la inmunología de la tuberculosis.

INTERVENCIÓN DE LOS Th 1 Y Th 2 EN LAS FORMAS CLÍNICAS DE LA TUBERCULOSIS		
FORMAS CLÍNICAS	Th 1	Th 2
Tuberculosis primaria leve	(+)	(-)
Tuberculosis progresiva	(+)	(+)
Tuberculosis diseminada grave	(-)	(+)

Cuadro III.- Relación Th 1 y Th 2 con las formas clínicas de la tuberculosis

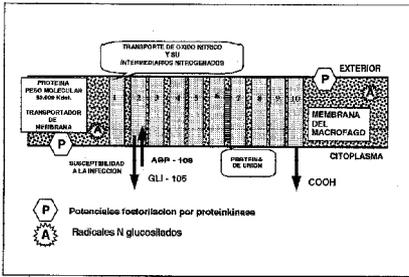


Figura 1.- Proteina que actúa como un transportador de membrana.

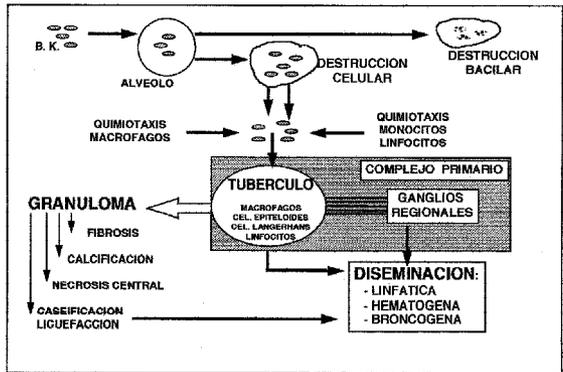


Figura 2.- La principal vía de contagio es la inhalación de partículas aerosolizadas conteniendo de uno a tres bacilos. Los bacilos que consiguen llegar a los aveolos pulmonares son fagocitados y destruidos en el interior de los macrófagos. Según las características de la virulencia del bacilo y las defensas del huésped, puede haber una multiplicación intracelular que acabará destruyendo al macrófago, se produce una quimiotaxis de macrófagos y monocitos circulan hacia los focos de infección que de nuevo ingeriran a los bacilos liberados, manteniéndose vivos en su interior. Los macrófagos y bacilos formaran tubérculos que estarán compuestos por macrófagos vivos, macrófagos degenerados (células epiteloides) y fusionados (células gigantes de Langerhans así como linfocitos T. El tubérculo evoluciona a granuloma, con su necrosis central, fibrosis periférica y ocasionalmente se calcificará. Los bacilos pueden emigrar de los tubérculos iniciales a los ganglios linfáticos regionales (foco alveolar + linfangitis + ganglio = complejo primario) desde donde, por vía linfática o sanguínea, pueden afectar a otros órganos, ocasionando enfermedad tras la infección primaria o permanecer dormidos en el interior de los macrófagos y desarrollar enfermedad en etapas posteriores. Los tuberculos pueden curarse y desaparecer, calcificarse, necrosarse o caseificarse. El caseum licuado permite que los bacilos se repliquen extracelularmente y se diseminen de forma directa (vecindad, vía broncógena), vía sanguínea o linfática.

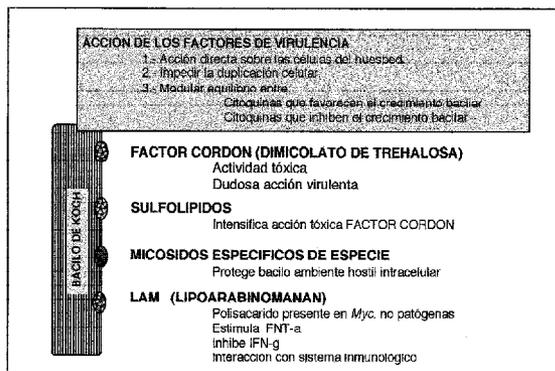


Fig. 3. Factores de virulencia.

TUBERCULOSIS EN LA INFANCIA

Diagnóstico por imagen de la Tuberculosis Pulmonar Infantil

Martínez León MI, Padín Martín MI*, Ceres Ruiz L*, Pérez Frias J**, Pérez Ruiz E**.*

** Servicio de Radiodiagnóstico. Secciones de Radiología de Tórax y Radiología Pediátrica. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.*

*** Departamento de Pediatría. Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Materno Infantil del Complejo Hospitalario Carlos Haya. Málaga.*

RESUMEN

La compleja historia natural de la TBC pulmonar pediátrica se refleja en la gran variedad de manifestaciones radiológicas que comprende.

En general, la adenopatía es el signo radiológico típico de la TBC Primaria, acompañada o no de consolidación parenquimatosa, y con mucha menos frecuencia asociada a derrame pleural. En los niños de menor edad es más frecuente la adenopatía como manifestación única que en los pacientes pediátricos mayores. La vía aérea es especialmente susceptible a la compresión nodular y la inflamación reactiva, produciendo atelectasias obstructivas segmentarias y menos frecuentemente enfisema. La diseminación hematógena autolimitada suele ser la evolución normal y actualmente la TBC diseminada miliar no es tan frecuente. La TBC Posprimaria o reactivada, cuando ocurre en pediatría, se suele presentar en adolescentes, caracterizándose por cavitación del foco parenquimatoso y localización del mismo en campos superiores, sin adenopatías.

Además, la apariencia radiológica de la enfermedad varía ampliamente dependiendo de la edad del paciente, la inmunidad del mismo y la virulencia del patógeno.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis, Tuberculosis Pulmonar, Radiodiagnóstico, Radiografía de Tórax, Imagen de Tuberculosis

INTRODUCCIÓN

Un 5-6% de los casos de TBC que ocurren anualmente se presentan en la edad pediátrica siendo el 60% en niños menores de 5 años (1,2).

La TBC del niño es un reflejo de la TBC del adulto, se infecta de un adulto bacilífero convivente. Es una infección primaria, lo que significa que es la primera vez que el organismo se expone al bacilo. La enfermedad producida por contacto aéreo tiene su órgano diana en el pulmón y afecta a una o varias de estas estructuras: ganglios linfáticos, parénquima pulmonar, árbol traqueobronquial y pleura.

Dentro de la **TBC Primaria** encontraremos manifestaciones en el parénquima pulmonar, en ganglios linfáticos hilares y mediastínicas y más raramente en la pleura. La presentación más frecuente es como aumento adenopático con o sin consolidación pulmonar. Si no existe una correcta respuesta inmunológica el germen puede diseminarse vía hematógena dando, a nivel pulmonar, la TBC Miliar. Esta diseminación no es consecuencia directa de la entrada del germen (3), forma parte de la **TBC diseminada**.

Existe una forma de desarrollo poco frecuente de la TBC Primaria siguiendo un curso maligno hacia la llamada **TBC Primaria Progresiva**, (4) en estados de inmunodepresión especiales. Se produce la cavitación del complejo primario, tanto de la adenopatía como de la lesión parenquimatosa, produciendo formas graves de neumonía, bronconeumonía y lesión pleural, al aspirarse o diseminarse el contenido de la cavitación.

La enfermedad en el adulto y el adolescente es una **TBC Postprimaria o Reactivada**. A partir de un foco tuberculoso preexistente, residual o dormido, que ocurrió durante la TBC Primaria, se produce una reactivación que da lugar a la TBC Postprimaria. Esta reactivación presenta una características radiológicas diferenciadoras de la TBC Primaria.

Según la ATS la Tuberculosis puede dividirse en tres etapas: Exposición, Infección y Enfermedad (5).

1. **Exposición:** El paciente tuvo un contacto reciente y significativo con un adulto bacilífero. Existe contacto y

desarrollo de defensa inespecífica frente a la infección pero sin desarrollo de defensa específica, por lo que la prueba cutánea de la tuberculina es negativa y la radiografía de tórax es normal; no hay signos ni síntomas de Tuberculosis.

2. Infección: Se desarrollada una defensa específica efectiva. Por lo tanto el paciente tiene una prueba cutánea positiva pero no presenta signos o síntomas de la enfermedad. En esta etapa, la radiografía de tórax es normal.

No todo expuesto se infecta y no todo infectado enferma, de hecho, en la mayoría de los paciente inmunológicame sanos la reacción específica es suficiente para evitar el paso hacia la enfermedad

3. Enfermedad: La defensa específica desarrollada tras el contacto con el germen no ha aislado al bacilo, por lo que se establece la enfermedad, con signos y síntomas de Tuberculosis incluyendo radiografía de tórax patológica.

Debido a que el esputo es difícil de obtener en los niños y a que los lavados gástricos son positivos en un bajo porcentaje, la confirmación bacteriológica de la infección por mycobacterias es la excepción más que la regla. Además, algo menos de dos tercios de los pacientes serán asintomáticos en el momento del diagnóstico. Consecuentemente, junto al screening de contacto y al PPD, la radiografía de tórax es un componente esencial en el diagnóstico temprano de la tuberculosis en la edad pediátrica (1).

A. TBC PRIMARIA

Teniendo en cuenta las limitaciones de la categorización de la enfermedad únicamente por el patrón radiológico, reconociendo que estos patrones pueden presentarse aislados o asociados y que la radiografía de tórax puede ser normal hasta en el 15% de los pacientes con TBC Primaria demostrada (6), la Tuberculosis Primaria puede presentarse radiológicamente de cuatro formas básicas (1,7):

- A1. Linfadenopatía
- A2. Enfermedad parenquimatosa
- A3. Derrame pleural
- A4. Patrón miliar

Hay que aclarar que los tres primeros patrones son consecuencia directa de la entrada del bacilo, mientras que el patrón miliar es secundario a la diseminación de la mycobacteria no apareciendo por acción directa del germen.

La imagen radiológica muestra el carácter evolutivo de la enfermedad y por ésto la regresión o progresión de las manifestaciones radiológicas está ligada a la respuesta inmune y la eficacia del tratamiento.

A1. LINFADENOPATÍAS

El aumento adenopático, con o sin afectación parenquimatosa simultánea, es la marca radiológica de la Tuberculosis Pediátrica. Se encuentra en más del 90% de los casos (8).

El agrandamiento ganglionar sólo aparece en la TBC Primaria o coincidente con formas diseminadas, pero no en la TBC Postprimaria o reactivada.

Se presenta radiológicamente como un aumento de la densidad o del tamaño, con bordes lobulados y silueta mejor o peor definida según exista o no infiltración adyacente. Son más frecuentemente unilaterales, siendo bilaterales en menos del 25% de los casos. La localización es hilar o mediastínica destacando entre ellas la situación traqueobronquial derecha. Los nódulos afectados suelen ser los más cercanos al lugar de la lesión pulmonar, aunque también pueden aumentar de tamaño los contralaterales, que aparentemente están aislados del foco pulmonar.

En los niños menores de tres años hay una clara prevalencia de la alteración adenopática sobre la parenquimatosa, al contrario que en los pacientes pediátricos mayores en los que predomina la lesión parenquimatosa, probablemente debido a la mayor respuesta ganglionar a edades tempranas (1,9).

La resolución adenopática suele realizarse sin secuelas radiológicas. La calcificación ganglionar es posible aunque mucho menos frecuente que en el adulto.

Las adenopatías tuberculosas mayores de 2 cm son típicamente de baja densidad central en la TC debido a la necrosis-caseosis. Tras la administración de contraste se constata un anillo de realce periférico con paredes gruesas e irregulares e hipodensidad central. Puede ser un dato de ayuda en el diagnóstico diferencial con otras causas de linfadenopatías en adultos jóvenes como linfoma, sarcoidosis e histoplasmosis. (1,11).

Las adenopatías de mayor tamaño en el niño son las tuberculosas y las tumorales. Las que son accesibles a la ecografía se ven grandes e hipocogénicas. Mediante doppler color se demuestra que en la fase previa a la necrosis caseosa las adenopatías tuberculosas mantienen la arquitectura vascular, mientras que las tumorales, generalmente linfomatosas, presentan desestructuración del árbol vascular, signo ecográfico diferenciador de gran valor diagnóstico.

A2. PARÉNQUIMA

El comportamiento radiológico de la TBC refleja la patogenia de la enfermedad. Cuando llega por primera vez el *Mycobacterium* al organismo encontrará una reacción de defensa inespecífica. Posteriormente es fagocitado por los macrófagos en los alveolos y éstos se multiplican dando lugar a la reacción granulomatosa. Los bacilos en la lesión alveolar pueden evolucionar hacia la extensión desde el foco parenquimatoso a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios regionales, aumentando éstos su tamaño e irrigación y dando lugar a las adenopatías.

La lesión parenquimatosa inicial, generalmente subpleural, es el Chancro Primario y junto a la linfangitis asociada y la adenopatía constituyen el Complejo Primario Tuberculoso que radiológicamente se llama Complejo de Ranke.

El complejo primario se localiza en cualquier parte del pulmón, lo que contrasta con la predilección en la reactivación de la TBC por los segmentos apicales de lóbulos superiores y posterosuperiores de lóbulos inferiores.

Normalmente no se encuentra en la radiografía el complejo primario con todos sus componentes. En los niños lo más habitual es ver la adenopatía con o sin infiltración parenquimatosa. A veces puede existir una inflamación pleural acompañante (1,4,6).

La presencia de neumonía con adenopatías debe hacer pensar en Tuberculosis; en el caso de consolidación sin adenopatías, cabe un diagnóstico diferencial más amplio.

Pueden definirse varios patrones de afectación pulmonar (1) que incluyen: el patrón alveolar de consolidación lobar o segmentaria y el patrón intersticial (lineal y miliar), siendo ambos los más frecuentes. El patrón confluyente se define cuando la presentación es alveolo intersticial. El colapso o atelectasia y el enfisema muestran la imagen parenquimatosa de la afectación de la vía aérea. La cavitación como manifestación en la TBC primaria es infrecuente.

La consolidación se produce por el llenado alveolar con exudado y edema. Suele ser unifocal, homogénea y con bordes mal definidos, a no ser que se asocie a componente atelectásico y quede bien delimitada por la cisura. Puede tener broncograma aéreo. Radiológicamente no se diferencia de otro tipo de consolidación neumónica, aunque la presencia del componente atelectásico acerca al diagnóstico de TBC. Muy raramente cavita.

La evolución de la neumonía tuberculosa es diferente a la de otras infecciones bacterianas agudas: regresa lentamente y desde la periferia hacia el hilio. Se reconoce una disociación clínico-radiológica que muestra un paradójico empeoramiento de los hallazgos en la radiografía de tórax en los primeros tres meses tras el inicio de la terapia, a pesar de la mejoría clínica y del correcto tratamiento. La TBC endobronquial representa una excepción al mostrar en algunos niños un empeoramiento inicial de la compresión de la vía aérea y un incremento del tamaño del tejido de granulación al inicio del tratamiento, pudiendo pasar de una obstrucción latente de la vía aérea a una real, y en estos casos la evolución radiológica iría pareja a la afectación pulmonar y ayudaría en la indicación de instauración de tratamiento esteroideo (12).

La resolución de la consolidación se realiza en un tiempo de seis meses a dos años, en la mayor parte de los casos sin dejar secuelas radiológicas. La presencia de opacidades lineales persistentes representan una cicatriz parenquimatosa o atelectasia cicatrizal, secuela en un 18% de los casos (1). Otras veces se observa un nódulo pulmonar solitario, originado cuando la resolución de la primoinfección se detiene en la formación de un foco localizado, es lo que se denomina Tuberculoma y se ha descrito en un 11% de pacientes. Suele ser una lesión nodular bien definida, en cualquier localización como el Complejo Primario del que proviene, entre uno y cinco centímetros, generalmente calcificada y con lesiones nodulares satélites en el 50 % de los casos (10).

La atelectasia es el resultado del compromiso de la vía aérea, afectada en la TBC Primaria en un 25% de los casos. El mecanismo atelectásico más frecuente es el de la obstrucción como resultado de la inflamación peribronquial y de la compresión producida por los ganglios linfáticos hiliares aumentados de tamaño. Con menos frecuencia existe un tercer mecanismo que produce broncoestenosis por tejido de granulación dentro de la mucosa bronquial.

Antes se citaban las adenopatías hiliares como responsables aisladas de la atelectasia, pero la patogenia es algo más

complicada que la simple compresión externa de un bronquio por una adenopatía grande. Es dudoso que un aumento de tamaño adenopático hilar, aisladamente, produzca atelectasia; como ejemplo se presenta la sarcoidosis, con adenopatías hiliares simétricas grandes, en la que la atelectasia obstructiva rara vez se asocia a la enfermedad (11). Las atelectasias son más frecuentes en niños menores de dos años porque además del agrandamiento adenopático, los bronquios a esta edad son más susceptibles a la compresión extrínseca por su inmadurez anatómica y a su vez también las paredes bronquiales son más hiperreactivas favoreciendo la estenosis de la luz.

Es típico que la atelectasia persista aunque haya regresado el aumento de tamaño adenopático pues se mantiene el daño a la pared del bronquio.

En los casos de TBC de larga evolución tanto los bronquiolitos o granulomas endobronquiales como los nódulos linfáticos calcificados que erosionan avanzando hacia el interior del bronquio pueden ser origen de estenosis. El lóbulo medio es una localización especialmente predispuesta para el desarrollo de este tercer mecanismo de afectación de la vía aérea (4).

El enfisema es otra representación parenquimatosa de la obstrucción de la vía aérea. Se encuentra una hiperinsuflación secundaria a un mecanismo valvular debido a que el atrapamiento aéreo se produce por un flujo colateral unidireccional que permite entrar aire en la zona del pulmón distal a la obstrucción bronquial pero no permite su salida (11).

A3. PATOLOGÍA PLEURAL

El derrame pleural es infrecuente en los niños pequeños con TBC Primaria. Es mucho más común en adolescentes y adultos, en los que se ha descrito con una frecuencia aproximada del 10%. Se considera un secuela tardía de la infección primaria, típicamente manifestada de los 3 a 7 meses tras la exposición (6)

Hay dos mecanismos por los que el espacio pleural puede afectarse en la TBC (13). El más habitual ocurre en la TBC Primaria cuando algunos organismos acceden al espacio pleural y causan una respuesta de hipersensibilidad dando lugar al derrame pleural. La otra forma es un empiema, muchísimo menos frecuente, y se debe a la ruptura de una cavidad o la fistulización de un foco parenquimatoso vía broncopleural, correspondiendo a la TBC Primaria Progresiva. Las complicaciones de empiema, fistula broncopleural, erosión ósea o costal y fistula pleurocutánea (empiema necessitatis) son muy raras (11).

Los derrames primarios suelen ser unilaterales. Se llaman derrames lamelares porque se extienden como una lengüeta hacia lóbulos superiores. El líquido se acumula gradualmente y a menudo sin dolor, por lo que rara vez se encuentran derrames de poca cuantía cuando son sintomáticos. Suelen resolverse de forma espontánea o regresan rápidamente con tratamiento.

Generalmente curan sin dejar secuelas, aunque puede quedar una discreta obliteración del ángulo costofrénico o un engrosamiento pleural que posteriormente puede calcificar.

Ecográficamente es típico ver derrames anecoicos con septos que son producidos por el exudado tuberculoso. Correlacionando las características ecográficas del líquido pleural con el diagnóstico etiológico del derrame se encuentra una alta correlación entre el patrón anecoico con ecos lineales y septos y el derrame exudativo, siendo la causa más frecuente de exudado la de tipo inflamatorio, y entre ellas la TBC (14).

En casos de derrame pleural la TC de tórax es útil para visualizar las lesiones parenquimatosas que quedan ocultas tras el derrame.

A4. TBC DISEMINADA PRECOZ: TBC MILIAR

La diseminación hematogena temprana y limitada es común en la TBC Primaria y generalmente no presenta manifestaciones clínicas o radiográficas. En los pacientes inmunocomprometidos, en menores de 2 años y en ancianos (8) la diseminación miliar puede evidenciarse clínica y radiológicamente.

La imagen miliar es un patrón intersticial correspondiente a una diseminación hematogena pulmonar, que en los niños suele ser temprana y secundaria a una lesión pulmonar primaria. El patrón miliar presenta nódulos finos, menores de 2mm, con márgenes bien definidos, uniformes en tamaño y distribución, sin tendencia a la unión y diseminados de forma homogénea y bilateral. Es asimétrica en menos de un 15%.

Las radiografías de tórax típicamente son normales cuando los síntomas clínicos ya están presentes. La hiperinsuflación

puede ser la manifestación radiológica más temprana dentro de las dos primeras semanas, y el nódulo miliar puede no ser visible en la RX hasta seis semanas después de la siembra porque los focos son demasiado pequeños para evidenciarse radiológicamente. En estos casos es útil la radiografía lateral (15) porque al superponer los dos parénquimas concentra el micronódulo en una imagen.

El patrón miliar o de diseminación hematogena pulmonar puede presentarse en la RX de tórax (16) como:

- Normalidad radiológica (en el intervalo de las seis primeras semanas tras la diseminación)
- Nódulo miliar (el patrón más característico y frecuente)
- Nódulos de distinto tamaño
- Asimetría en la distribución (15% de los casos)
- Nódulos coalescentes (como un patrón alveolar)
- Patrón en tormenta de nieve (nódulos mayores de 2mm y coalescentes)

es decir, no siempre puede definirse estrictamente como miliar la diseminación hematogena temprana. El TC de alta resolución refleja el amplio espectro de presentaciones en cuanto al tamaño del nódulo, distribución y definición. Además es más sensible que la Rx de tórax en la detección precoz del nódulo verdaderamente miliar, menor de 2 mm, de localización perivascular y periseptal, constatando así mismo el engrosamiento septal interlobular (16,18) que no muestra la radiografía de tórax. Considerando las variaciones entre estas dos técnicas radiológicas el término TBC Diseminada Aguda o Precoz podría reemplazar como expresión radiológica al espectro que representa de forma incompleta el término Miliar (16).

El patrón miliar tarda en desaparecer de dos a seis meses siendo la resolución más rápida en los niños que en los adultos. Con el tratamiento adecuado la mejoría clínica es anterior a la radiológica, por eso la persistencia del patrón granular durante unos meses no indica fallo en el diagnóstico o el tratamiento. No suelen quedar secuelas radiológicas, raramente se ven calcificaciones miliares y si aparecen hay que pensar antes en histoplasmosis, varicela y cocidioidomicosis que en TBC (1).

B. TBC PRIMARIA PROGRESIVA

En la actualidad es una forma infrecuente de Tuberculosis. Ocurre en estados de inmunodepresión severa y más principalmente en niños menores de un año. Consiste en el curso maligno de la enfermedad, con cavitación del complejo primario en un corto periodo de tiempo. Es distinta patogénicamente a la cavitación que se produce en la reactivación del foco primario pulmonar (4), aunque la imagen radiológica sea similar.

La cavitación es tanto del chancro primario como de la adenopatía del complejo primario. Radiológicamente se ve una condensación pulmonar que se sigue de cavitación y corresponde a la imagen de absceso pulmonar de paredes gruesas y sin predilección en la localización pulmonar, a diferencia de la TBC Postprimaria. Es por lo tanto similar al patrón de la neumonía de reactivación excepto en que no hay evidencia de cicatrización previa y que suele haber adenopatías engrosadas (4,6) puesto que corresponde a una TBC Primaria.

El proceso de extensión broncogena aguda ocurre cuando el nódulo linfático se rompe al bronquio. Dará lugar a la diseminación que presenta nódulos múltiples de distribución heterogénea, grandes, de 2 a 5 mm, confluentes, con bordes mal definidos, como corresponde a un patrón alveolar. Las densidades nodulares representan infiltración inflamatoria peribronquial y exudados en el interior de los espacios aéreos terminales, es la forma de **TBC acinonodular o bronconeumonía**.

Distinguir entre diseminación hematogena (miliar) y broncogena (acinonodular) no siempre es posible radiológicamente, especialmente en los niños en que la aspiración no es sólo a los lóbulos inferiores sino que puede ser diseminada. Ambos mecanismos además pueden coexistir especialmente si existe cavitación.

Toda causa de bronconeumonía y absceso pulmonar que presente manifestaciones clínicas o radiológicas no habituales y no responda al tratamiento antibiotico habitual requiere despistaje de TBC.

En los estadios finales de TBC puede sobrevenir la destrucción parcial o total del pulmón. Este proceso puede ser la consecuencia de una infección progresiva, grandes cavernas, reinfección, diseminación y fibrosis. Es unilateral y generalmente en el lóbulo superior. El cuadro se observa en pacientes menores de tres años y en ancianos. La **destrucción pulmonar** es una evolución muy rara de la TBC.

C. TBC POSTPRIMARIA O REACTIVADA

La TBC postprimaria en la edad pediátrica, cuando ocurre, suele observarse en los adolescentes. Los hechos que la distinguen son la predilección por los lóbulos superiores, la propensión a la cavitación y la ausencia de adenopatías.

D. SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO DE LA TBC

La Sociedad Americana de Tórax y la CDC recomiendan la evaluación radiológica para determinar la respuesta al tratamiento a los 2-3 meses después de iniciada la terapia. Los infiltrados pueden estudiarse cada 2 o 3 meses hasta su aclaramiento y las linfadenopatías anualmente hasta la desaparición o estabilización radiológica.

Cuando el viraje de la tuberculina pasa de negativa a positiva, es decir, se evoluciona de expuesto a infectado, se realiza la RX de tórax al inicio de la quimioterapia. La radiografía debe ser por definición negativa, y por lo tanto no es necesario repetirla al finalizar el tratamiento, pues si inicialmente no presentaba patología es de esperar que continúe siendo normal al terminar la profilaxis.

La indicación de controles continuos con radiografías anteroposteriores de tórax se hace sólo en los casos en que no se ha completado el tratamiento, si se desarrolla enfermedad simultánea o existe empeoramiento clínico manifiesto.

Hay que destacar la naturaleza progresiva de la enfermedad y la necesidad de comparación entre estudios radiológicos actuales y previos. Además la radiología debe hablar en términos de evolución mejor que de pronóstico (4).

La radiografía lateral de tórax es muy útil para localizar las adenopatías y al inicio del patrón miliar (15), pero no hay que repetir esta proyección cuando ya se han definido las lesiones descritas.

La TC de tórax está indicada en la demostración temprana del patrón miliar por diseminación hematógena (16). También se indica en los casos de derrame pleural para ver la patología subyacente, en el curso pulmonar maligno para describir las complicaciones (cavitación, empiema, absceso...), y en determinados estadios crónicos o residuales (bronquiectasias en el Síndrome del Lóbulo Medio, Tuberculoma...). No debe realizarse TC de tórax en el estudio del paciente con test cutáneo positivo pero clínica negativa, es decir, en los incluidos en el grupo de Infectados.

E. TBC EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SIDA

Existe un aumento en la frecuencia de infecciones por mycobacterias en los pacientes con SIDA (17). En estos niños, la tuberculosis suele manifestarse como adenopatías masivas con un patrón de consolidación parenquimatosa similar al visto en la TBC Primaria de pacientes sin SIDA (17). Raramente se presentará con un patrón miliar (18,19).

En el caso del patrón miliar y el paciente pediátrico con SIDA hay que plantear el diagnóstico diferencial entre la Neumonía Intersticial Linfoide (NIL) y la TBC Primaria (18,20,21). Dado que el diagnóstico actual de la NIL se realiza con criterios clínicos y radiológicos y teniendo en cuenta el alto porcentaje de casos de NIL en estos pacientes y el diferente curso y tratamiento de las dos entidades, es importante la caracterización individual. La NIL puede presentarse con adenopatías masivas, aunque el patrón más habitual es el nodular o reticulonodular difuso y simétrico. Tanto en lo que respecta a las adenopatías como por el patrón nodular pequeño, cabe el diagnóstico diferencial. La clínica y la historia del paciente, en conjunción con la radiografía ayudarán en la decisión diagnóstica.

Se ha descrito un aumento de mycobacterias diferentes a la tuberculosa en pacientes que padecen SIDA. *Mycobacterium avium intracellulare* es la más frecuente de todas ellas y aunque no presenta un patrón característico, se observan áreas alveolares con de aumento de densidad y adenopatías hiliares y mediastínicas similar a la TBC por *mycobacterium tuberculosis*.

F. TBC CONGÉNITA

Se define como la infección durante la vida intrauterina o durante el parto. La transmisión vertical del bacilo tuberculoso se debe al paso trasplacentario hematógeno, a la ingestión del líquido amniótico infectado o a la aspiración o contacto directo en el canal del parto. Sin embargo, la adquisición postnatal del bacilo por inoculación aérea es la vía más común de infección en el recién nacido (5,23).

La enfermedad siempre es grave y el peligro aumenta a causa de la dificultad en el diagnóstico. La clínica es inespecífica, semejante a la de otras infecciones difusas neonatales (distrés respiratorio, hepatoesplenomegalia, fiebre, linfadenopatía). Si la transmisión fue hematógena trasplacentaria hay que destacar que aparecerá ictericia y adenopatías en el hilio hepático, pues el germen entra vía umbilical hacia el territorio portal (23). En el caso de la aspiración de líquido amniótico

infectado destacar que será la única vez que pueda verse un patrón de bronconeumonía representando a una TBC Primaria.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Agrons GA, Markowitz IR, Kramer SS. Pulmonary Tuberculosis in Children. *Seminars in Roentgenology*. 1993; XXVIII (2): 158-172
- (2). Buckner CB, Leithiser RE, Walker CW, Allison JW. The changing epidemiology of Tuberculosis and other Mycobacterial infections in the United States: Implications for the radiologist. *AJR*. 1991; 156: 255-264
- (3). Pérez-Candela V, Ramírez J, Avila R, López-Morales L. Tuberculosis Primaria del Niño. *Monogr. Diag. Imag*. 1987; 3: 13-18
- (4). Palmer PES. Tuberculosis Pulmonar. Manifestaciones Radiológicas habituales y no Habituales. En: *Radiología de la Tuberculosis*. B. Felson. Ed. Toray S.A. Barcelona, 1981: 30-69
- (5). Starke JR. Tuberculosis: una antigua enfermedad pero una nueva amenaza para la madre, el feto y el recién nacido. En: *Clínicas de Perinatología*. De. McGraw Hill Interamericana. 1997; vol (1): 111-132
- (6). McAdams PH, Erasmus J, Winter JA. Radiologic Manifestations of Pulmonary Tuberculosis. *Radiologic Clinics of North America*. 1995; 33 (4): 655-678
- (7). Miller WT, Miller Jr WT. Tuberculosis in the Normal Host: Radiological Findings. *Seminars in Roentgenology*. 1993; XXVIII (2): 109-118
- (8). Parisi MT, Jensen MC, Wood BP. Pictorial review of the usual and unusual roentgen manifestations of childhood tuberculosis. *Cinical Imaging*. 1994; 18: 149-154
- (9). Leung AN, Muller NL, Pineda PR, Fitzgerald JM. Primary Tuberculosis in Childhood: Radiographic Manifestations. *Radiology*. 1992; 182: 87-91
- (10). Serrano F, Moreno I. Manifestaciones Radiológicas de la Tuberculosis. *Archivos de Bronconeumología*. 1983; 19 (6): 248-251
- (11). Reed *Radiología Torácica*. Patrones radiológicos y diagnóstico diferencial. 3ª ed. Ed. Doyma, Barcelona, 1993
- (12). Ledesma Albarrán JM, Pérez Ruiz E, Fernández V, González Martínez B, Pérez Frías J, Martínez Valverde A. Valoración endoscópica de la tuberculosis endobronquial infantil. *Archivos de bronconeumología*. 1996; 32 (4): 183-186
- (13). Hopewell PC. A Clinical View of Tuberculosis. *Radiologic Clinics of North America*. 1995; 33 (4): 641-652
- (14). Serrano Ramos F, Amores Ramírez F, Alvarez Bustos G, Padín Martín MI, Muñoz Sánchez V, Urbaneja Salas E. Ecografía en derrame pleural. *Radiología*. 1987; 29 (5) 303-306
- (15). Smuts NA et al. Value of the lateral chest radiograph in tuberculosis in children. *Pediatr Radiol*. 1994; 24: 478-480
- (16). Jamieson DH, Cremin BJ. High resolution CT of the lungs in acute disseminated tuberculosis and a pediatric radiology perspective of the term "miliary". *Pediatr Radiol*. 1993; 23: 380-383
- (17). García Ordóñez MA, Colmenero JD, Valencia A, Pérez Frías J, Sánchez González J, Orihuela F, Causse M, Juárez C. Incidencia y espectro clínico actual de la tuberculosis en un área sanitaria metropolitana del sur de España. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 51-55
- (18). Poey C, Verhaegen F, Giron J, Lavyssiere J, Fajadet P, Dupac B. High Resolution Chest CT in Tuberculosis: Evolutive Patterns and Signs of Activity. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1997; 21 (4): 601-607
- (19). Marks MJ, Haney PJ, McDermott MP, White CS, Vennos AD. Thoracic Disease in Children with AIDS. *Radiographics*. 1996; 16: 1349-1362
- (20). Miller CR. Pediatrics Aspects of AIDS. *Radiologic Clinics of North America*. 1997; 35 (5): 1191-1212

(21). Goodman PC. Tuberculosis and AIDS. Radiologic Clinics of North America. 1995; 33 (4): 707-717

(22). Gutman LT, Moye J, Zimmer B, Tian Ch. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-exposed or infected United States children. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13: 963-968

(23). Scheinmann P, Refabert L, Delacourt C, Le Bourgeois M, Paupe J, de Blic J. Paediatric tuberculosis. En *European Respiratory Monograph (European Respiratory Society): Tuberculosis*. De. R. Wilson. 1997; Vol 2 (monograph 4): 144-174

TUBERCULOSIS EN LA INFANCIA

Tratamiento de la Tuberculosis Pulmonar Infantil

Dra. M.A. Neira Rodríguez, Madrid

RESUMEN

En este trabajo revisamos la profilaxis y el tratamiento actual de la tuberculosis infantil, poniendo un especial interés en distinguir la infección de la enfermedad tuberculosa.

Repasamos la historia de esta enfermedad y su paralelismo con la historia propia de la humanidad, y nos detenemos en los distintos fármacos utilizados, dosis, pautas y duración del tratamiento, así como de las reacciones adversas que se pudieran presentar.

Destacamos los tratamientos especiales de elección en las distintas situaciones. Hacemos un seguimiento del paciente y la posible aparición de resistencias. Exponemos como se debe de establecer la quimioprofilaxis como indicación absoluta o relativa; hablamos de la asociación de fármacos para eliminar las distintas poblaciones bacilares: bacilos de multiplicación continua, de crecimiento intermitente, de crecimiento lento, y latentes o durmientes.

Recordamos el papel de la lucha contra la tuberculosis de la vacunación (BGC) pretendiendo proporcionar al individuo receptor la protección frente a la infección y su contraindicación en niños con HIV +, por el riesgo de diseminación.

Finalmente establecemos que las dos causas principales del fracaso del tratamiento son: el incumplimiento de la medicación por parte del enfermo y la prescripción de un régimen erróneo por parte del médico.

Palabras Claves: Tuberculosis. Tratamiento. Quimioprofilaxis. Fármacos antituberculosos.

INTRODUCCION

“La historia de los pueblos no es solamente el nacimiento de las naciones, sus guerras y luchas por el poder. Existe otra historia, la del progreso, la de los avances científicos y la de la lucha por el bienestar social” (F. Coll Colome 1.990).

La tuberculosis, esta íntimamente relacionada con la historia de la humanidad desde su prehistoria. La ciencia medica ha luchado contra esta terrible enfermedad que asoló al mundo durante siglos; Hipócrates la denominó TISIS, dando a conocer la teoría hereditaria que durante siglos fue seguida por los discípulos del médico de Cos.

Durante la Edad Media, la tuberculosis constituye una verdadera plaga endémica que asoló pueblos y naciones, pero es en el siglo XVIII, cuando por primera vez, se sospecha el contagio de la enfermedad; Galeno aconseja “evitar el aliento pútrido” del tísico y Morgagni, se niega a realizar las necropsias de estos enfermos (1).

El siglo XIX con sus impactos socio-económicos y figuras como Laennec, Koch y Villemin ponen fin a una serie de incógnitas etiopatogénicas y radiológicas en el conocimiento de la tuberculosis, a pesar, de que muchos errores pusieran freno al progreso de la medicina y a veces fuera difícil avanzar entre los escépticos de todos los siglos, no queriendo admitirse las teorías innovadoras (2).

La gran revolución industrial, iniciada por Inglaterra en Europa, y posteriormente en Norteamérica dan lugar a la toma de medidas preventivas para tratar la endemia tuberculosa; nacen los dispensarios, los centros preventivos y los hospitales con dedicación exclusiva en enfermedades respiratorias, en donde se ponen en practica los primeros tratamientos: 1) Aislamiento de enfermos. 2) Reposo. 3) Sobrealimentación. 4) Clínica de alta montaña.

En 1.920 se inicia una nueva etapa en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar: Jacinto Raventos introduce la colapsoterapia, Luis Saye es uno de los padres de la BGC, Selman A. Waksman, descubre la estreptomycin; Camille Guerin y Albert Calmette preparan en el año 1.927 una vacuna antituberculosa a partir de un bacilo tuberculoso bovino, purificado y atenuado (BGC) (3).

Al mejorar las condiciones económicas y sociales de los pueblos han mejorado los parámetros epidemiológicos: infección, morbilidad y mortalidad que unidos a la moderna quimioterapia, hacen posible pensar en una futura aunque no próxima erradicación de la enfermedad.

Los controles ambientales deben ser bien comprendidos y utilizados racionalmente. Los diferentes regímenes

terapéuticos varían desde el empleo de dos fármacos eficaces hasta la utilización de combinaciones de más de 7 cuando existen cepas multiresistentes. La duración también es variable en función de la sensibilidad del microorganismo desde 6 a 18 meses de tratamiento. La terapia supervisada y las correctas medidas de aislamiento en la tuberculosis multiresistente son los pilares para el control epidemiológico de esta enfermedad (4).

TRATAMIENTO

Dada la amplitud de pautas terapéuticas, se ha hecho necesario el diseñar un tratamiento estándar que permita el cumplimiento de todos los objetivos marcados.

En los últimos 100 años se han descubierto multitud de fármacos eficaces frente a la tuberculosis, elaborándose diversos regímenes terapéuticos que han sido modificados en parte debido al mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y también porque en los últimos años ha aparecido el fenómeno de la multiresistencia.

Los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis se han fundado siempre en el empleo de regímenes combinados y en el mantenimiento de esta terapia durante un tiempo prolongado. Cada fármaco es activo frente a una fase del ciclo celular del bacilo y puesto que en el mismo paciente coexisten también todas las fases celulares, es imprescindible la terapia combinada. Además existen formas inactivas que actúan de reservorio, lo que nos obliga al mantenimiento de un tratamiento hasta la erradicación de estas formas inertes.

Es muy importante, también el asegurar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, ya que la interrupción del mismo de manera precoz y su posterior reintroducción puede ser la base de la aparición de las resistencias secundarias del microorganismo dando lugar al mantenimiento y la diseminación subsiguiente de la enfermedad.

Si bien los fármacos clásicos más utilizados son la Isoniacida, la Piracinamida, la Rifampicina, el Etambutol y la Estreptomicina, con la aparición de la tuberculosis resistente se han vuelto a utilizar fármacos empleados anteriormente como el PAS la Cicloserina o la Clofacimina, y fármacos de nueva aparición que han demostrado su eficacia como Tuberculostáticos, las Quinolonas, la Amoxi-clavulánico y algunos macrólidos, siendo necesario en ocasiones con cepas de alta tasa de resistencia emplear hasta más de 8 fármacos intentando con ello controlar la enfermedad.

El tratamiento de la tuberculosis infantil incluye cuatro apartados.

1.- Medidas higiénico-dietéticas: actualmente carecen de utilidad, salvo en ambientes sociales bajos por la falta de una alimentación normocalórica y equilibrada.

Tampoco es necesario el aislamiento de los enfermos ya que los infectados dejan de ser contagiantes a las dos semanas de iniciar el tratamiento. En cuanto a las antiguas curas climáticas de altura, no ha sido demostrada nunca su utilidad.

2.- Medicación sintomática y coadyuvante: actualmente el tratamiento con corticoides sigue siendo discutible. Sin embargo, su acción antiinflamatoria puede evitar situaciones o secuelas graves, siendo su indicación es clara en determinados cuadros clínicos de especial gravedad: 1) TB del sistema nervioso central y meníngea. 2) Forma miliar con insuficiencia respiratoria. 3) Adenopatía que cause atelectasia, compresoras sobres bronquios adyacentes con clínica de disnea o sibilancias. 4) Pericarditis tuberculosa. 5) Pleuritis tuberculosa (derrame pleural con insuficiencia respiratoria). 6) Forma grave y tóxica con repercusión del estado general. 7) En los niños, la principal indicación es la obstrucción bronquial importante (mayor 50%).

Para las formas pulmonares se utiliza prednisona a dosis de 1-2 mg/Kg/día, durante 2-4 semanas.

En el tratamiento de la meningitis tuberculosa, asociado a la medicación específica, daremos: La primera semana: dexametasona a dosis de 0.3 - 0.5 mg/Kg/día ó 0.15mg/Kg/6horas, siguiendo con prednisona a la dosis de 2 mg/Kg/día durante 3-4 semanas.

3.- Tratamiento etiológico específico: los objetivos del tratamiento de la tuberculosis son dos: eliminar lo más rápidamente posible el mayor número de bacilos, e impedir la aparición de mutantes resistentes a la medicación. Estos dos objetivos se pueden cumplir con un diagnóstico y un, tratamiento precoz, asociación correcta de fármacos, administración a dosis correctas y duración adecuada del tratamiento.

Los niños desarrollan la enfermedad tuberculosa como complicación inmediata de la primoinfección. Típicamente son lesiones caseosas con pequeño número de micobacterias. Los niños tienen una mayor predisposición que los adultos

a desarrollar formas extrapulmonares de TB, enfermedad diseminada y meningitis.

Los agentes antituberculosos deben penetrar una gran variedad de tejidos incluidas las meninges.

En general los niños toleran dosis más altas/Kg peso y tienen menos efectos secundarios que los adultos (6).

Las dos causas principales del fracaso del tratamiento antiTB son: el incumplimiento de la medicación por parte del enfermo y prescripción de un régimen erróneo por parte del médico(7).

4.- Tratamiento quirúrgico:

Comprenden recursos para colapsar o extirpar la lesión tuberculosa rebelde a la terapia específica. Las indicaciones actuales son:

Adenopatías extrapulmonares (BCG, adenopatía cervical, etc.).

Grandes adenopatías tráqueobronquiales con compromiso respiratorio.

Focos de neumonía caseosa persistentes.

Formas cavitarias persistentes.

CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO

1.- Asociación de fármacos: Para prevenir la aparición de resistencias a los medicamentos.

Cuando una cepa salvaje (que nunca ha estado en contacto con fármacos antiTB) alcanza un determinado número de bacilos, surgen de forma espontánea algunos bacilos que han sufrido una mutación y muestran diversos niveles de resistencia a los diferentes fármacos antiTB. La aparición de estos bacilos resistentes, o mutantes resistentes naturales, surgen siempre que las poblaciones bacilares sean lo suficientemente numerosas.

La tasa de mutación: 10^m es el número de bacilos a partir del cual aparece uno resistente a ese fármaco. Para que aparezca uno resistente a 2 fármacos a la vez sería la suma de dos potencias: 10^{m+n} y para que fuera resistente a 3 fármacos la suma de tres potencias, lo que supondría tal cantidad de bacilos que no cabrían en el organismo.

Para eliminar una población bacilar que contenga mutantes dobles, se necesitan al menos tres fármacos.

La quimioterapia debe constar de dos fases: la inicial o de ataque, con al menos tres medicamentos, para cubrir la posibilidad de existencia de dobles mutantes y eliminar la mayor cantidad de bacilos en multiplicación activa (acción bactericida) y lo más rápidamente posible; y la de consolidación, que pretende eliminar los bacilos que han escapado de la fase inicial, menos numerosos y con más monomutantes, por lo que se pueden utilizar sólo 2 fármacos.

2.- Duración del tratamiento: Debe prolongarse varios meses para eliminar las distintas poblaciones bacilares y evitar las recaídas.

Se distinguen 4 tipos de poblaciones(9-10):

- a) **Multiplicación continua:** se localizan en las paredes de las cavernas, con pH neutro. Extracelulares, muy numerosos. Responsables de la gravedad de la enfermedad y del contagio. Con gran número de mutantes naturales. Origen de los fracasos del tratamiento y de las resistencias. Sobre ellas actúan las drogas bactericidas, la isoniacida (INH), la rifampicina (RFM) y estreptomycin (SM).
- b) **Crecimiento intermitente:** en el caseum, a pH neutro. Están la mayor parte del tiempo en bacterioestasis, con accesos ocasionales de actividad metabólica. La RFM es la droga más eficaz.
- c) **Crecimiento lento:** en el interior de los macrófagos, a pH ácido. La pirazinamida (PZ) es la más eficaz.
- d) **Latentes o durmientes:** no son atacados por los fármacos, sino solamente por las propias defensas del organismo. Carece de importancia clínica.

La base del tratamiento corto actual es la combinación de fármacos con elevado poder bactericida (INH y RFM) y esterilizante (RFM y PZ). La asociación de INH, RFM y PZ logra la negativización de los cultivos de esputo en el 85-90% de los enfermos a los 2 meses. La prolongación durante 4 meses más logra la curación del 100% con una tasa de recaídas a los 5 años del 3%.

3.- Administración unidosis: Se deben administrar simultáneamente y en una sola toma al día, ya que se ha comprobado que es más eficaz, cómodo y mejor aceptada por el paciente, se facilita el control y se evitan los olvidos. Debe tomarse en ayunas, en el desayuno. o si no es posible 30 minutos antes o al menos 2 horas después de haber comido (TABLA I).

PAUTAS TERAPEUTICAS:

1- Diarias: (TABLA II).

2- Intermitentes: Consisten en la administración 1-2-3 veces por semana de la medicación. Hace los tratamientos menos tóxicos, más baratos y cumplimentados por los pacientes. Pero sólo se deben implantar si se asegura que lo toman en régimen de observación directa (delante de un cuidador de la salud o de una persona responsable). Solo se emplea esta pauta en situaciones especiales (instituciones cerradas ...). Pautas más utilizadas (TABLA II, TABLA IV).

FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TB INFANTIL

Se clasifican en fármacos de primera y segunda línea(9-10)

1- ISONIAZIDA:

Es el fármaco clave en el tratamiento. Se le reconoce la mayor actividad bactericida inicial contra microorganismos intra y extra celulares. Se absorbe bien por vía oral y parenteral, amplia distribución, alcanzando niveles terapéuticos en todos los tejidos; se metaboliza en el hígado; sus efectos adversos son: Neuropatía periférica sensitivo - motora (debido a que interfiere en el metabolismo de la vitamina B6), existiendo mayor riesgo en acetiladores lentos y malnutridos; elevación transitoria de las transaminasas: excepcional en los niños (el riesgo aumenta con la edad) y reacciones de hipersensibilidad.

2.- RIFAMPICINA:

Tiene acción bactericida contra microorganismos intra y extracelulares, siendo más efectivo que la INH contra microorganismos de crecimiento lento e intermitente. Alcanza buenos niveles terapéuticos y difunde a través de las meninges. Sus efectos adversos son: hepatotoxicidad, anemia hemolítica, trombopenia e insuficiencia renal aguda (por nefritis intersticial). Todas ellas en probable relación con mecanismos autoinmunes. Otras reacciones son: coloración anaranjada de secreciones, inductor enzimático microsomal (interfiere el metabolismo de varias drogas) y crisis adisoniana.

3.- PIRAZINAMIDA:

Tiene acción bactericida sobre microorganismos intracelulares, siendo únicamente activa a pH ácido, en el interior de las células fagocíticas y en el centro de las lesiones caseosas. Es muy eficaz en la fase inicial del tratamiento, no recomendándose en la fase de continuación. Sus efectos adversos son:

Hepatitis, Rash, hiperuricemia (inhibe la secreción de ácido úrico)(11) y enrojecimiento facial.

4.- ETAMBUTOL:

Se ha considerado como bacteriostático para gérmenes intra y extracelulares pero puede ser bactericida en concentraciones elevadas. Sus efectos adversos son: reacciones idiosincrásicas y Neuritis óptica (escotoma central).

5.- ESTREPTOMICINA:

Tiene efecto bactericida sobre bacilos extracelulares. Es muy activa en medio neutro. Sus efectos adversos son: hipersensibilidad leve (rash, fiebre, etc), daño renal a altas dosis y lesión del VIII par que provoca lesiones vestibulares y sordera.

SEGUIMIENTO DEL NIÑO BAJO MEDICACION:

Objetivos:

- Asegurar y comprobar el cumplimiento correcto del tratamiento
- Detectar y tratar las reacciones adversas.
- Conseguir y comprobar la curación.

Una vez realizado el diagnóstico, se revisan entre los 15 días y 1 mes para ver la evolución clínica y la tolerancia de la medicación, su toma (coloración anaranjada de la orina por la RFM), y la posible toxicidad (la hepática).

La monitorización de la hepatotoxicidad de algunas drogas en los niños es controvertida:

Hacer función hepática pretratamiento Posteriormente no es necesario el control rutinario, excepto si existe enfermedad diseminada, meningitis o malnutrición o si aparece malestar general, fiebre, vómitos, ictericia o deterioro inexplicable durante el tratamiento

En casos con bacteriología positiva se debe controlar la evolución de la misma a los 2 meses de iniciado el tratamiento si persiste todavía positiva se repetirá la bacteriología cada mes hasta que se negativice. Si al 5º mes persiste aún positiva (cultivo +), o tras dos meses de ser negativa, aparece un cultivo + en 2 meses sucesivos, se debe considerar el tratamiento fracasado y cambiar de pauta terapéutica con fármacos no utilizados previamente(12). Nunca se ha de añadir un fármaco nuevo a una pauta que se sospecha ha fracasado.

La VSG, por su poca especificidad, tiene poco valor en el control de la eficacia del tratamiento La radiología también tiene poco valor, ya que su evolución es muy variable, y depende de factores individuales, por lo que ésta sólo debería repetirse al final del tratamiento y durante el mismo si la sintomatología sugiere aparición de complicaciones.

TRATAMIENTO DE LA INFECCION TUBERCULOSA

- a) *Infección TB*: habiendo tenido contacto con el M. tuberculosis, la única manifestación es un test de la tuberculina positiva. La edad pediátrica constituye una etapa clave en la lucha contra la TB debido a su alto índice de contagio.
- b) La aplicación correcta de la *quimioprofilaxis* en el niño es fundamental para:
 1. Evitar la enfermedad (Quimioprofilaxis primaria): Todo niño que haya estado en contacto con un enfermo tuberculoso debe realizar profilaxis con isoniácida, tanto si el Mantoux es positivo como si es negativo. En este último caso se repetirá a los 3 meses y si continúa siendo negativo se suspenderá.
 2. Evitar el reservorio de futuros casos de enfermedad TB (Quimioprofilaxis secundaria): se sabe que la profilaxis con INH es tanto más efectiva cuanto más cerca se realice de la primoinfección.
- c) En el niño, la profilaxis se realiza con isoniazida a dosis de 5-10 mg/Kg/día (según distintas fuentes) durante un periodo mínimo de 6 meses y óptimo de 12 meses. La dosis máxima es de 300 mg/día. Siempre se tiene que haber descartado previamente la existencia de enfermedad activa.

El incumplimiento de la medicación puede llegar hasta el 30% y supone uno de los problemas más importantes. Por eso es fundamental el seguimiento de la misma(13).

PREVENCION Y CONTROL

La prevención de la TB intenta evitar la infección, y si ésta se ha producido ya, evitar el desarrollo de la enfermedad.

Los métodos preventivos se pueden agrupar según el escalón de la cadena epidemiológica sobre el que actúen(TABLA III).

La prevención está íntimamente relacionada y es dependiente de las medidas de control de la TB, que son:

1. Tratamiento correcto de los casos
2. Control de sus contactos, que es la población más expuesta al contagio.
3. Seguimiento de los casos hasta conseguir su curación.

No se debe olvidar que siempre, próximo a un niño infectado o enfermo de TB, hay una fuente de contagio que debe ser descubierta y tratada.

VACUNACIÓN

En la actualidad existe una gran controversia sobre la conveniencia de su uso, aunque la OMS la incluye en su programa de "Salud para todos en el año 2000". Se aplica en las tres cuartas partes de los territorios de los cinco continentes, entre ellos la totalidad de los países del Tercer Mundo.

La eficacia de la vacuna es universalmente admitida. Se reconoce su capacidad de reducir de manera importante la proporción de tuberculosis evolutivas en relación con los no vacunados que vivan en las mismas condiciones y sometidos a un mismo riesgo de contaminación tuberculosa.

El grado de eficacia, sin embargo, es muy variable. La actividad varía según la cepa utilizada y la técnica de administración, siendo la intradérmica la aconsejada por la OMS(14).

Críticas:

1. Tiene un papel limitado en la lucha contra la TB, ya que al no impedir la infección, no modifica la evolución clínica de la TB post-primaria del adulto, que es la principal fuente de contagio.
2. No proporciona ayuda a los infectados, que son los que más interesan para romper la cadena epidemiológica, lo que sí se consigue con la quimioprofilaxis.
3. Enmascara la prueba de la tuberculina:
 - a) Impide el despistaje de sujetos infectados.
 - b) Dificulta el diagnóstico de TB en el niño (basado fundamentalmente en esta prueba).
 - c) Impide conocer el índice de prevalencia de la TB en los países en que la vacunación está muy generalizada y dificulta el establecimiento de planes de política sanitaria.

La vacunación BCG pretende proporcionar al individuo receptor la protección que, frente a infecciones posteriores, se obtiene tras haber padecido la primoinfección. No disponemos de una vacuna que sea idónea. La vacunación BCG es un método preventivo de efectos imprevisibles, pasajeros, escasos y relativos, ya que no impide que aparezca la enfermedad ni evita la infección. No ejerce ningún efecto sobre los individuos infectados que son los que mayor riesgo tienen de desarrollar la enfermedad.

Además interfiere en la interpretación de la prueba de la tuberculina, que pierde especificidad, y no hay que olvidar que tiene efectos indeseables.

En nuestro medio la vacunación sólo debería realizarse de forma individual en situaciones especiales y previa justificación: niños tuberculino-negativos que conviven con enfermos bacilíferos irreductibles.

En niños HIV (+) parece contraindicada, ya que existe riesgo de diseminación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prólogo F. Coll Colme: "La tuberculosis a través de la historia". Jesus Sauret Valet. Copyright 1990. Editorial Rayma.
2. Mc Dermott IJ, Glassroth J, Mehta JB. Tuberculosis. Part I. Dis More. 1997; 43 (3): 113-80.
3. Cohn DL. Use of the bacille Calmette-Guerin vaccination for the prevention of tuberculosis: renewed interest in an old vaccine. Am y Med Sci. 1997; 313 (6): 372-6.
4. Reichman LB. Multidrug resistance in the woved: the present situation. Chemotherapy 1996; 42 suppl 3: 2-9; discussion 30-3.
5. Pérez-Stable EJ, Hopewell PC. Chemotherapy of tuberculosis. Semin Respir Med 1988; 9: 459.
6. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on infections diseases. 22° ed. ELK Grove. IL; American Academy of Pediatrics 1991: 487-508.
7. Casal M. La tuberculosis como problema sanitario a las puertas del 2.000. Enf. Infecc Microbiol Clin 1993; 11: 291-3.
8. Caminero JA. Resistencia primaria a fármacos antituberculosos. Med Clin 1989; 93: 30-6
9. Caminero JA. Tuberculosis. Merrel Dow Editor. Madrid 1-215.
10. Des Prez RM, Heim CR. Mycobacterium tuberculosis. En Mandell Gl, Douglas RG, Bennet JF. Principios y práctica de enfermedades infecciosas. 3ª Edición. Editorial Panamericana, 1991: 1986-2017.
11. Sauret J, Heredia JL, Cornudella R. Resultados de las pautas de seis meses en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Med Clin 1987; 89: 177-9.
12. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la tuberculosis en España. Med Clin 1992; 98: 24-31.
13. ICDC. Management of persons exposed to multidrug resistant tuberculosis. MMWR 1992; 41 (RR-II) 61:71.

14. Koch-Weser D. BCG Vaccination. Can it contribute to tuberculosis control?. Chest 1993; 103: 1641-2.

TABLA I: FARMACOS ANTITUBERCULOSOS

TUBERCULOSTATICOS DE 1ª LINEA O MAYORES					
TIPO DE ACCION	NOMBRE GENERICO	ABREVIATURAS	DOSIS Mg/Kg/día	DOSIS MAXIMA mg/día	TASA MUTACION
Bactericidas	Isoniazida	INH	5-10	300	1/10 ^a
	Rifampicina	RFM	15 (ayunas)	600	1/10 ^b
	Pirazinamida	PZ	20-25	2500	1/10 ^c
	Estreptomicina	SM	20	1000	1/10 ^d
Bacteriostaticos	Etambutol	ETB	25	No establecido	1/10 ^e
			15 *		

* Tras dos meses de administración

TUBERCULOSTATICOS DE 2ª LINEA O MENORES	
Etionamida Protionamida Cicloserina Quinolonas Capreomicina Clarithromicina Kanamicina Amikacina Viomicina PAS Tioacetazona Oxitetraciclina	Inconvenientes generales: Menor eficacia Mayor toxicidad Graves reacciones adversas Dificultad para su utilización No utilizado en pediatría de forma rutinaria Reservados para especialistas

TABLA II: PAUTAS TERAPÉUTICAS

Diarias

INH + RFM + PZ	2m
INH + RFM	4m

Duración: 6 meses *

* Formas extrapulmonares: 9 meses
F. meningéas: 12 meses

El 4º fármaco, **ETB o SM**, se utilizará durante los dos primeros meses si: el caso índice es fármaco resistente o sospechoso de serlo: HIV, ADVP, alcohólico, preso, inmigrante, caso con recidiva o fracaso terapéutico, mal colaborador.

INH + RFM + PZ + ETB /SM	2m
INH + RFM	4m

Duración: 6 meses*

*Tb + SIDA: 9 meses (mantener INH de por vida)

En el caso de intolerancia a alguno de los fármacos básicos, se sustituye éste por *etambutol*.

INTERMITENTES

PAUTAS MÁS UTILIZADAS

INH + RFM + PZ	1 mes en toma diaria
INH + RFM	5 meses 2 veces/semana

y también

INH + RFM + PZ	2 meses en toma diaria
INH + RFM	5 meses 2 veces/semana

TABLA III
MÉTODOS DE PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS

<i>Nivel de actuación</i>	<i>Principales actividades</i>
Fuentes de contagio	- Búsqueda de casos - Tratamiento de casos
Reservorio del bacilo	- Búsqueda y tratamiento de infectados (quimioprofilaxis) - Eliminación de la TB animal
Mecanismos de transmisión	- Separación del caso - Aislamiento respiratorio - Desinfección de secreciones - Pesteurización o ebullición de la leche
Población susceptible	- Mejorar el "nivel" de vida - Mejorar la asistencia sanitaria - Vacunación BCG

TABLA IV:
INTOLERANCIA A ANTITUBERCULOSOS

<i>FARMACO NO TOLERADO</i>	<i>PAUTA RECOMENDADA</i>
<i>Isoniazida</i>	ETB + RFM + PZ 2m
	ETB + RFM 10-16m *
<i>Rifampicina</i>	INH + ETB + PZ 2m
	INH + ETB 10-16m *
<i>Pirazinamida</i>	INH + RFM + ETB 2m
	INH + RFM 7m

- la duración total depende de la gravedad

SESIÓN PREFERENTE

INMUNIDAD DE LAS MUCOSAS

Aspectos generales de la Inmunidad de las Mucosas y del Calostro

A. Blanco Quirós. Valladolid.

RESUMEN

La inmunidad secretora o de las mucosas tiene características propias aunque también guarda relación con la inmunidad sistémica. Unadiferencia importante es que predominan los anticuerpos de clase IgAs, además los niveles de IgA2 son casi similares a los de IgA1, contrariamente a lo sucedido en el suero. La acción local de los linfocitos T es determinante para explicar el predominio de IgA. En las secreciones y calostro hay anticuerpos específicos contra patógenos y contra alimentos, la función antiinfecciosa es clara pero la repercusión sobre las proteínas alimentarias es más debatida. La determinación de anticuerpos salivares puede utilizarse en la seroprevalencia de las vacunaciones como alternativa a la determinación sérica. El calostro, además de su acción antiinfecciosa, se caracteriza por una potente acción antiinflamatoria. Además de su alto contenido de antiproteasas, como antitripsina, posee citoquinas con acción supresora como IL-10 o TGF β y es rica en receptores de citoquinas y factores bloqueantes (TNFR, IL-6R, IL-1AR) que contribuyen a esta acción.

PALABRAS CLAVE: IgA, calostro, citoquinas, saliva, antiproteasas

La respuesta inmunitaria tiene peculiaridades en las mucosas que la diferencian de la inmunidad sistémica, con la que guarda sin embargo cierta relación. Predomina la IgA secretora (IgAs), aunque sólo en el calostro su concentración alcanza niveles superiores a los del suero (1).

RESPUESTA HUMORAL EN LAS MUCOSAS

Características de los anticuerpos. La cantidad de IgA que sintetiza el organismo es muy alta (60 mg/kldia), el doble que de IgG, siendo llamativa en la glándula mamaria. Una mujer lactante elimina alrededor de 750 mg diarios de IgA en su leche (2). La IgAs está es dimerica y contiene la llamada pieza J (PJ) que facilita la polimerización de las inmunoglobulinas IgA e IgM. Esta PJ se sintetiza en todas las células plasmáticas, pero se degrada cuando no contienen IgA o IgM. La PJ se une a la IgA en el plasmocito y por ello la inmunoglobulina ya es liberada en forma dimerica. Probablemente la PJ determine la proporción de IgA polimérica/IgA monomérica sintetizada. La pieza secretora (PS) es una pequeña glicoproteína que está libre o unida a la IgA, protege a la IgA de la proteólisis de las enzimas digestivas y actúa como receptor en las células epiteliales, recibiendo a la IgA dimerica y llevándola hacia la luz (3). También transporta IgM, pero al tener mayor afinidad por la IgA, sólo lo hace en ausencia de IgA (4), pero nunca lleva IgG o IgE. La PS es más primitiva que las inmunoglobulinas, aparece al 2º mes de gestación, antes que la IgA y está presente en los agammaglobulinémicos, siendo excepcional su deficiencia congénita. Se sintetiza en las células epiteliales, especialmente en los enterocitos inmaduros de las criptas (5).

Funciones de la IgAs. Aunque la IgA dimerica se dirige preferentemente al epitelio cercano y desde allí a las secreciones, un porcentaje variable pasa a la circulación sanguínea. En condiciones patológicas y también durante la lactancia, aumenta la derivación de IgAs al suero, pero en condiciones de integridad epitelial la IgAs no se absorbe y sólo protege de las infecciones en las propias secreciones. Ni es citotóxica, ni activa el complemento por lo que carece de acción inflamatoria (6). Su acción defensiva se ejerce mediante «inmunoeclusión», que consiste en unirse a los gérmenes impidiendo su adhesión al epitelio (7). Se sabe que también puede actuar en el interior del epitelio cuando se dirige hacia la luz, reaccionando con virus infectantes (8, 9). Se le atribuyó un papel antialérgico a la IgAs pero es debatido (10), afirmándose que las madres con tasas bajas de anticuerpos a proteínas vacunas en su calostro tienen más hijos alérgicos frente a ellas (11).

Subclases de IgA. La IgA2 está proporcionalmente más elevada en las secreciones alcanzando en el colon el 60% del total de IgA, mientras que en el suero sólo representa un 10%. Este incremento no es similar en todas las mucosas, pues en amígdalas y parótida la IgA1 es predominante, lo mismo que en mucosa bronquial (12). Quizás la elevación de la IgA2 en las mucosas influya funcionalmente porque ciertas bacterias, como *H. influenzae* o *N. meningitidis* tienen proteasas que destruyen la IgA1, pero no la IgA2 (13). En enfermos con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn hay un aumento en el colon de los anticuerpos IgA1 (14) y también en los alérgicos se describió una destrucción exagerada de IgA1 en las secreciones orofaríngeas.

Restricción de clase de inmunoglobulina. La razón por la cual la IgA predomina en las mucosas no está resuelta. Se pensó que los linfocitos B de las mucosas estaban predeterminados a sintetizar IgA antes de madurar. Actualmente parece que no hay predeterminación, sino que ciertos condicionantes del microambiente dirigen la maduración (1 5). La evolución hacia células formadoras de IgA, estaría facilitado por la persistente exposición al antígeno, situación que ocurre en las mucosas, pero la rápida emigración de los linfocitos, en cuanto contactan con los antígenos, es un argumento en contra (1 6). Según parece los linfocitos T tienen una influencia decisiva en la maduración de los B.

Las células T de las placas de Peyer, pero no las del bazo, inducen la transformación de linfocitos B-IgM⁺ hacia B-IgA⁺. Parece que esta maduración directa, sin pasar por B-IgG⁺, lleva preferencialmente a la formación de IgA2, en lugar de IgA1 (1 7). Los linfocitos T liberan citoquinas como el TGF (factor de crecimiento de las células T) que reorganiza los genes celulares para que formen IgA (1 8). Además intervienen otras interleucinas, como la IL-5 que induce preferentemente la síntesis de IgA y esta acción se incrementa en presencia de IL-4, siendo también ayudadas por la IL-6 e IL-10 (1 9). Al contrario de lo sucedido con las diferentes subclases de IgG, no parece que los linfocitos T intervengan directamente en la diferenciación hacia IgA1 o IgA2, pero este punto no está claro porque la producción in vitro de IgA1 e IgA2 es aproximadamente 50/50 y sin embargo, in vivo resulta una mucho mayor síntesis de IgA1 (1 7).

Otros anticuerpos en la mucosa. Los anticuerpos IgM aparecen en la mucosa unidos a la PS si hay deficiencia transitoria o definitiva de IgA, constituyendo IgMs (6). Seguramente los anticuerpos IgG tienen un papel mayor de lo estimado en las secreciones, así en los recién nacidos la IgG transplacentaria también protege de infecciones a nivel de las mucosas. Actúan en la lamina propia intestinal y submucosa contribuyendo a romper la membrana bacteriana por su capacidad de activar el complemento. Nosotros encontramos anticuerpos de clase IgG en la saliva de niños vacunados de rubéola, sarampión y parotiditis entre el 53-74% de los casos, según el antígeno, siendo aún más elevadas las tasas de clase IgA lo que permite realizar estudios de vigilancia vacunal utilizando saliva en lugar de suero (1 5, 2 0).

Hígado e Ig A. Los hepatocitos de las ratas sintetizan PS como en los enterocitos y trasvasan activamente IgA del suero a la bilis (21), por este mecanismo también se eliminan complejos antígeno-anticuerpo con IgA, funcionando como un sistema de depuración inmunológica. Un mecanismo similar se investigó en la glándula mamaria, pero no se comprobó. Al contrario, durante la lactación disminuye en las ratas el trasvase de IgA a la bilis, quizás por repercusión hormonal (2 2). Sin embargo estos hallazgos no son generalizables al hombre, porque la IgA sérica humana es mayoritariamente monomérica y por lo tanto, sin afinidad por la PS. Posiblemente hay un sistema de secreción biliar de IgA, pero mucho menos efectivo que en los roedores que trabaja sólo a través de la pared de los conductos y no de los hepatocitos (2 3). La alteración de este sistema podría tener algún papel en los enfermos con cirrosis alcohólica y compresiones biliares (1 5).

RELACION ENTRE LAS DISTINTAS MUCOSAS

Parte de los linfocitos que sensibilizados en una determinada mucosa, p.ej. intestinal, no regresan. Esto se comprobó inmunizando ratones intraduodenalmente con toxina cólica y observando la aparición de células productoras de anticuerpos específicos también en la mucosa respiratoria (2 4). Los anticuerpos frente a proteínas alimentarias o gérmenes aparecen en la leche de mujer por este mecanismo. Posiblemente la inmunización en la placa de Peyer induzca la producción de anticuerpos salivares de tipo IgA (2 5) pero su regulación es mal conocida por lo que es pronto para intentar manipular la respuesta inmunitaria secretora. En sentido contrario, la inmunización orofaríngea o respiratoria no produce anticuerpos en la mucosa digestiva de forma significativa (2 6, 2 7), lo mismo que en estimulaciones vaginales (2 8), por ello parece que la relación entre diferentes mucosas es solo parcial y no ocurre con similar eficacia en todas ellas. Nosotros encontramos una mayor coincidencia de anticuerpos calostrales con el suero que con la saliva (2 9).

La sensibilización antigénica se produce preferentemente en las placas de Peyer, pero también en la lamina propia, o incluso fuera del aparato digestivo, p.ej. en la mucosa bronquial (3 0). Tras el contacto antigénico, los linfocitos B emigran a los ganglios mesentéricos, al conducto torácico y finalmente a la circulación sistémica. Luego retornan a la lamina propia y al contactar por segunda vez con el antígeno esos linfocitos se transformarán rápidamente en plasmocitos formadores de IgA (1 5, 31).

La migración linfocitaria probablemente esté regulada por moléculas de integrinas linfocitarias, como la CD103, antes HML-1, que interactúan con adhesinas del endotelio vascular, captando ciertos linfocitos para zonas interepiteliales y áreas linfoides muy concretas (3 2, 3 3). De todas formas, los linfocitos vuelven con preferencia al órgano en el que contactaron con el antígeno: pulmón, intestino delgado, colon, etc.

INMUNIDAD EN EL CALOSTRO

El calostro participa de las características indicadas sobre la inmunidad secretora y tiene una función defensiva antiinfecciosa, pero además se caracteriza por una potente acción moduladora antiinflamatoria (3 4). Estudios comparativos en diferentes mamíferos sirvieron para concluir que el calostro de cada especie tiene una capacidad inmunitaria en proporción al retraso madurativo que muestra el correspondiente recién nacido (3 5). Por consiguiente tiene un carácter complementario

Anticuerpos calostrales. El calostro contiene cantidades elevadas de IgAs y sus anticuerpos muestran especificidad y capacidad funcional. El repertorio de anticuerpos que presenta es muy similar al que tiene la madre en su propio intestino, por lo que protegerá frente a patógenos intestinales habituales en el ambiente donde vive la madre serán muy útiles para el niño lactante. Nosotros encontramos anticuerpos de clase IgA frente a *S. typhi* y paratyphi A, B y C entre el 62-88% de las muestras (2 9). Además el calostro contiene anticuerpos contra antígenos alimentarios, como lactoglobulina, ovoalbúmina y gliadina (2 9). Se especuló con la posibilidad de que estos anticuerpos del calostro puedan prevenir la alergia alimentaria pero es una hipótesis no probada. En todo caso sería más fácil de explicar en casos de alimentación mixta o de sensibilización por alérgenos de la alimentación materna (1 0, 3 5).

En el calostro los anticuerpos anti-salmonella IgA1 tienen tasas mayores de lo esperado, aunque también hay ac. IgA2, sin embargo este predominio no es tan importante en la saliva sugiriendo un diferente comportamiento en ambas secreciones. Tampoco la situación es similar para antígenos alimentarios, con respuesta IgA2 proporcionalmente más intensa, que para salmonella (3 7).

Recientemente se encontraron anticuerpos IgAs naturales polireactivos en el calostro, capaces de reaccionar frente a múltiples autoantígenos como actina, miosina, tubulina, espectrina etc. Este hallazgo es importante porque sería un mecanismo defensivo inespecífico capaz de actuar frente a múltiples gérmenes que contienen similares proteínas sin necesidad de una inmunización antigénica previa (3 8)

Antiproteasas. La acción antiinflamatoria del calostro era bien conocida y se atribuyó a la presencia de antiproteasas. Especialmente contiene antitripsina, inter-alfatripsina inhibidor y antiqumotripsina. Nosotros hallamos en el calostro tasas de antiqumotripsina desproporcionadamente elevadas respecto a las séricas y con un patrón de transferencia que recuerda al de la IgAs, además su tamaño molecular es algo diferente. Todo esto sugiere una transmisión activa y que la antiqumotripsina debe tener una acción bien determinada en el calostro lo que justifica su alto nivel local (3 9).

Citoquinas. La presencia de citoquinas en el calostro se comunicó en forma diferente, según la sensibilidad del método. Algunas citoquinas no son detectables por ELISA sin embargo las células calostrales expresan mRNA específico. Especialmente elevados parecen ser los niveles de TGF (T growth factor), IL-10 y factores estimuladores de colonias (CSF-1) (40,41), por el contrario parece más discutible la presencia de IL-1, IL-6 y TNF.

La repercusión de las citoquinas sobre el organismo del recién nacido es motivo de gran interés, en principio las bajas tasas hicieron pensar en una presencia testimonial, aunque en el calostro parece haber factores, todavía insuficientemente caracterizados, que tienen una potente acción sobre la secreción de citoquinas conocidas. Esta acción es preferentemente antiinflamatoria. Así contiene un factor, parecido a la TGF pero no similar, que inhibe a determinadas dosis la IL-2 y la función NK (4 2, 4 3). Muy significativo es el hallazgo de un alto contenido en el calostro de receptores para múltiples citoquinas como TNF R, IL-6R, IL-1 RA, que pueden contribuir a su acción antiinflamatoria a nivel gastrointestinal (4 4).

En conclusión, parece que el calostro ejerce su acción antiinflamatoria por diferentes y complejos mecanismos y además de las antiproteasas, intervienen citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 y receptores bloqueantes. Además se está intentando caracterizar factores inhibidores ricos en prolina (colostrina) que podrían ser específicos del calostro.

BIBLIOGRAFIA

1. Brandtzaeg P, Halstensen TS, Kett K, Krajci P, Kvale D, Rognum TO, Scott H, Sollid LM. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: Humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989; 97: 1562-1584
2. Brandtzaeg P. The secretory immune system of lactating human mammary glands compared with other exocrine organs. *Ann NY Acad Sci* 1983; 409: 353-382
3. Furuda G, Walker WA. Inmunofisiología del tracto intestinal. *Pediatrka* 1996;16: 225-237

4. Ament ME. Immunodeficiency syndroms and the gut. *Scand J Immunol* 1985; 20 (supl 114): 127136
5. Brandtzaeg P. Polimeric IgA is complexed with secretory component (SC) on the surface of human intestinal epithelial cells. *Scand J Immunol* 1978; 8:39-52
6. Brandtzaeg P. Basic mechanisms of mucosal immunity. A major adaptive defense system. *The Immunologist* 1995; 3: 89-96
7. McGhee JR, Mestecky J, Elson CO, Kiyono H. Regulation of IgA synthesis and immune response by T cells and interleukins. *J Clin Immunol* 1989; 9: 175-199
8. Mazanec MB, Nedrud JG, Kaetzel CS, Lamm ME. A three-tiered view of the role of IgA in mucosal defense. *Immunol Today* 1993; 14:430-435
9. Sixbey JW, Yao QY. Immunoglobulin A-induced shift of Epstein-Barr virus tissue tropism. *Science* 1992; 255:1578-1580
10. Hanson LA, Ahlstedt S, Carlsson B, Fallstrom SP. Secretory IgA antibodies against cow's milk proteins in human milk and their possible effect in mixed feeding. *Int Archs Allergy appl Immunol* 1977; 54: 457-462
11. Savilahti E, Salmenpera L, Tainio VM, Arjonna P, Siimes MA, Perheentupa J. Mothers of infants with cow's milk allergy controls have less IgA antibodies to cow's milk protein in milk and plasma. *Pediatr Res* 1987; 22: 99 (abstract)
12. Brandtzaeg P. Distribution and characteristics of mucosal immunoglobulin-producing cells. En, Ogra PL y col. *Handbook of mucosal immunology*. Academic Press 1994; pag. 251 -262
13. Plaut AG. Microbiological IgA proteases. *N Engl J Med* 1978; 298:1459-1463
14. Kett K, Brandtzaeg P. Alterations in local IgA subclass distribution in ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Gut* 1987; 28:1013-1021
15. Blanco Quirós A. *Inmunología del tracto gastrointestinal*. Gastrum (en prensa)
16. Slade HB, Schwartz SA. Mucosal immunity: The immunology of breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:346-356
17. Conley ME, Bartelt MS. In vitro regulation of IgA subclass synthesis. II. Source of IgA2 plasmacells. *J Immunol* 1984; 133: 2312
18. Defrance T, Vanbervliet B, Briere F, Durand I, Rousset F, Banchereau J. Interleukin 10 and transforming growth factor β cooperate to induce anti-CD40-activated naive human B cells to secrete immunoglobulin A. *J Exp Med* 1992; 175: 671-682
19. Murray PD, McKenzie DT, Swain SL, Kagnoff MF. Interleukin 5 and interleukin 4 produced by Peyer's Patch T cells selectively enhance immunoglobulin A expression. *J Immunol* 1987; 139: 2669-2674
20. Garrido M, Blanco Quirós A, Garrote JA, Telleria JJ, Arranz E. Valor de los anticuerpos salivares para la determinación de la seropositividad frente a sarampión, rubéola y parotiditis en niños y adultos. *An Esp Pediatr* 1997; 47:499-504
21. Zevenbergen JL, May C, Wanson JC, Vaerman JP. Synthesis of secretory component by rat hepatocytes in culture. *Scand J Immunol* 1980; 11: 93-97
22. Wira CR, Sandoe CP. Specific IgA and IgG antibodies in the secretions of the female reproductive tract: Effects of immunization and estradiol on expression of this response in vivo. *J Immunol* 1987; 138:4159-4164
23. Nagura H, Smith PD, Nakane PK, Brown WR. IgA in human bile and liver. *J Immunol* 1981; 126: 587-595
24. Fuhrman J, Cebra JJ. Special features of the priming process for a secretory IgA response. B cell priming with cholera toxin. *J Exp Med* 1981; 153: 534-544
25. Dahlgren UIH. Induction of salivary antibody responses in rats after immunization in Peyer Patches. *Scand J Immunol* 1987; 26, 193-196
26. Brandtzaeg P, Halstensen TS. Immunology and immunopathology of tonsils. *Adv Otorhinolaryngol* 1992; 47: 64-75
27. Quinding-Jarbrink M, Granstrom G, Nordstrom I, Holmgren J, Czerkinsky C. Induction of compartmentalized B-cell responses and immunological memory in the human tonsils. *Infect Immunity* 1995; 63:853-857

- 28.Czerkinsky C, Holmgren J. The mucosal immune system and prospects for anti-inflammatory vaccines. *The Immunologist* 1995; 3: 97-103
- 29.Telleria JJ, Blanco Quirós A, Gomez Carrasco JA, Diez MT, Garrido M. Mejor correlación de los anticuerpos-IgA calostrales con la IgA total y con los anticuerpos séricos que con los salivares. *An Esp Pediatr* 1990; 33: 31-35
- 30.McDermott MR, Bienenstock J. Evidence for a common mucosal immunologic system. I.Migration of B immunoblasts into intestinal respiratory and genital tissues. *J Immunol* 1979; 122:1892-1898
- 31.Blanco A, Berjón MC, Gómez Carrasco JA. El sistema digestivo inmunitario digestivo. *Medicine* 1983; 4: 2910-2918
- 32.Picker LJ. Control of lymphocyte homing. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 394-406
- 33.Cepek KL, Parker CM, Madaraj L, Brenner MB. Integrin α Eb7 mediates adhesion of T lymphocytes to epithelia cells. *J Immunol* 1993; 150:3459-3470
- 34.Blanco Quirós A, Telleria JJ. Immunological factors in the human milk. Ed, Ghraf. *New perspectives in infant nutrition*. Ergon Madrid 1994; pp:37-47
- 35.Goldman AS, Chheda S, Garofalo R. Evolution of immunologic functions of the mammary gland and the postnatal development of immunity. *Pediatr Res* 1998; 43: 155-162
- 36.Blanco Quirós A. Aspectos inmunológicos y alergológicos de la leche humana. Libro del Año *Alergología* 1993. Saned Madrid 1993; pp 59-89
- 37.Blanco Quirós A, Telleria JJ, Gomez Carrasco JA, Diez T, Nieto A. IgA1 and IgA2 subclass antibodies to food proteins and salmonella antigens in secretions. En, Mac Donald, *Advances in Mucosal Immunology*. Kluwer Academic Publ. Londres 1990; pp 539-540
- 38.Quan CP, Berneman A, Pires R, Avrameas S, Bouvet JP. Natural polyreactive secretory immunoglobulin A autoantibodies as a possible barrier to infection in humans. *Infect Immun* 1997; 65: 3997-4004
- 39.Uruena C, Telleria JJ, Blanco Quirós A, Arranz E, Gomez Carrasco JA. Alpha-1 antichymotrypsin levels are actively increased in normal colostrum. *J Pediatr Gastr Nutr* 1998 (admitido)
- 40.Saito S, Yoshida M, Ichijo M, Ishizaka S, Tsujii T. Transforming growth factor-beta (TGF-beta) in human milk. *Clin Ex Immunol* 1993; 94: 220-224
- 41 .FlidelRimon O, Roth P. Effects of milk-borne colony stimulation factor-1 on circulating growth factor levels in the newborn infant. *J Pediatr* 1997; 131: 748-750
- 42.Sirota L, Straussberg R, Notti I, Bessler H. Effect of human colostrum on interleukin-2 production and natural killer cell activity. *Arch Dis Child (Fetal Neonat Ed)* 1995; 73:F99-F102
- 43.Mandalapu P, Pabst HF, Paetkau V. A novel immunosuppressive factor in human colostrum. *Cell Immunol* 1995; 162: 178-184
- 44.Buescher ES, Malinowska I. Soluble receptors and cytokine antagonists in human milk. *Ped Res* 1996; 40: 839-844

INMUNIDAD DE LAS MUCOSAS

Inmunidad de la Mucosa Intestinal

Eduardo Arranz Sanz Depto de Pediatría, Inmunología, Obstetricia y Ginecología. Valladolid

Resumen

El tejido linfoide asociado al intestino se encuentra en la primera línea de defensa del organismo, y tiene capacidad para distinguir entre proteínas inócuas de la dieta, con inhibición de las respuestas celulares y de anticuerpos (tolerancia oral); y patógenos, frente a los que pone en marcha una respuesta inmune agresiva. Esta discriminación es fundamental para generar una respuesta inmune adaptativa normal, determinada por varios factores: la vía de entrada del antígeno en el intestino, la interacción entre células linfoides y epiteliales, y la activación de mecanismos de inmunoregulación. Uno de los procesos inmunopatológicos más frecuentes que afecta al intestino delgado es la enteropatía por sensibilidad al gluten (enfermedad celíaca), que cursa con una lesión de la mucosa relacionada con la ingestión de gluten, en individuos genéticamente predispuestos. Se considera que la alteración inicial podría estar relacionada con un fallo de la inmunoregulación que determina la pérdida de la tolerancia a esta proteína. La mayoría de los cambios inducidos por el gluten en el intestino serían secundarios a la activación de células T (TCR α b) de la lámina propia por macrófagos que presentan péptidos de gluten junto a un tipo particular de moléculas HLA-DQ2. La secreción de citocinas por estos linfocitos T induciría el reclutamiento e infiltración celular del epitelio y otros cambios en su fisiología, el estímulo de la inmunidad humoral secretora, y la activación de mecanismos inespecíficos que amplifican la reacción inflamatoria local.

INTRODUCCION

El tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal es el lugar de inducción más importante de la inmunidad humoral. Contiene estructuras linfoides, como las placas de Peyer, y la colección más grande de células inmunocompetentes del organismo, con el 70-80% de todas las células productoras de inmunoglobulinas. Desarrollado en los mamíferos superiores, constituye la primera línea de defensa frente a microorganismos, y otros agentes nocivos. Evolutivamente, se han definido dos formas principales de respuesta defensiva: la exclusión inmune no agresiva mediada por anticuerpos secretores (sIgA) para evitar la penetración epitelial de antígenos nocivos y la colonización de patógenos, sin activación del complemento u otros mecanismos efectores; y la hiperreactividad de los mecanismos de regulación inmune que inhiben las respuestas locales y sistémicas específicas frente a antígenos inócuos (tolerancia oral), potencialmente dañinas (1).

La tolerancia oral garantiza el mantenimiento de la absorción selectiva y la función barrera intestinal, a pesar del continuo estímulo antigénico. Es un fenómeno específico de antígeno, y los mecanismos implicados dependen de la dosis que determinará la inducción preferente de linfocitos T con patrones TH1 o TH2 de producción de citocinas (2). Dosis bajas de antígeno inducirían la diferenciación de células Th2 secretoras de TGF β , IL-4, IL-10, que migran a los órganos linfoides donde inducen supresión directa de las células efectoras. Dosis altas de antígeno, generalmente por vía sistémica, inducen anergia o deleción de células T reactivas, con falta de respuesta TH1.

Respuesta inmune normal en el intestino

Las respuestas inmunes adaptativas desarrolladas en el intestino son el resultado de un proceso de selección evolutiva, bajo el influjo constante y masivo de microorganismos y antígenos de la dieta. Un individuo adulto ingiere más de una tonelada de nutrientes al año, sin embargo, la inmunidad mucosa es capaz de distinguir entre toxinas proteicas, frente a las que se activa una respuesta inmune agresiva; y proteínas de la dieta, que activan mecanismos de control implicados en la tolerancia oral. Esta capacidad de discriminación es fundamental y depende de varios factores:

1. Procesamiento del antígeno en el intestino. Los antígenos pueden pasar desde la luz al interior de la mucosa por 2 vías: el epitelio especializado que recubre las placas de Peyer, o atravesando directamente las células epiteliales, que parecen jugar un papel central en la generación de mecanismos de inmunosupresión. Las moléculas de IgA también podrían intervenir en el paso transepitelial de antígeno, sobretodo en la eliminación de complejos IgA-antígeno hacia el exterior (2).

2. Interacción entre células linfoides y epiteliales. Tras la inmunización, que induce un aumento del transporte transepitelial de antígenos, las células activadas salen a los nódulos linfáticos regionales y de ahí a la circulación, para volver a asentar en la mucosa y garantizar protección frente a una posible reexposición. Las células T de la lámina propia secretan citocinas

como IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, o IFN γ (3) que pueden alterar el fenotipo y función de las células epiteliales, y las vías de ingestión de antígeno. Falta aún por aclarar si la función del epitelio en la presentación de antígeno a los linfocitos T, activa o inhibe las respuestas inmunes locales.

3. Control de los mecanismos de inmunoregulación. Se desconocen los factores responsables de la pérdida de respuesta inmune normal frente a los antígenos de la dieta, pero en muchos casos puede deberse a un defecto de la función T reguladora. Cuando la barrera intestinal o la función inmune mucosa están alteradas, se pierde la tolerancia oral, sobretudo en individuos genéticamente susceptibles y durante el periodo más vulnerable del llamado «cierre intestinal» en los recién nacidos, y antes del establecimiento de los mecanismos de inmunorregulación (2). En este periodo la alimentación materna aporta anticuerpos sIgA que no posee el lactante, y tiene efectos inmunomoduladores. Una estimulación inadecuada de la inmunidad mucosa puede ocurrir también por la presentación de antígenos en forma fisicoquímica no habitual, infecciones asociadas, o a cambios en la flora bacteriana que libera sustancias inespecíficas de acción inmunostimuladora, como las endotoxinas.

Los procesos inmunopatológicos que tienen lugar en el intestino pueden estar mediados por linfocitos T (enfermedad celíaca); o por IgE (alergia). En un individuo adulto, parte de la capacidad de la inmunidad mucosa para inhibir las respuestas de IgE se relaciona con el predominio de las respuestas Th1, y la producción de IFN γ , que inhibe el desarrollo de las células Th2, cuyas citocinas (particularmente IL-4) son esenciales para la producción de IgE. En el feto y en el recién nacido, predominan las respuestas Th2, con producción elevada de IL-10, y escasa de IFN γ (4). Más tarde, los estímulos antigénicos potenciarían las respuestas Th1, que bloquean las respuestas de IgE o de hipersensibilidad celular, por inducción de tolerancia (más frecuente en el intestino, frente a antígenos de la dieta) o por desviación inmune hacia respuestas Th1 (en vías aéreas, frente a neumo-alérgenos). En la atopia, un defecto genético en la regulación de IL-4 e IFN γ , junto a otros factores ambientales, podría alterar el proceso normal de desviación inmune hacia respuestas Th1.

ENTEROPATIA POR SENSIBILIDAD AL GLUTEN

La implicación del sistema inmune en la enfermedad celíaca (EC) explica la patogenia de la lesión intestinal, cuyo elemento central es la activación de células T en la lámina propia mucosa, y la susceptibilidad genética, ligada a alelos HLA de clase II. Una inmunidad anormal al gluten, genéticamente restringida, parece ser relativamente frecuente, y puede manifestarse en el intestino u otros órganos (5). Sin embargo, aunque la sensibilización al gluten es necesaria, no parece ser el factor precipitante de la lesión intestinal, y otros factores ambientales o alteraciones locales, podrían influir en la expresión fenotípica de la EC. Recientemente, se ha identificado un autoantígeno, la transglutaminasa tisular, que puede interactuar bioquímicamente con la gliadina para activar al sistema inmune en el intestino (6).

El cuadro clínico clásico, con síndrome malabsortivo y biopsia intestinal plana sólo se observa en el 30-40% de los individuos con sensibilidad al gluten, y en algunos casos son asintomáticos, aunque con serología positiva. Se ha descrito todo un espectro de cambios inmunológicos y patológicos dependientes de la ingestión de gluten (7). La sensibilidad al gluten incluiría a los individuos con patología clásica y dieta normal, a veces asintomáticos, o con síntomas atípicos, o respuestas inmunes alteradas en piel, sistema nervioso, etc. Su prevalencia puede llegar a 1/300 en la población general (8). Otros individuos incluidos son aquellos con enteropatía mínima y síntomas asociados a la ingestión de gluten; o los que tienen alteraciones inmunes similares a las de los pacientes con EC, pero sin histología o clínica definida (algunos de los cuales desarrollarán una enteropatía).

Debido al riesgo potencial de cáncer (9), estos pacientes deben seguir una dieta sin gluten rigurosa. Aunque el diagnóstico se basa en los hallazgos de la biopsia, los criterios histológicos no están del todo claros. Es necesario llegar a una mejor definición de la inmunopatología de la EC, del espectro de cambios histológicos inducidos por el gluten en el intestino, así como de los marcadores que permitan la detección de individuos con expresión mínima o atípica de la enfermedad.

Signos de actividad inmunológica en la EC

En la EC activa, se han descrito alteraciones que afectan tanto a la inmunidad humoral como a la celular. El primero, y mas sensible, de los efectos del gluten en el intestino es la infiltración linfocitaria del epitelio (7). Figura 1. En la lámina propia, aumentan las células plasmáticas productoras de IgA, IgM e IgG, junto con un infiltrado de células inflamatorias (10). Paralelamente, hay una alteración de la síntesis de anticuerpos que se manifiesta por hiperreactividad frente al gluten y otros antígenos de la dieta, y por la producción de autoanticuerpos (11). No hay correlación entre los niveles de anticuerpos en suero y en fluido intestinal (12). La activación de la inmunidad celular, se detecta directamente, por la expresión de moléculas CD25 (receptor de IL-2) en linfocitos CD4+ y macrófagos de la lámina propia (13); e indirectamente, por la

expresión de moléculas HLA-DR en el epitelio.

I) Alteraciones de la inmunidad celular local

Activación de linfocitos intraepiteliales (LIE)

La ingestión de gluten induce la infiltración epitelial por linfocitos T, seguida de hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria (7). Estas son células T CD8+ en proliferación, y fenotipo CD45RO de células memoria (13). La mayoría tienen receptores TCR $\alpha\beta$, con repertorio limitado de reconocimiento antigénico. Bajo estimulación adecuada, pueden producir IFN γ , y tienen capacidad para suprimir respuestas frente a estímulos alógenicos. Su migración hacia el epitelio podría estar mediada por citocinas liberadas por los linfocitos T activados, o por quimiocinas secretadas por los enterocitos tras la acción del gluten (10).

Los pacientes celíacos muestran una expansión de una subpoblación de LIE con un receptor TCR $\gamma\delta$, la mayoría CD4+, y también son oligoclonales. La normalización histológica con dieta sin gluten no afecta a estas células, y su detección se utiliza como marcador de EC latente, en la dermatitis herpetiformis sin enteropatía (14), y para identificar casos de sensibilidad al gluten con mucosa normal o atípica (15). Las células TCRX podrían estar relacionadas con la alteración de la tolerancia al gluten, que determinaría el aumento de células productoras y de la síntesis de inmunoglobulinas (IgA), y de células CD4+ activadas en la lámina propia de estos pacientes (10). También podrían contribuir a la atrofia vellositaria, en un intento por mantener la integridad del epitelio, al eliminar los enterocitos ya alterados.

Activación de linfocitos T en la lámina propia

La mayoría de las células T de la lámina propia son células CD4+ de memoria (CD45RO), que expresan el receptor TCR $\alpha\beta$, y moléculas de membrana como las integrinas $\alpha4\beta1$ (VLA-1), $\alpha L\beta2$ (LFA-1), y $\alpha4\beta7$, necesarias para el asentamiento de estas células en la mucosa (10). En la lesión celíaca activa, aumentan los linfocitos T con el marcador de activación CD25, que identifica células CD4+ productoras de citocinas. Los macrófagos de la zona subepitelial expresan CD25, HLA-DR e ICAM-1 (13). La molécula HLA-DQ2 es el principal elemento de restricción para el reconocimiento de gluten por los clones de células T CD4+ específicas, obtenidos de pacientes con haplotipo DR3-DQ2 (16). Sin embargo, en la EC, podría intervenir más de una célula T reactiva para distintos epitopos de péptidos diferentes de gluten, en algún caso, con secuencias ajenas a la nativa, inducidas por modificación química durante el procesamiento (10).

La activación de linfocitos T en la lámina propia lleva consigo la producción local de citocinas, que explican muchos de los cambios asociados a la ingestión de gluten. En biopsias de pacientes celíacos, hay un gran aumento de la expresión mRNA de IFN γ , y de otras citocinas pro-inflamatorias, que se ha confirmado en estudios *in vitro*. La estimulación con gluten de explantes de mucosa intestinal induce un aumento de la expresión mRNA, especialmente de IFN γ , y en menor medida de IL-2 e IL-4. Los clones de células T reactivos al gluten obtenidos de biopsias de pacientes, producen un patrón Th1/Th0 de citocinas, con secreción preferentemente de IFN γ , y cantidades menores de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF y TGF β (17).

II) Alteraciones de la inmunidad humoral local

En la lámina propia mucosa de los pacientes con EC activa aumenta el número de células plasmáticas productoras de IgA, IgM e IgG, junto con un infiltrado de células inflamatorias, como macrófagos o granulocitos (10). En estudios *in vitro*, se ha confirmado el aumento de la producción local de anticuerpos frente al gluten y otras proteínas de la dieta. El epitelio de las criptas hiperplásicas expresa gran cantidad de componente secretor, el receptor para IgA, probablemente inducido por citocinas liberadas por células T y macrófagos. Como resultado, habrá un aumento del transporte transepitelial de slgA y de la inmunidad secretora. También se observan depósitos subepiteliales de complemento activado, que se correlacionan con el número de células productoras de IgG e IgM, y que pueden intervenir en el mecanismo inmunopatológico que da lugar a la enteropatía (18).

La concentración de anticuerpos IgA (sobre todo slgA) e IgM frente a gliadina está también aumentada en el fluido yeyunal de pacientes con EC, desapareciendo más lentamente que en el suero tras la dieta sin gluten, y en el adulto, los de clase IgM pueden incluso persistir durante años de tratamiento. Los pacientes con DH sin atrofia vellositaria (EC latente) tienen un número de células productoras de IgA e IgM elevado, así como de anticuerpos frente al gluten y otras proteínas, en el fluido intestinal, pero no en suero (10). La estimulación de la inmunidad secretora frente a antígenos de la dieta puede aparecer pronto en la EC, aunque no es suficiente para provocar atrofia vellositaria (19).

III) Alteraciones de la inmunidad sistémica humoral

Los pacientes con EC activa tienen un aumento de las concentraciones séricas de IgA total e IgA polimérica, y de anticuerpos anti gliadina, que desaparecen tras la dieta sin gluten. Los anticuerpos IgA e IgG tienen una especificidad y sensibilidad distintas, pero su determinación por ELISA, siguiendo protocolos adecuados para cada situación, se ha convertido en una prueba complementaria de gran utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes celíacos, y que permite evaluar de forma indirecta la extensión y severidad de la lesión intestinal (18).

Los anticuerpos antiendomisio reconocen proteínas no-colágenas producidas por fibroblastos, y reaccionan frente a la capa de reticulina que rodea las fibras de músculo liso del esófago de mono, esófago humano, intestino, y venas del cordón umbilical (11). En niños y adultos con EC activa, puede alcanzar una especificidad del 100%. La sensibilidad en adultos varía entre 68-100%, y 85-100% en niños, aunque para la IgA, se reduce en menores de 2 años. El uso complementario de esta prueba serológica ha reemplazado a la biopsia en el seguimiento del tratamiento dietético.

Posibles mecanismos inmunopatogénicos en la EC

La activación de linfocitos CD4+ de la lámina propia intestinal por macrófagos subepiteliales que expresan moléculas HLA-DQ únicas junto a péptidos de gluten (16) sería el elemento central de la patogenia. Figura 2. El gluten puede interactuar también con anticuerpos o inmunocomplejos que activan el complemento, y contribuir a la lesión intestinal. Todas las alteraciones observadas en la mucosa, como la infiltración de células T, hiperplasia de criptas, y atrofia vellositaria; son similares a las que se producen en la reacción experimental de injerto-contra-huésped y tras la activación de células T en cultivos de explantes de intestino fetal humano (20).

Las células CD4+ activadas secretan citocinas, como IFN γ , que induce expresión epitelial HLA-DR y de componente secretor, alteración de la permeabilidad intestinal, y daño directo de los enterocitos, o a través de la activación de macrófagos productores de radicales de oxígeno y TNF (10,17). Otras citocinas (IL-4, IL-6, IL-10, TGF β 3) promueven la producción de IgA, y pueden contribuir indirectamente a la hiperplasia de criptas. El aumento de la producción local de IgG e IgM induce la formación de inmunocomplejos, y activación del complemento, que induce edema de la mucosa tanto por aumento de la permeabilidad vascular, como por inducción de la degranulación de mastocitos. La reacción inflamatoria local puede incluir la liberación de otros mediadores, como los derivados de neutrófilos y eosinófilos (18). La hiperplasia de las criptas sería un mecanismo de compensación parcial del daño epitelial mediado por el complemento y las citocinas.

Queda por conocer aún cómo y dónde se produce la interacción inicial con la gliadina. No hay evidencia de que ésta pueda unirse a los enterocitos, ni se han identificado las células reactivas específicas para el gluten, ni la cadena exacta de procesos bioquímicos y celulares que se desencadenan, o los mecanismos efectores que intervienen. Podría haber un aumento de la permeabilidad intestinal, una reacción cruzada entre microorganismos y el gluten, o una activación inespecífica de células presentadoras de antígeno locales bajo determinadas condiciones, infecciones víricas o bacterianas. Los anticuerpos anti gliadina intestinales no se asocian con daño tisular, y tampoco se ha demostrado el efecto de los anticuerpos antiendomisio sobre el epitelio. Por otro lado, la atrofia vellositaria se asocia con los LIE TCR $\alpha\beta$, y el hecho de que persista el aumento de células TCR $\gamma\delta$ tras años sin gluten y normalización de la biopsia, o en pacientes con EC latente y mucosa normal, hace improbable que éstas células estén directamente implicadas en el daño tisular (15).

Marcadores inmunológicos de enfermedad celíaca latente

Pacientes con EC latente son aquellos que tomando gluten tienen una biopsia intestinal normal, pero que en otro momento desarrollan la enteropatía típica. Pacientes con dermatitis herpetiformis sin enteropatía, y otros con sospecha de enfermedad intestinal, pero cuya biopsia es morfológicamente normal (15,19), pueden tener anomalías inmunes similares a las de pacientes celíacos antes y después del tratamiento: aumento de anticuerpos IgM secretores, poblaciones de LIE y LIE TCR 9 elevadas (Figura 3), anticuerpos antiendomisio positivos, y un haplotipo HLA determinado (HLA-DQ2). Debido a que el diagnóstico de EC latente se hace de forma retrospectiva ó casual, los pacientes con dos ó más de estos índices positivos (EC potencial) deben ser sometidos a seguimiento hasta que se confirme el diagnóstico, es decir, hasta el hallazgo de una biopsia atrófica (21).

El patrón de anticuerpos secretores observado en estos pacientes se caracteriza por un aumento de IgM, anticuerpos IgA e IgM anti-gliadina, y otros anticuerpos IgM frente a antígenos de la dieta y bacterianos. Es una respuesta inespecífica, policlonal, que indica un estado de hiper-reactividad de la inmunidad humoral mucosa. Los pacientes no-celíacos con un patrón similar tienen un número mayor de células plasmáticas que contienen IgM en la lámina propia mucosa.

Casi el 40% de los pacientes con sospecha, pero cuya biopsia intestinal resultó ser normal, tenían una o más de estas anomalías, probablemente relacionadas con la susceptibilidad genética, ó bien, secundarias al daño tisular (marcadores de actividad). En cualquier caso, la implicación diagnóstica para la EC y la sensibilidad al gluten, son evidentes. El aumento de LIE TCR $\gamma\delta$, y de anticuerpos antiendomiso, está asociado con el haplotipo HLA-DQ2 en familiares asintomáticos de pacientes celíacos y biopsia normal (14); y en una población mas extensa, este aumento de LIE TCRX era más frecuente en pacientes con un patrón de anticuerpos intestinales característico, mientras que los pacientes con infiltración de LIE TCR $\alpha\beta$ mostraban otros signos de inflamación intestinal (expresión HLA-DR+ en las criptas) (5).

La presencia de anticuerpos IgA anti-endomiso positivos en suero y en fluido intestinal de pacientes no celíacos, se correlacionan tanto con la infiltración linfocitaria epitelial, como con el aumento de la subpoblación TCR $\gamma\delta$ (15). La mayoría muestran signos de activación celular en la mucosa: expresión HLA-DR en el epitelio de las criptas, y/o CD25 en la lámina propia. La determinación periódica de anticuerpos antiendomiso puede servir para el seguimiento de pacientes con sospecha de EC latente, indicando la presencia de lesión intestinal.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Como ocurre en la enfermedad celíaca, en la patogenia de la EII también también se interrelacionan factores ambientales locales, la predisposición genética, y el sistema inmune (22), aunque en este caso se desconoce el factor etiológico responsable. Se han estudiado agentes bacterianos (Micobacterias, etc) y víricos; así como diversos genes de susceptibilidad, que en algún caso podrían compartir el Crohn y la colitis ulcerosa, en un contexto de enfermedad poligénica (23). Sin embargo, los mayores avances se han hecho en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos responsables de la lesión intestinal, que se generaría en un estado de alteración de la homeostasis inmunológica local y que afecta a la capacidad de discriminar entre agentes nocivos y proteínas inócuas.

En la EC, la ingestión de gluten provoca una lesión adaptativa, con cambios en las poblaciones celulares de la mucosa y la fisiología del epitelio, que se resuelve tras la retirada del gluten. Por el contrario, la activación de los mecanismos efectores en el Crohn induce una lesión destructiva, donde la reacción inflamatoria tiende a la cronicación, afectando a toda la mucosa, y provocando una remodelación tisular más intensa (20). Esta lesión se caracteriza por zonas de necrosis epitelial con infiltrados de células T, que asientan también en la submucosa y alrededor de los granulomas; y de células B, en zonas próximas a las úlceras.

En la lámina propia intestinal de estos pacientes, se observan signos de activación inmune como la expresión de moléculas CD25 por linfocitos CD4+, de HLA-DR+ por el epitelio, o la presencia de células en proliferación (22). También aumenta la producción local de IgG, sobretodo IgG1 e IgG2 que se corresponde con el aumento de células productoras de IgG, y con la severidad de la lesión; y una disminución paralela de la secreción espontánea de IgA, sobretodo IgA dimérica e IgA2. Se desconoce aún si estas células IgG+ están clonalmente restringidas, es decir, responden a un pequeño grupo de antígenos específicos; o representan una respuesta inespecífica estimulada por agentes luminales comunes que actúan de potentes inductores de la inflamación. La activación del complemento inducido por anticuerpos IgG frente a antígenos luminales provocaría daño tisular.

Linfocitos T activados, con un patrón Th1 de producción de citocinas, podrían ser responsables de la activación de macrófagos y de la liberación de citocinas proinflamatorias, metabolitos tóxicos del oxígeno y óxido nítrico, que inician y mantienen la inflamación transmural en el Crohn (24). El aumento de la producción y expresión mRNA de IFN γ e IL-2 (y baja de IL-4) se ha confirmado tanto en el intestino de estos pacientes, como en clones celulares obtenidos de biopsias (25). Una polarización distinta de las respuestas de células T productoras de citocinas diferenciaría al Crohn, donde hay predominio TH1 (IL-2, IFN γ , TNF); de la colitis ulcerosa, con predominio Th2 (IL-4, IL-5, IL-10). En este proceso intervendrían factores genéticos y ambientales, entre ellos la alteración de la tolerancia a la flora intestinal. En el Crohn, un defecto en la producción de IL-4 favorecería el desarrollo de las respuestas Th1 contra la flora bacteriana u otros antígenos bacterianos, sobre lo que se añadiría una estimulación espontánea de la producción de IL-12.

REFERENCIAS

- 1.- Brandtzaeg P. Basic mechanisms of mucosal immunity - a major adaptive defense system. *Immunologist* 1995; 3:89-96.
- 2.- Brandtzaeg P. History of oral tolerance and mucosal immunity. In: Oral tolerance: mechanisms and applications.

Ann NY Acad Sci 1996; 778:1-27.

3.- James SP, Zeitz M, Kanof M, Kwan WC. Intestinal lymphocyte populations and mechanisms of cell-mediated immunity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1988; 8:369-91.

4.- Holt PG, Macaubas C. Development of long term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period. *Curr Op Immunol* 1997; 9:78287.

5.- Ferguson A, Arranz E, Kingstone K. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease. In: Malignancy and chronic inflammation in the gastrointestinal tract New concepts. Riecken EO, Zeitz M, Stallmach A, Helse W (eds). Berlin 1995, 51 -63.

6.- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen on celiac disease. *Nature Med* 1997; 3:797-801.

7.- Marsh MN. Gluten, MHC and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten-sensitivity. *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.

8.- Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343:200-3.

9.- Holmes GKT, Stokes PL, Sorahan TM, et al. Coeliac disease, gluten-free diet and malignancy. *Gut* 1976; 17:612-19.

10.- Scott H, Nilsen E, Sollid LM, et al. Immunopathology of gluten-sensitive enteropathy. *Springer Semin Immunopathol* 1997; 18:535-53.

11.- Maki M, Hallstrom O, Martinen A. Reaction of human non-collagenous polypeptides with coeliac disease autoantibodies. *Lancet* 1991; 338:724-25.

12.- O'Mahony S, Arranz E, Barton JR, Ferguson A. Dissociation between systemic and mucosal immune responses in coeliac disease. *Gut* 1991; 32:29-35.

13.- Haltensen TS, Scott H, Fausa O, Brandtzaeg P. Gluten stimulation of coeliac mucosa in vitro induces activation (CD25) of lamina propria CD4+ T cells and macrophages but not crypt cell hyperplasia. *Scand J Immunol* 1993; 38:581 - 85.

14.- Maki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. Increase in $\gamma\delta$ T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. *Gut* 1991; 32:14.

15.- Arranz E, Bode J, Kingstone K, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: association with $\gamma\delta$ T cell receptor expression by intraepithelial lymphocytes, and other indices of potential coeliac disease. *Gut* 1994; 35:476-82.

16.- Lundin KEA, Scott H, Hansen T, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(α 1*0501, β *0201)-restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of coeliac disease patients. *J Exp Med* 1993; 178:187-92.

17.- Nilsen EM, Lundin KEA, Krajci P, et al. Gluten-specific, HLA-DQ-restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with TH1 or TH0 profile dominated by interferon- γ . *Gut* 1995; 37:766-71.

18.- Scott H, Kett K, Haltensen T, et al. The humoral immune system in coeliac disease. in: Marsh MN (ed) Coeliac disease. Blackwell, Oxford, 239-82.

19.- Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of coeliac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology* 1993; 104:1263-72.

20.- MacDonald TT. T cell-mediated intestinal injury. In: Marsh MN (ed) Coeliac disease. Blackwell, Oxford, 283-304.

21.- Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34:150-1.

22.- MacDermott RP, Stenson WA. Alterations of the immune system in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Adv Immunol* 1988; 42:285-322.

23.- Satsangi J. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:572-74.

24.- Romagnani P, Annunziato F, Baccari MC, Parronchi P. T cells and cytokines in Crohn's disease. *Curr Op Immunol* 1997; 9:793-99.

25.- Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, et al. Type 1 T-heiper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 1997; 150:823-31.

Inmunopatogenia de la lesion celiaca

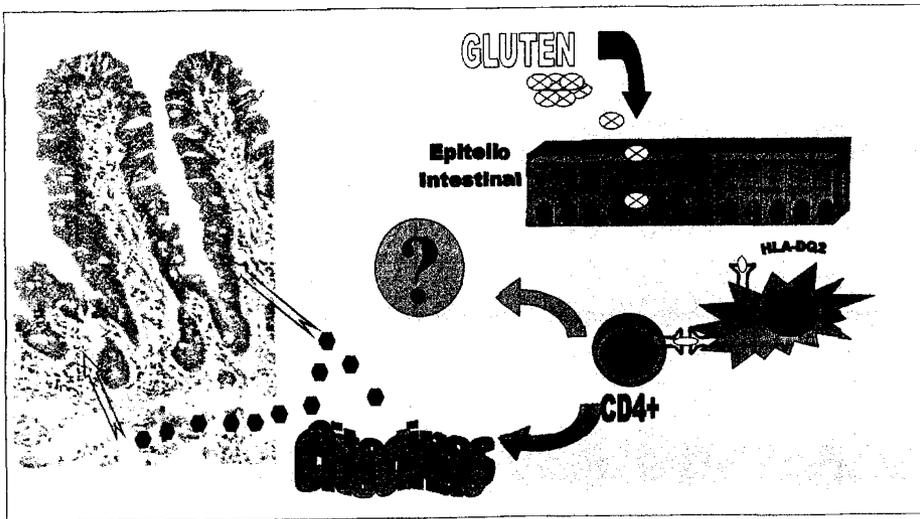


Figura 1.- Sección de tejido yeyunal de un paciente con dermatitis herpetiformis. Biopsia de morfología normal con aumento de linfocitos intra-epiteliales. Tinción de Hematoxilina-Eosina.

INMUNIDAD DE LAS MUCOSAS

Inmunidad de la Mucosa Bronquial

José Luis Corzo Higuera. Hospital Materno-Infantil de Málaga.

Inmunología de la mucosa bronquial

El tracto respiratorio, que comparte un origen embriológico común con el aparato gastrointestinal, está expuesto a una amplia variedad de agresiones exógenas. El aire inhalado transporta partículas inorgánicas (humo, polvo, vapores) y materiales orgánicos (pólenes, virus y bacterias). Las vías aéreas conductoras reciben el impacto de estos agentes agresores y en ellas se van a localizar las enfermedades resultantes, cuando se saturan o sobreestiman los mecanismos defensivos. El pulmón también está expuesto a agresiones endógenas, toxinas circulantes, antígenos e inmunocomplejos que pueden alcanzar el lecho vascular pulmonar. Los mecanismos de defensa a nivel bronquial están constituidos por:

El moco de la vía aérea: La velocidad de transporte de las partículas inhaladas es de 4-10 mm/min., siendo más lenta en los bronquios más periféricos donde la capa de moco es más delgada. El moco forma 2 capas alrededor de los cilios: una inferior (fase sol) de líquido no viscoso y otra superior (fase gel) de moco viscoso. El gel se desplaza sobre el sol gracias a la batida de las puntas de los cilios. Las secreciones bronquiales contienen lisozima, transferrina e inmunoglobulinas especialmente IgA que juega un importante papel protector. Así el 50 % de los pacientes con déficit total de IgA presentan infecciones de vías respiratorias altas mientras el otro 50% parece tener IgM secretora protectora.

El sistema mucociliar: atrapa y elimina partículas inhaladas potenciado por mecanismos inmunológicos humorales y celulares inespecíficos. Se pueden producir anomalías del transporte ciliar como expresión de defectos ciliares primarios en determinadas enfermedades hereditarias tales como: el síndrome de Kartagener y el síndrome de Young ó defectos ciliares secundarios como resultado de toxinas bacterianas.

Los mecanismos de defensa de alveolar son fundamentalmente mecanismos celulares. La célula diana es el *macrófago* que elimina pequeñas cantidades de microorganismos mediante la fagocitosis. Estas células actúan con capacidad bactericidas o bacteriostática mientras reclutan otras defensas adicionales induciendo la presencia de neutrófilos y demás componentes del proceso inflamatorio, provocando exudación del plasma en el espacio alveolar y recibiendo la ayuda de la inmunidad humoral sobre todo IgG.

SISTEMA INMUNITARIO Y SU RESPUESTA: FENOMENO INFLAMATORIO

La respuesta inmunológica tras el contacto antigénico a nivel pulmonar está determinada por:

1. El ambiente. 2. Células diana y productos celulares del sistema inmunológico, como mecanismo de defensa creado para frenar las sustancias extrañas y evitar daño tisular. 3. Células fagocíticas, presentan una barrera entre el ambiente y el tejido diana, por tanto funcionan en el proceso inicial de envolvimento y captación de partículas (*fagocitosis*).

En seres humanos es llevado a cabo por tres clases de células: **A.- Macrófagos** (fagocitos mononucleares) tienen 2 funciones: 1. La fagocitosis 2. Procesamiento y presentación de antígenos al linfocito T. Sus actividades son posibles por contar receptores de superficie celular que se encuentran en su membrana.

B.- Neutrófilos: Importante componente de la inflamación, activados por factores quimiotácticos que los dirigen por gradientes de concentración, atrayéndolos, entre los que se encuentran péptidos procedentes de la proteólisis, factores quimiotácticos para otros neutrófilos y leucotrienos B4. Tras los últimos estudios se sabe que sólo reconocen la secuencia de aminoácidos formil-metionina-leucina-fenilalanina para la cual tienen receptor.

Estas células cuando están activadas, son capaces de provocar lesión pulmonar a través de las proteinasas y de los intermediarios reactivos del oxígeno (ROI). Su importancia radica en su capacidad para inactivar y degradar microorganismos y partículas en el interior del fagolisosoma, pero son potentes agentes de lesión tisular cuando se liberan en el microambiente externo, para prevenir esto, existen, inhibidores de las mismas en las secreciones bronquiales y alveolares. Los principales ROI son: superóxido (O₂), peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y radical hidroxilo (-OH). **C.- Eosinófilos:** Incluidos en el grupo, aunque su importancia realmente radica en pertenecer como células fundamentales a la reacción retardada de causa alérgica. El daño epitelial lo producen, una vez que se han activado, por degranulación de las proteínas intracitoplasmáticas.

Estas células pueden actuar solas o en conjunto y a su vez son activadas por factores quimiotácticos generados a través

del complemento ó por productos derivados de linfocitos específicos, con la finalidad común de acumularse en áreas de inflamación.

4. Células mediadoras y sus productos: son células con actividad biológica liberando sustancias químicas : *Mediadores*, que interactúan con los agentes ambientales ya sea de modo directo con el antígeno extraño ó por interacción del antígeno con el anticuerpo específico (por ejemplo IgE, que se unen a la superficie de estas células mediante su fragmento Fc) su misión es amplificar los efectos de las células fagocíticas ó tener acción directa en la célula diana. La liberación de estos mediadores tiene importancia extrema en la expresión clínica de la hipersensibilidad inmediata

5. Células de reconocimiento antígeno específicas y sus productos: incluyen dos universos de linfocitos: *linfocitos B*, que producen cinco clases de inmunoglobulinas y *linfocitos T* que producen reacciones mediadas por células, es posible que la interacción entre los productos de estas dos poblaciones de linfocitos resulte beneficiosa para el pulmón: respuestas inmunitarias protectoras, en ocasiones pueden dar lugar a respuestas patológicas. La respuesta inmunitaria en conjunto se encuentra bajo control genético lo que explica su gran heterogeneidad.

BASES MOLECULARES PARA EL RECONOCIMIENTO DE ANTÍGENOS Y DE LA RESPUESTA INMUNITARIA.

Han ocurrido dos acontecimientos significativos en el sistema inmunitario que han proporcionado la comprensión necesaria del mecanismo a nivel molecular de la respuesta inmunitaria:

1- Reconocimiento de antígeno definido en términos moleculares

Se reconoce que la especificidad del antígeno en la respuesta inmunitaria depende de cuatro sistemas de estructuras de reconocimiento. 1.- La region variable ó V de inmunoglobulinas. 2.- Las regiones polimorfas ó regiones V de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clases I y II. 3.- Las regiones V de las cadenas de receptores de células T (TCR) (alfa,beta,gamma,delta). 4.- Los marcadores de cúmulo de diferenciación (CD), encontrados sobre la superficie de diversas células inmunitarias y no inmunitarias que no solo diferencian entre linfocito T y B, y sus subgrupos, sino que también desempeñan importantes funciones de colaboración con las estructuras de reconocimiento de antígenos. Estos 4 grupos de moléculas estructurales son miembros de lo que se llama “*familia de supergenes de las inmunoglobulinas*” (1), concepto que sugiere un origen ancestral común.

2- Descubrimiento del papel central de los linfocitos T

Es aceptado que la respuesta inmunitaria es una serie de acontecimientos en cascada que se inicia con la interacción de partes del antígeno (epítopes) y los receptores específicos de la superficie de los linfocitos. Estos procesos comprenden la participación no solo de células sino también de receptores celulares y factores solubles. Hoy se sabe que la actividad de varias citocinas (2) es clave en el desarrollo y diferenciación de poblaciones de linfocitos en órganos linfoides centrales donde nacen , muriendo posteriormente por un proceso denominado *muerte celular programada* (Apoptosis) (3) y solo una pequeña parte accede a la circulación. En la actualidad es posible diferenciar células T y B por sus receptores de superficie para antígeno comprometido con un epítopo particular (el que mejor se adapta al sitio de unión, impulsando a la célula a su activación y proliferación); clásicamente este proceso incluye la generación de células nuevas ,linfocitos B de vida breve y células de memoria o linfocitos T de vida prolongada (4). Recientemente se sabe que la memoria se conserva por el contacto persistente del antígeno (5). Se podría decir que estos, impulsan al sistema inmunológico aportando la primera señal, y potenciándose con siguientes señales proporcionadas por interacción con moléculas de adherencia.Receptores de linfocitos T y B (TCR y BCR) Tienen estructuras similares pero sus requisitos de reconocimiento son diferentes. El receptor B reconoce la unión del epítopo de antígenos nativos de una manera no restringida (MHC), la participación de otras células es auxiliar. El receptor T se une a péptidos relacionados con moléculas del MHC que están expresadas en la superficie de las células presentadoras de antígenos provocando una unión permanente entre células, y activando a la proteína tirosinasa citoplasmática (PTK).además CD4 Y CD8 aportan señales suplementarias colaboradoras.

La respuesta de células T se realiza por dos poblaciones bien definidas: -Células T citotóxicas, que destruyen otras células que portan los antígenos adecuados. -Células T auxiliares, productoras de citocinas.

Hay una excepción importante, si el acoplamiento ocurre fuera del surco (cadena b del TCR) simultáneamente con MHC, crea una activación policlonal : *Superantígenos* (6). La afinidad del péptido-MHC-TCR es baja, se necesita la colaboración de: 1-Moléculas de adherencia.(procedentes de CD4/CD8. 2-Senales suplementarias que activen la PTK (7). La falta de

estas señales conduce a la inactivación: *anergia* (falta de respuesta) ó inducción de muerte de célula T (8). Se han encontrado varios pares de moléculas que pueden activar a la célula T para rescatarla de la anergia ó dicho de otro modo, pueden sustituir la función del receptor ya que liberan las mismas señales que las generadas por él mismo, entre ellas: la CD28 y su ligando CTLA-4 (antígeno 4 citolítico)

Otros receptores de células T que se unen a moléculas de superficie de células presentadoras de antígenos y aumentan la activación de las células T: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VLA-4 y antígeno termoestable poco conocido. Una vez que se ha estimulado el linfocito T se induce la transcripción del gen de la IL-2 que tiene un receptor IL-2R (glucoproteína tipo 1 transmembrana) (9). La IL-2 parece tener un decisivo papel en proliferación de células T, siendo fundamental para el estudio de poblaciones CD4+. Después de la estimulación con IL-2, las CD4+ se diferencian en dos subgrupos: TH1 y TH2. La interleucina más importante en la subclase TH2 es la IL-4 (10), potente inductor de la producción de Ig E (11), y en la TH1 es la IL-2, y el interferón-gamma. La presencia de IL-12 es necesaria para el desarrollo de la IL-4.

Los linfocitos B producen células de dos tipos: *Efectoras* que producen inmunoglobulinas y *Células de Memoria* (aunque existe la posibilidad de que las de memoria procedan de otra línea) (12). La activación de células B se inicia cuando su BCR reconoce epítopes específicos en el antígeno.

El BCR es un complejo molecular compuesto por IgG monomérica y dos heterodímeros Ig alfa-beta ó Ig alfa-gamma, que actúan como traductores de señal. Las células B naturales portan los isotipos IgM e IgD en tanto que los linfocitos B de memoria los isotipos son IgG, IgA e IgE, además se requiere la presencia de células TH2 CD4+ para ayudar a la diferenciación y cambio de isotipo de una inmunoglobulina a otra.

Al menos dos grupos de señales mediadas por células T, son las principales condiciones para el cambio de isotipo hacia Ig E: 1º Una linfocina. 2º El contacto físico real entre células T y B (13).

El reclutamiento de células T es posible porque las células B efectúan funciones de células presentadoras de antígeno, una vez unido se internaliza, se procesa, y los fragmentos de péptidos se presentan a células T CD4+ específicas en el contexto de moléculas del MHC de clase II

CONCEPTO DE UNA CASCADA DE CITOCINAS

El modo de acción de las citocinas es complejo, actúan en grupos de frecuencia y dan como resultado respuestas celulares dirigidas que pueden ser de proliferación, diferenciación y a veces inhibitorias, o bien, conducir a la producción de otras citocinas.

Polarización hacia TH1 y TH2: Cambio de clases de isotipo

El cambio de isotipo está determinado por la presencia ó ausencia de IL-4 (10) y bajo la influencia de

IL-12, diferenciando dos subgrupos de tipos de células. En presencia de IL4, las TH0 se diferencian hacia TH2 comprometidas en la producción de anticuerpos y que siguen produciendo IL4 así como IL5, IL6, IL10 e IL 13, mientras que el interferón-gamma ejerce efectos inhibitorios sobre TH2 con lo que inhibe la producción de anticuerpos, actuando en el cambio de células B activadas a maduras.

La IL4 estimula a los TH2 que ejerce actividad diferenciadora de células B, así pues las diferentes interleucinas afectan a diferentes etapas del desarrollo de células B: La IL4 estimula a la célula B en reposo, la IL5 a la célula B activada y la IL6 a las células B maduras con la producción final de IgE.

El *asma* se define como enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas (14). El enfoque actual presenta al linfocito CD4+ (15) como regulador y organizador del sistema inmunitario específico, ya sea directamente ó como estimulador secundario.

Tal y como se ha dicho anteriormente, existen dos ó tres fenotipos de CD4 (TH1 y TH2), con patrones de síntesis de IL diferentes, tanto con mecanismos de activación como inhibitorio. Probablemente el tema sin resolver es qué señales indican a un precursor que debe convertirse en TH1 ó TH2. Hay indicios claros de que la IL-4 puede actuar directamente sobre células T precursoras induciendo la diferenciación a TH2 (16) pero la fuente de citocinas iniciales sigue siendo desconocida, aunque en el ratón se han identificado 2 factores que inducen directamente la diferenciación: IFN y TGF- β (factor transformador del crecimiento), podría especularse que: 1.- El antígeno estimula a la TH2 ya diferenciada para

secretar IL-4 ó que se produce una actividad similar a la de un superantígeno. 2.- Que el Ag envíe una señal a una célula precursora para que produzca IL-4 lo que supondría aceptar que el antígeno dirige la diferenciación celular. 3.- Que haya un tercer tipo celular que produzca IL-4 , y que de la lucha entre IL-4 e IFN-gamma se inicie una respuesta. El concepto de que hay distintas clases de respuesta es una manera innovadora de mostrar la enfermedad inflamatoria pulmonar, además, el que un perfil de citocinas específico de estas células pueda actuar como regulador inmunitario de un segundo tipo celular hace que la respuesta inflamatoria inmunitaria sea más específica aún. La broncoscopia , el BAL (17) y la biopsia son los métodos utilizados para el estudio de células participantes en la inflamación bronquial y lo que es más importante el estudio de los factores reguladores inmunitarios que contribuyen a la reactividad. Se ha comprobado un aumento de CD-25+ (marcador de activación linfocitaria) en pacientes asmáticos en comparación con sujetos sanos ó con rinitis alérgica. En biopsias pulmonares se ha detectado presencia de eosinófilos y linfocitos atípicos. El aumento de eosinófilos se evalúa por la presencia de citocinas que podrían causar diferenciación terminal: IL-3, IL-5, GM-CSF, predominando la IL-5(que es un producto de las células T activadas). En conjunto el perfil TH-2 (18):

-Aumento de CD4+ / CD25+ que se correlaciona con reactividad bronquial y gravedad del asma

-Aumento de IL-4 y IL-5 en comparación con IL-2 e IFN-gamma . El tratamiento con corticoides reduce el número de células CD4 / CD25+ y las células portadoras de IL-5, lo que sugiere que las subpoblaciones de linfocitos TH-2 y la IL-5 pueden ser los componentes más importantes del asma. El estudio del fenómeno inflamatorio no es posible hacerlo con medios cruentos como la biopsia por lo que es necesario buscar alternativas como estudio de subpoblaciones linfocitarias CD4 y CD8 en sangre periférica, encontrándose que la expresión de citocinas en sangre periférica se localiza principalmente en CD4 y que la citocina más importante para la supervivencia del eosinófilo es el GM-CSF. La sensibilización de la célula T por un antígeno, es un factor importante en la producción de IgE pero hay otros factores como la vía de sensibilización y la unidad de reconocimiento de células T, que juega un papel decisivo. En la vía aérea (19): el antígeno penetra mediante aerosol, se produce IgE, HRB y prick + con un perfil celular de marcada expresión V-beta 8.1 y 8.2 en las células T; mientras que las células T V-beta 2 son muy escasas. La cadena beta especialmente su región variable induce la dirección de la respuesta de la síntesis de IgE y de la HRB.

Si el Ag penetra por vía cutánea no provoca HRB lo que demuestra que la población V-beta solo se desarrolla con Ags aerosolizados y que la unión de la IgE con el Ag por sí sola no es suficiente para provocar HRB (20). Igual ocurriría con las respuestas de células T CD8+, probablemente por su alto contenido en IFN-gamma, bajan los niveles de IgE sérica, aunque no es específica de Ag, pero por vía aerosolizada actúan bloqueando la respuesta IgE específica para el Ag. La transferencia de IgE específica para Ag, la HRC inmediata y la HRB puede estar mediada por subclases de células T específicas que expresan V-B la cuestión es si hay perfiles de citocinas distintos por lo cual las subclases modifican la respuesta. Estudios preliminares demuestran que solo las V-B-8+ y no las negativas pueden producir IL-4

PARICIPACIÓN DE LAS CELULAS T EN EL ASMA INDUCIDA POR VIRUS

En investigaciones clínicas se ha demostrado que las infecciones por rinovirus aumentan la HRB y alarga la reacción de fase tardía(21)(22) que persiste durante semanas, este cambio se produce por incremento de la respuesta inflamatoria, es decir aumento de los infiltrados celulares y reclutamiento de eosinófilos. La comprobación se ha realizado con modelos in vitro que evalúan la interacción :Células inmunitarias,virus y respuesta inflamatoria. El rinovirus RV16 se incubaba con células mononucleares que contienen linfocitos y monocitos para detectar CD3 y CD69 que identifica una población de células T activadas por el virus (La expresión de CD69 indica la activación de células T),observándose un aumento importante de células CD3/CD69 mayor del 20% .Es improbable que la unión linfocito T y virus produzca esta respuesta ,mas bien existe la posibilidad de que exista una citocina que actúe sobre las células T y las active.La regulación de esta respuesta es importante siendo el principal receptor del adenovirus con los monocitos el ICAM-1 (23)(24) que se identifica en la superficie celular uniéndolas con CD54;en el cultivo disminuye el CD54 y por tanto el ICAM-1 y probablemente el rinovirus utilice este receptor para generar citocinas :IL-1 y TNF-a que son proinflamatorias pudiendo lesionar al tejido respiratorio. El estudio del efecto del rinovirus sobre la célula T se amplió produciendo células que aumente la supervivencia del eosinófilo in vitro (células que expresen CD3 y CD6 incubadas con RV16)el sobrenadante se incubó con Ac-monoclonales y se determinó que la supervivencia del eosinófilo estaba relacionada con la presencia de IFN-gamma.

Resumen: El papel de las células T en las infecciones víricas empieza a comprenderse:Es posible que los linfocitos en contacto con rinovirus se activen y segreguen citocinas :IFN-gamma que aumenta la supervivencia del eosinófilo y además puede aumentar la liberación de mediadores del basófilo. Aunque el IFN-gamma no tiene las propiedades inflamatorias de

la IL-4 e IL-5 si puede potenciar la supervivencia del eosinófilo.

PARTICIPACION DE LA IGE EN EL ASMA

Durante los últimos 10 años se han logrado enormes avances en el entendimiento de como la molécula de IgE participa en reacciones de hipersensibilidad inmediata y los mecanismos que regulan a esta molécula. La IgE tiene la propiedad de unirse a receptores de alta afinidad (FceRI) en basófilos y células cebadas, así como FceRII de baja afinidad (CD23) sobre diversas células efectoras. El enlace cruzado de IgE específica unida al alérgeno desencadena factores de la inflamación. Sin embargo fue un hecho de suma importancia el conocimiento de que la reacción alérgica tiene una fase tardía. Las reacciones importantes en clínica inducidas por alérgenos se caracterizan por una respuesta bifásica dependiente de IgE. Se piensa que dicha fase tiene una función decisiva en el mantenimiento de la enfermedad. El último hecho decisivo para el estudio de la respuesta alérgica es la intervención del Linfocito T en el control de la respuesta alérgica crónica sobre todo asma.

BIOLOGIA DE LA MOLECULA DE IGE

Peso molecular de 190 kDa, y la misma estructura de otras inmunoglobulinas, pero en contraste con ellas la cadena epsilon tiene 5 dominios, uno variable y 4 constantes. Estudios recientes con DNA recombinante ha permitido mapear el sitio de unión de la IgE con FceRI, es un péptido de 76 aa de la porción C-terminal y la porción N-terminal en contraste con el sitio de unión para FceRII (CD23) que se ha localizado en la región N-terminal cerca del sitio de unión de FceRI. El FceRI es el responsable de la degranulación de células cebadas y basófilos, sin embargo su unión con IgE no es suficiente para activar las células se necesita enlace cruzado de la IgE a su receptor con el alérgeno. Esta compuesto de una cadena alfa, otra beta y una gamma, la alfa es la que se une a la IgE y la beta y la gamma traducen señales y activan las células secretando mediadores preformados (histamina, factores quimiotácticos, etc) a continuación se generan productos derivados de lípidos de la membrana celular: Leucotrienos C4, D4, E4 y PG D2 y PAF. Estos efectos incluyen permeabilidad vascular aumentada, contracción del músculo liso e incremento en la producción de moco y aumento de la quimiotaxis de eosinófilos, neutrófilos y mononucleares y síntesis y liberación de citocinas: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, INF- α , con participación crítica en la fase tardía, en la regulación de síntesis de IgE, diferenciación y supervivencia del eosinófilo, sostenimiento de la inflamación crónica y expresión de moléculas de adherencia celular. El FceRII a diferencia del FceRI esta ampliamente distribuido en las células, tiene 2 formas de receptores a y b; el a se expresa únicamente en células B, mientras que el b en el resto de las células. No esta clara la función del II, parece ser que interviene en la regulación del IgE intacto o en forma soluble (desdoblándose por proteólisis: sFceRII o sCD23). Para la síntesis de IgE se necesitan 2 señales: la primera liberada por la IL-4 y específica del isotipo IgE. La segunda se produce por contacto físico entre células T y B ó activadores de células B (EBV (25) e hidrocortisona) que actúan sinérgicamente con la IL-4 para inducir la síntesis de IgE.

Además del mecanismo clásico de interacción entre células T y B: reconocimiento por el TCR del MHC II, mas péptido sobre células B en presencia de IL-4, se han descrito otras formas de síntesis de IgE dependiente de IL-4 mediadas por el antígeno CD40 de células B y su ligando expresado sobre células T activadas. El CD40 pertenece a una familia recién identificada de moléculas receptoras transmembrana, de alto contenido en cisteína, que incluye entre otros el TNF- α . Así en pacientes con hiperIgM cuyas células T carecen del ligando CD40, son incapaces de sintetizar IgE en presencia de IL-4. Lo que indica que las interacciones de CD40 tienen importancia en la liberación de la segunda señal en interacciones dependientes de células T.

Se han identificado varios factores activadores directos de células B independientes de las células T que actúan en combinación con la IL-4 para inducir la síntesis, como el virus de Epstein-Barr. Parece que sintetiza IgE por recambio de isotipo mas que por expansión de una población de células B previamente comprometida (BsIgE+). Igualmente la hidrocortisona regula la síntesis de IgE dependiente de IL-4 por mecanismos desconocidos, probablemente actividad sinérgica con la IL-4. Respuesta de fase tardía (LPR): aparece 3-4 horas después de la reacción inmediata, se relaciona con infiltración por células mononucleares, eosinófilos y neutrófilos (estos 2 últimos alcanzan su máxima acumulación a las 6-8 h.) Tras 24-48 h de la exposición al alérgeno, el infiltrado predominante es de célula T y monocitos/macrófagos. Estas células T contienen mRNA aumentado para IL-3, IL-4, IL-5 y GM-CSF, pero no para IFN- γ , así estas células T son equivalentes al subgrupo Th2. Se cree que el depósito local de proteína mayor básica del eosinófilo durante la LPR, contribuye al daño epitelial respiratorio y la inflamación pulmonar que se encuentra en el asma. La intensidad de la HRBI tras exposición al alérgeno es proporcional a la intensidad de la LPR, relacionado con las moléculas de adhesión: ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1. Tras exposición al alérgeno, las células cebadas secretan citocinas (IL-1/TNF- α) que aumentan la

expresión de determinadas moléculas de adhesión. La secreción de IL-4 origina una expresión selectiva de VCAM-1. Los eosinófilos expresan VLA-4 (ligando para VCAM-1), así la secreción de IL-4 explicaría la infiltración de eosinófilo, pero no la de los neutrófilos, hacia lugares de la inflamación alérgica. Una vez activado el eosinófilo, pueden producir IL-3, GM-CSF e IL-5. Parece ser la célula más decisiva en la respuesta inflamatoria asociada a la fase tardía particularmente en el asma. Los macrófagos expresan el receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI). Los alérgenos activan macrófagos que portan IgE secretando: leucotrienos, PAF, IL-1 y TNF. Los pacientes mal controlados con las formas de tratamiento actual es necesario crear nuevas estrategias terapéuticas para reducir la inflamación de origen alérgico como la regulación de células TH2 y sus citocinas, etc. En conclusión se trataría de utilizar un fármaco que genere regulación descendente de células T y su secreción de citocinas.

RESUMEN

Por el pulmón pasan 6000 l de aire al día lo que hace que sea un órgano vulnerable, para su defensa dispone de mecanismos inmunológicos *inespecíficos* en los que está comprometido el eje mucociliar con lisozima, transferrina, interferón, complemento, proteína C reactiva y macrófago y *específicos* con linfocitos B y T: los B son secretores de inmunoglobulinas interviniendo todas, pero en especial IgA a través de su pieza secretora; IgE en procesos de hipersensibilidad tipo I y, los T con subpoblaciones CD4 y CD8, cambios de isotipo con la ayuda de CD4: TH1-TH2 y distintos perfiles de interleucinas. Aunque clásicamente se ha asignado el papel central al macrófago, los últimos hallazgos a nivel molecular han integrado las diferentes funciones del sistema inmunológico y han creado un conocimiento más profundo, situando al linfocito T como auténtico protagonista de la inflamación en la respuesta inmune pulmonar, haciéndose especial mención por su prevalencia a asma e influencia de virus en las vías respiratorias en la infancia.

Palabras claves: Pulmón; Inflamación; Macrófago; Eosinófilo; Linfocitos B y T; Asma; Virus .

BIBLIOGRAFÍA

1. Hood L, Hunkapiller T. 1985: T-cell antigen receptor and the immunoglobulin supergene family. *Cell* 40:225-27.
2. Carding SR, Bottomly K. 1991. Cytokines in T cell development. *Immunol Today* 12: 239.
3. Kabelitz D, Pechhold K. 1993. Activation-induced cell death (apoptosis) of mature peripheral T lymphocyte. *Immunol Today* 14:338.
4. Gowans JL, Uhr JW. 1966. The carriage of immunological memory by small lymphocyte in the rat. *J Exp Med* 124:1017. (21cp)
5. Gray D. 1992. The dynamics of immunological memory. *Semin Immunol* 360-264. (22cp)
6. Neefjes JJ, Ploegh HL. 1992. Intracellular transport of MHC class II molecules. *Immunol Today* 13:179 (46cp)
7. Parnes JR. 1989. Molecular biology and function of CD4 and CD8. *Adv Immunol* 44:265 (48cp)
8. Julios M, Maroun CR. 1993. Distinct roles for CD4 and CD8 as co-receptors in antigen receptors signalling. *Immunol. Today* 14:177 (33cp)
9. Smith KA. 1988. The bimolecular structure of the interleukin 2 receptor. *Immunol. Today* 9:36 (55cp)
10. Seder RA, Davis MM. 1992. The presence of interleukin 4 during in vitro priming determines the lymphokine producing potential of CD4 + T cells from T cell receptor transgenic mice. *J Exp. Med* 176:1091. (53cp)
11. Paul WE, Ohara J. 1987. B-cell stimulatory factor-1 interleukin 4. *Ann Rev Immunol* 5:429 (50CP)
12. Linton PJ, Klinman NR. 1989. Antibody forming cells and secondary B cells are generated from separated precursor cell subpopulation. *Cell* 59: 1049. (39)
13. Parronchi P, Macchia D. 1990. Noncognate contact dependent B cell activation can promote IL4 dependent in vitro human IgE synthesis TH. *J Immunol* 144: 102. (49cp)
14. Recomendaciones del II informe del grupo de expertos. 1997. National Institutes of Health.
15. Powrie F, R.L. Coffman. 1993. Cytokine regulation of T-cell function. Potential for therapeutic intervention. *Immunol. Today* 14:270 (1 ats)

-
16. Maggi E, P.Parronchi ; R.Manetti ; C.Simonelli . 1992 Reciprocal regulatory effects of INF-gamma and IL-4 on the in vitro development of human TH1 and TH2 clones.J.Immunol 148;2142(3ats)
 17. Robinson DS, Kay B. 1992. Predominant TH2 type bronchoalveolar lavage T lymphocyte population in atopic asthma. N England J Med. 326: 298-304.(12ats)
 18. Sun Y, Kay B. 1993. T cells are the principal source of interleukin 5 mRNA in allergen induced rhinitis. Am J Respir Cell Mol Biol 9: 356-60(15ats)
 19. Saloga J, H.Renz, Larsen GL. 1994. Increase airways responsiveness depends on local challenge with antigen. Am J Respir Crit Care Med. 149:65-70.(7ats)
 20. Renz H, Bradley K, Larsen GL. 1994. Comparison of the allergenicity of ovalbumin and ovalbumin peptide. 323-339. Differential expansion of Vbeta expressing Tcells population. J Immunol. 151: 7206-13.(9ats)
 21. Lemanske R, Busse W. 1989. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. J Clin Invest 83: 1-10.(17ats)
 22. B Calhoun W, Busse W. 1991. Experimental rhinovirus 16 infection potentiates histamine release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects. Am Rev Respir Dis. 144: 1267-73.(18ats)
 23. Greve JM, Meyer AM. 1989. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. Cell 56: 839-47.(20ats)
 24. Stanton DE, Springer TA. 1989. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. Cell 56:849-53.(21ats)
 25. Jabara HH,Shapira SK.1990.Induction of germ-line and mature Cepsilon transcripts in human B cells stimulated with rIL-4 and EBV.J Immunol.145:3468.

SESIÓN PREFERENTE

NUEVAS TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN

La Calidad de la Información Médica en Internet: Listas de Correo Electrónico

* *Angel A. Hernández Borges*, † *M^a Luisa Torres Álvarez de Arcaya*, *M^a Asunción Gaspar Guardado*, *Pablo Macías Cervi*, *Ana Ruiz Rabaça*, * *Eduardo Doménech Martínez*

* *Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos - Departamento de Pediatría*, *Unidad de Medicina de Familia y Comunitaria, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.* (*Pediatra del Centro de Salud de La Orotava-Dehesa (Tenerife).* *Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital Nuestra Señora de La Candelaria, Tenerife.*

RESUMEN

Internet ha traído consigo no sólo una serie de posibilidades para la práctica médica como el intercambio de información entre profesionales, la asistencia virtual a congresos o la Telemedicina, sino también potenciales peligros derivados del acceso masivo tanto de usuarios legos como de profesionales a información no revisada ni sujeta a control. La falta de normativa acerca de la citación de documentos no revisados de Internet, el hecho de que cualquier usuario de Internet pueda en la práctica convertirse en publicador en este medio, y la potencia de un medio de información escrito con capacidad multimedia que nos llega hasta nuestro escritorio, hacen que el uso de Internet sea una experiencia apasionante y a la vez incierta.

Se revisará la evidencia actual acerca de desinformación médica en Internet, los peligros que esto puede suponer y los métodos sugeridos para evaluar y mejorar la calidad de los documentos médicos que se pueden encontrar en la red. Por último, hemos hecho un análisis más específico de unos de sus recursos más populares, las listas de correo electrónico.

Palabras clave: Internet; World Wide Web; Listas de Correo; Calidad de información.

ABSTRACT

The development of the Internet has generated significant information regarding different medical issues as the information interchange among medical professionals, the virtual attendance of conferences and courses, or Telemedicine. But the massive contact of lay people or professionals with no controlled or unreviewed material could come some potential risks. Browsing the Internet may be a thrilling and sometimes uncertain activity: there are not rules on the citation of non reviewed medical documents; moreover, anyone with some technical capacities could publish any information on the net; lastly, the Internet is a powerful communication way which brings all kind of information to our keyboard, in a way that has not been possible in the past.

We have reviewed some works regarding the medical misinformation on the Internet, its potential risks, and the proposed methods for evaluating and enhancing the quality of the medical material on the net. Lastly, some specific commentaries will be done regarding one of the most popular resources of the Internet as medical mailing lists.

Keywords: Internet; World Wide Web; Quality of information; Mailing lists.

Existen múltiples ejemplos de las aplicaciones de Internet en Medicina. La consulta de casos clínicos entre profesionales distantes miles de kilómetros (1, 2) es ya una práctica habitual, representando una de las facetas de la Telemedicina. El trasiego de opiniones, comentarios y formas de actuación que tiene lugar en el seno de los grupos de discusión por correo electrónico, genera verdaderas comunidades médicas virtuales dotadas de una vitalidad sorprendente (3-5). El acceso a bases de datos bibliográficas como Medline como una herramienta complementaria de la práctica clínica y del ejercicio de la Medicina Basada en la Evidencia, es también un hecho rutinario (6). Podemos incluso llegar a monitorizar a distancia las constantes vitales de pacientes trasladados por avión (7). Todo esto permite que la separación geográfica, el idioma, o los diferentes niveles académicos, estén dejando de ser un obstáculo para el contacto entre los profesionales de la Medicina y de éstos con sus pacientes.

Pero algunas características de este medio han provocado preocupación en medios más académicos (8-10). La inmediatez en la difusión de los conocimientos y teorías sin pasar muchas veces un proceso de revisión, el que en la práctica se pueda publicar cualquier tipo de información en Internet, y el atractivo que tienen algunos de sus recursos al incorporar

imagen y sonido independientemente de la fiabilidad de sus contenidos, podría hacer que meras opiniones o francos errores sean tomados como hechos probados.

Se intentará resumir aquí la evidencia que hay acerca de la desinformación médica en Internet y los mecanismos que pueden orientar al médico acerca de la calidad de los recursos médicos en la Web. Por último, se harán algunos comentarios específicos acerca de las listas de correo electrónico.

Peligros potenciales de la información médica en Internet.

Se calcula que más de 40 millones de norteamericanos visitaron la Web durante el mes de diciembre de 1997 (<http://www.nw.com/zone/WWW/report.html>), y que existen alrededor de 10.000 páginas Web relacionadas con la Salud (<http://www.mitrotek.org/hiti/showcase/documents/criteria.html>). Es precisamente en este recurso genérico de Internet donde pueden promocionarse y ponerse en venta productos de dudosa eficacia e inocuidad, tal como dehidroepiandrosterona como remedio “anti-obesidad, anti-tumoral, anti-envejecimiento, y anti-cáncer”, cartilago de tiburón como “inhibidor del crecimiento tumoral”, y otros múltiples ejemplos (11). El hecho de que las transacciones comerciales por Internet tengan lugar en un ámbito internacional y afectando a países con diferente normativa sobre distintos productos, puede dificultar el control de este trasiego de mercancías potencialmente perjudiciales (12). Los usuarios de Internet que buscan información acerca de salud y medicina parecen tener mayor nivel económico y cultural que el usuario medio (13), lo que podría conferirles una mayor prudencia para asimilar esta avalancha promocional. Sin embargo, son estos usuarios los que suelen hacer un mayor uso de la compra on-line, eso sí, tras un cierto esfuerzo de investigación acerca de lo que compran. Estos peligros teóricos se ven refrendados por algún caso comunicado de lesiones por el consumo de productos difundidos en Internet. Así, recientemente Weisbord y cols (14) describieron un caso de fallo multiorgánico en un varón de mediana edad intoxicado por los ingredientes de un licor cuya forma de elaboración era difundida por Internet.

También la información brindada sin ánimo comercial puede tener problemas. Impicciatore y cols (15) revisaron un grupo de 41 páginas Web que daban consejos a los padres acerca del manejo de la fiebre en los niños. Estos autores comprobaron que sólo un 10% de los recursos seguían fielmente las recomendaciones actuales acerca del tema.

Entre un 5 y 12.5% (16) de los médicos europeos consultan de forma al menos ocasional Internet, elevándose este porcentaje a más del 45% en Estados Unidos (P Llewelyn, comunicación personal escrita en SIM-L, 2 de diciembre de 1997). No es despreciable por tanto la cantidad de médicos que acceden a todo tipo de información profesional, desde artículos de ediciones electrónicas de revistas tradicionales, hasta material no revisado.

La opinión de los profesionales de la medicina usuarios de Internet es en general favorable a la información que la red les brinda. Según un estudio de la organización suiza Health on the Net Foundation (http://www.hon.ch/cgi-bin/quest/quest_netSep?OCCUPATION-MEDICAL) un 93% de los médicos usuarios de estos recursos han encontrado alguna vez información médica útil en Internet, aunque sólo un 61% piensan que es fácil de encontrar, y un 69% opinan que, en cualquier caso, debe mejorarse su calidad.

Iniciativas para evaluar y mejorar la calidad de la información médica en Internet

Existen varias organizaciones anglosajonas constituidas por representantes de publicaciones médicas, organizaciones de consumidores, autoridades sanitarias, y la propia industria farmacéutica, que intentan desde hace meses encontrar maneras de regular la publicación y promoción de productos biomédicos en Internet. Tal es el caso de la Internet Healthcare Coalition (<http://www.ihc.net>), la Health on the Net Foundation con su código de conducta para Webs médicas (<http://www.hon.ch>), y la propia Food and Drugs Administration (17).

Los editores de las más prestigiosas publicaciones médicas han propuesto unos mínimos a cumplir por las contribuciones a las revistas médicas que se editan en Internet (18), de forma que debe quedar claro el autor de la información, su filiación, sus fuentes y referencias, la financiación de los trabajos si existieran, y los enlaces a otras páginas Web. Esto se resume en cuatro características esenciales que debería tener cualquier documento médico en la red (19): su autoría, con la filiación y credenciales más relevantes; referencias y fuentes de los contenidos; declaración de financiación comercial y potenciales conflictos de intereses; y datos de puesta al día, esto es, fecha de envío de la información al Web así como de las actualizaciones sufridas.

Para evaluar los recursos médicos en la red se han propuesto diferentes métodos. El Health Information Technology Institute estadounidense ha propuesto un complejo sistema (<http://www.mitrotek.org/hiti/showcase/documents/>

criteria.html) para evaluar páginas Web médicas, en el que se analiza la credibilidad y contenido de la información, la claridad en los propósitos y financiación de la página, los enlaces hechos desde ella, su diseño e interactividad, y la presencia de mensajes de advertencia acerca de la información dada.

Por otro lado, existe una serie de sistemas de ranking en la Web que, siguiendo criterios no uniformes, evalúan y clasifican las páginas Web con información médica. En las ocasiones en que la evaluación es alta, se incorpora un logotipo a las páginas premiadas, de forma que ese logotipo podría orientar al visitante sobre la calidad de ese recurso específico. Sin embargo, en un trabajo reciente Jadad y cols (20) revisan un total de 47 de estos sistemas y sólo encuentran 14 en que se describan los criterios empleados para realizar los rankings, con sólo 5 en que se aporten instrucciones acerca de cómo emplear estos criterios, por lo que es una vía aún por depurar.

En resumen, la Web tiene una gran oferta de recursos interesantes para el profesional médico, existiendo varios intentos de regularizar la evaluación de los que ya hay y la creación de otros en el futuro. Los logros conseguidos en cualquier caso no parecen haber sido uniformemente acogidos, y hay que esperar que en los próximos meses se hagan nuevas propuestas de control y evaluación de la calidad de la Web médica.

LISTAS DE CORREO ELECTRÓNICO

El correo electrónico es un medio cómodo, potente y barato de intercambio de información. Las listas de distribución, listservs, o simplemente listas de correo, son grupos de personas (suscriptores) que mantienen contacto regular por correo electrónico, habitualmente compartiendo opiniones y comentarios acerca de un tema por el que tienen común interés. Su funcionamiento se basa en la existencia de un programa gestor de listas (Listserv, Majordomo, Listproc, o Mailbase) ubicado en un ordenador permanentemente on line, que recibe las aportaciones de cada uno de los miembros del grupo, reenviándolas a todos los suscritos a la lista. Si estos comentarios generan réplicas, se establece un devenir de opiniones, réplicas y contrarréplicas, a la manera de un congreso mantenido a diario (21). Se trata pues de un recurso muy potente que no sólo permite intercambiar archivos de texto con otros profesionales sino también archivos de imagen, vídeo o sonido.

SF-LOVERS parece haber sido la primera lista de correo que se estableció a cierta escala (<http://maelstrom.stjohns.edu/CGI/wa.exe?A2=ind9703A&L=cyhist&P=R244>). Se trataba de una lista de discusión sobre películas de ciencia ficción, y fue puesta en marcha en 1979. Hoy en día son más de 70.000 las que se recogen en algunos de los más grandes directorios de listas de correo (<http://www.liszt.com/>), existiendo varias decenas dedicadas a temas médicos.

Es un recurso que ha sido objeto de algunas publicaciones por las responsabilidades legales que pudiera acarrear a los participantes en las discusiones. Al tratarse con frecuencia casos clínicos reales surgió preocupación por la posible responsabilidad que pudiera contraer algún suscriptor en el manejo de un paciente al dar su opinión acerca del mismo (22). Para otros autores parece claro que el vínculo de los que opinan acerca de un caso real no va más allá del que se establece en una consulta entre profesionales en un congreso u otra reunión científica de cualquier tipo (23), no existiendo relación profesional alguna con el paciente objeto de la consulta.

Existe poca bibliografía que aporte algún método de evaluación de estas listas de discusión. Nosotros aportamos el análisis de un grupo de 12 listas de correo pediátricas en inglés (24). Analizamos primeramente una serie de datos demográficos: así, el número de suscriptores osciló entre 113 (PEDNEFRO-L) y 1889 (NICU-NET); el porcentaje de ellos que participaron en las discusiones durante el periodo de observación varió entre un 2% (PEDS-UROLOGY) y un 17% (CHILD-NEURO); y el número de mensajes difundidos diariamente estuvo entre 1 (PEDNEFRO-L) y más de 10 (NICU-NET); por otro lado, la valoración del factor de impacto medio de los suscriptores, tanto de los que participaban habitualmente en las discusiones, como de una muestra representativa de la totalidad de cada grupo, como una forma de evaluar su calidad potencial, nos permitió conocer la calidad media como publicadores de los suscriptores. Así, las listas de más calidad, medida por el factor de impacto medio de sus participantes, fueron PED-PATH (2.4) y CHILD-NEURO (2.0), siendo esta última lista la que tenía un mayor porcentaje (29%) de publicadores entre los participantes en las discusiones. La lista de más calidad potencial, esto es la que tenía mayor factor de impacto medio entre todos sus miembros participaron o no en las discusiones, fue PED-PATH (2.9).

Nuestro trabajo demostró, por otro lado, que la calidad relativa de estos grupos así medida, era menor que la de algunas revistas representativas de las mismas subespecialidades pediátricas, aunque CHILD-NEURO y PEDPATH mostraron un factor de impacto mayor que algunas revistas de otras subespecialidades pediátricas. En un trabajo posterior sobre listas de correo de nefrología obtuvimos resultados en general similares (25). Se trata por lo tanto de grupos que engloban profesio-

nales con una apreciable relevancia como autores, de forma que atender a sus discusiones puede aportar un enriquecimiento similar a atender a reuniones internacionales. Si pensamos los costes que tiene la asistencia a cursos y congresos, es fácil entender el interés que pueden tener estos recursos para profesionales de áreas geográficamente aisladas, o económicamente desfavorecidas.

En conclusión, Internet aporta recursos de una gran potencialidad y en general no sujetos a control, de forma que su carácter democrático y en ocasiones anárquico es a la vez una virtud y un peligro potencial. Estamos ante una época en que se ha de producir un apasionante proceso de adaptación entre este medio y los medios académicos más clásicos como son las revistas biomédicas o los congresos, y que probablemente cambiará algunas formas de práctica clínica.

Bibliografía

1. Fisk NM, Vaughan JI, Wootton R, Harrison MR. Intercontinental fetal surgical consultation with image transmission via Internet. *Lancet* 1993; 341: 1601-1.
2. Eusebi V, Foschini L, Erde S, Rosai J. Transcontinental consults in surgical pathology via the Internet. *Hum Pathol* 1997; 28:13-6.
3. Rohan RM, Kol S. Reproductive endocrinology electronic mail list. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 365 (lett).
4. Meachan RB, Niederberger CS. Use of a moderated international Internet Information exchange in the study of male reproduction. *Urology* 1996; 48(1): 3-6.
5. Koppersmith RB, Holsinger C, Jenkins HA. The use of E-mail by Otolaryngologists. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 921-2.
6. Grimes DA. Introducing evidence-based medicine into a department of obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 451-7.
7. Gandsas A, Montgomery K. In-flight continuous vital signs telemetry via the Internet. *SIM Quarterly*; Issue 3, december 1997. URL, <http://www.cybertas.demon.co.uk/simq/issue3/papers.html>
8. Kassirer JP, Angell M. The Internet and the Journal. *N Engl J Med* 1995; 332(25): 1709-10.
9. Watson CB. The Internet and the Journal. *N Engl J Med* 1995; 333(16): 1077 (lett)
10. Sonnenberg FA. Health information on the Internet. Opportunities and pitfalls. *Arch Inter Med* 1997; 157: 151-2.
11. Bower H. Internet sees growth of unverified health claims. *Br Med J* 1996; 313: 381.
12. Dyer C. Internet sales of prescription drugs investigated. *Br Med J* 1996; 313:645.
13. Brown, M. Consumer Health and Medical Information on the Internet: Supply and Demand. Resumen en <http://etrg.findsvp.com/health/mktginfo.html> (última visita el 13-3-98).
14. Weisbord SD, Soule JB, Kimmel PL. Brief Report: Poison on Line -- Acute Renal Failure Caused by Oil of Wormwood Purchased through the Internet. *N Engl J Med* 1997; 337:825-7.
15. Impicciatore P, Pandolfini C, Casella N, Bonati M. Reliability of health information for the public on the world wide web: systematic survey of advice on managing fever in children at home. *Br Med J* 1997; 314 (7098). URL: <http://www.bmj.com/archive/7098ip1.htm>
16. Roscoe TJ. A survey of Internet usage in primary care. In: *The World Congress on the Internet in Medicine Abstract Book*. 1997; CSRP 468 ISSN 1350-3162:16.
17. Public hearings, Food and Drug Administration and the Internet, Advertising and Promotion of Medical Products; October 16-17, 1996; Silver Spring, Md. Transcripción sonora disponible (<http://www.fda.gov/opacom/morechoices/transcript1096/fdainet.html>). Visitado el 13-3-98.
18. International Committee of Medical Journal Editors. Policies for posting biomedical journal information on the Internet. *JAMA* 1997; 277: 1808.
19. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet. *JAMA* 1997; 277(15): 1244-5.
20. Jadad AR, Gagliardi A. Rating health information on the Internet. Navigating to knowledge or to Babel? *JAMA* 1998; 279: 611-4.

21. Pareras LG (ed): Internet y Medicina. Barcelona, Masson S.A., 1996, pp 1-704.
22. Elliott SJ, Elliott RG. Internet listservers and Pediatrics: newly emerging legal and clinical practice issues. *Pediatrics* 1996; 97: 399- 400.
23. De Ville KA. Internet listservers and pediatrics: newly emerging legal and clinical practice issues. *Pediatrics*: 98: 453-4, 1996.
24. Hernández-Borges AA, Pareras LG, Jiménez A. Comparative analysis of pediatric mailing lists on the Internet. *Pediatrics* 1997; 100(2). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/2/e8>.
25. Hernández-Borges AA, Macías P, Torres A. Are medical mailing lists reliable sources of professional information? In: *The World Congress on the Internet in Medicine Abstract Book*. 1997; CSRP 468 ISSN 1350-3162: 26.

NUEVAS TECNOLOGÍAS DE LA INFORMACIÓN

Sistemas de información pediátrica en la World Wide Web

Manuel Sobrino Toro. Prof. Asoc. Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla.

RESUMEN

La introducción de nuevos sistemas de información ha cambiado sustancialmente la forma y disponibilidad que los profesionales de la medicina tienen para obtener aquéllos datos que le son necesarios para una mejor ejercicio, en el ámbito clínico, docente e investigador. La World Wide Web (WWW) se presenta como la forma más sencilla de acceso a grandes volúmenes de información pediátrica con un mínimo esfuerzo. Su rápida expansión ha favorecido la creación de un número importante de recursos dentro y fuera de nuestras fronteras. En un tiempo relativamente corto se ha ido tejiendo una red informativa que se traduce no sólo en elementos de información corporativa e institucional de aquellas sociedades científicas u otras entidades a las que representan, también aportan un inestimable material científico en forma de revistas on-line y otros materiales.

Se plantean las dificultades que presenta la búsqueda de recursos en la Red y las respuestas que se están dando, fundamentalmente en forma de buscadores específicos e indizadores tipo Pedinfo o PaidosNet.

Por último, destacar la potencialidad de este sistema en multitud de aspectos, aunque la naturaleza misma de la WWW y los incesantes cambios tecnológicos que con ella se relacionan hacen impredecible cualquier proyección de futuro.

Palabras Clave: Internet, World Wide Web, Pediatría.

INTRODUCCIÓN

La World Wide Web (WWW) ha sido la innovación más importante que se ha producido en los últimos años en los sistemas de información. Sabemos que Internet como «red de redes» tiene su origen en la segunda mitad de la década de los 60 y que con una finalidad exclusivamente militar fue abriéndose paso a un uso académico más amplio al interconectarse cientos de universidades norteamericanas. En este desarrollo fue esencial la iniciativa de la National Science Foundation (NSF) que en 1986 fundó NSFNET (Red de la Fundación Nacional para las Ciencias). La unión de otras redes privadas y de instituciones de diversos países a la ya extendida NSFNET a comienzos de los 90, llevó a la eclosión de esta red que no sólo ha seguido creciendo vertiginosamente sino que además tiene un número emergente de usuarios, cifrados en la actualidad en unos 100 millones de personas en todo el mundo (1,2).

Este éxito de Internet está íntimamente vinculado al desarrollo de la WWW, de tal manera que partir de 1993 -fecha en la que se dispone del primer «web-browser» visualizador o navegador que permite acceder e interactuar con el sistema WWW para obtener y enviar información- es realmente cuando se produce el impulso para la expansión de la Red. Este éxito no es ajeno a la facilidad y brillantez con la que esta nueva forma de comunicación ideada por Tim Berners-Lee en 1991 nos presenta la información. La clave está en las «páginas web». En este entorno al que de forma simple denominamos Web los contenidos alcanzan una dimensión distinta. Las páginas Web asumen el concepto de hipertexto, propiedad a partir de la cual zonas programadas como tal pueden ser activadas con un simple click de ratón; dicha activación implica un salto o avance hacia una nueva página cuyos contenidos se encuentran relacionados con la zona precedente y así sucesivamente. Estos direccionamientos pueden hacernos pasar de un servidor a otro, sin entender de fronteras, países o continentes. Pero además, incluyen elementos multimedia que posibilitan no sólo observar objetos en movimiento en la misma página sino además oír determinados sonidos, la combinación de ambos, o incluso secuencias de vídeo y animación gráfica. Todo esto se consigue con el manejo simple de un programa cliente (nos movemos en un entorno «cliente-servidor») al que llamamos navegador y que en la actualidad tienen su máximo exponente en dos de uso generalizado: Internet Explorer y Netscape Communicator.

Por todo ello, la WWW es la forma de publicación en Internet que ha tenido una mayor difusión en los últimos años debido a su fácil e intuitivo manejo y a lo atractivo de su presentación, siendo sin duda la de mayor futuro -como ya hemos apuntado en otros foros- con las lógicas reservas que imponen el hablar de estructuras que cambian a una velocidad fuera de toda posible previsión (3).

INFORMACIÓN DIGITAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA

Los continuos avances tecnológicos que facilitan el acceso a la información, han creado un marco idóneo para manejar lo que hasta hace poco eran inimaginables cantidades de datos. Los nuevos soportes como el CD-ROM, permiten almacenamientos de libros y enciclopedias enteras con sistemas de recuperación y acceso sencillos, estructurándose los contenidos aprovechando toda la capacidad multimedia que este entorno permite. Precisamente en este camino de ir más allá de duplicar la información impresa -sabemos que cualquier elemento informativo es susceptible de ser digitalizado- encontramos una estrecha relación con la presentación de contenidos en Internet y más concretamente en la WWW. La mayor parte de los documentos digitalizados a los que podemos acceder «of-line» desde -por ejemplo un CD ROM- pueden incorporarse «on-line» a la Red e integrarse como páginas recuperables en cualquier momento.

La irrupción de estos formatos digitales supone un cambio trascendental en la concepción de la información y sus formas de transmisión. Analizando las diferencias existentes entre las publicaciones clásicas impresas en papel y las electrónicas (4), podemos hacer algunas consideraciones aclaratorias.

Si pensamos en un libro convencional, diremos que es:

- Transportable.
- El acceso a sus páginas será aleatorio, máxime si tiene índice.
- Puede presentar ciertos aspectos multimedia si aporta gráficos, dibujos y fotografías.
- Su lectura es fácil y no se necesita aparato alguno para obtener la información que contiene.
- Requiere una mínima energía.

En contraposición, la publicación electrónica y relacionándola con Internet tiene una serie de características que la singularizan de las impresas y de las que destacamos:

Se producen y distribuyen rápidamente.

- Pueden ser actualizadas y corregidas de forma inmediata y en cualquier momento.
- Permiten un tipo de publicación colaborativa e interactiva con diversos autores.
- Puede ser difundida por todo el Mundo mediante WWW.
- Evita ciertos costes de intermediarios.
- Facilita tener a bajo precio colecciones amplias de datos

Pero no hemos de obviar algunos inconvenientes que en la actualidad todavía presentan:

- Tienen aún un alcance limitado, centrado en determinados usuarios.
- Requieren el acceso a una tecnología relativamente avanzada.
- En algunos casos pantallas inadecuadas limitan la posible lectura de contenidos.
- La tecnología suele no ser amigable para algunas personas.
- Su uso requiere una gran cantidad de energía.

Por tanto, el introducirse en estas nuevos sistemas puede suponer para algunos un ejercicio no exento de ciertas dificultades iniciales que deben ser salvadas. No obstante la potencialidad de aplicación de estos recursos con relación a la Medicina y en concreto con la Pediatría es innegable, de ahí que los posibles inconvenientes quedan eclipsados, justificando el pequeño esfuerzo que el profesional médico debe hacer por incorporarse a estas nuevas formas de acceso a la información que se encuentran en un camino sin retorno.

Las bibliotecas digitales -con seguridad- serán el soporte y la base sobre la que se almacene y estructure el conocimiento científico en los próximos años (5). Los documentos impresos en papel, tal y como hoy se conocen, es probable que pasen a la historia y esos volúmenes de páginas que contienen cierto tipo de publicaciones, en especial las revistas biomédicas cuyos contenidos son muy selectivos y cambiantes, darán paso a otros modelos electrónicos que con una amplia versatilidad facilitarán el acceso en el entorno de redes a las que se accederá desde terminales próximos o remotos. De esta manera el usuario podrá consultar con extraordinaria facilidad una gran cantidad de material actualizado.

INFORMACIÓN PEDIÁTRICA EN LA WWW

El desarrollo de Internet y de forma más expresa de la WWW también ha marcado la irrupción y crecimiento de la información pediátrica en la Red. Es indiscutible que los primeros recursos que comenzaron a ser accesibles en esa telaraña que suponen las páginas web fueron aquellos que se gestaron en determinadas universidades y centros de investigación norteamericanos. A ellos han seguido multitud de nuevos sitios de los que han dado cuenta diversos autores (1,3, 6-11).

Si nos adentramos en los contenidos pediátricos que la WWW nos ofrece, podremos encontrar multitud de páginas

editadas de muy diversa autoría. Desde las creadas a título individual por profesionales u otras personas ajenas, hasta las que representan a instituciones o asociaciones, públicas o privadas. No obstante, establecer una clasificación exhaustiva de todas aquellas sedes web pediátricas de la Red no sólo sería algo casi imposible e inoperante, sino que saldría del marco de los que en este artículo queremos presentar. En cualquier caso - a modo de ensayo y pensando en término de interés pediátrico general- podemos hacer una clasificación genérica que nos acerque a estos sistemas de información hablando de: Revistas pediátricas, webs corporativos y tercer grupo compuesto por indicadores de recursos que serán analizados en un apartado independiente al tratar la compleja cuestión de la búsqueda de información.

REVISTAS PEDIÁTRICAS EN LA WWW

Una de las circunstancias más evidentes de la construcción y crecimiento de la WWW ha sido el papel a desempeñar por las revistas biomédicas de temática pediátrica. Las revistas han supuesto para el pediatra uno de los principales vehículos -si no el que más- de actualización de conocimientos con relación a aspectos concretos de la especialidad. Desde hace algunos años se ha contado con sistemas de búsqueda automatizada que permiten mediante el empleo de las llamadas «palabras clave» encontrar en determinadas bases de datos bibliográficas como la conocida Medline aquéllos artículos que pueden ponernos al día y revelarnos los últimos avances en una cuestión determinada.

Medline (Medlars on line) permite entrar en el sistema Medlars (Medical Literature Analysis and Retrieval System), ambos creados y mantenidos por el National Institutes of Health's National Library of Medicine (NLM) localizado en Bethesda, la mayor biblioteca de investigación del mundo en el campo científico y profesional (12). Medline es la base de datos bibliográfica más frecuentemente usada por los médicos y demás investigadores relacionados con la Medicina en el Mundo y contiene información desde el año 1966 hasta la actualidad. Apareció en 1971 y de forma ininterrumpida ofrece las citas de artículos y en muchos casos los resúmenes de más de 3800 revistas biomédicas.

El uso cada vez más generalizado de estos sistemas de búsqueda, generalmente en CD ROM, actualizables y habitualmente accesibles desde departamentos centralizados de investigación, centros hospitalarios o bibliotecas, han dado paso a otros sistemas «on-line». Estos suponen el acceso a estas y otras bases de datos de forma abierta desde idénticas ubicaciones y restringen el acceso al personal autorizado mediante la utilización de claves o bien se incorporan a una red corporativa o intranet que con el mismo planteamiento permiten el uso desde el propio despacho del interesado.

Pero la irrupción de Internet también a afectado al uso de Medline y lo ha pretendido hacer más universal. Así, en un paso más en este avance, en Junio de 1977 la NLM lanzó un servicio de «Free-Medline» en la WWW que permite la entrada libre a cualquier usuario para consultar dicha base de datos, pudiendo obtener los datos bibliográficos más relevantes de un determinado tema (13). Para ello la NLM se ha servido de dos interfaces llamados: Internet Grateful Med (14) y PubMed (15) siendo muy recomendable la visita a ambos sitios para comprobar in situ la facilidad con la que esta opción nos permite encontrar bibliografía sobre una cuestión concreta. Para la obtención del artículo completo, el propio sistema nos facilita la petición si bien ha de abonarse a un precio generalmente elevado, sobre todo si el solicitante se encuentra fuera de EEUU.

Otras organizaciones también han incorporado a la WWW sus interfaces siendo variables las condiciones de acceso. En este caso hallamos a Healthgate, Avicenna y Medscape (13).

Por tanto, por diversas direcciones podremos entrar en Medline y en otras bases de datos bibliográficas relacionadas y especializadas.

Pero ocupándonos de la presencia de las revistas pediátricas en la WWW, podemos afirmar que éstas han ido incorporándose de forma paulatina y ha ido aumentando incesantemente su número. La forma en que estas revistas son incluidas es muy heterogénea, de tal forma que en unos casos estas publicaciones electrónicas son un duplicado total o parcial de la versión impresa -lo más usual es que compartan los sumarios de contenidos y la presentación de resúmenes o sólo aquéllos- como puede ser el caso de las revistas españolas: Anales Españoles de Pediatría o de Vox Paediatrica (ambas con resúmenes) y de Revista Española de Pediatría (sólo sumarios) aunque en otros dicha versión puede ser incluso distinta. Esta última fórmula es la adoptada por la revista *Pediatrics* -órgano oficial de expresión de la Academia Americana de Pediatría y una de las de mayor impacto en la comunidad científica pediátrica internacional- que presenta diez artículos diferentes a los de la versión impresa, aunque también incluye los sumarios de la versión en el otro soporte.

También comienzan a aparecer versiones exclusivamente electrónicas, de forma que en estos casos la información que contienen sólo podrá ser accesible a través de la Red ya que no tienen equivalente impreso en papel. En estos casos, el formato suele incluir recursos multimedia que hacen muy atractiva su presentación.

Paedriática (ambas con resúmenes) y de Revista Española de Pediatría (sólo sumarios) aunque en otros dicha versión puede ser incluso distinta. Esta última fórmula es la adoptada por la revista Pediatrics -órgano oficial de expresión de la Academia Americana de Pediatría y una de las de mayor impacto en la comunidad científica pediátrica internacional- que presenta diez artículos diferentes a los de la versión impresa, aunque también incluye los sumarios de la versión en el otro soporte.

También comienzan a aparecer versiones exclusivamente electrónicas, de forma que en estos casos la información que contienen sólo podrá ser accesible a través de la Red ya que no tienen equivalente impreso en papel. En estos casos, el formato suele incluir recursos multimedia que hacen muy atractiva su presentación.

En la Tabla I se muestra una lista de revistas pediátricas en Internet con su correspondiente dirección siendo - como puede observarse- el número de ellas importante.

Tabla I. Revistas pediátricas en Internet.

Tabla I. Revistas pediátricas en Internet.

<i>Revista</i>	<i>Dirección en Internet</i>
Acta Paediatrica	http://www.scup.no/scuphome.html
Acta Paediatrica Portuguesa	http://www.spp.pt/app/index.html
Anales Españoles de Pediatría	http://www.telprof.es/aep/home.html
Annals of Tropical Paediatrics	http://www.liv.ac.uk/lstm/atphome.html
Archives de Pediatric	http://www.elsevier.nl/inca/publications/store/5/0/5/8/2/0/505820.pub.shtml
Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine	http://www.ama-assn.org/journals/standing/aids/aids-home.htm
European Journal of Pediatrics	http://link.springer.de/link/service/journals/00431/index.htm
Infectious Diseases in Children	http://www.slackinc.com/child/idc/idchome.htm
Journal of Paediatrics and Child Health	http://www.blacksci.co.uk/products/journals/sjpch.htm
Journal of Pediatrics On-Line	<a >"="" href="http://www.ccsublishing.com/j_ped.htm">http://www.ccsublishing.com/j_ped.htm">
Paediatrics & Child Health	http://www.pulsus.com/paeds/home.htm
Pediatría Integral	http://www.spe.es/pint/p_int.htm
Pediatrics	http://www.pediatrics.org/
Pediatric Annals	http://www.slackinc.com/child/pedann/pedahome.htm
Pediatrics Bulletin	http://home.coqui.net/myrna
Pediatrics News at your Desktop	http://www.medconnect.com/final.htm/pedjc/pedclbhm.htm
Pediatric References - Alfred I duPont Institute	http://Kidsthealth.org/ai/pr/
Revista Española de Pediatría	http://www.masson.es
Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires	http://www.pccp.com.ar/guti/revhomep.html
The Child's Doctor	http://www.childsdoc.org/
The Journal of Pediatrics	http://www.mosby.com/Mosby/Periodicals/Medical/JPEDS/pdic96.html
The Future of Children	http://www.futureofchildren.org/
The Pediatric Bulletin	http://home.coqui.net/myrna/
Vox Paediatrica	http://www.paidos.net/vox/Vox.htm

WEBS CORPORATIVOS

En la actualidad, primer semestre de 1998, la mayor parte de las sociedades científicas pediátricas, asociaciones y otras entidades relacionadas con la infancia, ya sean de carácter nacional o internacional, públicas o privadas, tienen su presencia en la WWW de una u otra forma.

Estas webs se estructuran siguiendo modelos diferentes, si bien en la mayor parte de los casos comparten algunos elementos esenciales. Así, al tratar aquéllos sitios que representan a sociedades científicas observamos: presentación a cargo de la persona que dirija la entidad, estatutos, composición de la junta directiva, actos y reuniones científicas

próximas y celebradas e incluso algunos documentos de carácter general vinculado al área que representa la institución o bien dirigida a los asociados. En aquéllas que tienen revista propia y ésta se ubica en Internet, se introduce un enlace desde un sitio preferente de la web. También es usual que se recomienden otras webs relacionadas, de tal manera que es frecuente encontrar listas que nos facilitan la llegada a otras fuentes de información seleccionadas desde sitios precedentes.

El número de sedes web ha ido aumentando espectacularmente. En la tabla II incluimos algunas de las instituciones internacionales de interés pediátrico más representativas y cuya visita puede ser ilustrativa para el pediatra.

Tabla II. Algunas instituciones internacionales de interés pediátrico en WWW

Tabla II. Algunas instituciones internacionales de interés pediátrico en WWW.

<i>Revista</i>	<i>Dirección en Internet</i>
American Academy of Child and Adolescence Psychiatry	http://www.psych.med.umich.edu/web/aacap/
American Academy of Pediatrics	http://www.aap.org
American Academy of Pediatric Dentistry	http://aapd.org
American Association of Pediatric Ophthalmology	http://med.aapos.bu.edu/
American Pediatric Society & Society for Pediatric Research	http://www.asp-spr.or
Canadian Pediatric Society	http://www.cps.ca
Center of Diseases Control	http://www.cdc.gov
Institute of Child Health	http://www.ich.bmrf.ac.uk
International Pediatric Association. National Member Societies	http://www.urmc.rochester.edu/IPA/mbrship/members.htm#esses
International Society for Child and Adolescent Injury Prevention	http://weber.u.washington.edu/~ispc/iscaip.html
La Leche League International	http://www.prairenet.org/llli
National Academy for Child Development	http://www.nacd.org
Organización Mundial de la Salud	http://www.who.ch
Organización Panamericana de la Salud	http://www.paho.org/spanish/index.htm
Paediatric Association of the Netherlands	http://www.library.kuaw.nl/nvk/default.html
Sociedad Argentina de Pediatría	http://www.sap.org.ar
Sociedad Brasileira de Pediatría	http://www.sbp.com.br
Sociedad Portuguesa de Pediatría	http://www.spp.pt
Society for Pediatric Pathology	http://path.upmc.edu/spp/
UNICEF	http://www.unicef.org

LA PEDIATRÍA ESPAÑOLA EN LA WWW

Aunque breve, debemos hacer un apartado específico sobre la Pediatría española ya que puede ser un buen ejercicio mirar a nuestro alrededor y dibujar a modo de esbozo cual es el estado de la cuestión en nuestro país.

Indudablemente, en lo que a incorporación y desarrollo de elementos pediátricos en la WWW se ha producido un gran avance en el último año. De la tímida presencia hace dos años de la Sociedad Catalana de Pediatría y la incorporación de la revista Vox Paediatrica (7) -revista científica de la Sociedad de Pediatría de Andalucía occidental y Extremadura y primera española en Internet- hemos dado paso a un mayor número de webs que han ido abriéndose paso y ocupando un lugar en la Red, como puede observarse en la tabla III.

Tabla III. Algunos recursos pediátricos españoles en Internet

Tabla III. Algunos recursos pediátricos institucionales españoles en Internet.

<i>Sociedad /Institución</i>	<i>Dirección en Internet</i>
Asociación Española de Pediatría (A.E.P.)	http://www.telprof.es/sep/home.html
Centro de Estudios del Niño	http://www.cen.es
Sección de Pediatría Social de la A.E.P.	http://www.paidos.net/social
Sociedad Catalana de Pediatría	http://www.acmcb.es/societats/39/index.html
Sociedad Española de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica	http://www.gastroinf.com/sociedad.htm
Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León	http://www.las.es/sccalp/
Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P.	http://www.spe.es/
Sociedad Española de Neonatología	http://www.se-neonatal.es/se-neonatal/index.htm
Sociedad Española de Neurología Pediátrica	http://www.paidos.net/scnp
Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría	http://www.svnp.es/SVNP.htm

El año 1997 supuso la incorporación de diversos sitios cuya importancia es obvia, entre los que destacan: Asociación Española de Pediatría (16), Sociedad Española de Neurología Pediátrica, Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P., Sociedad Vasco Navarra de Pediatría, Sociedad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Sociedad de Pediatría de Asturias-Cantabria-Castilla y León, Sociedad de Neonatología.

En este 1998 se incorporan: Sección de Pediatría Social de la A.E.P., Centro de Estudios del Niño («antigua Gota de Leche de Sevilla»), entre otros y esperamos que la lista se vaya ampliando al resto de las instituciones, sociedades, hospitales y demás corporaciones que de una u otra forma se relacionan con la infancia. Quedan -por tanto- la mayor parte de las sociedades regionales y las de especialidad, aunque -insistimos- estamos convenidos de su pronta integración.

Entre las que se presentan en la tabla III hay que reseñar dos de ellas que incluyen una revista periódica. Nos referimos a Anales Españoles de Pediatría (revista de la Asociación Española de Pediatría) y a Pediatría Integral (revista de formación continuada de la Sociedad de Pediatría Extrahospitalaria de la A.E.P.). Ambas ofrecen una inestimable y actualizada información al pediatra, siendo fácil el acceso a través de la webs de ambas asociaciones científicas.

BÚSQUEDAS DE INFORMACIÓN EN LA WWW

La naturaleza de la WWW, su construcción y desarrollo, en cierto modo anárquico y no especializado, dificulta encontrar aquella información precisa que necesitamos en un determinado momento. Millones de páginas web se entrelazan en una tela de araña inmensa cuya estructura hace difícil su indexación. Por esta razón, aquí tiene la WWW uno de sus grandes retos.

Para esta tarea nacieron los buscadores de recursos en la WWW cuyo número ha ido aumentando a medida que la propia Red ha ido creciendo. De todos ellos, mencionaremos sólo dos que han sido considerados como los más destacables y modelos prototipos de los que podíamos llamar de «propósito general» aunque se emplean en el ámbito médico (17) y que representan dos fórmulas -inicialmente distintas en su concepción- en lo que a búsqueda de información se refiere. Hablamos de Yahoo (18) y Altavista (19).

Yahoo nace en 1994 como indizador o buscador por categorías, con número de entradas no menor de 1.500 al día. Integra más de 20.000 categorías y también de forma adicional permite acceder a páginas por «regiones/países», así como por palabras clave.

Altavista, está activo desde diciembre de 1995 y es el buscador más importante por palabras. Se dice que aglutina más de treinta millones de páginas, con 12 millones de palabras, y facilita la búsqueda con ciertos elementos (*, +, etc.).

Estas herramientas de búsqueda tienen toda una serie de limitaciones que justifican la proliferación en este último año de lo que se ha venido a llamar «metabuscadores». Con ellos se practica la investigación de forma simultánea en un número importante de ellos siendo más amplio y quizás más sensible el producto de la búsqueda.

Pero sin restar importancia a estos buscadores, ni negar la puntual utilidad pediátrica que pudieran tener, en general los sistemas de búsqueda han de perfeccionarse facilitando la labor y haciendo más específicas las búsquedas y lógicamente los resultados. Por ello es probable que en un futuro próximo aparezcan recursos más especializados en esta dirección.

De manera más específica han aparecido los llamados indizadores de recursos biomédicos algunos de los cuales se centran de forma exclusiva en el campo de la Pediatría y a los que vamos a dedicar algunas líneas.

Los índices pediátricos incorporan la información dispersa en la WWW facilitando su acceso de una forma ordenada. Se propone una determinada estructura o clasificación que permite una secuencia lógica de los enlaces a las distintas direcciones o URLs. Sin duda alguna, la presencia de estas páginas han contribuido y lo siguen haciendo en forma decisiva a un mayor uso y más profesionalizado de la WWW por los profesionales de la salud relacionados con el niño y particularmente del pediatra. Entre los más destacables, presentamos los incluidos en la tabla IV.

Tabla IV. Índices pediátricos en la WWW

Tabla IV. Índices pediátricos en la WWW.

<i>Nombre</i>	<i>Dirección en Internet</i>
MedWeb-Emory University Health Sciences Library. Pediatrics: ALL SITES	http://www.gen.emory.edu/MEDWEB/keyword/pediatrica/pediatrics.html
Neonatal Diseases and Abnormalities (Non MeSH). Karolinska Institute Library.	http://www.nic.ki.se/Diseases/c16.html
Neonatology on the Web	http://www.usmc.edu/neonatology/neo_links_directories.html
PaidosNet	http://www.paidos.net
Pediatric Internet Directory World Wide Web. Resources for Health Professionals.	http://www.slackinc.com/child/pednet-p.htm
Pediatric Points of Interest	http://www.mad.jhu.edu/peda/neonatology/pei.html
Pedinfo	http://www.uab.edu/pedinfo/ http://www.nice.it/pedinfo/ (mirror europeo)
The Best of the Pediatric Internet. Reviews of Internet Resources by AAP Fellows	http://www.aap.org/bpi/

De ellos queremos destacar por su significación y singularidad dos: Pedinfo y PaidosNet.

Pedinfo (20) es un proyecto pediátrico liderado por el pediatra norteamericano Andy Spooner cuya función principal es la de enlazar todas las páginas de interés relacionadas con la Medicina Infantil y las disciplinas que con ella se relacionan. Es de sumo provecho ya que aglutina la información en nueve epígrafes o grupos que facilitan la búsqueda que son:

1. Forum pediátricos generales.
2. Enfermedades.
3. Especialidades y áreas de estudio.
4. Instituciones.
5. Educación.
6. Publicaciones.
7. Software.
8. Padres.
9. Lista Pedinfo sobre informática y Pediatría.

En ellos las direcciones se desagrupan en otros títulos más específicos y así sucesivamente. Supone un recurso casi imprescindible y de obligada visita, sobre todo para aquellos que se inician en la exploración de Internet, aunque para el pediatra español tiene la gran desventaja de no incorporar prácticamente información alguna en nuestro idioma. Esta fue una de las principales razones por las que en 1996 nació otro proyecto en nuestro país liderado por F.J. Vega y quien estas líneas escribe y al que denominamos: "PaidosNet" (21).

El proyecto PaidosNet tiene cierta similitud con el anterior aunque con singularidades. Por una parte incorpora la todavía escasa información pediátrica en nuestro idioma, circunstancia que no hacen la mayor parte de los otros índices -tanto de origen español como iberoamericano- haciéndose un rastreo permanente de la misma con la idea de agregar todo aquello que se considere de interés y que aparezca en la Red. Además, lógicamente, se enlazan todos los recursos pediátricos en idioma inglés que aporten algo más que publicidad directa o encubierta. De forma adicional, se generan páginas propias de utilidad, a título de ejemplo, el mapa de todos los calendarios vacunales de las comunidades autónomas españolas, albergando también algunas sociedades pediátricas como la de Neurología Pediátrica o la Sección de Pediatría Social de la A.E.P. o revistas como Vox Paediatrica, así como otras que están en fase de incorporación.

En PaidosNet los recursos se vertebran en torno a seis áreas temáticas principales:

1. Organizaciones.
2. Especialidades.
3. Puericultura.
4. Hospitales.
5. Nutrición.
6. Revistas

Asimismo, existe una zona de “Reuniones y Congresos” y otra de “buscadores y localizadores” que ayudan al interesado a obtener la información deseada. En la figura 1 podemos ver la página principal de PaidosNet.



Figura 1. Página principal de PaidosNet.

UN FUTURO ESPERANZADOR PARA LA PEDIATRÍA EN LA WWW

Al reflexionar sobre la cuestión, podemos decir sin temor a equivocarnos que estamos asistiendo a unos cambios acelerados y cuyo alcance es difícil prever. Los nuevos y atractivos sistemas de información están sustituyendo a los clásicos métodos de acceso y el avance de la tecnología irá modulando un uso que en cualquier caso no debe perder de vistas sus objetivos fundamentales, en este caso el interés por el niño sano y enfermo y el de la propia Pediatría como disciplina científica.

Nuevas posibilidades docentes como la introducción en la Web de material digitalizado tipo CAL, a fin de cuentas, recursos informáticos cuyo uso se orienta hacia el aprendizaje de una determinada disciplina (22), serán habituales en la Red. Las posibilidades que ofrecen lenguajes como Java permitirán al médico interactuar con dichos sistemas, abriendo atractivas puertas que vinculan telemedicina y la formación médica, por ejemplo (23).

La perentoria necesidad de información actualizada en un contexto cada vez más crítico y en revisión, nos referimos expresamente a la llamada «Medicina Basada en la Evidencia», hace entender que parte de los nuevos caminos para la adquisición y actualización de los conocimientos pasará por el uso de estas redes, cuyo paradigma actual es la WWW, preocupando de forma calara la calidad de los contenidos (24,25).

En cualquier caso deberán resolverse ciertos problemas, uno de ellos ya apuntado será el de la búsqueda de

4. Wilson T: Electronic publishing and the future of the book. *Information Research* Volume 3 N° 3 September 1997 [http://www.shef.ac.uk/\(/publications/infres32.html\) __www.shef.ac.uk/\(/publications/infres32.html\)_](http://www.shef.ac.uk/(/publications/infres32.html) __www.shef.ac.uk/(/publications/infres32.html)_).
5. Lesk M: Bibliotecas Digitales. *Investigación y Ciencia* 1997, mayo, pp. 50-3.
6. Spooner SA: On-line resources for pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1160-8.
7. Spooner SA: The Pediatric Internet. *Pediatrics* 1996; 98 (6): 1185-92.
8. Sobrino Toro M: Internet y Pediatría 1996; *An Esp Ped* 1996; 45: 446-7.
9. Benson M, Kjellmer I, Rosberg S, Billig H: Can paediatricians benefit from the Internet ?. *Arch Dis Child* 1997; 77: 179-182.
10. Saneto RP: The Information Highway for the Pediatricians: An Understanding of the Internet for the Clinician. *Clin Pediatr* 1997, september, 505-512.
11. Argemí J: La telemática aplicada a la pediatría: Recursos pediátricos en Internet. *Bol Pediatr* 1997 (Soc.Ped. Cast., Cant, Cast y León); 37 (161): 166-170.
12. Sánchez-Valverde F: Pediatría, Nutrición e Internet. *Acta Pediatr Esp* 1998; 56: 17-23.
13. Sikorski R, Peters R: Medical Literature Made Easy. Querying Databases on the Internet. *JAMA* 1997; 277 (12): 959-960.
14. Anagnostelis B: PubMed: Free Medline from the National Library of Medicine. *Health Information on the Internet* 1998; Vol. 1, Issue 1. <http://www.wellcome.ac.uk/healthinfo/be6.html> __<http://www.wellcome.ac.uk/healthinfo/be6.html>_ (accedido el 15 de marzo de 1998).
15. Internet Grateful Med <http://igm.nlm.nih.gov/> __<http://igm.nlm.nih.gov/>_ (accedido el 15 de marzo de 1998)
16. PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/> __<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>_ (accedido el 15 de marzo de 1998)
17. Moya M, Rodríguez Soriano J: La Asociación Española de Pediatría e Internet. *An Esp Ped* 1997; 46: 533. <http://www.yahoo.co.uk> __<http://www.yahoo.co.uk>_ (accedido el 15 de marzo de 1998). <http://www.altavista.com> __<http://www.altavista.com>_ (accedido el 15 de marzo de 1998).
18. Roberts JR, Spooner SA: Pediatric Internet resources. Creation and growth of the PEDINFO index. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151 (6): 592-7.
19. Sobrino Toro M, Vega Cid FJ: Proyecto PaidosNet: un sitio pediátrico español en Internet. En: *Proceedings 8th Scientific Meeting of the European Society for Research in Ambulatory Pediatrics*. Luxembourg, November 16 & 17, 1996, p. 121.
20. Allcock R: How to Convert (paper based) Materials into a CAL Product. En: *MEDNET 97. The World Congress on The Internet in Medicine*. Brighton, U.K. November 1997. Abstract Book, p. 46.
21. Byington CL: The use of Telemedicine in Pediatric Primary Care Training Program. En: *MEDNET 97. The World Congress on The Internet in Medicine*. Brighton, U.K. November 1997. Abstract Book, p. 47
22. Peters R, Sikorski R: Navigating to knowledge. Tools for the Finding Information on the Internet. *JAMA* 1997; 277 (6): 505-6.
23. Quality standards for health information on the Internet (editorial). *SIM Quartely* 1997, december. URL: <http://www.cybertas.demon.co.uk/simq/issue3/editotial.html> __<http://www.cybertas.demon.co.uk/simq/issue3/editotial.html>_ (accedido el 15 de marzo de 1998).

CONFERENCIA PLENARIA

HORIZONTES PEDIÁTRICOS ANTE EL NUEVO MILENIO

Horizontes pediátricos ante el nuevo milenio

M. Cruz, Catedrático Emérito. Departamento de Pediatría. Universidad de Barcelona

PERSPECTIVAS GENERALES

Es tal vez este un momento propicio para reflexionar sobre todo lo realizado en Pediatría, pero también lo mucho que todavía queda por conseguir. Para comenzar, quizá lo mejor es planteamos algunas preguntas. En ellas, más que en las respuestas, puede estar el verdadero interés. Presento más que contestaciones, algunas reflexiones, a la luz de una experiencia, algo prolongada, a lo largo de medio siglo, para ser exactos: en 1948 entraba como Alumno interno por oposición (¡entonces todo era por oposición!), en la clínica Universitaria de Pediatría de Granada, con mi maestro el Prof. Galdó. Al fin cumplía el objetivo de mis padres, que dejaron Málaga, arriesgando mucho, para acercar sus hijos a la Universidad.

¿De dónde venimos? De una pediatría eminentemente asistencial y clínica, gloriosa, aunque de fundamentos empíricos. Nacida o mejor eclosionada, después de una larga gestación, en los comienzos de siglo, sin olvidar antecedentes más remotos, fue impulsada por una natalidad muy elevada, una morbilidad enorme con mortalidad infantil cercana al 200 por mil y con la evidencia insoslayable de numerosas peculiaridades biológicas, diagnósticas y terapéuticas.

Culminaba así una época de revalorización del niño, secuela afortunada del precedente romanticismo. Esta etapa quedó marcada por la huella de los grandes clínicos, los pioneros de la pediatría. Mi maestro y otros de su época eran descendientes casi directos de esta Pediatría, que fue trasladando su centro de atracción desde Francia a Alemania, luego Suiza y finalmente a los Estados Unidos de América.

En segundo lugar ¿qué somos ahora? Ciertamente pediatras científicos, que intentamos aunar con dificultad las tareas primordiales asistenciales (curar niños es lo que significa fundamentalmente pediatría), con las de investigación (imprescindible para conocer mejor y avanzar) y docencia (la enseñanza a diversos niveles es un imperativo ético), para abocar hacia el futuro “a donde vamos”. En él existirán cambios, pero el objetivo último, al que debemos abocar siempre, es el mismo: conseguir niños sanos y felices. Ahora hemos de añadir también la preocupación simultánea por el futuro adulto, ya que “el niño es el padre del hombre” y “la niña, madre de la mujer”^(8,10,11,12).

A continuación debemos preguntarnos ¿quién es un verdadero pediatra?. El que atiende menores desde el nacimiento a la adolescencia y sabe reconocer, por supuesto, las posibles anomalías en el niño, pero además las interpreta, no como una alteración de un órgano aislado, sino por su influencia en la totalidad de su organismo, y las proyecta sobre su futuro biológico, psicológico y social, para llegar a un adulto bien adaptado a su medio⁽⁹⁾. Hasta aquí las preguntas básicas. Pasemos ahora a los retos.

UN RETO BÁSICO: EL NIÑO NORMAL

Creo que estudiar al niño normal es una tarea persistente y acuciante. Por un lado, por razones puramente profesionales: bastantes consultas se plantean todavía acerca de hechos parafisiológicos. Por otro lado, junto a la aceleración del crecimiento hay una posible aceleración secular en el desarrollo, sobre todo en el psicológico, del lactante y pálido, lo que puede ser luego fuente de conflictos y justificación, en parte, de la creciente patología psicosocial y psicósomática: problemas del sueño, de los hábitos alimentarios, de inadaptación escolar, agresividad, accidentes^(1, 3).

En tercer lugar, *por razones diagnósticas*: la mejor base para conocer la patología es saber distinguir lo que es normal de lo patológico. Y aún más, por el valor creciente del niño cuando se ha convertido en un bien escaso y valioso, como efecto del alarmante descenso de la natalidad. Por ello, los familiares tienen grandes exigencias y una mayor preocupación, cuando no una situación de ansiedad, ante las menores molestias o datos que se aparten algo, no ya de la normalidad, sino de la excelencia, que desean para su hijo a todos los niveles, en un ambiente que es cada vez más hostil y más competitivo. Esperemos que este horizonte se despeje, sea por efecto de la ley del péndulo, por la bonanza económica, o mejor por aplicar un estímulo pendiente: la ayuda a la familia. Si el índice de ayuda en España, es de 1, en Francia y Alemania llega a 16, ascendiendo a 27 en Dinamarca. Algunos de estos países han triplicado las cifras de natalidad. En suma, el pediatra de hoy y más aún el del futuro se preocupará mucho más del niño normal y de la prevención.

PEDIATRÍA DEL DESARROLLO: UN RETO POCO VALORADO

Se preocupa la Pediatría del desarrollo (PD) ante todo de la maduración, tanto en las estructuras orgánicas como en las funciones, haciendo especial énfasis en la vertiente neuropsíquica. Pretende así cumplir mejor la adquisición de una salud óptima como estado de *bienestar no sólo físico, sino también mental y social*. El enfoque madurativo permitirá hacer un *diagnóstico más precoz* y un más eficiente tratamiento, al ser temprano, antes de que sea demasiado tarde, para corregir los trastornos derivados. Intentará también el pediatra dedicado a esta PD conocer mejor las *causas* de los trastornos del desarrollo y eliminarlas, haciendo la más útil *prevención* primaria.

Al asumir este reto hay que *completar la historia clínica actual* con algunos matices. Así después de hacer la anamnesis familiar y personal y una vez anotados los problemas actuales, se completará el examen clínico con una *prueba elemental neuromadurativa*, pero siempre más amplia que los grandes puntos básicos del desarrollo psicomotor. Según los resultados será preciso recurrir a *exploraciones específicas*, para llegar a una orientación diagnóstica. Cuando los problemas de desarrollo son paucisintomáticos, lo que es bastante frecuente, la familia no sabe apreciarlos y el clínico sin orientación para esta nueva pediatría, o sin tiempo suficiente no los valorará ⁽⁹⁾.

La trascendencia es grande, ya que las *consecuencias de los trastornos del desarrollo* comprenden por un lado las *alteraciones inmediatas*, como un claro retraso psicomotor o inadaptación familiar. Pero por otro lado, hay repercusiones a *medio plazo*: los problemas escolares, los trastornos de conducta y una serie de deficiencias específicas. Finalmente, las *consecuencias a largo plazo* sobrepasan la edad pediátrica, siendo el caso de la inadaptación social, el alcoholismo, la drogadicción, la tendencia a los accidentes o la conducta suicida.

ALGUNOS CONDICIONANTES GENERALES DE LOS HORIZONTES PEDIÁTRICOS

Como ya ha sido adelantado, es preciso destacar la *demografía* con el descenso más que preocupante de la natalidad. Una de las consecuencias es el conocido envejecimiento de la población y el aumento de los gastos sanitarios: un 5 % consume el 50 % de los recursos, presididos por la farmacia, pero hay ciertamente muchos más aspectos:

Educación sanitaria mejor. En general, es así, aunque a veces no sea suficiente, ni útil; al contrario: puede ser perjudicial al crear ansiedad .

Higiene ambiental. Cada vez es más correcta: evita enfermedades de transmisión hídrica, por ejemplo, aunque así pierda el tubo digestivo parte de su papel de gran órgano inmunocompetente. De manera que las infecciones respiratorias, por este y otros motivos, llegan a ocupar el primer lugar de la morbilidad. Al mismo tiempo surgen otros peligros ambientales: infección a través de los alimentos sólidos, persistencia de los virus y los gérmenes resistentes al frío, papel de otros contaminantes ambientales, desde los pesticidas, insecticidas, aluminio, mercurio y plomo, hasta el ruido y los aditivos alimentarios.

Socialización de la asistencia sanitaria. Permite la afortunada llegada de los cuidados médicos a todos los niños, pero también lo hace a expensas de la posible masificación de los servicios y al deterioro de una buena y necesaria relación entre médico, familiares y enfermo. De ahí deriva quizá el *paradójico aumento de las reclamaciones jurídicas o administrativas*. Los profesionales de la salud ¿es que debemos resignarnos o como ahora, simplemente adaptarnos? Aportemos soluciones, como el reto de hacer compatible la medicina socializada (por el Estado o por intermediarios) con las excelencias de los cuidados médicos individualizados y humanizados al máximo, cuyo paradigma es o era la medicina privada. En realidad, Sanidad pública y privada son intrínsecamente idénticas: una diferencia es la financiación y otra la excesiva burocratización de la primera ⁽²⁾.

Impacto de los métodos de prevención. Ocurren a todos los niveles: 1) en la profilaxis primaria antes de que surja la enfermedad, como son las vacunaciones; 2) A nivel secundario, cuando la afectación ya está en marcha, pero se beneficia de un tratamiento precoz o mejor de un diagnóstico incluso antes de que aparezcan los síntomas, como son los métodos de "Screening"; 3) Terciario, si el proceso lleva un curso desfavorable, pero donde siempre es posible paliar las secuelas. En las tres facetas preventivas hay que estar atentos a los nuevos factores etiológicos e igualmente nuevos riesgos, antes inexistentes o poco importantes, que obligan a considerar en Pediatría preventiva sus continuos cambios ^(6, 21, 22).

HORIZONTES EN CLÍNICA PEDIÁTRICA

Igualmente elocuentes y por todos conocidas son las transformaciones en Patología pediátrica. Quizá bastará con

mostrar algunos ejemplos. Hay enfermedades que tienden a presentar una incidencia creciente, y no sólo relativa. Tales son, por ejemplo, los procesos alérgicos y de hipersensibilidad inmune, las neoplasias posiblemente, la yatrogenia o la patología psico-social. Lo mismo se puede decir de la obesidad, algunas metabolopatías como las relacionadas con el “dios colesterol”, para algunos sólo un “dios menor”, comparado con otros riesgos; nueva patología cardiovascular, como la hipertensión, o las broncopatías crónicas.

En este grupo se trata, como es fácil apreciar, de enfermedades crónicas, con todas sus repercusiones en el propio niño, en la familia y para la misma comunidad, que le debe ayudar, y no digamos la incidencia en el mismo médico al ser tan distintas del proceso agudo, donde se puede diagnosticar y curar, a veces de forma rápida, cuando no espectacular, lo que supone la mejor gratificación y estímulo en el trabajo asistencial ^(14, 15).

Además se observará que son afecciones con posible repercusión en la edad adulta, recordando la tarea de ser actualmente y en el futuro en cierto modo el pediatra o mejor el puericultor del adulto, siempre un superviviente de su infancia. Aquí la Pediatría tiene el reto de asumir una vez más la magnanimidad o generosidad, a pesar de considerarse un tanto postergada en los planes de salud de los últimos 20 años.

Hay que resaltar, por su importancia actual y por el posible incremento en el futuro, la patología social. Es decir, aquellas enfermedades que son invalidantes, de larga duración, que necesitan cuidados especiales, alto coste, o tienen una elevada incidencia ^(9, 17, 25).

Otras afecciones tienden a persistir, a pesar de todos los esfuerzos. Así sucede con las infecciones, la patología nutritiva, toda la neonatología consecuencia de la adaptación a la vida extrauterina, los trastornos del crecimiento, digestivos y urinarios. Destaquemos, por su trascendencia, la patología nutricional, siempre cambiante, pero difícilmente erradicable, ya que es inherente a la maduración de la nueva función digestiva y metabólica ^(19, 24, 27).

Y no sólo cambian las enfermedades, sino los síntomas. En otros tiempos, o en otros países, son más temibles los que suelen indicar un peligro vital: fiebre, vómitos, diarrea, tos, convulsiones, cianosis, entre otros. En el Mundo occidental el síntoma dominante ahora parece ser el dolor: verdadera epidemia en el adulto, empieza a invadir la edad pediátrica, donde tal vez tenemos un nuevo reto, prevenir la hipersensibilidad creciente al dolor, evitando que el niño lo padezca en edades tempranas (recién nacido, lactante, pálido), cuando creemos erróneamente que no guardará memoria de él, sobre todo porque no puede manifestarlo de manera verbal, y a veces somos incapaces de su detección a través de signos objetivos y de cambios en la conducta.

Nos referimos aquí a la morbilidad en la mayoría de los países europeos y en el mundo occidental. Para las tres cuartas partes de los niños del mundo la realidad es distinta: los menores siguen planteando el reto de luchar contra la desnutrición, deshidratación y las infecciones. De los 370.000 niños nacidos cada día en el mundo, más del 90 % lo hacen en los países en vías de desarrollo y cada año mueren más de 10 millones de niños por el binomio infección-desnutrición ^(13, 20, 28). Si sólo hubiera que considerar la mortalidad infantil, podríamos concluir ya con una nota optimista: en 1992 la mortalidad infantil media de España y de Andalucía fue del 7,1 por 1.000, bajando en algunas comunidades al 6,4.

EL NUEVO RETO DE LA ADOLESCENCIA

La asistencia médica entre los 14 a 19 años es una nueva responsabilidad, que asumen muchos pediatras, por deseo de los pacientes y de las familias, en tanto no queda consolidada una nueva especialidad dedicada a ellos. A nivel ambulatorio interesa considerar el ejercicio aislado, mientras en la asistencia hospitalaria el ideal es el trabajo en equipo.

Los principales problemas clínicos a vigilar en este importante grupo de población (3-4 millones en España) son: a) **crecimiento**, con cuadros de retraso y de hipercrecimiento, predisponiendo a frecuentes **trastornos ortopédicos**; b) **nutrición**: con la incidencia creciente de la obesidad, pero también de no raras afecciones deficitarias; c) **desarrollo sexual**, que obliga a atender tanto la pubertad retrasada, como el riesgo de embarazo en adolescentes con otros problemas habituales, como la dismenorrea y el acné juvenil; d) **maduración y adaptación psicosocial**, con cuadros que irán desde la inadaptación escolar a los frecuentes accidentes, pasando por la drogadicción, la depresión, el suicidio y la anorexia nerviosa; e) **enfermedades propias**, entre las que cabría incluir la alta incidencia de patología psicosomática, algunas infecciones (ETS), y las enfermedades crónicas ^(13, 16).

Quien acepte este amplio y nuevo reto, debe proceder a un necesario cambio de **actitud** (los adolescentes no pueden ser tratados como niños), y también de **aptitud**, perfeccionando nuestros conocimientos sobre la patología dominante, la

forma de realizar la entrevista y la exploración física, detectar situaciones de riesgo y crisis, conocer el momento de solicitar la colaboración de otros especialistas, el destacado papel de una información sanitaria adaptada, junto con la necesidad de crear o planificar servicios médicos para los adolescentes.

HORIZONTES PROFESIONALES

Si hasta ahora hemos recordado algunos cambios del objeto de nuestro trabajo, los niños, también es cierto que los mismos médicos y pediatras o debemos cambiar. En parte lo hacemos obligados por los progresos demográficos y técnicos, tanto para el diagnóstico como para la terapéutica. No obstante, siempre el pediatra debe responder a un especial perfil humano y profesional, que le permite comprender a sus pequeños pacientes ¡a veces con grandes problemas! y con todos sus características y tantas otras pequeñas molestias, que nos causan estos pacientes: llorones, mocosos, inquietos, poco colaboradores, pero siempre adorables: ¡los mejores enfermos del mundo!

Como los del futuro los nuevos pediatras, son por un lado, cada vez más numerosos; por otro parte, están obligadamente bien preparados, pero también lo están los demás colegas, que nos hacen una progresiva competencia. Además, es necesaria la adaptación a la ampliación de la edad pediátrica, de modo que deberíamos conocer desde la difícil patología prenatal y neonatal, hasta la complejidad de la inquietante adolescencia. Algunos optan, en consecuencia, por una frecuente y progresiva especialización, con todo lo que lleva consigo de perfeccionamiento diagnóstico-terapéutico, pero también de posible deshumanización y quizá de agresión a los fundamentos de la misma Pediatría ^(23, 20).

HORIZONTES DIAGNÓSTICOS

Nuevos métodos de diagnóstico de imagen, como la ecografía de alta definición, la TAC, la medicina nuclear, la resonancia magnética, estática y funcional, y la PET, son los más espectaculares, pero afectan a muchos otros niveles. Ante esta situación, hay que proclamar que el diagnóstico clínico persistirá: El conocer lo que padece un niño a través de la anamnesis, de la inspección, percusión, palpación y auscultación, es de lo más genuino de nuestra especialidad, el método más económico, a veces el más rápido, cuando no el único posible ⁽¹⁶⁾.

Se prodigan los análisis clínicos y en la historia clínica por problemas están ya en primera fila, y las normas, sólo aparentemente nuevas, del “diagnóstico basado en la evidencia” tienden a multiplicarlos. No es difícil, gracias a las tiras reactivas y la automatización, cuando no la robotización de los laboratorios. Todo serían ventajas, si no fuera por el peligro de olvidar la clínica y la consideración global del niño, así como por su posible abuso, que pueda paradójicamente aumentar los errores: cuanto más análisis hay más datos a interpretar y más posibilidades de hacer una mala valoración y llegar a una yatrogenia diagnóstica, cuya expresión máxima es la “odisea” de los pacientes que sufren el síndrome de Ulises: que van de una prueba a otra y de un especialista al siguiente, para volver a empezar y nunca acabar.

La informática colabora cada vez más al diagnóstico. Por ejemplo, cuando ofrece un rápido recuerdo del síndrome sospechado, de su diagnóstico diferencial o del algoritmo a realizar. Sin embargo, todavía estamos muy lejos, si es que alguna vez sucede, del diagnóstico automático por ordenador.

Ideal diagnóstico pueden ser las pruebas de cribado, tria, tamizado, “Screening” o de diagnóstico preclínico. Prestigias por la prueba neonatal para la fenilcetonuria y el hipotiroidismo, es deseable que sean ampliadas a otras afecciones: en discusión en las endocrinas como la hiperplasia suprarrenal congénita, algunas metabólicas como la fibrosis quística y las hiperlipoproteinemias, musculares como la distrofia muscular, neoplasias pediátricas, en el caso del neuroblastoma y otras gracias a los genes, para problemas ortopédicos (luxación de cadera) y anomalías del tracto urinario (malformaciones detectables por ecografía o genética). Son muy necesarios para los trastornos sensoriales (Screening visual y acústico) y el desarrollo psicomotor (datos motores básicos).

Muestra el horizonte futuro un progresivo perfeccionamiento del diagnóstico prenatal, utilizando ante todo los datos del genoma, lo que conlleva nuevos dilemas éticos. Como en tantos otros terrenos, el pediatra debe estar atento para el aprovechamiento de las tecnologías emergentes en el diagnóstico, como en el tratamiento, aunque no sea bueno para el niño ser el primero en probarlas. Pero igualmente se deben desarrollar pautas diagnósticas, encaminadas a conocer la situación de bienestar, es decir, la salud, y prevenir todo lo que puede alterar esta situación óptima e ideal (factores de riesgo). Los neonatólogos y perinatólogos son pioneros en estos métodos.

CONTINUOS AVANCES EN PROFILAXIS

La Pediatría preventiva, encaminada en otras épocas a disminuir la enorme mortalidad de verano (diarrea, deshidratación) y la de invierno (síndromes respiratorios a veces complicación de las enfermedades comunes en la infancia, como el sarampión y la tos ferina), ha ido avanzando en buena parte por las nuevas vacunaciones y detección precoz. De esta forma hay enfermedades infecciosas que tienden a desaparecer, por ejemplo, hepatitis A y sarampión, entre otras prácticamente erradicadas, como poliomielitis, parotiditis, rubéola, tétanos o difteria, pero también trastornos de distinta etiología, como el bocio (mediante la administración de yodo con la sal) y el hipotiroidismo congénito gracias al Screening neonatal. Mantiene todo su valor la lactancia materna (aparte su interés nutritivo) como complemento de la protección inmune dada a través de la placenta y gracias a sus numerosos factores inmunológicos, presididos por la IgA polimérica o secretoria, pero quizás son superiores los vínculos afectivos, establecidos entre el niño que toma el pecho, que su propia madre le da. Incluso serían reforzados por algunas sustancias bioactivas, entre ellas determinados aminoácidos y los opioides endógenos.

Modernos retos corresponden hoy a la “Nueva” Puericultura o Pediatría preventiva: además de la patología psicosocial, destaquemos la profilaxis de las enfermedades prevalentes y más temibles en el adulto, sea por existir factores genéticos (a investigar) o adquiridos, como los errores dietéticos, que abordamos ya en la edad pediátrica. Entre los condicionantes ambientales interesan los que dificultan el crecimiento y la maduración en el feto y en el lactante, según la hipótesis de Barker, ya que estarían en la génesis del llamado síndrome X: aterosclerosis, diabetes e hipertensión arterial, en la edad adulta ^(14, 19).

El horizonte preventivo también parece dominado por la Genética. La Pediatría, que siempre ha sido la ciencia médica más próxima a la Genética, debe experimentar el impacto de sus progresos, representados por el Proyecto Genoma humano. Iniciado sólo hace 5 años, se espera terminarlo hacia el año 2005. No hay semana que no vaya acompañada del descubrimiento de nuevos genes de interés clínico y conforme se avanza, los hallazgos son más rápidos: pronto el ritmo será de un gen cada hora, hasta llegar a los 100.000 genes. Se podrán conocer mejor, por tanto, no sólo las enfermedades hereditarias, sino las de mecanismo multifactorial (cáncer, afecciones cardiovasculares) consiguiendo así medidas preventivas más eficaces. Son enormes las repercusiones en profilaxis de la nueva genética: desde la prevención de la patología prenatal hasta las vacunas recombinantes, que pueden llegar a ser comestibles, apareciendo de nuevo los problemas éticos. Por un lado, los laboratorios, que han invertido grandes sumas en estas difíciles investigaciones, pretenden conservar el secreto y tener patentes que les permitan comercializar las pruebas y obtener las ganancias esperadas, con los fármacos y vacunas sintetizados por la llamada ingeniería genética. Además, existe el riesgo de que las pruebas sobrepasen las fronteras estrictamente médicas. Por lo que respecta a la pediatría, hay un consenso de no practicar tales pruebas en niños, al faltar el consentimiento debidamente informado. Pero no se cumple y tanto el feto como el niño sufren las consecuencias.

Todavía, se puede añadir que si es conocido el gen determinante de un cáncer (como el BRCA1) para el de mama, no sería ético dejar de practicar su detección en las familias de riesgo, en cuanto un diagnóstico preclínico podría conseguir mejores resultados en la prevención y tratamiento. Lo mismo se puede decir de los genes PKD1 de la poliquistosis renal (80%) y PKD2 (20%).

Otro aspecto de la cara oscura de estos avances es la discriminación social que puede producir, a diversos niveles, el conocimiento de una enfermedad genética; la mitad de los afectados así lo reconoce. Ni que decir tiene, la trascendencia psicológica: los resultados afectan no sólo al enfermo o portador, sino a toda la familia. Se explica de esta forma cómo en familias afectadas no se practiquen en todos sus miembros el diagnóstico molecular actualmente factible.

Como pediatras y por tanto abogados del niño, debemos evitar el diagnóstico génico en el menor de procesos que se manifestarán en la edad adulta, para los que no tenemos por ahora ninguna posibilidad de tratamiento, y cuando no es posible proporcionar un informe o consejo genético correcto. Debemos manifestar, asimismo, nuestra oposición a los estudios que pretenden mostrar diferencias en los distintos grupos étnicos. Sigamos con obligada y máxima atención los progresos en genética, pero procuremos no ser deslumbrados por sus hallazgos, tanto que dejemos de lado los métodos básicos tradicionales de prevención.

HORIZONTES TERAPÉUTICOS

En la presente etapa científica de la Medicina Infantil se cuentan con medios terapéuticos muy poderosos, manejados en su totalidad, por ejemplo, en las ahora imprescindibles Unidades de Cuidados intensivos. Es de sentido común: por un lado, perseguir la eficacia; por otro, seleccionar en cada paciente la técnica terapéutica más idónea, y recordar que no sólo serán fármacos o medicinas los remedios que se pueden utilizar.

En unos pacientes será la dietética la clave de la curación, como una dieta sin gluten en las enfermedad celiaca, o una alimentación pobre en fenilalanina en la fenilcetonuria. Las carencias vitamínicas oligosintomáticas continúan. Algunos oligoelementos (zinc, selenio) pueden paliar la pérdida neuronal por patología o edad, el triptófano aumenta la serotonina cerebral, la colina es precursor de la acetilcolina, mientras de la noradrenalina y dopamina lo es la tirosina. Lo que se puede añadir a otros hechos demostrados: la afectación del SNC por carencia de ácidos grasos, aditivos alimentarios, depósito de plomo, mercurio y aluminio, por déficit de hierro o por la desnutrición global.

Son igualmente de cierto interés la climatoterapia, la fisioterapia y las medidas higiénicas, aunque ahora baste citarlas. Hay que subrayar la psicoterapia. Antes de la era científica la palabra consistía en el arma terapéutica principal y menos traumática, en manos del pediatra y de todo médico. El auge de la farmacoterapia le hizo caer en cierto olvido, quedando la psicoterapia en manos especializadas, pero la psicoterapia informal o menor es claro que todos la podemos realizar. Parece obvio decir que el primer remedio que puede recetar el médico es simplemente su presencia junto al enfermo, cuando se plantea el acto terapéutico también desde la compasión y el afecto, dedicando suficiente tiempo y la máxima atención al contacto con el niño enfermo y su familia.

Debemos aludir siquiera a la cirugía pediátrica, para recordar la perspectiva de ser cada vez más precoz, incluso prenatal y menos traumática, ya que tampoco aquí el niño es una miniatura del adulto. De ahí el interés creciente de la cirugía más conservadora: percutánea, endoscópica, con balón y catéter, laparoscópica, que permite intervenir una hernia de hiatus, extirpar una vesícula biliar, practicar una esplenectomía, o el tratamiento de un divertículo de Meckel y una apendicitis.

Dada la situación de inmunodeficiencia fisiológica del niño y el mejor conocimiento de la patología inmunológica la inmunoterapia adquiere especial trascendencia en la edad pediátrica. Basta citar únicamente los métodos principales, para reconocerlo: inmunoterapia activa (BCG-terapia y otras), Gammaglobulinoterapia (presidida por la IgIV), anticuerpos específicos (antitoxina antitetánica, si no se dispone de la gammaglobulina, por ejemplo), anticuerpos monoclonales (el futuro perfecto, tanto en el tratamiento, como en la profilaxis y diagnóstico, en numerosas infecciones y en los procesos neoplásicos), citocinoterapia (interleucina-2, factores de necrosis tumoral, interferones, factores de crecimiento de las células hematopoyéticas), la citoterapia (transfusión de leucocitos, plaquetas, Stem-cells o células progenitoras), inmunomodulación para atenuar las respuestas inmunes (la misma gammaglobulinoterapia), la hiposensibilización o desensibilización (para atenuar la hipersensibilidad inmunológica, como se hace en la alergia respiratoria) y finalmente, la inmunosupresión. Ésta puede ser realizada con derivados cortisonicos, citostáticos, ciclosporina (gran avance), suero antilinfocítico o anticuerpos monoclonales, como el CD3, llamado comercialmente OKT3. Recordemos, por ejemplo, la enfermedad de Kawasaki, donde la inmunomodulación con IGIV (2 g/kg/durante doce horas en dosis única) puede prevenir los aneurismas coronarios, junto con la aspirina a dosis elevadas de 80-100 mg/kg/día en la fase aguda.

La época pediátrica actual es también la era de los trasplantes, única solución para pacientes, en fase avanzada, de fibrosis quística, cardiopatías, hepatopatías o nefropatías. En realidad, todos los órganos y tejidos pueden ser trasplantados, aunque el más frecuente en Pediatría, el de médula ósea, sea progresivamente sustituido en pediatría por el de células progenitoras (Stem), sean de cordón umbilical o de sangre periférica. Los progresos en inmunoterapia, además de todos los inherentes a la cirugía, han conseguido este nuevo y trascendental capítulo de la terapéutica. Incluso empiezan los trasplantes de sistema nervioso: nervio periférico y de células del cerebelo.

El horizonte futuro está, no ya en el trasplante de células, sino en la transferencia de genes o genoterapia, como una esperanza de los años venideros, pero con grandes limitaciones actuales: ensayos escasamente prometedores de genoterapia somática (FQ, DMD, déficit de ADA, hipercolesterolemia); rechazo ético a la genoterapia germinal.

RETOS EN FARMACOTERAPIA

No cabe duda que el médico científico actual cura ante todo con medicinas. Por tanto la farmacoterapia sigue siendo la clave de la terapéutica moderna. Corresponden aquí algunas pinceladas generales que, partiendo de los errores pasados, permitan ofrecer horizontes mejores. Una de ellas es preguntarse ¿cuales han sido las características de la farmacoterapia en los últimos años? Se ha sufrido una avalancha de numerosos fármacos nuevos (o aparentemente nuevos), de actividad creciente, pero también al ser más enérgicos, tienen más efectos secundarios. Unidos estos al insuficiente conocimiento, a una lamentable y creciente automedicación y al uso indiscriminado, han conducido a otra paradoja: más reacciones contrarias, de modo que los enfermos pediátricos o sus familiares se quejan frecuentemente del exceso de antibióticos y otros medicamentos salvadores de vidas, los rechazan o no cumplen la prescripción e incluso optan por medicinas paralelas o complementarias. Es obvia la necesidad de conocer los fármacos mejor, con su circulación orgánica (farmacocinética), su acción (farmacodinamia), su metabolismo y excreción. Todo ello culmina en una adecuada vigilancia y recuerdan la posible

necesidad de otra área subespecializada: la farmacología pediátrica, equivalente a farmacología de la edad del desarrollo ^(13, 14).

La otra cara de la moneda de los progresos terapéuticos es la yatrogenia medicamentosa. Hay que estar continuamente alerta, para eliminar ante todo sus causas externas (no dependientes del niño), como son las farmacotécnicas (errores en la preparación de un antígeno desensibilizante, por ejemplo), médicas (olvidar contraindicaciones o hacer mal la dosificación) o farmacodinámicas, al no advertir o paliar de alguna manera los efectos colaterales (derivados de su acción farmacológica, como el síndrome de Cushing por corticoides) o los efectos secundarios, como consecuencia directa o indirecta del mismo fármaco: en el mismo caso de los derivados cortisónicos, su acción favorecedora de las infecciones. Otras veces habrá que prevenir la yatrogenia dependiente de causas internas: sea por idiosincrasia fisiológica (peligro de la codeína en el lactante) o patológica (para diversos fármacos cuando coexiste insuficiencia hepática, renal o déficit de G-6-PDH), pero sobre todo la alergia.

Para ayudar a que el niño enfermo supere su enfermedad, hagamos un plan terapéutico, donde no todo sea una escueta receta. Démosle la mano a sus propias defensas, también con los otros recursos terapéuticos, tan rápidamente esbozados antes y si hay que administrar un medicamento que no sea a la ligera, como hacía el médico de la novela picaresca, que introducía la mano en una bolsa con recetas y sacaba una para el incauto consultante, diciendo: “Dios te la depare buena”. Atención a este párrafo: “Me quejé de muchos médicos jóvenes, que ante unas fiebres, recetan largamente, como si fuese la peste, y cualquier experiencia que hayan leído o visto, la mandan, aunque la enfermedad no lo requiera”. Pero esto no lo digo yo. Lo escribió en 1539 Antonio de Guevara en su Epístolas familiares.

UN RETO COMÚN: EL TRABAJO MULTIDISCIPLINARIO

Hemos sido tachados los médicos durante mucho tiempo de individualistas. Algo hay de verdad e incluso de necesario en el trabajo clínico, que compartimos la mayoría. Al margen de normativas, de protocolos, de esquemas, consensos y de libros, en el momento final de dar una opinión diagnóstica o de aplicar un plan de tratamiento, lo mismo que al resolver un dilema de índole ética, el pediatra, tiene que *actuar individualmente*.

Sin embargo, son indiscutibles las *ventajas de trabajar en equipo*, empezando por *eliminar el peligro del aislamiento* y la falta e impermeabilización a las críticas. También lo hace más agradable, al realizarlo en un ambiente cohesionado y amistoso. Se reciben continuos estímulos e intercambios valiosos; hay mayor eficacia en las tareas, ya que por su complejidad cada vez es más necesario solicitar ayuda de otros o repartir las misiones; aumenta el prestigio del grupo o institución, potencia los recursos, y los resultados también. Sin embargo, una labor en equipo requiere una serie de *condiciones*. Sólo aludiré a una: la necesidad del líder, una de las carencias que pueden generar paradójicamente las ciencias modernas, al ser muy especializadas y limitadas. El líder, sin imponer su autoridad, transmitirá su energía al grupo, con la generosidad propia del espíritu universitario verdadero, siendo además el nexo de unión con los comités de investigación y de ética. En él radicará otro reto recientemente añadido: la corresponsabilidad, es decir, implicar al profesional sanitario en la gestión. Por supuesto, el mismo debe reconocer que *la veteranía no le convierte a uno por sí sola en un experto* y que “uno no es más que otro, si no hace más que otro”.

NUEVA BIOÉTICA

Se vive una época de redescubrimiento de los valores éticos, que ha propiciado el necesario auge de la nueva bioética, lo mismo que otra paradoja: conforme proliferan los avances científicos, aumentan los dilemas éticos, a los que ya hemos hecho varias referencias. Otra serie de fenómenos han actuado como desencadenantes: la necesaria investigación, la experimentación humana, las catástrofes de la yatrogenia, en especial la talidomida, el impacto de nuevas enfermedades como hepatitis C y SIDA, los riesgos de los nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos, los progresos en medicina intensiva, el incremento de los traumatismos craneoencefálicos y de los estados de coma prolongado, el trasplante de órganos, los avances en neonatología con posibilidad de recuperación de prematuros extremos y toda la nueva genética.

Junto a las enfermedades y síndromes clásicos, el pediatra debe conocer los nuevos síndromes que configuran los dilemas éticos: tratar o no tratar un neonato con graves deficiencias, por ejemplo un síndrome de Down con graves malformaciones asociadas; cuando aplicar tratamiento completo a un microneonato; cirugía fetal frente a la cirugía prenatal; diagnóstico prenatal completo versus diagnóstico convencional; conducta ante la negativa a recibir terapéutica eficaz; utilización del niño como donante, incluido el anencéfalo; métodos terapéuticos ordinarios o técnicas extraordinarias en determinados casos; en fin, eutanasia pasiva o activa y derecho a la vida frente al llamado aborto terapéutico ⁽⁷⁾.

Ni que decir tiene que el pediatra del futuro debe continuar perfeccionando sus conocimientos en bioética y aplicar los principios básicos de actuación: Autonomía (respeto a la persona), con utilización del consentimiento bien informado y sin caer en el paternalismo; beneficencia, o procurar siempre el beneficio para el paciente; justicia, con defensa del derecho del niño a recibir los mejores cuidados médicos. Todo aboca en el clásico deber médico: respetar la vida humana, pero también la dignidad de la persona.

Podremos contar cada vez más con los Comités de ética constituidos por especialistas en Bioética, pediatra y otros médicos, genetista, psicólogo o psiquiatra, enfermera o asistente social, representante del Comité de calidad asistencial y de la Unidad de atención a usuarios, además del asesor religioso. Pero al final, la decisión debe ser personal. Una decisión éticamente aceptable, además de compartida y científica, debe ser consistente, crítica, desapasionada y desinteresada.

REFLEXIONES FINALES

Hablar de horizontes es prestar atención al presente, que es lo que siempre importa, pero con una perspectiva de futuro. Pero igualmente, significa basarnos en los antecedentes: no hay ciencia sin pasado. ¿Qué vemos cuando volvemos la vista hacia atrás 50 años? Resulta que el cuidado del menor ha sido para muchos de nuestra generación, no una ciencia, ni siquiera un arte, sino algo más, una forma de vivir. Los que cuiden al niño en el futuro serán, sin duda, mejores científicos y verdaderos expertos, pero no deberían olvidar las lecciones de la historia, entre ellas lo que llamamos las raíces clínicas y el contacto continuado con el niño sano y enfermo, origen de ese bien valioso y no transmisible, que es la propia experiencia. Así mismo, aunque hijos de su tiempo y de sus obras, es de esperar que los nuevos profesionales sepan conservar el difícil, pero necesario, equilibrio, entre los generalistas y los especialistas. Todos coincidiremos en un punto: el niño, el hombre del mañana, es lo que importa. Adelante: la mejor manera de predecir el futuro es crearlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. AAP. The Pediatrician and the New Morbidity. *Pediatrics* 1993; 92: 731-733.
2. Ballabriga, A. Child health and paediatric care in Spain. Where are we going. *Arch Dis child*. 1992; 67: 751-756.
3. Ballabriga, A. Hacia una nueva Pediatría. *Bol Pediatr* 1995; 36: 163-173.
4. Barker, DJP. et al. Fetal and infant origins of adult disease. Ed. BMJ. Londres, 1992.
5. Brines, J, Cruz, M et al. Desafíos educacionales de la Pediatría en el próximo milenio. XXVII Congr Nac Pediatr. Oviedo. *An Esp Pediatr* 1997.
6. Bueno, M. Transformación de la Pediatría en los últimos 25 años. Real Academia de Medicina. Zaragoza, 1990.
7. Bueno, M. Bioética y pediatría. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 409-417.
8. Crespo, M. Pediatría 1997. En la frontera de dos siglos. Real Academia de Medicina de los Distritos Universitarios de Asturias y León. Oviedo, 1997.
9. Cruz, M. Sozial pädiatrie: prioritaten in Lehre und Forschung. *Sozial Pädiatrie* 1990; 12: 647.
10. Cruz, M. Buscando al padre del hombre. *Actualidad Med*. 1995; 81: 197-217.
11. Cruz, M. Perspectivas presentes y futuras de la Pediatría. *Arch Pediatr*. 1989; 40: 393.
12. Cruz, M. Nuevas responsabilidades en Pediatría. *Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía*. Cádiz, 1991: 27-105.
13. Cruz, M. Tratado de Pediatría. Ed. Espaxs. Barcelona, 1994.
14. Cruz, M. Compendio de Pediatría. Ed. Espaxs. Barcelona, 1998.
15. Cruz, M. Atlas de síndromes pediátricos. Ed. Espaxs. Barcelona, 1998.
16. Galdó A, Cruz M. Tratado de Exploración Clínica en Pediatría. Ed. Masson. Barcelona, 1995.
17. García Caballero, C. Pediatría Social. Ed. Diaz de Santos. Madrid, 1995.

-
18. Mac Kune-Karrer B, Taylor E. Toward multiculturality: implications for the pediatrician *Pediatr Clin North Amer* 1995; 42: 21-30
 19. Martínez Valverde, A. Alimentación infantil y salud del adulto. Real Academia de Medicina. Granada, 1998.
 20. Molina Font, JA. Mujer, maternidad y lactancia. Real Academia de Medicina de Granada, 1998.
 21. Nogales, A. El niño en los umbrales del tercer milenio. Real Academia Nacional de Pediatría. Madrid, 1997.
 22. Piédrola G. et al. Medicina Preventiva y Salud pública. 9ª Edición. Ed. Masson. Barcelona, 1991.
 23. Revuelta, J. Pediatría Extrahospitalaria. IX Memorial G. Arce-E Sánchez Villares, Valladolid, 1996.
 24. Sarria A. ¿Porqué se hospitalizan los niños en España? *An Esp Pediatr* 1996; 45: 264-268.
 25. Sánchez-Villares, E. La pediatría española en los últimos 50 años. *Arch Pediatr* 1989; 40: 445.
 26. Sánchez-Villares, E. El futuro de las especialidades pediátricas. *An Esp Pediatr* 1993; 39 (S54): 66-79.
 27. Tojo R. et al. Necesidades nutricionales en la adolescencia. Factores de riesgo. *An Esp Pediatr* 1992; 49: 80-85.
 28. Unicef. Estado Mundial de la Infancia, 1997.

MESA REDONDA

SITUACIÓN ACTUAL DE LA PROBLEMÁTICA DEL LACTANTE CON FIEBRE

Situación actual de la problemática del Lactante con fiebre

Dr. Jordi Pou i Fernández. Cap del Servei de Pediatria. Unitat Integrada Clínica-St. Joan de Déu. Barcelona.

INTRODUCCION

Los niños menores de 24m con fiebre son habituales en los Servicios de Urgencias pediátricas y plantean, por lo general, serios problemas de manejo por la amenaza que significa la posibilidad de que nos encontremos frente a una enfermedad grave.

Una clara muestra de que esto es así, es la enorme cantidad de publicaciones aparecidas sobre el tema, sobre todo, como resultado de estudios realizados en EEUU.

El cuadro clínico típico es el de un niño de 4 meses con un cuadro febril agudo (menos de 48 horas) en el que una vez realizada la historia clínica y la exploración física no encontramos foco aparente de infección bacteriana (otitis, neumonía, osteomielitis, artritis séptica, celulitis, gastroenteritis o meningitis). La situación plantea en este momento muchas dudas al médico y le obliga a tomar una serie de decisiones importantes.

Queda claro que desde el primer momento podemos diferenciar dos grandes grupos de enfermos: los que para el médico que lo atiende tienen aspecto de estar gravemente enfermos (aspecto tóxico) y los que no. En el primer caso la conducta deberá ser agresiva e intentaremos siempre llegar al diagnóstico, o incluso tratar sin tenerlo, para evitar males mayores. En el segundo caso es cuando nos planteamos una serie de preguntas y dudas sobre nuestra actuación. A nuestro entender, las preguntas que nos podemos hacer son:

1ª .-¿Cuáles son las pruebas que debemos realizar y con qué secuencia, para detectar la existencia de una infección bacteriana oculta (neumonía, meningitis, infección urinaria, bacteriemia)? .

2ª .-¿Debemos hospitalizar siempre al niño, o podemos vigilarlo ambulatoriamente?

3ª .-¿Si no encontramos foco, podemos instaurar tratamiento antibiótico de forma empírica?

4ª.- ¿Si instauramos tratamiento antibiótico, cuál utilizamos y que vía, oral o parenteral?.

5ª.- ¿Si el enfermo no está hospitalizado cuáles son las medidas de control que debemos tomar?.

El pediatra tiene la necesidad y obligación de hacerse estas reflexiones y contestárselas porque durante este período de edad la expresividad clínica de las enfermedades es muy poca, y la posibilidad de que no lleguemos a diagnosticarla es muy alta. El riesgo que comporta esta falta de diagnóstico puede ser muy elevado ya que, aún sin sintomatología, un 9,3% de casos (1) puede tener una enfermedad bacteriana grave y ello es lo que justifica que nos preguntemos sobre el cómo debemos actuar.

Con la intención de descubrir los enfermos graves y de minimizar los riesgos de cometer errores diagnósticos se publicaron numerosos trabajos destinados a protocolizar el manejo de estos niños y a dar armas a los pediatras para seleccionar a los niños con mayor peligro. Así se han estudiado los niveles de temperatura que se han asociado con mayor número de enfermedades graves, o el número de leucocitos, o el valor de la VSG o de la PCR que separa las enfermedades graves de las no graves e incluso se han llegado a combinar varios de estos datos clínicos y analíticos para establecer tablas de puntuación (escala de Yale) que nos permitan hacer esta distinción. De esta manera se han establecido criterios y se han dado herramientas al pediatra para el manejo de estos niños (2, 3,4,5,6).

Pese a todo no hemos encontrado la solución. Uno de los principales problemas que nos encontramos es que muchos de estos estudios tenían criterios diferentes a la hora de definir los parámetros a controlar. Así la franja de edad estudiada no era igual para todos, las definiciones de enfermedad grave también podía ser diferente, la definición de fiebre o incluso los exámenes complementarios que se han valorado son diferentes (7).

Posteriormente otros autores, basándose en el hecho de que la mayoría de las infecciones a esta edad eran producidas por virus (hasta un 62%) y que ello significaba instaurar tratamientos, realización de pruebas, e ingresos innecesarios en muchos niños, trataron de encontrar la forma de seleccionar a los de menor riesgo mediante un sistema de puntuación que permitía excluir a un gran número de niños de los protocolos de estudio. De esta forma nacieron por ejemplo los criterios de bajo riesgo de Rochester (8,9,10).

Así pues, en el momento actual podemos detectar niños con un riesgo elevado de sufrir enfermedad bacteriana grave, situación que justificaría una actuación agresiva, los de poco riesgo, en los que evitamos este tipo de intervención y disponemos también de diferentes protocolos que nos orientan en la forma de actuar. Pese a todo ello un gran número de niños siguen siendo sometidos a pruebas complementarias, a ingresos y a tratamientos innecesarios. Si esto es así, la pregunta que deberíamos hacernos es la siguiente: ¿queda justificada nuestra actuación con estos niños por la elevada incidencia de enfermedades graves en estos niños?

La simple revisión bibliográfica nos permite comprobar que aproximadamente un 2.2 a un 5% de estos niños presentan bacteriemia (1, 6,11), y que de éstos no todos presentarán posteriormente una enfermedad grave (meningitis, neumonía, etc). También veremos que los gérmenes responsables que encontramos con mayor frecuencia son el *St. Penumoniae*, el *H. Influenzae* y la *N. Meningitidis*. En nuestro país la incidencia de *H. Influenzae* es baja y con la introducción de la vacuna cabe esperar que aún descenderá más y puede incluso desaparecer. Es posible que algo similar pase con el *St. Pneumoniae* dentro de un tiempo a lo mejor no muy lejano. En consecuencia, cabe la posibilidad de que los planteamientos iniciales deban ser revisados y de hecho algunos autores lo están haciendo ya (12,13,14).

Sea como sea, nuestra principal dificultad estriba en que todas nuestras actuaciones, hasta ahora, han estado basadas en bibliografía extranjera, sobre todo americana, donde el concepto de sanidad y sus repercusiones legales no son iguales que las nuestras, y dónde además los gérmenes responsables de las infecciones no son siempre iguales a los nuestros.

La conclusión es que podemos asegurar que el manejo del lactante febril crea aún muchas dudas y muestra de ello la enorme cantidad de publicaciones, sobre todo americanas, sobre el tema. Es evidente que no hay unanimidad a la hora de establecer las edades de los niños a estudiar, los valores de hipertermia a tener en cuenta y los parámetros a estudiar. Finalmente queda también claro que la experiencia americana puede no ser superponible a nuestro país y que por tanto bueno es conocer lo que pasa en nuestro medio.

Por todas estas razones parece justificado que en un Congreso Español de Pediatría se aborde el problema del lactante febril y esto es lo que vamos a hacer en la presente mesa. Los objetivos que pretendemos abordar serán.

- El establecer las definiciones necesarias para poder hablar todos un mismo lenguaje y así poder comparar los diferentes estudios.
- El repasar y conocer las pautas de diagnóstico de estos niños actualmente vigentes y recomendadas.
- El conocer los resultados preliminares del estudio multicéntrico iniciado en el seno de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría que pretende conocer la realidad de este problema en nuestro país para poder luego extraer conclusiones y, si es posible, algunas recomendaciones para todos los pediatras de la AEP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bonadio W.A., Smith D.S., Sabris S. The clinical characteristics and infectious outcomes of febrile young infants aged 8 to 12 weeks. *Clinical pediatrics* 1994;33:95-99
- 2.- Teach S.J, Fleisher G.R., and the occult bacteriemia study group. Duration of fever and its relationship to bacteriemia in febrile out patients three to 36 months old. *Pediatric Emergency Care* 1997, 13: 317-319.
- 3.- Barraff L.J., Bass J.N., Fleisher G.R. et al. Practice guidelines for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993, 92:1-12
- 4.- McCarthy P.L., Sharpe M.R., Spresel S.Z., et al. Observation scales to identify serious illness in febrile child. *Pediatrics* 1982;70:802-809.
- 5.- Bass J.W, Steele R.W, Wttler R.R. et al Antimicrobial treatment of occult bacteriemia: a multicenter cooperative study. *Pediatr. Infect. Dis J.* 1993;12:466-473
- 6.- Browne GJ, Ryan JM, McIntyre P. Evaluation of a protocol for selective empiric treatment of fever without localising signs. *Archives Disease in Childhood* 1997;76: 129-133
- 7.- Ros S.P., Herman B.E., Beissel T.J.. Occult bacteriemia: is there a standard for care? *Pediatric Emergency Care* 1994;10:264-267
- 8.- Jaskiewicz J. A, McCarthy C.A., Richardson A.C. et al. Lactantes con fiebre expuestos a un bajo riesgo de infección bacteriana grave. Valoración de los criterios de Rochester e implicaciones para el tratamiento . *Pediatrics* (ed. esp.) 1994, 38: 169-175.
- 9.- Dagan R., Powell K.R., Hall CB, Menegus MA. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection

although hospitalized for suspected sepsis. *J. Pediatr.* 1985 107:855-860

10.- Anbard R.D., V. Richardson- de Corral, O'Malley PJ. difficulties in universal application of criteria identifying infants at low risk for serious bacterial infection. *J. Pediatr.* 1986;109:483-488.

11.- Fleisher GR., Rosenberg N., Vinci R. et al. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. *J. Pediatrics* 1994;124:504 - 512

12.- Kramer M.S., Shapiro E.D. Management of the young febrile child: A commentary on recent practice guidelines. *Pediatrics* 1997;100:128- 134

13.- Barraf L.J., Schriger D.L., Bass J.W. et al. Commentary on practice guidelines. *Pediatrics* 1977;100:134-135

14.- Bauchner H., Pelton S.J. Management of the young febrile child: a continuing controversy. *Pediatrics* 1997;100:137.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA PROBLEMÁTICA DEL LACTANTE CON FIEBRE

Lactante con fiebre sin focalidad. Definiciones. Valor de la Anamnesis y exploración física

Santiago Mintegui Raso, Jesús Sánchez Echániz, Javier Benito Fernández, Miguel Angel Vázquez Ronco.

Urgencias de Pediatría. Departamento de Pediatría. Hospital de Cruces. Bizkaia.

RESUMEN

La anamnesis y exploración física siempre son necesarias en la valoración los lactantes con fiebre (T^a rectal 38°C) sin focalidad, pero en ocasiones insuficientes. La probabilidad de padecer una infección bacteriana severa (sepsis severa, meningitis, neumonía, pacientes con bacteremia, infección del tracto urinario, artritis, celulitis, osteomielitis y gastroenteritis aguda) se incrementa en los siguientes supuestos: niños con aspecto tóxico, edad <3 meses (sobre todo si hay antecedente de prematuridad, haber recibido Antibiótico (Ab) en la época perinatal, hiperbilirrubinemia inexplicada, administración previa o concomitante de Ab, enfermedad crónica u hospitalización previa) y pacientes con $T^a > 39^\circ\text{C}$. La T^a se medirá de manera rectal. Todos los lactantes con fiebre y aspecto tóxico deben recibir tratamiento Ab en un Hospital. Los menores de 3 meses requieren siempre exploraciones complementarias de manera urgente y una observación cuidadosa, pero no todos deben recibir tratamiento Ab intrahospitalario. Temperaturas superiores a 39°C se relacionan con mayor riesgo de bacteremia y no así la respuesta de la fiebre a los antipiréticos. Por encima de los 3 meses, un niño con fiebre $<39^\circ\text{C}$ sin focalidad y aspecto saludable puede no requerir pruebas complementarias. Si la $T^a > 39^\circ\text{C}$ el manejo es más controvertido, debiéndose practicar, al menos, análisis de orina en las niñas <2 años y en los varones < 6 meses. Las escalas de valoración del lactante febril (Escala de Yale y Escala de Observación del Lactante Joven) son instrumentos adicionales que ayudan en la identificación del paciente con mayor riesgo de padecer una infección severa.

PALABRAS CLAVE

Lactante. Fiebre. Anamnesis. Examen físico. Infecciones bacterianas.

INTRODUCCION

Cuando examina a un lactante febril, el objetivo principal del pediatra es identificar aquellos niños con mayor riesgo de padecer una infección bacteriana potencialmente severa (sepsis severa, meningitis, neumonía, pacientes con bacteremia, infección del tracto urinario, artritis, celulitis, osteomielitis e incluso gastroenteritis aguda -ésta última sobre todo en los menores de 3 meses), sin olvidar la potencial morbilidad que una meningitis viral tiene en los lactantes más jóvenes. Esto no siempre es sencillo, sobre todo en los niños en los que tienen fiebre sin focalidad, es decir, en los que la etiología de la fiebre no se pone de manifiesto tras un historia y exploración física cuidadosas.

Los lactantes padecen infecciones virales con gran frecuencia. En estos casos, la exploración física puede ser anodina y, en procesos poco evolucionados, pueden resultar, en ocasiones, difícilmente distinguibles de cuadros infecciosos potencialmente severos.

Por otro lado, es en este grupo de edad en el que con mayor frecuencia se detecta bacteremia en niños con aspecto saludable. Una parte de estos últimos niños pueden evolucionar de manera tórpida sin un tratamiento adecuado.

Por último, en el entorno del lactante existe generalmente un componente de angustia familiar no despreciable que el pediatra debe saber controlar, siendo necesario tranquilizar a la familia, que en muchas ocasiones, por ejemplo, comprende con dificultad el que su hijo pequeño no precise alguna determinación analítica y/o sea tratado exclusivamente con antitérmicos.

Si a todo esto añadimos la existencia de multitud de protocolos, publicados o no, de manejo de estos niños, es fácil entender cómo, muchas veces, puede llegar a complicarse el acto médico con este grupo de niños. Además, ninguno de estos protocolos elimina totalmente el riesgo de no detectar algún niño con enfermedad severa (1)

El manejo del lactante febril tiene 3 aspectos claramente diferenciados y complementarios entre sí: la anamnesis, exploración física y las exploraciones complementarias. Los 2 primeros los practicaremos siempre y, ocasionalmente, recurriremos a las terceras, siendo éstas siempre obligatorias en una serie de circunstancias (lactante menor de 3 meses, mal estado general,...).

En el estudio prospectivo multicéntrico organizado por la Sociedad de Urgencias de Pediatría de la A.E.P. un apartado fundamental es el estudio detallado de la anamnesis y exploración física. El objetivo consiste en determinar, en nuestro

medio, el valor de los diferentes datos clínicos utilizados habitualmente en la valoración del lactante febril. Se trata de responder a una serie de cuestiones que nos preocupan a todos los pediatras:

1.- ¿En qué casos son suficientes la anamnesis y exploración física para manejar estos niños?

2.- ¿Existe algún dato objetivo de la anamnesis o exploración física que incremente el riesgo de padecer una infección bacteriana potencialmente severa y que obligue a practicar exploraciones complementarias, administrar un tratamiento antibiótico u hospitalizar al paciente?

3.- ¿Tienen alguna utilidad las diferentes escalas de valoración clínica o sus diferentes ítems de cara a identificar los citados pacientes de riesgo?

DEFINICIONES

Un apartado básico es que la terminología utilizada sea común a todos. De la misma forma que hay definiciones admitidas de manera universal, otras están siendo actualmente objeto de una constante revisión, siendo deseable un consenso internacional aceptado por todos los pediatras. Así, no es descartable que, en un futuro no lejano, algunas de las definiciones que aquí aparecen sean de nuevo adaptadas.

Fiebre: presencia de temperatura rectal igual o superior a 38°C, determinada en domicilio o ante el pediatra (1). La Tª se tomará en recto, con termómetro de mercurio, durante al menos 3 minutos.

Fiebre sin focalidad: enfermedad febril aguda (menos de 48 horas de evolución) en la que la etiología de la fiebre no se pone de manifiesto tras una historia y exploración física cuidadosas.

Meningitis:

· Aséptica:

· pleocitosis (< 10 células/mm³ ó > 30 células/mm³ en niños < 1 mes) en LCR con ausencia de bacterias (cultivo bacteriano y tinción de Gram negativos) en un paciente que no ha tomado Ab previamente, clínica compatible y que cura sin tratamiento antibiótico, o

· paciente con clínica compatible y aislamiento del virus en LCR (cultivo o reacción en cadena de polimerasa)

· Bacteriana: clínica compatible más uno o más de los siguientes:

· cultivo bacteriano de LCR positivo.

· pleocitosis en LCR con tinción de Gram o prueba de látex en LCR positivas.

· pleocitosis en LCR con hemocultivo positivo.

Neumonía: infiltrado en la radiografía de tórax con clínica compatible.

Infección del tracto urinario: crecimiento de un número suficiente de colonias de gérmenes, que variará en función del método de recogida de la muestra:

· Punción-aspiración suprapúbica: crecimiento de cualquier número de colonias.

· Sondaje vesical: > 50.000 colonias/ml de un único germen. Si son $10.000-50.000$ colonias/ml de un único germen, se ha de confirmar con otro cultivo.

· Niño que controla esfínteres: > 100.000 col/ml de un germen en orina espontánea recogida en la mitad del chorro de la micción.

Gastroenteritis aguda bacteriana: crecimiento de microorganismos patógenos (salmonella, yersinia, campylobacter, shigella, E. Coli,...) en el coprocultivo en un paciente con clínica compatible.

Artritis séptica: paciente con clínica compatible más, al menos, uno de los siguientes:

· cultivo del líquido articular positivo.

· hemocultivo positivo.

Osteomielitis aguda: paciente con clínica compatible más uno o más de los siguientes:

- cambios radiográficos o gammagráficos confirmatorios.
- aislamiento del germen en el hueso.
- hemocultivo positivo.

Celulitis: paciente con clínica compatible.

Bacteremia: aislamiento de bacterias en el hemocultivo.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: respuesta inflamatoria sistémica a una serie de insultos clínicos severos, manifestada por 2 ó más de los siguientes: hipotermia / hipertermia, taquicardia, taquipnea, recuento de leucocitos anormal.

Sepsis: evidencia clínica de infección más respuesta sistémica a la misma (hipotermia/hipertermia, taquicardia, taquipnea, recuento de leucocitos anormal).

Sepsis severa: sepsis más disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión (lo cual puede incluir acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental).

Sboc shock séptico: sepsis con hipotensión, a pesar de una adecuada administración de fluidos.(2)

Infección bacteriana severa: meningitis, sepsis severa, pacientes con bacteremia, infección osteoarticular o de partes blandas, infección del tracto urinario, neumonía y gastroenteritis.

ANAMNESIS

La evaluación clínica es siempre necesaria, pero, en ocasiones, no es suficiente para valorar este grupo de pacientes. No existe ningún protocolo de actuación que prescinda del interrogatorio y de la exploración del niño, y, en la mayoría de los pacientes, será la pieza fundamental que nos facilitará el diagnóstico final y la actitud a seguir con cada paciente.

Antecedentes Personales: los lactantes febriles menores de 3 meses con uno o más de los siguientes presentan un riesgo incrementado de padecer una infección bacteriana severa: prematuridad, haber recibido tratamiento Ab en la época perinatal, hiperbilirrubinemia inexplicada, administración previa o concomitante de antibiótico, enfermedad crónica de base, hospitalización previa (3). La administración de un antibiótico el mes previo al proceso febril hace que, en el caso de padecer una infección sistémica por neumococo, la probabilidad de aislar un neumococo resistente a la penicilina sea mayor a la existente en los niños que el mes previo no han recibido ningún antibiótico (4).

La **inmunización frente a Hib** es esperable que haga disminuir el número de enfermedades invasivas por el citado germen, al igual que está sucediendo en otros lugares (5).

En la **historia clínica actual**, interrogaremos por el estado general según la familia, consulta previa con su médico u hospital, tratamiento antibiótico concomitante, patrón alimenticio, llanto y clínica digestiva (vómitos, alteración de las deposiciones,...), neurológica (trastorno de la conciencia, convulsiones,...) y respiratoria.

Edad: distingue claramente 2 grupos de pacientes.

Los **lactantes menores de 3 meses** con fiebre sin focalidad requieren un estudio más detallado que el resto (1), ya que el 8-10% de estos pacientes pueden presentar una infección bacteriana severa. Esta, aunque menos frecuentemente que en los niños con aspecto tóxico, puede presentarse en niños con aspecto saludable, y de forma más solapada que en niños más mayores. En todos los lactantes menores de 3 meses es recomendable siempre practicar exploraciones complementarias (hemograma completo, PCR sérica, sedimento urinario, hemocultivo y urocultivo; y, opcionalmente, examen del LCR), siendo su manejo el más controvertido (1,3,6). Clásicamente, se recomendaba estudio detallado (incluido LCR) y tratamiento antibiótico intrahospitalario de todos estos pacientes (7). Hoy en día, parece posible manejar ambulatoriamente con/sin tratamiento antibiótico a un grupo seleccionado de pacientes febriles de 28-90 días de edad. Este es el denominado grupo de bajo riesgo, que se define siempre con la ayuda de las exploraciones complementarias. Por otra parte, se recomienda que los menores de 28 días ingresen en Hospital para tratamiento antibiótico parenteral (siendo una opción la observación intrahospitalaria sin antibióticos) (1,8). Incluso algunos autores amplían la posibilidad del manejo ambulatorio de un grupo seleccionado de pacientes a partir de los 7 días de vida si son sometidos a una observación cuidadosa (3). En cualquier caso, la administración de antibióticos nunca es sustitutiva de una cuidadosa observación, ya sea intrahospitalaria o ambulatoria.

En el grupo de *niños de 3-36 meses*, los que presentan buen aspecto y $T^{\circ} < 39^{\circ}\text{C}$ pueden no requerir ninguna prueba complementaria aunque deben ser reevaluados si la fiebre persiste 2-3 días o empeora su estado general (1). Por encima de los 39°C existe una gran controversia sobre la manera de actuar. Algunos autores (6) rechazan tanto realizar sistemáticamente pruebas diagnósticas, salvo análisis de orina, como instaurar un tratamiento antibiótico si no se encuentra un foco y el niño tiene buen aspecto. Otros (1,9,10), sin embargo, son partidarios de la práctica de una serie de determinaciones analíticas con/sin hemocultivo de cara a iniciar o no un tratamiento antibiótico. Cabe recordar que alrededor de un 4 % de los niños entre 3 y 36 meses con fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$ sin focalidad presentan una bacteremia oculta, fundamentalmente por neumococo. Si, además, tienen un recuento leucocitario > 15.000 células/mm³, el riesgo de bacteremia oculta se incrementa. Sin tratamiento, el 5-6% de los niños con bacteremia oculta por neumococo desarrollará una meningitis (11). De todas formas, la mayor parte de los niños inicialmente bacterémicos no presentan una bacteremia persistente al ser reevaluados, aunque sigan con fiebre y a pesar de que no se haya prescrito un tratamiento antibiótico en la visita inicial (12,13)

Tiempo de evolución: Es un hecho notorio para todos los que trabajamos en las Urgencias Pediátricas que los pacientes consultan cada vez con mayor prontitud. Por ejemplo, en una serie recogida en nuestro hospital más del 50% de los niños con meningitis consultaron en las primeras 12 horas de evolución del proceso. Así, si bien no se puede afirmar que esté cambiando la sintomatología provocada por cualquier enfermedad en la infancia, sí constatamos que las formas de presentación ante nosotros de las diferentes entidades está cambiando de una manera sustancial. Signos e incluso síntomas característicos y diferenciadores de enfermedades severas pueden estar ausentes cuando el paciente acude a nuestra Consulta-Urgencia. En el grupo de niños de 3-36 meses con fiebre sin focalidad, una mayor proporción de los pacientes con bacteremia tienen procesos de duración más corta que los pacientes sin bacteremia, quizás porque puedan tener peor aspecto o T° más elevadas lo que llevaría a los familiares a consultar antes (14). De todas formas, de manera aislada, la duración de la fiebre tiene escasa validez en la valoración individual de cada paciente (14). En esta amplia serie, menos del 40% de los niños de 3-36 meses con fiebre consultaron antes de las primeras 24 horas de evolución del proceso. Las circunstancias geográficas, sanitarias y educacionales que se dan en nuestro medio (cercanía de los hospitales, atención gratuita,...) pueden explicar la mayor rapidez en consultar por cualquier motivo. En nuestro Servicio, alrededor del 50% de los lactantes menores de 3 meses con fiebre sin foco consulta con menos de 6 horas de evolución del cuadro. Es raro que en las series publicadas se haga referencia al tiempo de evolución del proceso, y también es infrecuente que los protocolos de manejo de estos pacientes lo consideren. ¿Hasta qué punto debe condicionar nuestra actuación el tiempo de evolución del cuadro febril? ¿Es posible determinar qué datos de la anamnesis, exploración física o pruebas complementarias tienen más validez en las fases iniciales? Todo lactante con fiebre sin focalidad con un tiempo de evolución muy recortado, independientemente de la práctica de exploraciones complementarias y su resultado, ha de ser observado cuidadosamente, con instrucciones dadas a la familia en el caso de un manejo ambulatorio.

EXPLORACION FISICA

Es importante reflejar *quién* atiende al niño. En este grupo de pacientes el aspecto tiene quizás tanta o más importancia que la exploración por aparatos de cara a sospechar una patología severa subyacente. Cuanto más experimentado es el pediatra mayor es la probabilidad de identificar con la simple inspección a los lactantes con infecciones potencialmente severas. Por otra parte, a mayor experiencia, mayor tendencia existe a valerse exclusivamente del examen inicial y no realizar exploraciones complementarias.

Aspecto general: en muchas ocasiones determina, fundamentalmente en manos de pediatras experimentados, la actitud a adoptar con el paciente. Todos los niños que el pediatra considere que tienen aspecto tóxico han de ser ingresados en el Hospital y recibir tratamiento antibiótico (1,3), ya que presentan un riesgo incrementado de padecer una infección bacteriana severa (3,7). La prevalencia de bacteremia oculta en estos pacientes está en relación con su aspecto físico y comportamiento (15-17). De todas formas, no todos los lactantes con fiebre y aspecto saludable padecen una infección benigna, aunque la incidencia de infección bacteriana severa sea significativamente inferior en este grupo al de niños con aspecto tóxico.

Temperatura: es uno de los pocos parámetros objetivos y medibles de la exploración física. La T° selecciona pacientes dentro de los protocolos de actuación en Urgencias en este grupo de pacientes y la cuantía de la fiebre puede guardar relación con la presencia de bacteremia (14,18,19). No sucede lo mismo con la respuesta de la fiebre a la administración de antipiréticos, siendo esta respuesta similar independientemente de la causa de la fiebre (20). Interesa saber si la fiebre es objetivada ante el pediatra. Así, está reconocida la mayor incidencia de infección bacteriana severa en niños < 3 meses con

fiebre objetivada ante el pediatra que los que refieren sensación de fiebre y se encuentran afebriles en nuestra Urgencia-Consulta (21). La determinación de la T^a ótica tiene la gran ventaja de la rapidez y facilidad de realización. De todas maneras, por debajo de los 3 años la T^a recogida de esta manera, en ocasiones, no refleja correctamente la T^a corporal. La medición de la T^a se hará de manera rectal.

Escalas de valoración:

1.- Escala de Yale (Tabla 1): escala de 6 ítems clínicos para la evaluación del niño febril. Ha demostrado su utilidad para identificar los niños que padecen una enfermedad severa (15,22), pero pierde parte de su validez cuando tratamos de identificar el grupo de pacientes que padece una bacteremia dentro de los niños febriles con buen aspecto (17,23). La puntuación obtenida por esta escala está influenciada por la T^a y la administración de un antitérmico previo a la valoración del niño puede hacer que esa puntuación sea más baja (24), independientemente de la causa de la fiebre (25). Nuestro objetivo es responder a las siguientes cuestiones:

· ¿Todos los ítems reflejados en la Escala de Yale tienen el mismo valor identificador del lactante con riesgo de padecer una patología severa? ¿Cuál es el valor predictivo de la citada escala?

· ¿Varía el peso específico de cada factor en función del tiempo de evolución del proceso?

· ¿Varía la puntuación obtenida según la experiencia del explorador o, dicho de otra manera, la escala de Yale tiene una validez diferente en función de la experiencia del pediatra?

Esta escala presenta una serie de limitaciones en los lactantes menores de 2 meses (23), valorándose aspectos de desarrollo neurológico en ocasiones no adquiridos por el niño.

2.- Este último hecho llevó a Bonadio y cols a diseñar la llamada *Escala de Observación del Lactante Joven* (Tabla 2), basada en un principio en 7 ítems. Esta es la escala que hemos adoptado para la valoración del lactante febril menor de 60 días. Al igual que la de Yale, también parece tener sus limitaciones. Así, es un hecho conocido y ampliamente recogido en la literatura que las infecciones del tracto urinario tienen escasa repercusión clínica en este grupo de edad. En un grupo de lactantes menores de 3 meses con fiebre sin focalidad recogido en nuestro Hospital, los pacientes con infecciones bacterianas potencialmente severas (ITU, bacteremia, meningitis bacteriana) tienen una valoración media superior a los que padecen cuadros virales sin meningitis. Pero el solapamiento entre ambos grupos de pacientes es tan importante que complica en gran manera la posibilidad de aplicar esta escala en cada paciente (Figura). Nuestra serie tiene una limitación evidente como es el escaso número de pacientes con bacteriemia o meningitis bacteriana. Esto sólo se puede resolver con el Estudio Multicéntrico que la Sociedad de Urgencias de Pediatría de la A.E.P. está llevando a cabo, en el cual trataríamos de identificar los ítems de mayor valor en esta escala de valoración. Los mismos autores admiten que algunos ítems de su escala tienen más valor que otros: esfuerzo respiratorio, perfusión periférica y respuesta social.

Exploración por aparatos: como es lógico, la exploración por aparatos ha de ser rigurosa. El lactante ha de ser desnudado en búsqueda de exantemas, alteración del SNC y fontanela, auscultación cardio-respiratoria, abdomen y ORL. Los lactantes febriles con una otitis media aguda tienen un riesgo similar de padecer una bacteremia que los lactantes con fiebre sin focalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR, Schriger DL. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Pediatrics* 1993;92:1-12.
- 2.- Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: Definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:277-281.
- 3.- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, White KC, Fisher DJ, Dagan R, Powell KR and Febrile Infant Collaborative Study Group. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection. An appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics* 1994;94:390-396
- 4.- Doone JL, Klespies SL, Sabella C. Risk factors for penicillin-resistant systemic pneumococcal infections in children. *Clin Pediatr* 1997;36:187-191.
- 5.- Shapiro ED. Infection caused by haemophilus influenzae type b: the beginning of the end? *JAMA* 1993;269:264-266.
- 6.- Kramer MS, Shapiro ED. Management of the young febrile child-a commentary on recent practice guidelines.

Pediatrics 1997;100:128-133.

- 7.- Crain EF, Shelov SP. Febrile infants: predictors of bacteremia. *J Pediatr* 1982;101:686-689.
- 8.- Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected patients. *N Engl J Med* 1993;329:1437-1441.
- 9.- Bauchner H, Pelton SI. Management of the young febrile child: a continuing controversy. *Pediatrics* 1997;100:137-138.
- 10.- Baraff LJ, Schriger DL, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR. Management of the young febrile child. Commentary on practice guidelines. *Pediatrics* 1997;100:134-136.
- 11.- Baraff LJ, Oslund S, Prather M. The effect of antimicrobial therapy on the possibility of bacterial meningitis in children with fever without source treated as outpatients: a meta-analysis. *Pediatrics* 1993;92:140-143.
- 12.- Jaffe DM, Tanz RR, Davis AT, Henretig F, Fleisher G. Antibiotic administration to treat possible occult bacteremia in febrile children. *N Engl J Med* 1987;317:1175-1180
- 13.- Kramer MS, Lane DA, Mills EL. Should blood cultures be obtained in the evaluation of young febrile children without evident focus of bacterial infection? A decision analysis of diagnostic management strategies. *Pediatrics* 1989;84:18-27.
- 14.- Teach ST, Fleisher GR, and the Occult Bacteremia Study Group. Duration of fever and its relationship to bacteremia in febrile outpatients three to 36 months old. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:317-319.
- 15.- Mc Carthy PL, Lembo RM, Baron MA, Fink HD, Cichetti DV. Observation, history and physical examination in diagnosis of serious illnesses in febrile children 24 months. *J Pediatr* 1987;110:26-30.
- 16.- Mc Carthy PL, Jekel JF, Stashwick CA. History and observation variables in assessing febrile children. *Pediatrics*, 1980;65:1090-1095.
- 17.- Teach ST, Fleisher GR, and the Occult Bacteremia Study Group. Efficacy of an observation scale in detecting bacteremia in febrile children three to thirty-six months of age, treated as outpatients. *J Pediatr*, 1995;126:877-81
- 18.- Teele DW, Pelton SI, Grant MJA. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a «walk-in» clinic. *J Pediatr* 1975;87:227-230.
- 19.- Jaffe DM, Fleisher GR. Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia. *Pediatrics* 1991;87:670-674.
- 20.- Bonadio WA, Bellomo T, Brady W, Smith D. Correlating changes in body temperature with infectious outcome in febrile children who receive acetaminophen. *Clin Pediatr* 1993;32:343-346.
- 21.- Bonadio WA, Hegenbarth M, Zachariason M. Correlating reported fever in young infants with subsequent temperature patterns and rate of serious bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:158-160.
- 22.- Mc Carthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982;70:802-809.
- 23.- Baker MD, Anver JR, Bell LM. Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile 4- to 8-week old infants. *Pediatrics*, 1990;85:1040-3
- 24.- Baker RC, Tiller T, Bausher JC. Severity of disease correlated with fever reduction in febrile infants. *Pediatrics* 1989;83:1016-1019.
- 25.- Torrey SB, Henretig F, Fleisher GR et al. Response to antipyretic therapy of temperature in children with and without bacteremia. *Am J Emerg Med* 1985;3:190-192.

Tabla I ESCALA DE YALE. Escala clínica de valoración del niño con fiebre

Item	Normal	Afectación moderada	Afectación severa
Nivel de conciencia	Si despierto, permanece despierto; si dormido y estimulado, se despierta rápidamente	Cierra los ojos brevemente cuando está despierto, o despierta tras estimulación prolongada	Tendencia al sueño o no despierta
Coloración	Sonrosada	Palidez de extremidades o acrocianosis	Palidez o cianosis o moteado o ceniza
Hidratación	Piel y ojos normales, y mucosas húmedas	Piel y ojos normales, y boca discretamente seca	Piel pastosa o con pliegue, y mucosas secas y/o ojos hundidos
Calidad del llanto	Fuerte, con tono normal, o contento y sin llorar	Lloriqueando o sollozando	Débil o con quejido o estridente
Respuesta social	Sonríe o está alerta	Sonríe brevemente o alerta brevemente	No sonríe o facies ansiosa, inexpresiva o no alerta
Reacción al estímulo paterno	Llora brevemente y se calma, está contento y no llora	Llanto intermitente	Llanto continuo o responde con dificultad

Mc Carthy PL, Jekel JF, Stashwick CA. History and observation variables in assessing febrile children. *Pediatrics*, 1980;65:1090-1095.

Tabla II. ESCALA DE OBSERVACION DEL LACTANTE JOVEN. Escala clínica de valoración del lactante 0-60 días con fiebre.

Item	Normal	Afectación moderada	Afectación severa
Nivel de alerta	Completamente despierto; o dormido pero despierta rápidamente, completamente alerta	Letárgico; se despierta con dificultad, alerta brevemente	No se despierta
Perfusión periférica	Sonrosado, extremidades calientes	Moteado, extremidades frías	Pálido, shock
Nivel de actividad	Activo espontáneamente, vigoroso	Actividad espontánea disminuida	No actividad espontánea; o activo sólo con estimulación dolorosa
Tono m.	Fuerte	Disminuido	Débil, flojo
Estado / esfuerzo respiratorio	No deterioro, vigoroso	Compromiso respiratorio leve-moderado (taquipnea >60x, retracciones o quejoso)	Distress respiratorio con esfuerzo inadecuado (apnea, fallo respiratorio que requiere vent mec)
Respuesta social	Sonríe/ y/o no irritable	Irritable, consolable	Irritable, inconsolable
Patrón alimenticio	Succión vigorosa, ansioso por tomar	Come brevemente, succión débil	Incapaz de comer

Bonadio WA, Hennes H, Smith D, Ruffing R, Melzer-Lange M, Lye P, Isaacman D. Reliability of observation variables in distinguishing infectious outcome of febrile young infants. *Pediatr Infect Dis J*, 1993;12:111-4

Figura

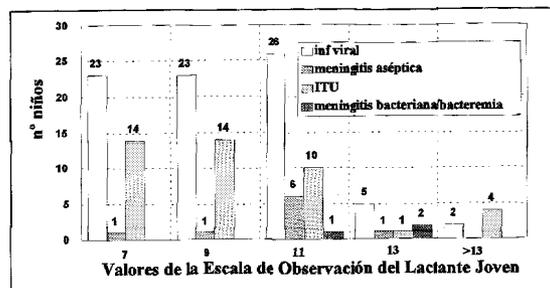


Figura. Serie de 134 niños de 0-60 días de edad con fiebre sin focalidad a los que se aplicó la Escala de Observación del Lactante Joven para identificar pacientes con infección bacteriana severa (Hospital de Cruces).

SITUACIÓN ACTUAL DE LA PROBLEMÁTICA DEL LACTANTE CON FIEBRE

Indicaciones y utilidad de las pruebas complementarias en niños con fiebre sin foco

Isabel Durán Hidalgo. Departamento Pediatría. Urgencias Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Málaga

RESUMEN

Para valorar a un niño con fiebre sin signos de localización (FSF), sin sensación de gravedad durante la exploración clínica, en ocasiones es preciso realizar exámenes complementarios.

En 1993 un grupo de expertos revisó las publicaciones previas sobre el tema y publicó un consenso sobre la actuación a seguir con los niños menores de 36 meses de edad con FSF (1). A pesar de ello continúa siendo tema de debate. Han aparecido algunos estudios multicéntricos que intentan definir criterios clínicos y de laboratorio que sirvan para diferenciar a los niños que tienen una elevada probabilidad de padecer una bacteriemia oculta (BO) o una infección bacteriana severa (IBS) de aquellos que tienen una infección banal, con objeto de administrarles un tratamiento antibiótico empírico (2-4).

Se revisan la utilidad de las pruebas complementarias que más frecuentemente se realizan en el niño febril y las pautas de actuación que se han propuesto en los distintos grupos de edad.

PALABRAS CLAVE: Bacteremia, Child, Infant, Newborn, Urinary tract infections, Fever of unknown origin.

INTRODUCCION

Es difícil fijar criterios rígidos sobre la indicación de exámenes complementarios en niños con FSF de corta evolución, la actitud varía considerablemente dependiendo del lugar donde se asiste al niño. Es importante conocer la información que nos puede aportar cada prueba en el caso que se decida su realización. Para que un examen complementario tenga utilidad en niños con FSF debe tener una sensibilidad máxima, para detectar a todos los niños con IBS, además debe excluir de forma exacta la enfermedad bacteriana cuando el test sea negativo (alto valor predictivo negativo). Las principales pruebas que se realizan en niños febriles son las siguientes:

RECUESTO Y FORMULA LEUCOCITARIA

Aunque no existe acuerdo en los tests a realizar para evaluar a los niños potencialmente bacteriémicos, se consideran los más útiles: número total de leucocitos o recuento de células blancas (RCB), número total de neutrófilos (PMN), neutrófilos inmaduros (NI) e índice neutrófilos inmaduros/neutrófilos totales (NI/PMN).

El RCB es el test más usado en la valoración del niño febril en urgencias, y proporciona más información sobre la existencia de bacteriemia que la temperatura (T^a) en niños con FSF.

Mientras que la incidencia de BO en niños de 3-36 meses con $T^a < 39^\circ\text{C}$ es menor al 1%, con T^a superiores a 39°C la probabilidad es de 4.3% (1). No hay correlación lineal entre la incidencia de hemocultivos positivos y el aumento de grados de T^a por encima de 39°C (3, 5), pero sí con el aumento del número de leucocitos. Los RCB < 10000 suponen una incidencia de bacteriemia del 0.5-1.2%, < 15000 del 2.7%, y > 15000 hasta 13-16%, siendo en RCB > 30000 hasta del 42.9% (1, 3, 5), por lo que se considera que el punto de corte de 15000 puede usarse para determinar a que niño se extrae un hemocultivo y se le administra tratamiento antibiótico.

Los RCB < 5000 son sugestivos de IBS en lactantes < 3 meses, sobre todo en neonatos, por lo que estos niños deberían hospitalizarse para recibir antibioterapia (1, 2).

Recuentos de PMN > 10000 , NI > 1500 e índice NI/PMN > 0.2 tienen algún valor en el período neonatal, pero son poco útiles para predecir IBS oculta en niños febriles en urgencias, ya que aunque pueden mejorar la especificidad del RCB, son menos sensibles.

La neutropenia (PMN $< 1500/\text{mm}^3$) ocurre frecuentemente en niños con infecciones víricas por lo que no es válida para determinar el riesgo de IBS, ni siquiera en lactantes pequeños.

REACTANTES FASE AGUDA

La Proteína C Reactiva (PCR) aumenta tras destrucción tisular. Sugieren infección bacteriana valores por encima de 20 mg/l. Los niños con FSF y PCR alta tienen una mayor prevalencia de infección bacteriana, por tanto se puede utilizar para aumentar la sensibilidad del diagnóstico.

La elevación de la PCR tiene más valor que el RCB para mejorar la sensibilidad de los hallazgos del examen físico en el

diagnóstico de meningitis bacteriana en niños febriles (6).

No es válida si el tiempo de evolución de la enfermedad es muy corto, ya que su elevación a veces no se inicia hasta pasadas 12 horas del inicio de la infección.

Los niños con una enfermedad que lleve más de 12 horas de evolución, con valores normales o bajos de PCR, junto con hallazgos normales en la exploración y en otros test de laboratorio, como el RCB, es poco probable que tengan una infección bacteriana (7).

Velocidad de sedimentación globular (VSG).

La determinación de VSG tiene poco valor en el estudio del niño con FSF en urgencias ya que su incremento es más tardío que la PCR. Son sugestivos de infección bacteriana valores superiores a 30 mm/h. Es un test más sensible que la PCR, siendo por tanto mejor indicador de enfermedad bacteriana, pero la PCR tiene ventajas sobre ella: mayor especificidad, determinación más rápida y elevación más precoz.

Otros reactantes de fase aguda como la fibronectina, inhibidor de la elastasa alfa-1 proteinasa y citokinas como la Interleukina 6 (IL-6) parecen ser métodos con una alta sensibilidad y especificidad para detectar precozmente IBS, sobre todo en el periodo neonatal. En el niño con shock séptico se detectan altos niveles de IL-6 y su existencia sugiere enfermedad bacteriana invasiva. Hay pocos datos sobre su utilidad en niños con bacteriemia sin sepsis ni meningitis.

PRUEBAS ANTIGENICAS

La aglutinación con látex, aunque es muy específica para detectar antígenos de *Haemophilus influenzae* tipo b y de *Streptococcus agalactiae*, especialmente, en LCR y orina, es poco sensible para el diagnóstico de bacteriemia por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *Streptococcus*, sobre todo en ausencia de meningitis (8). Estos métodos pueden ser útiles en pacientes parcialmente tratados, ya que son detectables en fluidos corporales durante varios días, incluso aunque el hemocultivo sea negativo. Su valor es limitado en el niño con FSF.

Las técnicas de Reacción en cadena de la Polimerasa son muy sensibles para detectar DNA neumocócico circulante, pero no suelen estar disponibles en un servicio de urgencias pediátricas.

ORINA

El análisis de orina es probablemente el examen de laboratorio más útil en la valoración del niño con FSF. Se aconseja obtener la muestra por cateterización o punción suprapúbica por la frecuente contaminación de las bolsas colectoras adheridas a periné.

La infección del tracto urinario (ITU) es la IBS más frecuente en lactantes y niños febriles y puede producir daño renal permanente.

La prevalencia de ITU en lactantes y niños pequeños febriles es del 5.3% (9,10).

En menores de 3 meses la ITU es más frecuente en niños, por encima de esta edad es más frecuente en niñas. No existe correlación lineal entre prevalencia de ITU y grado de T³, pero la ITU es más probable en los que tienen T³ (39°C (Prevalencia ITU en niñas con T³ (39°C es del 17%) (10).

En un 20-45% de los niños que tienen urocultivo positivo, el examen microscópico del sedimento de orina es normal (2,11,12), por lo que el análisis de orina habitual carece de la suficiente sensibilidad para efectuar un diagnóstico de ITU de forma fiable. Es decir, si se excluye la ITU por la ausencia de piuria ((10 leucocitos/campo en examen microscópico de orina centrifugada), sin obtener cultivo, se detectaría solo 65% de los niños con ITU (10). La presencia de bacteriuria aislada (presencia de cualquier número de bacterias/campo) es más sensible pero no lo suficientemente específica para identificar con exactitud a los lactantes con ITU.

La sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) de las tiras reactivas para esterasa leucocitaria y nitritos son todavía más bajos que los del sedimento de orina (9, 10).

Se puede mejorar la sensibilidad y el VPP del urinoanálisis para el diagnóstico de ITU con una tinción de Gram en una muestra de orina sin centrifugar y recuento de leucocitos de la orina con un hemocitómetro (9, 10).

Los casos referidos de urocultivo positivo sin piuria no todos corresponden a niños con verdaderas ITU. La piuria

puede estar ausente en muestras contaminadas y en niños con bacteriuria asintomática; en estos casos los reactantes de fase aguda y los estudios de imagen son normales (9,13).

Aunque el análisis de orina standard tiene baja sensibilidad, al ser su especificidad y valor predictivo negativo excelentes, en niños con FSF de bajo riesgo (exploración clínica normal, RCB < 15000 y reactantes de fase aguda normales), resultados negativos en una tira reactiva combinado con resultados negativos para leucocitos y bacterias en el examen microscópico de orina predicen con alta probabilidad un resultado negativo en el urocultivo (13, 14).

Puesto que solo el urocultivo confirma o descarta una ITU, se debe recoger en niños con FSF que tengan menos de 3 meses, en los que es frecuente ITU con sedimento normal, en niños febriles mayores de 3 meses con alta prevalencia de ITU (varones menores de 6 meses y niñas menores de 2 años) (1,15) y antes de administrar un tratamiento antibiótico empírico.

RADIOGRAFIA DE TORAX

Es usualmente normal en niños con FSF sin signos ni síntomas de infección de vías bajas: tos, taquipnea, disnea, estertores o disminución del murmullo vesicular.

En niños de cualquier edad, con FSF sin síntomas respiratorios, la probabilidad de encontrar un infiltrado en la Rx tórax es del 3.3%. (1) Varios estudios han demostrado que en lactantes menores de 3 meses, asintomáticos, esta posibilidad se reduce al 1% (16,17). Si el niño no tiene aspecto tóxico la mayoría de los infiltrados son de etiología viral.

Por tanto, no está indicada la obtención rutinaria de Rx Tórax en niños con FSF (1).

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR)

Las indicaciones absolutas de analizar el LCR son: sospecha clínica de meningitis (rigidez de nuca, fiebre con alteración del nivel de consciencia, rash petequeal, etc.) y aspecto tóxico a cualquier edad.

Existe controversia sobre la realización de punción lumbar en el lactante febril < 3 meses. Aunque se consideraba norma habitual en el screening de sepsis, publicaciones recientes no la incluyen como prueba complementaria obligada si se trata de lactantes que cumplen criterios clínicos y analíticos de bajo riesgo (Criterios de Rochester) (Tabla I) y se decide observación domiciliaria sin antibioterapia (1,2,18). A pesar de esto, la mayoría de los pediatras sigue considerando necesaria la punción lumbar como parte de la evaluación del lactante febril, sobre todo cuando se trata de menores de un mes (1,19,20).

Siempre que se decida instaurar un tratamiento empírico con un antibiótico vía parenteral es necesario analizar previamente el LCR, ya que en caso contrario puede tratarse parcialmente una meningitis o retrasarse su diagnóstico, con consecuencias imprevisibles sobre la morbimortalidad (1).

Un 1-3% de LCR con citoquímica normal puede tener cultivo positivo, sobre todo a *N. meningitidis* (1).

La meningitis aséptica es un hallazgo frecuente entre los lactantes pequeños evaluados por fiebre que “parecen estar bien”.

HEMOCULTIVO

Es la única prueba complementaria que permite detectar niños con BO.

Además de su indicación en niños con IBS confirmada o con aspecto tóxico a cualquier edad, el hemocultivo y el tratamiento antibiótico constituyen el abordaje más efectivo para el manejo de pacientes seleccionados por criterios clínicos y analíticos como de alto riesgo. Por tanto se debe realizar en lactantes < 3 meses a los cuales se decida instaurar un tratamiento antibiótico empírico y en niños de 3-36 meses con FSF y T^a (39°C sí el RCB (15000 (1,3,4).

Su sensibilidad aumenta si las muestras de sangre tienen 3 cc o más y si aumenta el número de hemocultivos extraídos, dadas la baja concentración de patógenos en sangre y la bacteriemia intermitente que ocurre en algunos niños.

Los cultivos contaminados representan un 10-20% de los hemocultivos. Se consideran contaminantes en niños previamente sanos: *S. epidermidis*, *S. viridans*, *Diphtheroides*, *Bacillus* sp. *Corynebacterium* y *Micrococcus*. En general se considera contaminación, en niños con FSF, cualquier germen que tarde más de 48 horas en crecer y que el Gram indique cocos

Gram positivos en racimo o bacilos Gram positivos.

CONCLUSIONES

1- FSF < 3 MESES

El riesgo de IBS a esta edad oscila entre el 6% para > 1 mes al 12% para < 1 mes. (12, 21)

Los signos clínicos de IBS son sutiles. Es difícil aplicar las escalas de observación. En general la impresión clínica de que el niño no se encuentra bien es un indicador específico pero poco sensible de IBS: el buen estado general no excluye infecciones graves (2/3 de niños menores de 2 meses con ITU tiene buen aspecto).

La intensidad de la fiebre no se relaciona con la IBS: puede existir enfermedad con escasa fiebre, incluso con hipotermia (21).

La IBS más frecuente es la ITU.

Debido a que la ausencia de signos clínicos no permite excluir la IBS se hace necesario en estos niños realizar pruebas complementarias (1- 3, 12, 20).

PAUTAS DE ACTUACION

Muchos autores han intentado mejorar la identificación en urgencias de lactantes con IBS combinando hallazgos físicos y tests de laboratorio. Los Criterios de Rochester (Tabla I) se desarrollaron para tratar de comprobar la hipótesis de que los lactantes con FSF que cumplen unos criterios definidos por la historia clínica, la exploración física y hallazgos de laboratorio tenían una escasa probabilidad de padecer una IBS (2). A pesar de la incapacidad de estos criterios para discriminar de forma absoluta entre lactantes pequeños con o sin IBS muchos médicos los han aceptado como razonables.

La probabilidad de IBS en niños febriles menores de 3 meses es de 17% si tienen aspecto tóxico. Si el niño no tiene aspecto tóxico la probabilidad media de IBS es 8.6%, dentro de este grupo de niños no tóxicos evaluados con los criterios de Rochester, los que son de bajo riesgo tendrían una probabilidad de IBS de solo 1.4% (1, 2).

El manejo clásico de los lactantes con FSF menores de 3 meses era el ingreso hospitalario para tratamiento intravenoso con antibióticos, tras realizar screening de sepsis (estudio de sangre, orina, LCR, así como hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR). Esta actitud sigue siendo válida para los lactantes con FSF y aspecto tóxico, así como para los menores de 1 mes, debido al alto riesgo de IBS en estos grupos (1, 2, 18, 19, 21).

Para los niños mayores de un mes que no tienen aspecto tóxico hay dos opciones:

Si reúnen los criterios de Rochester se consideran de bajo riesgo, pueden mantenerse bajo observación cuidadosa domiciliaria sin más pruebas y sin tratamiento antibiótico, si el seguimiento está asegurado y dando instrucciones a los padres de la necesidad de acudir de nuevo al hospital si el niño empeora. La mayoría de autores recomienda realizar al menos urocultivo, para diagnosticar una ITU con seguridad (1, 2, 20, 21).

Otra opción sería instaurar tratamiento antibiótico ambulatorio con Ceftriaxona IM diaria en los niños de bajo riesgo. Esto obligaría a la extracción previa de cultivos y a realizar una punción lumbar (1, 12, 21).

Si el niño no reúne los criterios de Rochester de bajo riesgo debería ingresar para antibioterapia tras extraer cultivos (1, 2, 20, 21).

FSF 3 - 36 MESES

En los niños de este grupo de edad la impresión clínica es más fiable. Con buen estado general y $T^a < 39^{\circ}\text{C}$ la incidencia de BO es muy baja (1%), con $T^a > 39^{\circ}\text{C}$ aumenta hasta un 4.3% (3).

Con $\text{RCB} < 15000$ la incidencia de BO es del 2.6%, por encima de 15000 la incidencia sube hasta el 13%-16% (1, 3). Otras pruebas complementarias como la PCR pueden mejorar la sensibilidad del RCB.

Se plantea en niños de riesgo la posibilidad de tratamiento antibiótico empírico, previa extracción de cultivos, para evitar las complicaciones de la BO. La mayoría de los estudios que se han realizado sobre antibioterapia empírica se han hecho utilizando Ceftriaxona IM en dosis única de 50-75 mg/K/d cada 24 horas para niños seleccionados de alto riesgo,

comparándola con grupos tratados con antibioterapia oral y grupos no tratados (1, 3, 4). Dos grandes estudios multicéntricos concluyen que la antibioterapia con Ceftriaxona se asocia con una reducción de la fiebre y de las secuelas de la BO de forma más efectiva que la antibioterapia oral (3, 4).

PAUTAS DE ACTUACION

Los niños entre 3-36 meses con FSF que presentan aspecto tóxico, necesitan ser ingresados para tratamiento IV con antibióticos tras realizar screening de sepsis que incluya cultivos y LCR.

Con respecto a los niños sin aspecto tóxico y $T^a < 39^{\circ}\text{C}$ también existe unanimidad en cuanto al manejo; ya que la probabilidad de IBS y BO es baja (1%), estos niños no precisan pruebas complementarias ni tratamiento antibiótico, solo tratamiento antitérmico e indicar a los padres la necesidad de acudir de nuevo si el niño se deteriora o si persiste la fiebre (1, 3).

La controversia aparece en los niños con FSF y T^a (39°C a los que hay que realizar pruebas complementarias para detectar los que tienen más riesgo de BO e instaurar un tratamiento antibiótico profiláctico. El RCB se puede usar para discriminar a quien se debe extraer hemocultivo, puesto que si es < 15000 estos niños tienen bajo riesgo y pueden irse de alta sin tratamiento antibiótico con las mismas indicaciones que en el caso anterior. En los niños con RCB (15000 , el riesgo es mucho más elevado, por lo que se recomienda el tratamiento antibiótico con Ceftriaxona, tras extraer hemocultivo y realizar punción lumbar (1, 3, 4). Sería preciso en estos casos la revisión del niño cada 24 horas para reevaluación y administrar Ceftriaxona, que se mantendría hasta recibir los cultivos y comprobar que son negativos. Se recomienda también la extracción de urocultivo en niños de riesgo (varones < 6 meses y niñas $< 1-2$ años) y siempre que se vaya a instaurar un tratamiento antibiótico empírico (1, 3, 4).

COMENTARIOS

El valor predictivo positivo para la bacteriemia de RCB (15000 es aproximadamente del 13%, (solo en este porcentaje de casos el hemocultivo será positivo), por tanto el resto de los niños habría recibido un tratamiento antibiótico inútil y se le habría realizado una serie de pruebas complementarias innecesarias, cuando lo que padecían eran infecciones virales. Al margen del coste económico, se debe valorar el dolor, las molestias y los riesgos que conllevan estas pruebas para los niños y sus familias (22). Las estrategias deben valorar el beneficio potencial de tratar algunos niños, para prevenir las secuelas de una infección, frente a los inconvenientes de un tratamiento innecesario en niños con una infección viral benigna.

Las pautas deben ser adaptadas a nuestro medio. Hay pocos datos publicados en nuestro país sobre la incidencia y etiología de la BO. Desconocemos la evolución y efecto del tratamiento antibiótico en la bacteriemia por *N. meningitidis*, primera causa de meningitis y sepsis actualmente. Las infecciones meningocócicas suelen cursar, además, con RCB < 15000 .

El descenso en la incidencia de la enfermedad por *H. Influenzae* tipo b tras la vacunación en lactantes tiene una gran importancia epidemiológica porque las complicaciones invasivas eran más frecuentes por *H. Influenzae* que por otras bacterias, y también porque han aumentado las IBS debidas a *S. pneumoniae*. Ante la perspectiva de una vacunación efectiva frente a neumococo el problema de la FSF puede quedar limitado, en nuestro medio, a las infecciones meningocócicas y al diagnóstico precoz de las ITU en lactantes y niños pequeños. Existe la clara necesidad de perfeccionar los métodos de identificación de la infección urinaria.

Aunque parece que la antibioterapia empírica, parenteral mejor que oral, puede ser útil para disminuir la incidencia global de IBS (23) serían necesarios estudios con cefalosporinas orales de similar espectro a la Ceftriaxona para valorar su eficacia en la prevención de IBS en niños.

La antibioterapia empírica aumenta la prevalencia de meningitis parcialmente tratada y contribuye a incrementar las resistencias bacterianas, especialmente del Neumococo, a múltiples antibióticos. En la actualidad se discuten protocolos de actuación que proponen criterios más restrictivos para definir niños en riesgo elevado (pacientes con $T^a > 39.5^{\circ}\text{C}$ y RCB > 20000) con objeto de limitar el empleo excesivo de antibióticos (24, 25).

Continúa abierto el dilema de cómo debe ser tratado el niño pequeño con FSF, no existen las “recetas” y cada niño debe ser evaluado individualmente. Las pruebas diagnósticas y los antibióticos no pueden ser nunca sustitutos de una observación cuidadosa y repetida por parte del médico y de la familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baraff IJ, Bass JW, Fleisher GR, Klein JO, McCracken GH, Powell KR et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 108-120.
2. Jaskiewicz J, McCarthy C, Richardson A, White K, Fisher D, Dagan R y Febrile Infant Collaborative Study Group. Lactantes con fiebre expuestos a un bajo riesgo de infección bacteriana grave. Valoración de los criterios de Rochester e implicaciones para el tratamiento. *Pediatrics* (ed. esp.) 1994; 38:169-176.
3. Bass JW, Steele RW, Wittler RR, Weisse ME, Bell V, Heisser AH et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 466-473
4. Fleisher G, Rosenberg N, Vinci R, Steinberg J, Powell K, Christy C et al. Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia. *J Pediatr* 1994; 124: 504-512.
5. Jaffe D, Fleisher G. Temperatura y recuento total de leucocitos como indicadores de bacteriemia. *Pediatrics* (ed. esp.) 1991; 31:273-276.
6. Lembo R, Marchant C. Acute phase reactants and risk of bacterial meningitis among febrile infants and children. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 36-39.
7. Jaye D, Waites K. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.
8. Adcock PM, Pau IR, Marshall GS. Efecto de las pruebas de aglutinación en látex de la orina sobre el tratamiento de los niños expuestos al riesgo de infección bacteriana invasiva. *Pediatrics* (ed. esp.) 1995; 40: 316-320.
9. Hoberman A, Wald E, Reynolds E, Penchansky, Charron M. Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 304-9.
10. Hoberman A, Wald E. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:11-7.
11. Crain E, Gershel J. Urinary tract infections in febrile infants younger than 8 weeks of age. *Pediatrics* 1990; 86: 363-367.
12. Baskin M, O'Rourke E, Fleisher G. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 1992; 120: 22-27.
13. Landau D, Turner M, Brennan J, Majd M. The value of urinalysis in differentiating acute pyelonephitis from lower urinary tract infection in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 777-81.
14. Lohr J, Portilla M, Geuder T, Dunn M, Dudley S. Making a presumptive diagnosis of urinary tract infection by using a urinalysis performed in an on-site laboratory. *J Pediatr* 1993; 122:22-25.
15. Baraff L, Bass J, Fleisher G, Klein J, McCracken G, Powell K, Schriger D. Comentario sobre pautas de actuación práctica. *Pediatrics* (ed. esp.) 1997; 44:17-18.
16. Crain E, Bulas D, Bijur P, Goldman H. ¿Es necesaria la radiografía de tórax en la evaluación de los niños menores de 8 semanas de edad con fiebre?. *Pediatrics* (ed. esp.) 1991; 32: 205-208.
17. Bramson RT, Meyer TL, Silbiger ML, Blickman JG, Halpern E. Inutilidad de la radiografía de tórax en el lactante febril sin síntomas respiratorios. *Pediatrics* (ed. esp.) 1994; 36: 219-222.
18. Chiu Ch, Lin T, Bullard M. Application of criteria identifying febrile outpatient neonates at low risk for bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 946-949.
19. Ferrera P, Bartfield J, Snyder H. Neonatal fever: Utility of the Rochester criteria in determining low risk for serious bacterial infections. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 299-302.
20. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993; 329: 1437-1441.
21. Bonadio W, Webster H, Wolfe A, Gorcki D. Correlating infectious outcome with clinical parameters of 1130 consecutive febrile infants aged zero to eight weeks. *Pediatr Emerg Care* 1993; 9: 84-86.
22. Kramer M, Shapiro E. Manejo del niño con fiebre. Un comentario sobre las recientes pautas de actuación. *Pediatrics* (ed. esp.) 1997; 44: 7-14.
23. Rothrock S, Harper M, Green S, Clark M, Bachur R, McIlmail et al. Do oral antibiotics prevent meningitis and

serious bacterial infections in children with *Streptococcus pneumoniae* occult bacteremia? A meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 99:438-444.

24. Browne G, Ryan J, McIntyre P. Evaluation of a protocol for selective empiric treatment of fever without localising signs. *Arch Dis Child* 1997; 76:129-133.

25. Stamos J, Shulman S. Abandoning empirical antibiotics for febrile children. *Lancet* 1997; 350:9071.

TABLA I

<u>CRITERIOS DE ROCHESTER</u>	
<u>LACTANTES < 3 MESES EN BAJO RIESGO DE IBS</u>	
1) Buen aspecto general	
2) Previamente sano	
3) Ausencia de signos evidentes de infección de la piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones u oídos	
4) Valores de laboratorio:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Recuento de leucocitos en sangre periférica de 5000 - 15000 / mm³ ■ Recuento absoluto de cayados menor o igual 1500 / mm³ ■ < 10 leucocitos / campo en examen microscópico de sedimento de orina centrifugada. ■ < 5 leucocitos / campo en examen microscópico de extensión de heces (si diarrea)

Dagan R et al. Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis. *J Pediatr* 1985; 107: 855-60. Modificada por Jaskiewicz JA et al. *Pediatrics* (ed. esp.) 1994; 38: 170.

SITUACIÓN ACTUAL DE LA PROBLEMÁTICA DEL LACTANTE CON FIEBRE

Estudio sobre el lactante febril. Resultados preliminares del estudio multicéntrico

Carles Luaces Cubells. . Unitat Integrada Pediatria Hospital Clínic - Sant Joan de Déu.Barcelona

Sociedad Española de Urgencias de Pediatría.

** Hospital de Cruces, Hospital de Basurto, Hospital de Bidasoa, Hospital La Paz, Hospital Doce de Octubre, Hospital Carlos Haya, Hospital Marqués de Valdecilla, Hospital Parc Taulí,Hospital Sant Joan de Déu.*

RESUMEN

Se presentan los resultados preliminares del estudio prospectivo multicéntrico nacional sobre el manejo del lactante febril en Urgencias.La valoración clínica es fundamental a la hora de distinguir a los pacientes afectados de enfermedad bacteriana potencialmente grave .Entre los parámetros analíticos la leucocitosis (> 15000 leucocitos), leucopenia (<5000 leucocitos) y la Proteína C reactiva elevadas son los de mayor interés.La infección del tracto urinario es,dentro de las enfermedad bacteriana potencialmente grave, la mas frecuente.Neisseria meningitidis es el microorganismo aislado en mayor número de casos en el hemocultivo.

Palabras clave : fiebre, lactante,infecciones bacterianas,bacteriemia oculta.

INTRODUCCIÓN

La enorme frecuencia de lactantes con fiebre en nuestros Servicios de Urgencias y la enorme dificultad diagnóstica que tenemos para confirmar o descartar enfermedades potencialmente graves, justifica la realización de un protocolo de estudio multicéntrico que permita extraer conclusiones sobre el manejo de este problema y ofrecer unas recomendaciones válidas en nuestro medio a los pediatras que se enfrentan diariamente ante el reto del lactante febril.

OBJETIVOS

- Recoger durante un periodo de dos años los parámetros clínicos y de laboratorio de los lactantes con fiebre que acuden a los Servicios de Urgencias de los Hospitales participantes.
- Establecer el valor pronóstico de los parámetros clínicos y analíticos recogidos en el protocolo como en sus posibles combinaciones.
- Establecer los criterios que nos permitan seleccionar a los lactantes con riesgo elevado de padecer Enfermedad bacteriana potencialmente grave (EBPG) y / o bacteriemia oculta.
- Establecer los criterios que nos permitan seleccionar a los lactantes con bajo riesgo de padecer una EBPG.
- Dar recomendaciones a los pediatras españoles sobre el manejo de estos niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se abordó un estudio prospectivo de los niños de 0 a 24 meses con fiebre mediante el cumplimiento de un protocolo clínico y analítico que se aplicó a todos los niños que acudieran a Urgencias de los Hospitales participantes y cumplieran los criterios de inclusión y exclusión siguientes :

Criterios de Inclusión :

Lactantes entre 0 y 24 meses de edad que presenten fiebre (presencia de temperatura rectal superior o igual a 38° ,tomada con termómetro de mercurio durante al menos tres minutos) y que no cumplan los criterios de exclusión.

Criterios de Exclusión :

- Haber recibido tratamiento antibiótico en las 48 horas previas a la visita de Urgencias.
- Haber recibido una dosis de vacuna DTP en las 48 horas previas a la visita de Urgencias, o bien la vacuna triple vírica en los últimos diez días.
- Presentar patología del SNC que dificulte la valoración clínica.
- Alteraciones analíticas concomitantes que interfieran en la interpretación del hemograma.
- Niños que presenten fiebre de mas de setenta y dos horas de evolución
- Enfermedad crónica de base

Método :

Se registraron para cada niño los datos incluidos en el protocolo diseñado. A todos ellos además se les practicaron los exámenes complementarios catalogados como obligatorios.

Los niños diagnosticados y que requirieron tratamiento lo recibieron tanto si estaban ingresados como si se manejaron ambulatoriamente.

Los no diagnosticados podían recibir o no tratamiento a criterio del médico encargado de la asistencia.

Los niños no diagnosticados y a los que no se les aplicó tratamiento se controlaron a las 48 horas en el Hospital si estaban ingresados o ambulatoriamente si fueron dados de alta.

Si en este momento seguían con fiebre y sin diagnóstico fueron controlados a criterio del médico que les atendió hasta tener el diagnóstico o la resolución del cuadro clínico.

Método estadístico : El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows (versión 6.0). Las variables cuantitativas se estudiaron mediante pruebas de T - test y las cualitativas mediante pruebas de χ^2 . Se aceptó un nivel de significación $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se recogieron un total de 338 protocolos de los cuales se han excluido 19 por no haberse realizado un Hemocultivo y 72 por no haberse practicado el obligado control o no tener un diagnóstico final, por ello, el tamaño de la muestra es de 247 pacientes.

Han participado un total de nueve Hospitales (Hospital de Cruces , Hospital de Basurto, Hospital de Bidasoa, Hospital La Paz, Hospital Doce de Octubre, Hospital Materno Infantil Carlos Haya , Hospital Marqués de Valdecilla, Hospital Parc Taulí, Hospital Sant Joan de Déu)

Un 49,8 % de protocolos han sido cumplimentados por pediatras experimentados

(Adjuntos)

El 55 % de pacientes son varones y su edad media es de 6.8 meses con una DS = 5.2.

En relación al diagnóstico final, un 20 % de pacientes han padecido una EBPG.

Las EBPG diagnosticadas son las siguientes : Infección del tracto urinario 18

(7.3 %), Sepsis 13 (5.3 %), Meningitis 7 (2.8 %), Bacteriemia oculta 5 (2%), Neumonía 1 (0.4 %) y Gastroenteritis bacteriana en lactante menor de tres meses 1 (0.4 %).

De los 247 Hemocultivos practicados, 220 han sido negativos y 27 positivos, de éstos 12 los han sido a *Neisseria meningitidis*, 4 a *Streptococo pneumoniae*, 3 a *Escherichia coli*, y 2 a *Streptococo agalactiae*. En 6 casos creció *Estafilococo plamacoagulasa negativo* que se consideró como contaminante.

En el urocultivo, en 18 casos creció *Escherichia coli* y fue positivo, en dos casos mas, para *Streptococo agalactiae* y *Protens mirabilis* respectivamente.

Dos pacientes presentaron patología simultánea con la Infección urinaria; en un caso meningitis y en otro sepsis.

Entre las enfermedades no graves, los cuadros autolimitados son la mayoría con un total de 94 (38. 1 %).

Se ingresaron el 29 % del total de los niños.

Entre las variables estudiadas se exponen a continuación aquellas que poseen mayor valor para discriminar a los lactantes con EBPG del resto. El aspecto general al llegar a Urgencias (Tabla I), la impresión del pediatra tras la anamnesis y la exploración física

(Tabla II) y finalmente la impresión diagnóstica tras la práctica de los exámenes complementarios (Tabla III) son útiles para diferenciar los dos grupos de pacientes.

Otras variables válidas son la presencia de alteración del sensorio, rechazo del alimento y una puntuación superior a 10 en la Escala de Yale para niños mayores de 60 días. (Fig. 1).

Entre los parámetros analíticos con valor predictivo, la leucocitosis (leucocitos > 15000), la leucopenia (leucocitos < 5000) y la Proteína C Reactiva patológica presentan diferencias estadísticamente significativas en su capacidad de detectar EBPG (Fig. 2).

En la Figura 3 se observa la evolución del rendimiento diagnóstico en relación a la secuencia de las diferentes exploraciones y la detección de falsos positivos o negativos.

COMENTARIOS

Los resultados del presente estudio vienen, a nuestro juicio, a confirmar que en la actualidad el denominado "ojo clínico" y la experiencia del examinador son los pilares en que se basa el manejo adecuado del lactante febril en el Servicio de Urgencias. Si bien pueda argumentarse que en nuestra muestra, aproximadamente el 50 % de protocolos han sido completados por pediatras con experiencia, este dato todavía confirma más esta observación. Por supuesto, aunque no en la medida que sería deseable, la práctica de exámenes complementarios incrementa el acierto diagnóstico.

Sin embargo, no hay que olvidar que una vez practicada la anamnesis, exploración física y los exámenes complementarios pertinentes un 34 % (16 del total de 47) de los niños con EBPG no son diagnosticados con el consiguiente riesgo de morbimortalidad. En el polo opuesto y con mucha menor relevancia clínica, el 1 % de niños sin EBPG son orientados como graves.

Creemos destacable que aspectos como la alteración del sensorio y algo tan propio del lactante enfermo como el rechazo del alimento, aportan también un indudable valor clínico. En esta línea, la Escala de Yale para edad superior a los 60 días se ha mostrado como un parámetro eficaz para detectar los niños con EBPG; no debemos olvidar, por supuesto, que esta escala está muy sujeta a la experiencia del examinador.

Respecto a los exámenes complementarios y como es común a la mayoría de publicaciones, la leucocitosis o la leucopenia (< 5000 leucocitos) y la presencia de una Proteína C Reactiva elevada son los que poseen la mayor entidad para ponernos sobre la pista de una EBPG.

En relación a los microorganismos implicados en las EBPG son los habituales en nuestro medio. Así, *Neisseria meningitidis* es el más frecuente en los hemocultivos produciendo los clásicos cuadros de sepsis y / o meningitis, destaca la ausencia de *Haemophilus influenzae* quizás y como refleja la literatura anglosajona, en pleno declive tras la instauración sistemática de la vacuna.

Atendiendo a los diagnósticos finales, también nuestros resultados concuerdan con la mayoría de publicaciones donde se refleja que la Infección del Tracto Urinario es la EBPG más frecuente en lactantes y niños febriles por lo que el examen de orina nos parece inexcusable a la hora de evaluar este tipo de pacientes. *Escherichia coli* es, como era de esperar, el microorganismo más habitual.

En resumen, la experiencia del pediatra apoyada en parámetros clínicos (escala de Yale, rechazo del alimento, alteración del sensorio...), analíticos (leucocitosis y Proteína C reactiva) nos parecen los argumentos más sólidos para detectar aquellos pacientes con EBPG. Sin embargo, debemos asumir que el lactante febril sigue siendo el paciente que con mayor frecuencia nos genera inquietud a la hora de evaluarlo en Urgencias.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los Dres. X. Riopedre y J. García su inestimable colaboración para la redacción de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- McCarthy PL, Bachman DT, Shapiro DE, Baron MA. Office pediatrics: fever without apparent source on clinical examination, lower respiratory infections in children, bacterial infections, and acute gastroenteritis and diarrhea of infancy and early childhood. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7:107 - 125.
- 2- Cheng - Hsung C, Tzou - Yien Lin, Bullard MJ. Application of criteria identifying febrile outpatient patients at low risk for bacterial infections. *Pediat Infect Dis J.* 1994; 13:946 - 949.

3- Baker MD, Bell LM, Avner JR, Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. N Engl J Med 1993; 329:1437 - 1441.

4- McCarthy PL, Klig JE, Khan JS et al. Office pediatrics:fever without apparent source on clinical examination,lower respiratory infections in children,bacterial infections,and acute gastroenteritis and diarrhea of infancy and early childhood. Curr Opin Pediatr 1997; 9:105 - 126.

5- Baraff LJ, Oslund SA, Schirger DL et al. Probability of bacterial infections in febrile infants less than three months of age : a meta - analysis. Pediatr Infect Dis J; 1992;11:257 - 265.

Tabla I. Aspecto general con respecto a la presencia de Enfermedad Bacteriana Potencialmente Grave
Enfermedad bacteriana grave

		Sí	No
ASPECTO GENERAL	Malo/ Regular	26 (53%)	49 (25%)
	Bueno	23 (46.9%)	148 (75%)

p<0.00005

Tabla II. Examen físico con respecto a la presencia de Enfermedad Bacteriana Potencialmente Grave
Enfermedad bacteriana grave

		Sí	No
IMPRESION POST EX FISICO	Sí	28 (59.6%)	27 (13.6%)
	No	19 (40.4%)	171 (86.4%)

p<0.00005

Tabla III. Impresión diagnóstica con respecto a la presencia de Enfermedad Bacteriana Potencialmente Grave
Enfermedad bacteriana grave

		Sí	No
IMPRESION DIAGNOSTICA	Sí	31 (66%)	2 (1%)
	No	16 (34%)	188 (99%)

p<0.00005

Parámetros Clínicos con respecto a la presencia de Enfermedad Bacteriana Potencialmente Grave (EBPG)

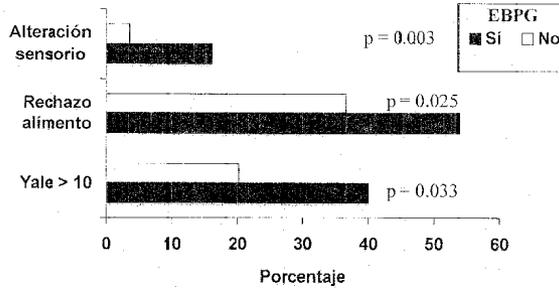


Figura 1

Valores analíticos con respecto a la presencia de Enfermedad Bacteriana Potencialmente Grave (EBPG)

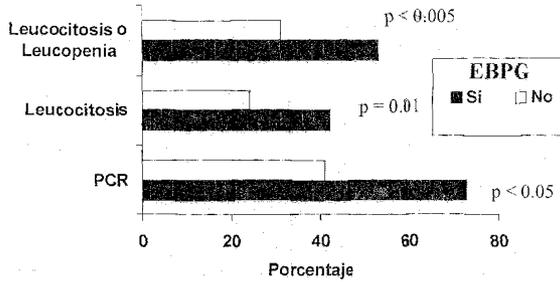


Figura 2

Rendimiento en relación con la secuencia diagnóstica

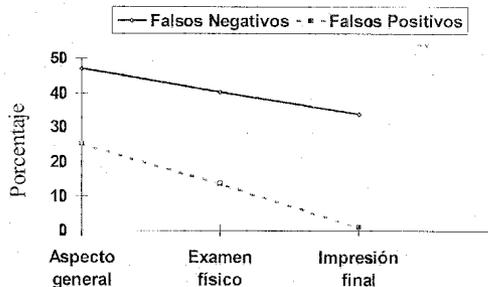


Figura 3

MESA REDONDA

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL PREMATURO

Introducción

J.M. Pérez-González, Dpto. Pediatría. Fc. de Medicina de la Universidad de Zaragoza

INTRODUCCION

Los avances científicos y tecnológicos de las últimas décadas, en el campo de la perinatología/neonatología, han dado por resultado una disminución progresiva de las tasas de mortalidad perinatal y neonatal en general y, en particular para la población de recién nacidos más vulnerables, representada por el recién nacido de muy bajo peso al nacimiento. Estos resultados, se relacionan directamente con los conocimientos adquiridos en la asistencia respiratoria, hemodinámica y nutricional de estos recién nacidos inmaduros (1,2,3).

De los datos actualmente disponibles, no parece deducirse que la mejoría en la supervivencia se acompañe de un incremento paralelo de morbilidades mayores invalidantes, aunque la morbilidad global continúa siendo alta. Esta morbilidad, se expresa en las vertientes somáticas y funcionales, especialmente las que involucran al neurodesarrollo.

En un reciente informe (4), sobre una población de 50.000 recién nacidos con peso de nacimiento igual o inferior a 1500g, la tasa de supervivencia es aproximadamente del 85%. De estos supervivientes, el 5-15% exhiben déficit neurológicos mayor es, expresados como parálisis cerebral relacionable con leucomalacia periventricular y, adicionalmente, un 25-50% presenta diferentes grados de alteraciones cognitivas y/o conductuales. Se corrobora así, la alta incidencia global de morbilidad afectando al neurodesarrollo de estos recién nacidos.

Cuanto más complicada sea la evolución médica de estos recién nacidos en el periodo perinatal, la posibilidad de resultados desfavorables será mayor. Aunque no existe consenso para definir cuantitativamente los factores de riesgo generadores de interrupción del neurodesarrollo, se está de acuerdo en señalar a los siguientes (3):

- Peso al nacimiento, considerado aisladamente, es la variable con mayor capacidad predictiva.
- Hemorragia intraventricular grave (Grados III y IV).
- Displasia broncopulmonar
- Apgar ≤ 3 al minuto y cinco minutos respectivamente.

Los resultados del neurodesarrollo, durante la estancia hospitalaria de estos recién nacidos, no sólo depende de la morbilidad asociada a su inmadurez, sino también del cuidado individualizado de cada uno de ellos, sometidos a estres por ruido, frío, luz y diferentes manipulaciones (5).

Los cuidados post-alta hospitalaria son asimismo determinantes de los resultados, involucrándose en los mismos tanto las variables biomédicas como las socioeconómicas. Morley (6), resume las variables que influyen los resultados del neurodesarrollo en:

- Preexistentes
 - Estatus social/educacional de los padres
 - Salud materna
 - Nutrición materna
- Factores durante el embarazo
 - Salud de la gestante
 - Nutrición
 - Anomalías fetales
- Factores perinatales
 - Enfermedad fetal-neonatal
 - Nutrición fetal-neonatal
- Factores post-alta
 - Estimulación
 - Nutrición

Además del neurodesarrollo, el crecimiento somático se ve frecuentemente afectado en esta población de recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (7), también relacionado con las mismas variables, anteriormente comentadas: biomédicas y socioeconómicas.

Lo anteriormente expuesto, plantea la necesidad de un seguimiento longitudinal de esta población, estableciendo indicadores clínicos y paraclínicos que permitan una identificación precoz de los distintos desajustes de su crecimiento y desarrollo, con instauración también precoz de las medidas rehabilitadoras oportunas. En esta Mesa, se discutirán la validez de algunos de estos indicadores, con capacidad discriminatoria sobre la calidad del crecimiento y desarrollo en el recién nacido de muy bajo peso al nacimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheung PY, Prasertsom W, Finner NN, Robertson CMT: Rescue High Frequency Oscillatory Ventilation for Preterm Infants: Neurodevelopmental outcome and Its Prediction. *Biol Neonate* 1997;71: 282-291.
2. Pereira GR, Georgief MK: Neonatal/Perinatal Nutrition. *Clin Perinatol* 1995. March.
3. Bregman J, Kimberlin LVS: Developmental Outcome in Extremely Premature Infants: Impact of surfactant. *Pediatr Clin North Am.* 1993; 40,5:937-953.
4. Volpe JJ: Brain Injury in the Premature Infant: Current Concepts. *Biol Neonate* 1996; 69: 165-212.
5. Als H, Lauhon G, Brown E, Gibes R, Duffy FH, Mc Anulty G, Blickman JG: Individualized Behavioral and Environmental Care for the Very Low Birth Weight Preterm Infant at High Risk for Bronchopulmonary Dysplasia: Neonatal Intensive Care Unit and Developmental Outcome. *Pediatrics* 1986; 78: 1123-1132.
6. Morley R: Prematurity and Neurodevelopmental Outcome. En *Posthospital Nutrition in the Preterm Infant. Report of the 106th Ross Conference on Pediatric Research*, p 65-71, 1996.
7. Powls A, Botting N, Cooke RWI, Pilling D, Marlow N: Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: Correlation with perinatal and outcome variables. *Arch Dis Child* 1996; 75: F152-F157.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL PREMATURO

Indicadores del neurodesarrollo en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento

Antonio Beláustegui Cueto, Carmen Rosa Pallás Alonso, M^a Carmen Medina López, Javier de la Cruz Bértolo*, María Miralles Molina **, Rogelio Simón de las Heras ***

Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre , * Unidad Epidemiología Clínica, ** Servicio de Radiodiagnóstico, *** Unidad de Neurología infantil

Resumen

Objetivo: estudiar la asociación entre la parálisis cerebral y el cociente de desarrollo < 85 a los dos años y los hallazgos de las ecografías cerebrales realizadas en período neonatal.

Material y Método: Se incluyeron en el estudio todos los recién nacidos menores de 1.500 g nacidos en la Maternidad del 12 de Octubre o trasladados antes de los dos días de edad. Se realizaron ecografías cerebrales de forma sistemática. En las ecografías se valoró la presencia de lesión hemorrágica peri-intraventricular, lesión parenquimatosa. Se presenta como parámetro de comparación el riesgo relativo junto al intervalo de confianza al 95% (IC 95%)

Resultados: se analizaron los resultados de 229 niños. De estos, veinticuatro se diagnosticaron de PC (10%) y cuarenta y dos (18%) CD < 85. El riesgo relativo de presentar PC cuando se diagnosticó una lesión hemorrágica frente a los niños con ecografía normal fue de 6 (1,5-23). El riesgo relativo de presentar PC cuando se diagnosticó una lesión parenquimatosa frente a los niños con ecografía normal fue de 14 (4,5- 48). El riesgo relativo de presentar un CD < 85 cuando se diagnosticó una lesión hemorrágica frente a los niños con ecografía normal fue de 1,8 (0,9-3,9). El riesgo relativo de presentar CD bajo cuando se diagnosticó una lesión parenquimatosa frente a los niños con ecografía normal fue de 3,1 (1,7-5,9).

Comentarios: Se confirma la fuerte asociación que existe entre la presencia de lesión cerebral parenquimatosa diagnosticada por ecografía y la PC del prematuro. La asociación es mucho menos fuerte para los retrasos del desarrollo.

Palabras claves: recién nacido menor de 1.500 g, parálisis cerebral, retraso del desarrollo, seguimiento, ecografía cerebral.

Introducción

La disminución de la mortalidad infantil refleja el éxito en el mantenimiento de la vida de los recién nacidos cada vez más inmaduros, pero, a su vez, ha generado una gran preocupación sobre su evolución. Los padres, y también los médicos, no sólo se preguntan si el niño sobrevivirá, además quieren saber si podrá tener una "vida normal".

Hasta ahora casi todos los estudios que se han realizado sobre la evolución de los grandes prematuros se han basado en un modelo relativamente sencillo: la evolución final de los niños prematuros se puede atribuir a la prematuridad o a sus complicaciones y teniendo en cuenta esta premisa se han realizado los análisis de los resultados. Recientemente se ha cuestionado la validez de este razonamiento (1) ya que probablemente simplifique excesivamente el problema. Detrás del hecho mismo de la prematuridad se esconden una serie de factores de riesgo (ambientales, genéticos, socioeconómicos..) que hoy en día están sólo parcialmente definidos y que por sí mismos, e independientemente de la prematuridad, podrían justificar en parte la evolución de los niños e incluso algunos de estos factores, como pueden ser los ambientales y sociales, siguen actuando después del alta hospitalaria, de tal manera que, si consiguiéramos modificarlos, probablemente también se cambiaría la evolución final del niño. Ésta por tanto no sería sólo consecuencia de su situación neonatal sino que sería sólo una pieza más de un gran puzzle de factores que van a influir en la evolución de los prematuros.

A pesar de que, como se ha comentado, los estudios sobre seguimiento se han realizado desde una perspectiva bastante simplista los resultados no son claros e incluso cada vez se perciben como más confusos. Para poder conocer la proporción de niños con secuelas entre los recién nacidos menores de 1500 g éstas deberían estar bien definidas, y esto no es así, salvo quizás en el caso de las secuelas graves. Según el trabajo que se consulte la definición de secuela es diferente con lo que la comparación o la generalización de resultados será difícil (2,3). Si además se intenta dar un paso más en la valoración de la secuela y se considera lo que realmente supone de limitación para el niño, se ve que, ante la misma secuela la percepción de esta por la familia y por el propio niño puede ser muy diferente con lo que una misma secuela puede suponer calidades

de vida muy distintas, que en definitiva es lo que verdaderamente importa (4). Por la experiencia comunicada en ciertos trabajos se sabe, además, que los médicos y las enfermeras tienden a sobrevalorar la gravedad tanto de las patologías presentadas durante el ingreso del niño como de los problemas que aparecen a largo plazo tendiendo a percibir una realidad peor de la que perciben los padres y el propio niño (5).

Ante tanta duda la información que se da a los padres está en muchos casos llena de incertidumbre que sólo se podrá ir resolviendo con el paso de los meses y en algunos casos con el paso de los años.

Desde hace bastantes años se esta intentando encontrar algún predictor de mal pronóstico neurológico que se pueda identificar en edades tempranas. Hasta el momento actual parece que las ecografías cerebrales seriadas realizadas en periodo neonatal son el mejor instrumento que poseemos para intentar establecer un pronóstico e intentar detectar a los niños de alto riesgo neurológico (6,7).

En los años previos a la década de los 80 se suponía que la presencia de una hemorragia peri / intraventricular llevaba consigo una evolución fatal y en los pocos niños que sobrevivían aparecían secuelas muy frecuentemente. Esta impresión tan desfavorable se debía a que el diagnóstico se hacía únicamente en la autopsia o en los casos de deterioro neurológico evidente. Actualmente del 25 al 30% de los menores de 1500 g que salen de una unidad de neonatología de un centro terciario han presentado una hemorragia peri / intraventricular y la gran mayoría estarán libres de secuelas.

La ecografía cerebral hizo posible el diagnóstico precoz y no invasivo de las lesiones cerebrales de los grandes inmaduros al poderse diagnosticar a la cabecera del enfermo. No solo permite identificar el tipo de lesión si no tambien su extensión, localización y evolución en el tiempo. Son tantas sus ventajas que a pesar de que han pasado más de 15 años desde su introducción no se ha sustituido por ninguna otra técnica de imagen. Actualmente se esta planteando que la resonancia magnética, al detectar los retrasos de mielinización, (estos no son evidentes en las ecografías) permitiría establecer pronósticos más certeros; la imposibilidad de trasladar a los prematuros y la necesidad de anestesia general la hacen muy poco práctica. Con la introducción del Doppler a la ecografía convencional se abre un campo poco explorado todavía que nos podrá aportar información sobre la importancia que tienen las alteraciones de los flujos cerebrales en la etiopatogenia de la lesión cerebral.

Hoy en día se sabe que lo que condiciona el pronóstico de los grandes inmaduros es la presencia de lesión parenquimatosa, es decir la leucomalacia periventricular y el infarto hemorrágico (o hemorragia grado IV) (6,7).

En el Servicio de Neonatología del Hospital 12 de Octubre se ha realizado un trabajo con el fin de estudiar la asociación entre la parálisis cerebral (PC) y el cociente de desarrollo (CD) < 85 a los dos años y los hallazgos de las ecografías cerebrales realizadas en periodo neonatal.

Material y Método

Población estudiada

Se incluyeron en el estudio todos los recién nacidos menores de 1.500 g nacidos en la Maternidad del 12 de Octubre o trasladados antes de los dos días de edad, nacidos desde el 1 de Enero de 1.991 al 31 de diciembre de 1.995.

Protocolo de estudio- Ecografías cerebrales

Se realizó de forma sistemática a todos los recién nacidos menores de 1500 gramos ingresados en la Unidad. La primera ecografía se hizo a las 48 horas de vida, con controles posteriores a la semana, 4 semanas y previamente al alta. Cuando se encontró patología la ecografía se repitió tantas veces como indicó el neonatólogo o el radiólogo. Se utilizó un aparato de ultrasonidos ATL Ultramark 9 HID con transductores de 7 y 10 MHz.

- Hallazgos ecográficos:

En las ecografías se valoró la presencia de lesión hemorrágica peri-intraventricular, lesión parenquimatosa y presencia de ventriculomegalia. Si no existía ninguna de estas lesiones (y no aparecía otra patología como por ejemplo malformaciones) la ecografía se informaba como normal. De entre todas las ecografías realizadas a cada niño, para el estudio, se consideró la mas grave.

Lesiones hemorrágicas peri -intraventriculares.

Se consideraron lesiones hemorrágicas, las hemorragias peri-intraventriculares grado 1,2 y 3 según la clasificación de Papile (8). La hemorragia Grado IV se consideró lesión parenquimatosa y se denominó infarto venoso siguiendo los criterios de Volpe (9).

Lesiones parenquimatosas

Se consideraron lesiones parenquimatosas la hiperecogenicidad periventricular persistente al menos una semana, la leucomalacia periventricular y el infarto hemorrágico. Para el diagnóstico de leucomalacia periventricular e infarto hemorrágico fue imprescindible la aparición de una o mas lesiones quísticas en el parénquima.

Ventriculomegalia:

Aumento del tamaño de los ventrículos, no progresivo, en relación a las medidas existentes en los controles previos; o bien el aumento de los parámetros considerados normales (índice ventricular menor o igual a 2 mm., diámetro ventricular menor o igual a 1.5 mm., y encrucijada menor o igual a 2 mm.)

- Seguimiento

Los niños fueron valorados por un neonatólogo, un psicólogo (se utilizó con el test de Brunet- Lézine). Se valoró la presencia de PC o CD < 85 a los 2 años de edad. Se consideró *secuela grave* cuando el niño presentaba alteraciones motoras y/o retraso del desarrollo (CD<70) con los que se esperaba que el niño iba a requerir educación especial y no iba a tener en el futuro una vida independiente.

Plan de análisis

1. Se realizó un análisis bivariante para comparar la incidencia de secuelas entre las distintas categorías de hallazgos ecográficos. Se presenta como parámetro de comparación el riesgo relativo junto al intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados

Durante los años 1991 a 1995 nacieron en la maternidad 362 menores de 1.500 g y se trasladaron antes de los dos días de edad 29, lo que hace un total de 391 niños incluidos en el estudio. Fallecieron 107 (27%), 95 de los nacidos en maternidad (26%) y 12 de los trasladados (41%). El peso medio fue de 1.091 ± 286 y la EG 29,3 ± 3 semanas. Sesenta niños de los fallecidos no tenían ecografía cerebral ya que murieron precozmente. De los 331 niños restantes se tiene datos ecográficos. De los 281 supervivientes se valoraron a los 2 años 231 (82%), de estos se excluyeron dos niños por tener malformaciones cerebrales con lo que finalmente se analizaron los resultados de 229 niños. De estos, veinticuatro se diagnosticaron de PC (10%) y cuarenta y dos (18%) CD < 85. Cincuenta y cuatro niños tuvieron PC y/o CD < 85 (23%). A 10 niños (4,3%) se les diagnosticó de secuela grave.

Parálisis cerebral.

Ciento treinta y nueve niños tuvieron una ecografía cerebral normal, de estos a tres se les diagnosticó a los 2 años de PC (2%). Cuarenta y seis niños tuvieron hemorragia peri-intraventricular y de estos seis fueron diagnosticados de PC (13%). El riesgo relativo de presentar PC cuando se diagnosticó una lesión hemorrágica frente a los niños con ecografía normal fue de 6 (1,5-23). De los 50 con lesión parenquimatosa de cualquier tipo se diagnosticó PC en 16 niños (32%). El riesgo relativo de presentar PC cuando se diagnosticó una lesión parenquimatosa frente a los niños con ecografía normal fue de 14 (4,5- 48). De los 25 niños que presentaron lesiones parenquimatosas quísticas presentaron PC a los 2 años 13 niños (52%). El riesgo relativo de presentar PC cuando se diagnosticó una lesión parenquimatosa quística frente a los niños con ecografía normal fue de 24 (7,5- 78).

Retraso del desarrollo (CD<85)

De los ciento treinta y nueve niños que tuvieron una ecografía cerebral normal 15 tuvieron un CD<85 (11%). De los cuarenta y seis niños con hemorragia peri-intraventricular nueve tuvieron un CD bajo (19,5%). El riesgo relativo de presentar un CD < 85 cuando se diagnosticó una lesión hemorrágica frente a los niños con ecografía normal fue de 1,8 (0,9-3,9). De los 50 con lesión parenquimatosa de cualquier tipo se encontró un CD <85 en 17 niños (32%). El riesgo relativo de presentar CD bajo cuando se diagnosticó una lesión parenquimatosa frente a los niños con ecografía normal fue de 3,1 (1,7-5,9).

Comentarios.

Los resultados obtenidos vienen a confirmar la fuerte asociación que existe entre la presencia de lesión cerebral parenquimatosa diagnosticada por ecografía (sobre todo si existen lesiones quísticas) y la parálisis cerebral del prematuro. La asociación es mucho menos fuerte para los retrasos del desarrollo. Aunque desde luego los datos ecográficos son una aportación muy importante a la hora de plantearse el pronóstico siguen quedando grandes dudas que sobre todo surgen ante los casos concretos, a la hora de tomar decisiones o de ofrecer una información precisa a los padres.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCormick MC. The outcomes of very low birth weight infants. Are we asking the right questions?. *Pediatrics* 1997; 99: 869-876.
2. Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB. Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 204-211.
3. Escobar GJ. Prognosis of surviving very low birthweight infants: still in the dark. *BJ Obs Gynecol* 1992, 99: 1-4.
4. Saigal S, Rosenbaum P. Health related quality of life considerations in the outcome of high risk babies. *Semin Neonatol* 1996; 1: 305-312.
5. Stevens SM, Richardson DK, Gray JE, Goldman DA, McCormick MC. Estimating mortality risk, an analysis of clinicians judgments. *Pediatrics* 1994, 93: 945-950.
6. Pinto- Martín JA, Riolo S, Cnaan A, Holzman C, Susser MW, Paneth N. Cranial ultrasound prediction of disabling and nondisabling cerebral palsy at age two in a low birth weight population. *Pediatrics* 1995, 95: 249-254.
7. Aziz K, Vickar DB, Sauve RS, Etches PC, Pain KS, Robertson ChMT. Province- Based study of neurologic disability of children weighing 500 through 1249 grams at birth in relation to neonatal cerebral ultrasound findings. *Pediatrics* 1995, 95: 837-842
8. Papile LA, Burstein J, Burstein R et al: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 g. *J Pediatr*, 1978; 92: 529-534.
9. Volpe JJ: "Hemorragia intraventricular y lesión cerebral en prematuros: diagnóstico, pronóstico y prevención". *Clin Perinatol (ed esp)* 1989; 2: 423-448.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL PREMATURO

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral en el recién nacido pretermino

*Moro Serrano M, Sánchez Sainz-Trápaga C, Pozo Martínez M, Almenar Latorre A.
Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC), reflejan la actividad eléctrica originada en el nervio auditivo y en las vías del tallo cerebral. El primero en describirlos fue Jewet en 1971¹. Pertenecen al grupo de potenciales de latencia corta y con ellos se estudia la función neural troncoencefálica y la agudeza auditiva siendo aplicables a sujetos de corta edad.

La respuesta troncoencefálica está formada por una serie de 7 ondas que constituyen el registro a larga distancia del impulso nervioso transmitido a través de las neuronas activadas secuencialmente en el nervio auditivo y las vías troncoencefálicas ascendentes. Actualmente, se atribuye el origen de la onda I a la despolarización de las fibras de la pars auditiva del VIII par, la onda II procede de regiones proximales al nervio auditivo, la onda III se corresponde con la activación de los núcleos corticales, la onda IV a la del complejo olivar superior, la onda V a la porción más alta de la protuberancia (lemnisco lateral) ó a la porción inferior del mesencéfalo (cutículo o tubérculo cuadrigémino), la onda VI al cuerpo geniculado medial y la onda VII a las radiaciones auditivas².

En investigación audiológica se hacen registros a distintos niveles de intensidad de estimulación hasta que deja de obtenerse respuesta. La intensidad mínima necesaria para generar una onda V se usa como estimación del umbral auditivo. En la práctica el nivel mínimo de estimulación es 20-30 dBHL³.

En los recién nacidos, el estímulo empleado es un click de corta duración con el que se puede sobreestimar la agudeza auditiva. En estos niños el «ruido eléctrico» de fondo y los potenciales miógenos de cabeza y cuello pueden artefactar los registros. Durante el sueño se disminuye la actividad electroencefalográfica y muscular sin alterarse el potencial de tronco, por ello, es preferible explorarlos dormidos, lo cual en el caso de los neonatos se hace aprovechando el sueño que se produce de forma fisiológica tras las tomas y así no recurrir a la sedación medicamentosa como es necesario en edades posteriores.

La respuesta troncoencefálica se registra a partir de electrodos de superficie adheridos a vértex, mastoides o lóbulo ipsilateral al estímulo y aparece a los 10 ms del estímulo acústico.

Los PEATC del niño presentan una amplitud global media menor que los del adulto y en ellos no existen diferencias en la respuesta troncoencefálica respecto al sexo⁴.

La respuesta auditiva de tronco en el neonato normal se obtiene a 30 dBHL de estimulación con el niño dormido y con poco ruido ambiental⁵.

En los recién nacidos pretérmino los PEATC se registran a partir de las 25 semanas de edad gestacional. En estos niños se obtiene respuesta sólo cuando se presentan estímulos de alta intensidad y con ritmos lentos. La amplitud de la respuesta y en particular de la onda V es menor que en el recién nacido a término, pero con variaciones de un sujeto a otro. La latencia de todos los componentes de la respuesta se acorta en relación inversa a la edad postconcepcional. Parece que la onda V muestra un acortamiento de su latencia mayor que la onda I por lo que el intervalo I-V también disminuye con la edad^{6,7}. La latencia de las ondas constituye un parámetro objetivo que permite estudiar la maduración de la vía auditiva.

En los niños normales con estimulación monoaural la evolución hasta el patrón del adulto se produce durante el periodo comprendido entre el nacimiento y los 18 - 24 meses de edad. En niños mayores de 2 años las latencias de las ondas son semejantes a las del adulto⁸ pero la amplitud de la onda V no alcanza valores del adulto hasta los 5 años, lo cual parece deberse en parte a la maduración de los sistemas de integración binaural del tronco de encéfalo⁹. El umbral de obtención de la respuesta troncoencefálica disminuye en 10 dB en los primeros tres meses de vida y en 5 dB más hacia el final del primer año de vida y entre los 5 años y la pubertad se manifiestan las primeras diferencias significativas en cuanto a la latencia de las ondas entre ambos sexos en relación posiblemente con el tamaño de las vías auditivas y no con el perímetro craneal¹⁰.

En nuestra experiencia al realizar un estudio con PEATC en 75 recién nacidos sanos de edad gestacional (EG) inferior a 37 semanas (8 con EG de 31-32 semanas, 35 con EG de 33-34 semanas y 32 con EG de 35-36 semanas) se objetivó que

existían diferencias en los parámetros de normalidad para cada grupo de edad y al compararlo con niños a término, lactantes y adultos. Estas diferencias afectan a las latencias de los componentes de los PEATC y permiten seguir el proceso de maduración de la vía auditiva. La «maduración» se refleja por el aumento de la velocidad de conducción nerviosa que se manifiesta con un acortamiento de las latencias de las ondas y del intervalo I-V debido al aumento del grosor y mielinización de las fibras nerviosas así como al aumento del número y eficacia de las sinapsis inter e intranucleares en la vía auditiva.

Analizando los distintos componentes de la respuesta troncoencefálica (Tabla I) encontramos que la latencia de la onda I que se corresponde con la parte más periférica (nervio auditivo) se acorta progresivamente en las últimas semanas del periodo gestacional y se estabiliza alrededor de las 37 semanas de edad gestacional. La latencia de la onda I disminuye 0,3-0,4 ms (desde 2 ms hasta 1,6⁰,13 ms) lo cual se mantiene en la edad adulta (1,6⁰,15 ms). Las latencias de las ondas centrales, la onda III y V se acortan progresivamente en las últimas semanas de gestación en parte influenciadas por el acortamiento de la onda I y en parte por la reducción del intervalo I-V, la latencia de la onda III pasa de 5,1 ms a las 31 semanas de EG a 4,4 ms a las 37 semanas de EG, y la latencia de la onda V pasa de 7,9 ms a 6,9 ms en el mismo periodo. Se comprobó que en el último trimestre de gestación se reducía no sólo la latencia de la onda I sino también el intervalo I-V de 5,6 ms a 5,2 ms a expensas de los intervalos I-III y III-V.

A diferencia de la onda I, las latencias de las ondas centrales siguen acortándose en la etapa postnatal durante el primer año de vida y hasta la edad adulta. La latencia de la onda III pasa de 4,4 ms en el recién nacido a término a 3,8 ms en el adulto y la de la onda V pasa de 6,7 ms a 5,6 ms. Este acortamiento se realiza principalmente a expensas de una reducción en el tiempo de conducción troncoencefálico de 5 ms en el recién nacido a término a 4 ms en el adulto joven.

El estudio de la población normal sugiere que el nervio auditivo completa su engrosamiento y mielinización en las últimas semanas de gestación, probablemente hasta el momento en que se alcanza el final de la misma y persiste incluso más allá de los dos años de edad hasta obtener el grado de maduración del adulto como también se evidencia en otros estudios^{11,12}. En estos trabajos se objetiva que el valor de la onda I en recién nacidos a término presenta una mínima diferencia con el valor encontrado en adultos y la latencia de la onda V no alcanza valores similares a los del adulto hasta los 3-5 años de edad.

No se encontraron diferencias significativas interaurales durante la etapa neonatal y hasta el tercer mes de vida, pero sí se encontraron diferencias en individuos aislados dentro de la población sana. Las diferencias máximas que se vieron fueron 1,1 ms para la onda I, 0,7 ms para la onda III, 0,8 ms para la onda V a 70 dBHL y 1,3 ms para el intervalo I-V todas ellas en neonatos a término (39-40 semanas). A 30 dB las diferencias encontradas fueron notables en todos los grupos de edad alcanzando su máximo de 1,4 ms en los pretérmino de 33 semanas. Algunos autores describen que una diferencia interaural importante en la latencia de ondas centrales sirve como coadyuvante en el diagnóstico topográfico de lesiones estructurales de los núcleos del tronco cerebral. En este sentido Jerger y cols. describen como criterio de alteración de la respuesta de tronco en lactantes y niños el hallazgo de una diferencia interaural superior a 0,5 ms para la latencia de la onda V, el intervalo I-V o ambos¹³. Ahora bien cuando la diferencia interaural de las ondas centrales se produce como consecuencia de una diferencia interaural de la latencia de la onda I, esto sugiere ocupación del oído medio¹⁴.

El estudio de los recién nacidos pretérmino y muy pretérmino a las 40 semanas de edad postconcepcional (Fig. 1), nos permite valorar si la maduración de la vía auditiva se produce a la misma velocidad en el interior del claustro materno que en el medio extrauterino. Según los datos obtenidos, en recién nacidos pretérmino con edad gestacional inferior a 31 semanas a los que se estudió con una edad postconcepcional de 40 semanas se comprobó un retardo global de todos los componentes de los potenciales de tronco en relación con los niños a término excepto en el tiempo de conducción troncoencefálico (intervalo I-V). El retardo fue de 0,2 ms en todas las ondas (para la onda I 1,87 vs 1,68 ms; para la onda III 4,62 vs 4,41 ms y para la V 7,04 vs 6,76), producido a expensas de un menor acortamiento en las latencias de la onda I en los RN muy pretérmino en relación a los a término, ya que el intervalo I-V se mantuvo alrededor de 5,1 en ambos grupos. A los tres meses de edad corregida persistían las diferencias entre los lactantes con gran prematuridad y la población sana de igual edad para la latencia de la onda I (1,67⁰,15 ms vs 1,56⁰,12 ms) ello puede relacionarse con la mayor incidencia de problemas de vías respiratorias altas que presenta este grupo de niños como ototubaritis y dificultades en el drenaje del oído medio. En los recién nacidos pretérmino de más de 31 semanas de edad gestacional que también fueron explorados a las 40 semanas de edad postconcepcional, no mostraron ninguna diferencia en los parámetros de la respuesta troncoencefálica en relación con los niños a término, y tampoco presentaron diferencias al alcanzar los 3 meses de edad corregida al compararlos con los lactantes control de 3 meses.

Cuando la prematuridad es importante (EG á 31 semanas), la latencia de la onda I se retrasa con respecto al valor que le correspondería en el momento de ser a término tres meses después, lo cual puede deberse a un retraso madurativo que afectaría selectivamente al nervio auditivo, mientras que los núcleos del tronco serían respetados. Parece más probable que el retraso en la onda I en los muy pretérmino se deba a un problema de ocupación del oído medio por la frecuente patología que afecta a estos niños en los primeros meses de vida (obstrucción nasal, rinitis, broncodisplasia...). Sin embargo, los pretérmino nacidos después de las 31 semanas de EG presentan un ritmo de maduración de la vía auditiva superponible al de los niños a término. Por todo ello, podemos inferir, que la vía auditiva troncoencefálica madura de igual modo dentro y fuera del útero en el último trimestre de la gestación lo cual coincide con lo publicado por otros autores^{15,16}.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jewett DL, Williston JS. Auditory evoked far fields averaged from the scalp of humans. *Brain*, 1971; 94: 681-696.
- 2.- Goud H, Mendel M. Auditory Evoked Responses. En : *The Handbook of Pediatric Audiology*. Ed. Gerler S. Gallaudet University Press. 1996.
- 3.- Chiapa KH. Brainstem auditory evoked potentials: Methodology. En: *Evoked Potentials in Clinical Medicine*. 2nd ed. New York: Raven Press LTD, 1989: 173-221.
- 4.- Durieux-Smith A, Edwards CG, Picton TW, MacMurray B. Auditory brainstem responses to clicks in neonates. *J Otolaryngol*, 1985 (Suppl): 14-21.
- 5.- Stockard JE, Stockard JJ, Coen RW. Auditory brainstem response variability in infants. *Ear Hear*, 1983; 4: 11-23.
- 6.- Hach M. The sensorimotor development of the preterm infant. En: *Neonatal-Perinatal Medicine*. Ed. Fanaroff A. and Martin R. Saunders C. 21 Ed. 1997.
- 7.- Werner L. Early development of the human auditory system. En: *Fetal and Neonatal Physiology* Ed. Polin and Fox WB. Saunders C. 21 Ed. 1997.
- 8.- Fria TJ, Doyle WJ. Maturation of the auditory brainstem response: additional perspectives. *Ear Hear*, 1984; 5: 361.
- 9.- Hosford-Dunn H, Mendelson T, Salamy A. Binaural interactions in the short latency evoked potentials of neonates. *Audiology*, 1981; 20: 394-408.
- 10.- O'Donovan CA, Beagley HD, Shaw M. Latency of brainstem response in children. *Br J Audiol*, 1980; 14: 23-29.
- 11.- Eggermont JJ. Development of auditory evoked potentials. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1992; 122: 197-200.
- 12.- Collet L, Soares I, Morgon A, Salle B. Is there a difference between extrauterine and intrauterine maturation on BAEP? *Brain Dev* 1989; 11: 293-296.
- 13.- Jerger J, Oliver T, Stach B. ABR testing strategies. En: Jacobson JT. Editor: *The Auditory Brainstem Response*. S Diego, Calif: College Hill Press, 1985: 371-388.
- 14.- Balkany TJ, Berman SA, Simmons MA, Jafek BW. Middle ear effusions in neonates. *Laryngoscope*, 1978; 88: 398-405.
- 15.- Starr A, Amlie RN, Martin WH, Sanders S. Development of auditory function in newborn infants revealed by auditory brainstem potentials. *Pediatrics*, 1977; 60:831-839.
- 16.- Despland PA, Galambos R. The auditory brainstem response is a useful diagnostic tool in the intensive care nursery. *Pediatr Res*, 1980; 14: 12-8.

Figura 1. Registros de PEATC obtenidos a 70 dBHL en el oído izquierdo del mismo paciente a distintas edades. De arriba a abajo: el primero al nacimiento (33 semanas EG), dos semanas después (35 semanas edad postconcepcional), al mes de vida (edad postconcepcional a término) y a los tres meses de edad corregida. Se aprecia un acortamiento progresivo de las latencias (0,2 ms para la onda I y 0,9 ms para la onda V).

Tabla I. PARAMETROS DE LA RESPUESTA TRONCOENCEFALICA EN FUNCION DE LA EDAD.

Edad (días)	Latencia I 70 dB HL	Latencia II 70 dB HL	Latencia V 70 dB HL	Intervalo I-V 70 dB HL	Latencia V 30 dB HL
	OI / OD				
31	2.01±0.27/2.42±0.47 (n:14)	5.17±0.58/5.55±0.85 (n:16)	7.90±0.61/8.10±0.73 (n:16)	5.58±0.27/5.68±0.47 (n:14)	8.82±0.34/9.14±0.31 (n:16)
35	2.09±0.45/2.00±0.44 (n:85)	4.66±0.87/4.63±0.88 (n:85)	7.45±0.42/7.41±0.37 (n:86)	5.44±0.40/5.38±0.39 (n:85)	8.75±0.44/8.69±0.47 (n:85)
35	1.84±0.24/1.82±0.24 (n:52)	4.63±0.30/4.61±0.29 (n:83)	7.08±0.36/7.02±0.24 (n:53)	5.24±0.41/5.19±0.38 (n:52)	8.36±0.46/8.33±0.37 (n:53)
37	1.87±0.12/1.71±0.10 (n:94)	4.45±0.16/4.42±0.20 (n:94)	4.90±0.26/4.87±0.28 (n:94)	5.22±0.25/5.15±0.30 (n:94)	8.07±0.30/8.08±0.34 (n:94)
39	1.72±0.19/1.81±0.29 (n:64)	4.42±0.22/4.44±0.30 (n:64)	6.73±0.27/6.71±0.31 (n:64)	5.09±0.32/4.89±0.31 (n:64)	7.88±0.40/7.84±0.41 (n:64)
41	1.68±0.16/1.69±0.18 (n:89)	4.35±0.27/4.31±0.23 (n:89)	6.65±0.31/6.61±0.27 (n:89)	5.09±0.32/4.85±0.27 (n:89)	7.85±0.37/7.79±0.33 (n:89)
42	1.56±0.13/1.60±0.13 (n:83)	4.11±0.19/4.11±0.17 (n:83)	6.31±0.22/6.31±0.22 (n:83)	4.75±0.23/4.70±0.25 (n:83)	7.43±0.39/7.46±0.39 (n:83)
12m	1.74±0.22/1.85±0.40 (n:17)	4.07±0.17/4.17±0.27 (n:17)	6.15±0.19/6.07±0.22 (n:18)	4.41±0.24/4.18±0.45 (n:17)	7.49±0.43/7.38±0.29 (n:17)
Ad.	1.60±0.15/1.60±0.10 (n:13)	3.78±0.17/3.70±0.18 (n:13)	5.99±0.17/5.47±0.29 (n:13)	4.00±0.16/3.87±0.12 (n:13)	7.14±0.48/6.85±0.34 (n:13)

Se expresa la M±DS (media en milisegundos) de cada parámetro.

N: n° de casos; S: semanas de gestación; M: meses de vida;

Ad: adultos; OI: oído izquierdo; OD: oído derecho.

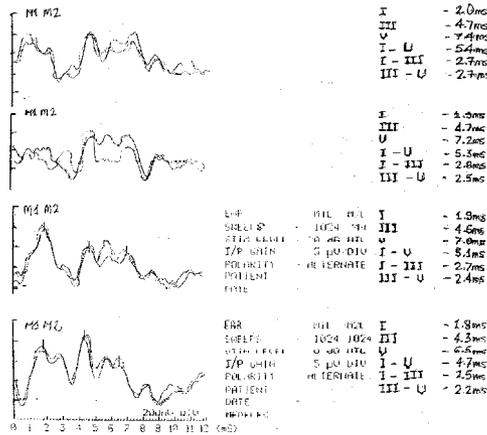


Fig. 1. Registros de PEATO obtenidos a 70 dBHL en el oído izquierdo del mismo paciente a distintas edades. De arriba a abajo: el primero al nacimiento (33 semanas EG), dos semanas después (35 semanas edad postconcepcional), al mes de vida (edad postconcepcional a término) y a los tres meses de edad corregida. Se aprecia un acortamiento progresivo de las latencias (0,2 ms para la onda I y 0,9 ms para la onda V).

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DEL PREMATURO

Crecimiento somático e índices de desarrollo en los recién nacidos de muy bajo peso (menores de 1500 g).

Evolución en los últimos 15 años.

J.Figueras, J.Manera, F.Botet. Servicio de Neonatología. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia. Hospital Clínic - Maternitat. . Unidad Integrada de Pediatría. Universidad de Barcelona.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP, menores de 1500 g) suelen presentar tras el parto una detención en su crecimiento seguida de un fenómeno de rebote capaz de «normalizar» (superar el percentil-10) el peso, longitud/talla y perímetro craneal. Se han estudiado 185 RNMBP atendidos entre 1980 y 1995 y sometidos a seguimiento durante más de 12 meses de edad corregida. La muestra analizada consta de 91 varones y 94 mujeres, con una edad gestacional (media)desviación estándar) de 29,7"2,52 semanas y peso de nacimiento de 1152"220 g. El seguimiento ha durado 37,3"30,6 meses. Correspondieron a la época 1980-1988 70 neonatos (37,8% del total), pesaron menos de 1000 g 45 recién nacidos (24,3%) y presentaron bajo peso para su edad gestacional 48 neonatos (25,9%). A lo largo del seguimiento han normalizado el peso 109 niños (60,6%), la longitud 133 (73,9%) y el perímetro craneal 167 (93,0%). El seguimiento neurológico muestra normalidad en 148 niños (80,0%), secuelas leves en 20 (10,8%), moderadas en 10 (5,4%) y graves en 7 (3,8%). El cociente de desarrollo se determinó en 125 niños, con una cifra de 91,4"16,1. Entre 1989-1995 existió un cociente de desarrollo superior. Los menores de 1000 gramos presentaron: más secuelas mayores (15,6% versus 7,2%) con poca repercusión cognitiva; menor recuperación del peso, talla y perímetro craneal; más patología con repercusión neurológica y menor edad gestacional. En los bajo peso para su edad de gestación existieron menos secuelas mayores (2,1% versus 11,7%), en especial cognitivas (cociente de desarrollo de 97,4 versus 88,9), pues presentaron una edad gestacional 2 semanas superior (31,2 versus 29,1).

Palabras clave: Recién nacido. Prematuro. Seguimiento.

Los modernos cuidados intensivos neonatales permiten una mayor supervivencia del recién nacido de muy bajo peso (RNMBP) (peso de nacimiento inferior a 1500 gramos), en especial del bajo peso extremo (peso inferior a 1000 gramos). Aunque el porcentaje de secuelas se mantiene estable⁽¹⁾, el número absoluto de lactantes con alteraciones neurológicas ha aumentado⁽²⁾. De ahí la importancia de los programas de «Seguimiento Neuropsicológico y Somatométrico», que deben incluir la vigilancia del desarrollo neurológico, psicomotor y sensorial (visión, audición), del crecimiento (peso, longitud o talla, perímetro craneal) y de posibles enfermedades crónicas (displasia broncopulmonar, malabsorción intestinal, infecciones de repetición, etc)⁽³⁾.

SEGUIMIENTO SOMATOMETRICO

Los recién nacidos de muy bajo peso suelen presentar tras el parto una detención en su crecimiento seguida de una recuperación o fenómeno de rebote, capaz en circunstancias favorables de «normalizar» el crecimiento postnatal⁽⁴⁾. La **normalización** en sentido estricto implica superar el percentil-10 del parámetro somatométrico considerado (principalmente peso, longitud/talla y perímetro craneal) en función de la edad gestacional o postconcepcional/postmenstrual (semanas completas transcurridas desde la fecha de la última menstruación normal). Sin embargo, lo deseable sería que el fenómeno de rebote situara la curva de crecimiento en el mismo carril que seguía en la época intrauterina. Ello indicaría un correcto estado de salud del niño.

El **crecimiento intrauterino** incluye un fase de hiperplasia (aumento del número de células) y otra de hipertrofia (aumento del tamaño de las células). La fase de hiperplasia celular se considera un período crítico del crecimiento, ya que las alteraciones durante la misma suelen dejar lesiones irreversibles. En cambio, las noxas durante la fase de hipertrofia detienen el aumento del tamaño celular y al corregir la afección de base es posible revertir el daño, en parte o totalmente, gracias al fenómeno del rebote. Los principales factores condicionantes del crecimiento intrauterino⁽⁵⁾ son los aportes energéticos (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos, etc.) y de oxígeno transplacentarios, los sistemas endocrino (sobre todo la insulina) y metabólico fetales, y el potencial genético de crecimiento.

Tras el nacimiento, el **crecimiento del prematuro** sigue cuatro fases⁽⁶⁾:

1/ **Fase de detención**, debida a la supresión del aporte transplacentario y al aumento del gasto energético necesario para superar las diferentes afecciones propias de la prematuridad, tanto fisiológicas (mantener la temperatura, etc.) como patológicas (membrana hialina, sepsis, enfermedades crónicas, etc.). A ello se suma un aporte enteral reducido por dificult-

tades a la ingesta ante alteraciones neurológicas. Este retraso de crecimiento intrauterino/neonatal ocurre en el 50% de RNMBP⁽²⁾. El crecimiento cerebral se ve afectado en el 50% de RNMBP con bajo peso para la edad gestacional, y en el 20% de los de peso adecuado a la edad gestacional; se alteran sobre todo los neonatos con peso de nacimiento inferior a 750 gramos.

2/ **Fase de transición**, durante la cual los aportes energéticos y su metabolización son suficientes para evitar una mayor pérdida de crecimiento.

3/ **Fase de rebote**, que aparece cuando los aportes energéticos superan las necesidades del prematuro y permiten la reactivación de la hipertrofia celular, acercando la curva de crecimiento al carril que originariamente le correspondía.

4/ **Fase de estabilización**, en la cual la curva de crecimiento se sitúa paralelamente al carril original si la recuperación es parcial o se solapa con el mismo si es total. En este momento deberá controlarse la relación entre el crecimiento en longitud/talla y en peso. Para una determinada longitud/talla, un exceso de peso puede indicar sobrealimentación, y para descartarlo debe obtenerse una correcta historia dietética.

El objetivo del pediatra neonatólogo es procurar las condiciones idóneas para conseguir la mejor recuperación posible del crecimiento y desarrollo. El momento más importante es la **fase de rebote**, que suele iniciarse con un crecimiento aumentado del perímetro craneal seguido a los 4-10 días por un estirón en la longitud y posteriormente en el peso.

La recuperación del perímetro craneal ocurre principalmente en los primeros 6-12 meses de edad corregida (equivalente a la edad cronológica o legal menos los meses de adelanto del parto), y no la presentan a los 2-3 años de vida un 10% de los RNMBP con peso adecuado a su edad gestacional y un 25% de los bajo peso. En los menores de 1500 gramos es importante el seguimiento del perímetro craneal, pues Hack y cols⁽⁷⁾ han comprobado que en los prematuros de peso adecuado, un perímetro craneal bajo a los 8 meses indica enfermedad neonatal previa y mal pronóstico posterior, mientras que este mismo dato en los prematuros de bajo peso puede deberse a un retraso de crecimiento intrauterino, sin mal pronóstico posterior. Una vez excluidos los niños con secuelas mayores, el mejor predictor de bajo cociente intelectual es el perímetro craneal a los 8 meses⁽⁸⁾. Además, el perímetro craneal a los 8 años de edad está correlacionado con el cociente intelectual determinado por el método WISC-R, tanto en los RNMBP como en los normales⁽⁹⁾.

La recuperación del peso suele tener lugar dentro de los 2-3 primeros años, y sobre todo en los 6-9 primeros meses de edad corregida⁽⁶⁾. A los 3 años de edad siguen sin haber normalizado su peso el 15% de RNMBP con peso adecuado a su edad gestacional y el 50% de los bajo peso⁽¹⁰⁾. Prácticamente no existe rebote entre los 2 y 5 años⁽¹¹⁾, pero recientes estudios⁽¹²⁾ muestran una lenta mejoría a los 8 años.

Igual suele ocurrir con la recuperación de la talla. En la experiencia australiana⁽¹³⁾, y tomando como indicador de falta de normalización las cifras correspondientes al percentil-3, a los 5 años de edad un 28% de los RNMBP pero adecuados a su edad gestacional no había normalizado el peso, un 19% seguía con talla baja y un 7% todavía no había normalizado su perímetro craneal. Estas cifras ascendían a 65%, 37% y 20% en los RNMBP con bajo peso para su edad gestacional. También en Australia, Kitchen y cols⁽¹²⁾ estudiaron 165 RNMBP y a los 2 años constataron una falta de normalización de peso (percentil inferior al 10) en un 27% y de talla en un 34%, asemejándose ambas cifras a los 5 años (21% y 20% respectivamente) y a los 8 años (14% en ambos). Por lo tanto, los RNMBP no alcanzaron el rebote esperado, e incluso desaceleraron el crecimiento entre los 5 y 8 años. Además, los menores de 1000 g todavía tenían menos estatura a los 8 años, con un menor fenómeno de rebote. Los bajo peso para la edad gestacional mostraban un peor pronóstico, ya que mantenían a los 8 años un peso inferior al P-10 el 69% de los menores de 1000 g y el 33% de los de peso de nacimiento comprendido entre 1000-1499 g. Puede por tanto apreciarse como a lo largo del tiempo va normalizándose el crecimiento, y está justificada proseguir los estudios hasta la edad adulta.

A diferencia de los pretérminos, casi todos los bajo peso a término recuperan la talla a los 4 años⁽¹⁴⁾, e inclusive un 5% hace el rebote a los 18 años⁽¹⁵⁾, en especial si los padres son altos.

El **fenómeno del rebote** está condicionado por el potencial de crecimiento (que depende de la constitución tanto de la madre como del padre), por el aporte nutricional y grado de estimulación ambiental y por el padecimiento de afecciones frenadoras del desarrollo (sobre todo displasia broncopulmonar, infecciones de repetición, malabsorción tras enterocolitis necrotizante y anemia). El potencial de crecimiento puede haberse afectado negativamente por noxas diversas que actuaron en la fase hiperplásica dando lugar a un retraso de crecimiento intrauterino armónico, como infecciones prenatales, cromosomopatías o síndromes malformativos. El fenómeno de rebote es más acusado en los retrasos de crecimiento

disarmónicos, habitualmente tardíos por insuficiencia placentaria. Kitchen y cols⁽¹²⁾, en un estudio multivariable, demostraron que la falta de normalización (percentil inferior al 10) de peso y de talla a los 8 años en los menores de 1500 g estaba relacionado, respectivamente, con el bajo peso al nacer y la baja altura materna. Por lo tanto, las variables prenatales eran más importantes que las postnatales, incluido el ambiente social. La hormona de crecimiento podría ser útil para facilitar el fenómeno de rebote cuando coexistieran anomalías en la pulsatilidad de la misma. Sin embargo, lo más importante para favorecer el rebote es un aumento del aporte calórico y del aporte proteico precoz⁽¹⁶⁾, mediante alimentación parenteral total⁽¹⁷⁾.

SEGUIMIENTO NEUROPSICOLOGICO

Entre un 15-20% de los RNMBP presentarán **secuelas neurológicas mayores**, más frecuentes a menor edad gestacional y menor peso de nacimiento⁽²⁾. Los factores relacionados con mal pronóstico neurológico son: peso de nacimiento inferior a 750 g o edad gestacional menor de 25 semanas, hemorragia intraventricular grados III o IV, leucomalacia periventricular, dilatación ventricular persistente, meningitis, convulsiones, microcefalia alta, displasia broncopulmonar, drogadicción de los padres y mal ambiente social⁽²⁾.

En relación con la presencia y gravedad de las **secuelas neurológicas**, éstas se considerarán como ausentes, menores (o leves, no incapacitantes) o mayores (moderadas y graves, incapacitantes y que impiden una escolarización normal)⁽³⁾:

- **alteración leve:** alteraciones del tono muscular; mala coordinación motora gruesa o fina; cociente de desarrollo entre 71 y 84%; trastornos de conducta leves; dificultad visual leve.

- **alteración moderada:** diplegia espástica o hemiplejía; convulsiones no febriles; cociente de desarrollo entre 50 y 70%; trastornos de conducta graves; dificultad visual moderada; hipoacusia neurosensorial leve o moderada.

- **alteración grave:** cuadriplejía espástica; coreoatetosis; ataxia; cociente de desarrollo inferior a 50%; ceguera; hipoacusia neurosensorial grave.

En las alteraciones leves (o secuelas menores) se incluyen la mala coordinación motora, retraso mental discreto y trastornos de conducta, todos ellos propios de la «disfunción cerebral mínima» y frecuentes en los escolares que presentan alteraciones transitorias en el primer año de vida⁽¹⁸⁾.

El **desarrollo neurológico** se valora mediante técnicas simples (reacciones posturales, test abreviado⁽¹⁹⁾) o determinación del cociente de desarrollo por métodos psicométricos (Brunet-Lézine⁽²⁰⁾, Bayley en su segunda edición o BSID-II), a los 12 meses de edad corregida. A partir de los 3 años es posible medir el cociente intelectual mediante el test de inteligencia de Terman-Merrill, WISC-R u otros.

EXPERIENCIA PERSONAL

1. Estudio en prematuros (menores de 37 semanas) entre 1980-1988.

El objetivo del trabajo⁽²¹⁾ era evaluar los principales factores con posible influencia en la normalización del peso (igualar o superar el percentil 10) del recién nacido pretérmino. Se estudiaron 136 recién nacidos pretérmino atendidos entre 1980 y 1988 y subdivididos en: no normalización del peso, normalización tardía (después de las 40 semanas de edad postconcepcional) y normalización precoz (antes de las 40 semanas). El seguimiento duró 25,7"15,6 meses (95% intervalo de confianza: 23,1-28,4 meses). Normalizaron el peso 96 niños (70,6%) (76 precozmente), la longitud 104 (78,8%) y el perímetro craneal 111 (86,7%). Los prematuros con peso de nacimiento inferior a 1500 g normalizaron más tardíamente su peso que los de peso de nacimiento superior. Los prematuros con normalización precoz del peso presentaron menos patología, una mayor corpulencia al nacimiento con percentiles adecuados y un aporte energético suficiente más precoz. Los prematuros con normalización tardía del peso padecieron una mayor patología perinatal con una menor corpulencia al nacimiento y percentiles descendidos.

2. Estudio en menores de 1500 gramos entre 1980-1995

El objetivo del presente trabajo es evaluar la influencia de la época, peso de nacimiento y presencia de bajo peso para la edad gestacional en la normalización del peso, longitud/talla y perímetro craneal del recién nacido con muy bajo peso (menos de 1500 gramos) y en la presencia/gravedad de secuelas neurológicas y cociente de desarrollo a lo largo de su seguimiento postnatal.

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 185 recién nacidos de muy bajo peso (menos de 1500 gramos) atendidos entre 1980 y 1995 y sometidos a seguimiento neuropsicológico y somatométrico durante más de 12 meses de edad corregida. Se han excluido los recién nacidos polimalformados o afectados de cromosomopatías o metabolopatías. Estos 185 neonatos corresponden al 62% de los tributarios a seguimiento con más de 1 año de edad corregida. El 38% restante se refiere a 113 recién nacidos no analizados, bien por pérdidas durante el seguimiento o a edades corregidas inferiores a 12 meses. La tabla I compara ambos grupos, mostrando que el grupo no estudiado tenía similar peso de nacimiento y edad gestacional, pero menos patología grave, por lo que los resultados esperados en el mismo serían probablemente mejores a los que aquí se presentan.

El estudio se ha estratificado según la época del nacimiento (1980-1988 y 1989-1995), el peso de nacimiento (menor de 1000 gramos y 1000-1499 gramos) y la presencia de bajo peso de nacimiento (inferior al percentil-10 del peso para la edad gestacional, según las curvas locales⁽²²⁾). Como variables dependientes se han estudiado el momento de la normalización del peso, de la normalización de la longitud/talla, de la normalización del perímetro craneal, la presencia/gravedad de las secuelas neurológicas y el nivel del cociente de desarrollo. Las variables independientes hacen referencia al peso de nacimiento, edad gestacional, sexo y patología grave del prematuro con repercusión neurológica (asfisia perinatal, meningitis, hemorragia intracraneal, convulsiones, paro cardíaco recuperado, shock, alteración de ECO/TAC craneales).

Los datos del seguimiento se recogen a 1 año, 2 años y 6 años. En cada visita de seguimiento se anota su peso, longitud/talla y perímetro craneal. Cuando un parámetro somatométrico alcanza el percentil-10 para una determinada edad corregida según las curvas de Hernández M y cols⁽²³⁾, ésta se considera el «momento de la normalización». Por lo tanto, la normalización podrá producirse antes del año, entre 1-2 años y entre 2-6 años, o bien nunca a lo largo del periodo de seguimiento.

Las secuelas neurológicas⁽³⁾ se considerarán como ausentes, menores (o leves, no incapacitantes) o mayores (moderadas y graves, incapacitantes y que impiden una escolarización normal). Son secuelas leves: alteraciones del tono muscular; mala coordinación motora gruesa o fina; cociente de desarrollo entre 71 y 84%; trastornos de conducta leves; dificultad visual leve. Son secuelas moderadas: diplegia espástica o hemiplejía; convulsiones no febriles; cociente de desarrollo entre 50 y 70%; trastornos de conducta graves; dificultad visual moderada; hipoacusia neurosensorial leve o moderada. Son secuelas graves: cuadriplejía espástica; coreoatetosis; ataxia; cociente de desarrollo inferior a 50%; ceguera; hipoacusia neurosensorial grave. El cociente de desarrollo se determina según el método de Brunet-Lézine⁽²⁰⁾.

El tratamiento estadístico se ha llevado a cabo mediante el paquete SPSS, aplicando el test χ^2 para las variables cualitativas y el análisis de varianza unifactorial para las cuantitativas. Los valores p están basados en tests de significación de dos colas.

RESULTADOS

La muestra analizada consta de 91 varones y 94 mujeres, con una edad gestacional (media±desviación estandar) de 29,7"2,52 semanas y peso de nacimiento de 1152"220 g. El seguimiento ha durado 37,3"30,6 meses. Correspondieron a la época 1980-1988 70 neonatos (37,8% del total), pesaron menos de 1000 g 45 recién nacidos (24,3%) y presentaron bajo peso para su edad gestacional 48 neonatos (25,9%). Para el estudio somatométrico sólo se incluyeron 180 neonatos con datos completos.

A lo largo del seguimiento han normalizado el peso 109 niños (60,6%), la longitud 133 (73,9%) y el perímetro craneal 167 (93,0%) (tabla II). Cabe destacar la posibilidad de recuperación de talla y, sobre todo, de peso entre los 2-6 años. Sin embargo, el perímetro craneal siempre se ha recuperado en el primer año, a excepción de un caso que tuvo lugar en el segundo año de vida.

El seguimiento neurológico muestra normalidad en 148 niños (80,0%), secuelas leves en 20 (10,8%), moderadas en 10 (5,4%) y graves en 7 (3,8%). Por lo tanto, secuelas mayores (moderadas + graves) aparecen en 17 niños (9,2%). El cociente de desarrollo se determinó en 125 niños, con una cifra de 91,4"16,1 (intervalo: 28-115).

Al comparar ambas épocas (tabla III) puede observarse que en los años más recientes existió un cociente de desarrollo superior. Al comparar los dos grupos de peso (tabla IV) se observa que los menores de 1000 gramos presentaron más secuelas mayores (15,6% versus 7,2%), con poca repercusión cognitiva; también manifestaron menor recuperación del peso, talla y perímetro craneal, a pesar de predominar en la época más reciente. Los menores de 1000 gramos padecieron más patología con repercusión neurológica y, obviamente, tuvieron menor edad gestacional. En los RNMBP que además tenían bajo peso para su edad de gestación (tabla V) existieron menos secuelas mayores (2,1% versus 11,7%), en especial cognitivas (cociente de desarrollo de 97,4 versus 88,9), pues presentaron una mayor madurez, al tener una edad gestacional 2 semanas superior (31,2 versus 29,1). Si el estudio se estratifica en función del grupo de peso de nacimiento y la presencia

de bajo peso, se obtienen los resultados expuestos en las tablas VI y VII.

DISCUSION

La descripción de la muestra coincide con los datos de la bibliografía en cuanto a la sucesiva normalización de los parámetros somatométricos: perímetro craneal, longitud y peso⁽⁶⁾.

El mayor cociente de desarrollo en la época más reciente se debería probablemente a una mejor atención médica del RNMBP, tanto prenatal como postnatal.

La normalización más tardía del peso en los prematuros con peso de nacimiento inferior a 1000 g puede explicarse por la práctica ausencia del fenómeno de rebote en estos niños durante el primer año, tal como han descrito Georgieff y cols⁽²⁴⁾. Kitchen y cols⁽¹¹⁾ y Brothwood y cols⁽²⁵⁾ también describen una peor normalización del peso en los recién nacidos con peso de nacimiento inferior a 1000 g en comparación con los de 1000-1500 g, que persistía a los 5 años. Nuestros resultados coinciden con ello, pues durante el primer año normalizan el peso un 27,3% de los menores de 1000 gramos, en comparación a un 61% de los de peso comprendido entre 1000-1499 g. Las cifras globales de retraso de crecimiento publicadas por Brothwood y cols⁽²⁵⁾ en los recién nacidos con peso inferior a 1500 gramos seguidos durante dos años ascienden a 22,3% de defecto ponderal, 10,5% de estatural y 3,8% de perímetro craneal inferior al percentil 3. Estas cifras son inferiores a las nuestras en cuanto al peso (39,4%), la talla (26,1%) y el perímetro craneal (7,0%). Ello puede deberse a que Brothwood sólo admitía alteración del crecimiento por debajo del percentil 3, mientras que en nuestro trabajo se ha utilizado el percentil 10 como discriminante.

En un trabajo previo⁽²¹⁾ ya describimos que los prematuros con normalización precoz del peso habían presentado menos patología, una mayor corpulencia al nacimiento (más peso, más longitud, más perímetro craneal) con percentiles adecuados y un aporte energético suficiente más precoz, lo que probablemente condicionó una más pronta recuperación del peso de nacimiento. Georgieff y cols⁽²⁶⁾ también describieron que un tratamiento más agresivo de nutrición neonatal con alimentación parenteral, el cierre precoz del ductus arterioso y con ello una menor incidencia de displasia broncopulmonar comportaban un mejor crecimiento postnatal, que perduraba en el primer año de seguimiento. En nuestro estudio⁽²¹⁾, los prematuros con normalización tardía del peso habían padecido una mayor patología infecciosa (neumonía, sepsis), convulsiones, ductus grave y displasia broncopulmonar, destacando en el seguimiento neurológico un mayor número de secuelas neurológicas de tipo menor. También habían mostrado una menor corpulencia al nacimiento y percentiles descendidos, pero con un índice ponderal elevado lo que indicaba una mejor nutrición prenatal. La asociación entre secuelas neurológicas y falta de normalización del peso ya había sido comunicada por Hack y cols⁽²⁷⁾ y Georgieff y cols⁽²⁶⁾ pero no tiene una explicación clara, ya que la alteración neurológica podría ser tanto causa como efecto del retraso de crecimiento. En el primer caso la lesión cerebral dificultaría la alimentación o alteraría las hormonas hipofisarias ligadas al fenómeno del crecimiento, mientras que en la segunda situación la afección de base dañaría gravemente el crecimiento somático, lo cual repercutiría en el desarrollo cerebral.

La importancia de la presencia de bajo peso para la edad gestacional en el momento del nacimiento ya puede observarse al analizar los datos del trabajo de Kitchen y cols⁽¹¹⁾ en menores de 1500 g, según el cual normalizan el peso a los 5 años de seguimiento un 70% de los de percentil al nacer superior a 10 y sólo un 40% de los de percentil inferior. Nuestros resultados arrojan, globalmente, un 61,9% y 56,5% para las mismas situaciones.

Los recién nacidos de bajo peso para su edad gestacional, a igualdad de peso tiene mayor edad gestacional. Este hecho debe tenerse en cuenta al valorar el pronóstico neurológico. En nuestro estudio se muestra una diferencia de 2 semanas en la edad gestacional entre los neonatos con bajo peso y con peso adecuado, lo cual comporta una disminución significativa de las secuelas neurológicas en los RNMBP con retraso de crecimiento intrauterino. Si el estudio se estratifica en función del grupo de peso de nacimiento y la presencia de bajo peso, los menores de 1000 gramos y con bajo peso tenían una edad gestacional 3 semanas mayor (29,1 versus 26,1) a igualdad de peso de nacimiento. Probablemente por ello presentaron menos patología con repercusión neurológica (62,5% versus 93,1%) y un cociente de desarrollo superior (98,4% versus 81,8%). Los de peso comprendido entre 1000 y 1499 g y con bajo peso también tuvieron una edad gestacional más de 2 semanas superior (32,3 versus 29,9), sin manifestar ninguna secuela mayor. En resumen, el grupo con peor pronóstico somatométrico y neuropsicológico es el menor de 1000 g con peso adecuado a su edad gestacional, que es el que tiene menor edad gestacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. GROGAARD JB, LINDSTROM DP, PARKER RA, CULLEY B, STAHLMAN MT. Increased survival rate in Very Low Birth Weight infants (1500 grams or less): no association with increased incidence of handicaps. *J Pediatr* 1990; 117: 139-146.
2. HACK M. Follow-up for high-risk neonates. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 6th ed. Mosby. St.Louis. 1997, pp 952-957.
3. JIMENEZ R, FIGUERAS J, BOTET F. *Procedimientos diagnósticos y terapéuticos en Neonatología*. 20 ed. Ed. Espaxs, Barcelona. 1995.
4. JIMENEZ R, FIGUERAS J. Normalización del crecimiento en el prematuro. *Arch Pediatr* 1990; 41: 255-256.
5. FIGUERAS J, BOTET F, JIMENEZ R. Fisiopatología del crecimiento fetal. *Arch Pediatr* 1980; 31: 5-11.
6. MANSER JI. Growth in the High-Risk Infant. *Clin Perinatol* 1984; 11: 19-40.
7. HACK M, BRESLAU N, FANAROFF AA. Differential effects of intrauterine and postnatal brain growth failure in infants of Very Low Birth Weight. *Am J Dis Child* 1989; 143: 63-68.
8. HACK M, BRESLAU N, WEISSMAN B, ARAM D, KLEIN N, ET AL. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 1991; 325: 231-237.
9. KITCHEN WH, DOYLE LW, FORD GW, CALLANAN C, RICKARDS AL, KELLY E. Very Low Birth Weight and growth to age 8 years. II: Head dimensions and intelligence. *Am J Dis Child* 1992; 146: 46-50.
10. BERNBAUM JC, GERDES M, SPITZER AR. Follow-up of the high-risk neonate. In: SPITZER AR. *Intensive care of the Fetus and Neonate*. Mosby, St.Louis. 1996 pp 729-741.
11. KITCHEN WH, FORD GW, DOYLE LW. Growth and very low birth weight. *Arch Dis Child* 1989; 64: 379-382.
12. KITCHEN WH, DOYLE LW, FORD GW, CALLANAN C. Very Low Birth Weight and growth to age 8 years. I: Weight and Height. *Am J Dis Child* 1992; 146: 40-45.
13. YU VYH. Australian micropreemies: 1977 to present. *Hot Topics' 97 in Neonatology*. Washington pp 338-350.
14. ALBERTSSON K, WENNERGREN G, WENNERGREN M, VILBERGSSON G, ROSBERG S. Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 438-443.
15. KARLBERG J, ALBERTSSON K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 1995; 38: 733-739.
16. BERRY MA, ABRAHAMOWICZ M. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics* 1997; 100: 640-646.
17. BERN MA, CONROD H. Growth of very premature infants fed intravenous hyperalimentation and calcium-supplemented formula. *Pediatrics* 1997; 100: 647-653.
18. AMIEL-TISON C, GRENIER A. *Valoración neurológica del recién nacido y del lactante*. Ed. Toray-Masson, Barcelona. 1981.
19. CALVO M0, FIGUERAS J, PICOREL M0E, RETA M0G, WANGER D. Valoración de un test abreviado para determinar el desarrollo psicomotor e intelectual del niño. *Arch Pediatr* 1981; 32: 53-63.
20. BRUNET O, LIZINE I. *Le développement psychologique de la première enfance*. 30 Ed. Presses Universitaires de France, Paris. 1971.
21. FIGUERAS J, MOLINA J, VACA-CASTRO M0A, JIMENEZ R. Factores relacionados con la normalización de peso en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 103-106.
22. JIMENEZ R, FIGUERAS J, VILLANUEVA C, BOTET F. Valoración del crecimiento intrauterino a nivel del mar entre las 25 y 43 semanas de gestación. *Arch Pediatr* 1982; 33: 191-200.
23. HERNANDEZ M, CASTELLET J, GARCIA M et al. Estudio longitudinal del crecimiento. Curvas de 0 a 14 años. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbeago. Bilbao. 1981.
24. GEORGIEFF MK, MILLS MM, ZEMPEL CE, CHANG PN. Catch-up growth, muscle and fat accretion, and body proportionality of infants one year after newborn intensive care. *J Pediatr* 1989; 114: 288-292.
25. BROTHWOOD M, WOLKE D, GAMSU H, COOPER D. Mortality, morbidity, growth and development of babies weighing 501-1000 grams and 1001-1500 grams at birth. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 10-18.

21. FIGUERAS J, MOLINA J, VACA-CASTRO M0A, JIMINEZ R. Factores relacionados con la normalización de peso en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 103-106.
22. JIMENEZ R, FIGUERAS J, VILLANUEVA C, BOTET F. Valoración del crecimiento intrauterino a nivel del mar entre las 25 y 43 semanas de gestación. *Arch Pediatr* 1982; 33: 191-200.
23. HERNANDEZ M, CASTELLET J, GARCIA M et al. Estudio longitudinal del crecimiento. Curvas de 0 a 14 aZos. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación F. Orbezo. Bilbao. 1981.
24. GEORGIEFF MK, MILLS MM, ZEMPEL CE, CHANG PN. Catch-up growth, muscle and fat accretion, and body proportionality of infants one year after newborn intensive care. *J Pediatr* 1989; 114: 288-292.
25. BROTHWOOD M, WOLKE D, GAMSU H, COOPER D. Mortality, morbidity, growth and development of babies weighing 501-1000 grams and 1001-1500 grams at birth. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 10-18.
26. GEORGIEFF MK, MILLS MM, LINDEKE L, IVERSON S, JOHNSON DE, THOMPSON TR. Changes in nutritional management and outcome of Very-Low-Birth-Weight Infants. *Am J Dis Child* 1989; 143: 82-85.
27. HACK M, MERKATZ IR, McGRATH SK et al. Catch-up growth in very-low-birth-weight infants. *Am J Dis Child* 1984; 138: 370-375.

Tabla I. TOTAL DE RNMBP ATENDIDOS EN LA UNIDAD NEONATAL. COMPARACIÓN ENTRE EL GRUPO ESTUDIADO Y EL NO ESTUDIADO.

	G. ESTUDIADO (185)	G. NO ESTUDIADO (113)	p
PESO NACIMIENTO	1152 « 220	1193 « 230	NS
EDAD GESTACIONAL	29,7 « 2,52	30,0 « 2,46	NS
SEXO MASCULINO	91 (49,2%)	54 (47,8%)	NS
ANOXIA NEONATAL GRAVE	77 (41,6%)	30 (26,5%)	0,008
SUFIMIENTO FETAL GRAVE	13 (7,0%)	2 (1,8%)	0,045
VENTILOTERAPIA	112 (60,5%)	54 (47,8%)	0,031
ICTERICIA GRAVE	10 (5,4%)	8 (7,1%)	NS
MENINGITIS	9 (4,9%)	3 (2,7%)	NS
HEMORRAGIA INTRACRANEAL	37 (20,7%)	13 (11,7%)	NS
CONVULSIONES	42 (22,7%)	10 (8,8%)	0,002
SHOCK	30 (16,2%)	9 (8,0%)	0.040

Tabla II. MOMENTO DE NORMALIZACIÓN DE LOS PARÁMETROS SOMATOMITRICOS EN EL RNMBP.

	PESO	TALLA	PERQMETRO CRANEAL
- Nunca	71 (39,4%)	47 (26,1%)	13 (7,0%)
- á=12 meses	95 (52,8%)	123 (68,3%)	166 (92,2%)
- 13-24 meses	5 (2,8%)	8 (4,4%)	1 (0,6%)
- 2-6 aZos	9 (5,0%)	2 (1,1%)	0
% NORMALIZACIÓN	60,6%	73,9%	93,0%

Tabla III. NORMALIZACION DEL CRECIMIENTO DEL RNMBP SEGUN LA EPOCA

	1980-1988 (70)	1989-1995 (115)	p
NORMALIZACION PESO	48/70 (68,6%)	61/110 (55,5%)	NS
- nunca	22 (31,4%)	49 (44,5%)	
- á= 12 meses	41 (58,6%)	54 (49,1%)	
- 13-24 meses	2 (2,9%)	3 (2,7%)	
- 2-6 aZos	5 (7,1%)	4 (3,6%)	
NORMALIZACION TALLA	48/70 (68,6%)	85/110 (77,3%)	NS
- nunca	22 (31,4%)	25 (22,7%)	
- á= 12 meses	43 (61,4%)	80 (72,7%)	
- 13-24 meses	3 (4,3%)	5 (4,5%)	
- 2-6 aZos	2 (2,9%)	0	
NORMALIZACION PERIM.CRANEAL	67/70 (95,7%)	100/110(90,9%)	NS
- nunca	3 (4,3%)	10 (9,1%)	
- á= 12 meses	67 (95,7%)	99 (90,0%)	
- 13-24 meses	0	1 (0,9%)	
- 2-6 aZos	0	0	
SECUELAS NEUROLOGICAS:			NS
- no	53 (75,7%)	95 (82,6%)	
- leves	9 (12,9%)	11 (9,6%)	
- moderadas	4 (5,7%)	6 (5,2%)	
- graves	4 (5,7%)	3 (2,6%)	
COCIENTE DESARROLLO	87,0"18,3	93,5"14,5	0,035
PESO NACIMIENTO	1184"202	1132"229	NS
EDAD GESTACIONAL	29,7"2,6	29,6"2,5	NS
SEXO MASCULINO	34 (48,6%)	57 (49,6%)	NS
BAJO PESO AL NACER	16 (22,9%)	32 (27,8%)	NS
PATOLOGIA NEUROLOGICA	39 (55,7%)	73 (63,5%)	NS

Tabla IV. NORMALIZACION DEL CRECIMIENTO DEL RNMBP SEGUN EL PESO DE NACIMIENTO.

	< 1000 G (45)	1000-1499 (140)	p
NORMALIZACION PESO	16/44 (36,4%)	93/136(69,4%)	0,016
- nunca	28 (63,6%)	43 (31,6%)	
- <= 12 meses	12 (27,3%)	83 (61,0%)	
- 13-24 meses	2 (4,5%)	3 (2,2%)	
- 2-6 años	2 (4,5%)	7 (5,1%)	
NORMALIZACION TALLA	26/44 (59,1%)	107/136(78,7%)	0,021
- nunca	18 (40,9%)	29 (21,3%)	
- <= 12 meses	24 (54,5%)	99 (72,8%)	
- 13-24 meses	2 (4,5%)	6 (4,4%)	
- 2-6 años	0	2 (1,5%)	
NORMALIZACION PERIM.CRANEAL	38/44 (86,4%)	129/136(94,9%)	0,05
- nunca	6 (13,6%)	7 (5,1%)	
- <= 12 meses	38 (86,4%)	128 (94,1%)	
- 13-24 meses	0	1 (0,7%)	
- 2-6 años	0	0	
SECUELAS NEUROLOGICAS:			0,005
- no	28 (62,2%)	120 (85,7%)	
- leves	10 (22,2%)	10 (7,1%)	
- moderadas	4 (8,9%)	6 (4,3%)	
- graves	3 (6,7%)	4 (2,9%)	
COCIENTE DESARROLLO	87,7"18,7	92,9"14,7	NS
EPOCA			
- 1980-1988	9 (12,9%)	61 (87,1%)	
- 1989-1995	36 (31,3%)	79 (68,7%)	
PESO NACIMIENTO	849"102	1249"146	0,000
EDAD GESTACIONAL	27,2"2,3	30,5"2,0	0,000
EDAD CORREGIDA	44,3"36,9	35,0"28,0	NS
SEXO MASCULINO	23 (51,1%)	68 (48,6%)	NS
BAJO PESO AL NACER	(35,6%)	32 (22,9%)	NS
PATOLOGIA NEUROLOGICA	37 (82,2%)	75 (53,6%)	0,000

Tabla V. NORMALIZACION DEL CRECIMIENTO DEL RNMBP SEGUN LA PRESENCIA DE BAJO PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL

	BPEG (48)	NO BPEG (137)	p
NORMALIZACION PESO	26/46 (56,5%)	83/134(61,9%)	NS
- nunca	20 (43,5%)	51 (38,1%)	
- <= 12 meses	22 (47,8%)	73 (54,5%)	
- 13-24 meses	3 (6,5%)	2 (1,5%)	
- 2-6 años	1 (2,2%)	8 (6,0%)	
NORMALIZACION TALLA	32/46 (69,6%)	101/134(75,4%)	NS
- nunca	14 (30,4%)	33 (24,6%)	
- <= 12 meses	28 (60,9%)	95 (70,9%)	
- 13-24 meses	4 (8,7%)	4 (3,0%)	
- 2-6 años	0	2 (1,5%)	
NORMALIZACION PERIM.CRANEAL	42/46 (91,3%)	125/134(93,3%)	NS
- nunca	4 (8,7%)	9 (6,7%)	
- <= 12 meses	(89,1%)	125 (93,3%)	
- 13-24 meses	1 (2,2%)	0	
- 2-6 años	0	0	
SECUELAS NEUROLOGICAS:			0,047
- no	43 (89,6%)	105 (76,6%)	
- leves	4 (8,3%)	16 (11,7%)	
- moderadas	0 (0%)	10 (7,3%)	
- graves	1 (2,1%)	6 (4,4%)	
COCIENTE DESARROLLO	97,4"9,2	88,9"17,5	0,006
PESO NACIMIENTO	1063"215	1183"214	0,001
EDAD GESTACIONAL	31,2"2,6	29,1"2,3	0,000
SEXO MASCULINO	19 (39,6%)	72 (52,6%)	NS
PATOLOGIA NEUROLOGICA	30 (62,5%)	82 (59,9%)	NS
EPOCA:			NS
- 1980-1988	16 (22,9%)	54 (77,1%)	
- 1989-1995	32 (27,8%)	83 (72,2%)	

Tabla VI. NORMALIZACION DEL CRECIMIENTO DEL MENOR DE 1000 G SEGUN LA PRESENCIA DE BAJO PESO.

	BPEG (16)	NO BPEG (29)	P
NORMALIZACION PESO	6/15 (40,0%)	10/29 (34,5%)	NS
- nunca	9 (60,0%)	19 (65,5%)	
- <= 12 meses	(40,0%)	6 (20,7%)	
- 13-24 meses	0	2 (6,9%)	
- 2-6 años	0	2 (6,9%)	
NORMALIZACION TALLA	10/15 (66,6%)	16/29 (55,2%)	NS
- nunca	5 (33,3%)	13 (44,8%)	
- <= 12 meses	9 (60,0%)	15 (51,7%)	
- 13-24 meses	1 (6,7%)	1 (3,4%)	
- 2-6 años	0	0	
NORMALIZACION PERIM.CRANEAL	11/15 (73,3%)	27/29 (93,1%)	NS
- nunca	4 (26,7%)	2 (6,9%)	
- <= 12 meses	11 (73,3%)	27 (93,1%)	
- 13-24 meses	0	0	
- 2-6 años	0	0	
SECUELAS NEUROLOGICAS:			NS
- no	12 (75,0%)	16 (55,2%)	
- leves	3 (18,8%)	7 (24,1%)	
- moderadas	0 (0%)	4 (13,8%)	
- graves	1 (6,3%)	2 (6,9%)	
COCIENTE DESARROLLO	98,4"11,29	81,6"19,41	0,007
EPOCA			NS
- 1980-1988	1 (11,1%)	8 (88,9%)	
- 1989-1995	15 (41,7%)	21 (58,3%)	
PESO NACIMIENTO	834"116	857"96	NS
EDAD GESTACIONAL	29,1"2,33	26,1"1,31	0,000
SEXO MASCULINO	7 (43,8%)	16 (69,6%)	NS
PATOLOGIA NEUROLOGICA	10 (62,5%)	27 (93,1%)	0,011

Tabla VII. NORMALIZACION DEL CRECIMIENTO DEL RNMBP CON PESO ENTRE 1000-1499 G SEGUN LA PRESENCIA DE BAJO PESO.

	BPEG (32)	NO BPEG (108)	P
NORMALIZACION PESO	20/31 (64,5%)	73/105 (69,5%)	NS
- nunca	11 (35,5%)	32 (30,5%)	
- <= 12 meses	16 (51,6%)	67 (63,8%)	
- 13-24 meses	3 (9,7%)	0	
- 2-6 años	1 (3,2%)	6 (5,7%)	
NORMALIZACION TALLA	22/31 (71,0%)	85/105 (81,0%)	NS
- nunca	9 (29,0%)	20 (19,0%)	
- <= 12 meses	19 (61,3%)	80 (76,2%)	
- 13-24 meses	3 (9,7%)	3 (2,9%)	
- 2-6 años	0	2 (1,9%)	
NORMALIZACION PERIM.CRANEAL	31/31 (100%)	98/105 (93,3%)	NS
- nunca	0	7 (6,7%)	
- <= 12 meses	30 (96,8%)	98 (93,3%)	
- 13-24 meses	1 (3,2%)	0	
- 2-6 años	0	0	
SECUELAS NEUROLOGICAS:			0,040
- no	31 (96,9%)	89 (82,4%)	
- leves	1 (3,1%)	9 (8,3%)	
- moderadas	0 (0%)	6 (5,6%)	
- graves	0 (0%)	4 (3,7%)	
COCIENTE DESARROLLO	96,9"7,92	91,5"16,23	NS
EPOCA			NS
- 1980-1988	15 (24,6%)	46 (75,4%)	
- 1989-1995	17 (21,5%)	62 (78,5%)	
PESO NACIMIENTO	1177"153	1270"138	0,001
EDAD GESTACIONAL	32,3"1,99	29,9"1,69	0,000
SEXO MASCULINO	12 (37,5%)	56 (51,9%)	NS
PATOLOGIA NEUROLOGICA	20 (62,5%)	55 (50,9%)	NS

MESA REDONDA

PROBLEMAS ÉTICOS EN PEDIATRÍA MODERNA

Funcionamiento de los Comités de ética asistencial.

Prof. R. Jiménez González, Barcelona.

El ejercicio profesional en hospitales de alto nivel tecnológico hace que se viva con la presión constante de los problemas humanos. Por otro lado hay que enfrentarse continuamente a responsabilidades de decisiones de vida o muerte concomitantes a la decisión de detener o no determinadas técnicas para el mantenimiento de la vida. Este concepto utilizado mucho en las conclusiones de un comité de ética asistencial, nos lleva al conocimiento que debe tenerse sobre medidas proporcionadas o desproporcionadas, entendiéndose por estas las que se aplican sin que el beneficio que pueda obtenerse sea el positivo que se podría esperar, bien por la posibilidad de complicaciones o porque las circunstancias en que se encuentra el fenómeno impiden una recuperación como se esperaría si este estuviera en otro estado de enfermedad.

Toda esta situación, cada día más real y frecuente, ha motivado en gran parte la necesidad de la creación de los comités de ética asistencial, en los cuales se comportan decisiones que pueden afectar tanto a la vida en un momento determinado como a la calidad futura de la misma, sobre todo cuando existen dudas en la forma de actuación o discrepancias con la actitud del enfermo o familiares.

Un comité de ética asistencial puede ser definido como un grupo autorizado de carácter consultivo e interdisciplinario, creado para promover la formación en el ámbito de la bioética, así como analizar y asesorar en la solución de conflictos éticos que se presenten como consecuencia de la labor asistencial de un centro sanitario.

Las funciones básicas de un comité de ética asistencial pueden asumirse en las siguientes:

1. *Velar por el cumplimiento de los derechos de todo paciente*
2. *Procurar una formación bioética del personal del hospital*
3. *Colaborar y facilitar la actitud a tomar ante problemas éticos distintos y de diferentes consecuencias*
4. *Elaboración de protocolos sobre la forma de actuar ante los dilemas éticos más frecuentes como por ejemplo la reanimación o muerte cerebral.*

Hay que tener siempre en cuenta que la toma de decisiones nunca es vinculante, ni tampoco excluya a los profesionales de ninguna responsabilidad jurídica, si bien es cierto que la judicatura en general respeta las decisiones de un comité oficialmente constituido.

Es nuestra intención mostrar de una forma práctica como a nuestro parecer debe funcionar un comité de ética asistencial, con objeto de que la ordenación en el funcionamiento, lleve a un mejor conocimiento del problema dado que no todos los componentes son profesionales de la medicina.

Los puntos iniciales básicos son:

1. Petición por parte del servicio o el médico responsable del enfermo de una consulta al comité de ética.
2. Citación del mismo lo más pronto posible una vez aceptada la consulta por el presidente del comité.
3. Reunión del comité de ética completo o el de urgencias con los solicitantes.

Se ha nominado el concepto de comité de urgencias, el cual debe estar formado aparte del Presidente, o quien él delegue individualmente para cada caso, por las tres o cuatro personas más significativas dentro del comité por su formación y por otro lado sean de más fácil citación. A ello se añadirán los componentes que en ese momento tengan posibilidad de asistir.

Dada la trascendencia que supone tomar una decisión ética debe procurarse seguirse una normativa de actuación proponiendo lo siguiente:

1. Preparación de la historia clínica para su presentación ante el comité.

Deberá ser efectuada su presentación por el médico y enfermera más directamente implicado en el cuidado directo del niño. A la presentación deberá asistir el máximo responsable de la unidad donde estuviere.

2. Presentación del caso clínico al comité de forma clara y escueta:

- *Constará de los siguientes puntos:*

- *Motivo de la reunión.* En este momento se enumerará el diagnóstico que justifica la solicitud de la reunión.
- *Circunstancia actual.* Días de vida, clínica que este momento presenta y medidas que se le están practicando.
- *Descripción de la enfermedad.* Es una descripción teórica en la que deberá incluirse el tipo de herencia, formas clínicas y en el cual puede clasificarse nuestro caso, pronóstico general de la enfermedad mediante las medidas terapéuticas disponibles en la actualidad.

- *Comportamiento de los padres* ante la enfermedad, en el sentido de aceptación o rechazo, responsabilidad o irresponsabilidad ante la situación crítica de su hijo, etc. Deben reunirse los máximos datos posibles de la familia.

3. **Discusión del caso.** La discusión del caso debe ser de forma espontánea por todos los miembros del Comité, más considerando que las deliberaciones son secretas. Durante esta parte que suele ser la más duradera deberán aclararse los siguientes términos:

- *Pronóstico* de la enfermedad tanto con respecto a la vida como al desarrollo futuro del niño. Esto se hará basado en la experiencia propia del Hospital y en la bibliografía propia del caso.
- *Controles periódicos* a los que debe ser sometido el paciente.
- *Evolución* que se prevee en un futuro inmediato o lejano en el que debemos incluir la posibilidad de que presente complicaciones.

- Ante la presencia de posibles *complicaciones*, si se presentan, que evolución de ellas se prevee y que tipo de medidas terapéuticas se pueden adoptar.

- En cuanto a la *terapéutica* se debe desligar la agresiva de cualquier otro tipo y deben incluirse en la descripción los pros y los contras de la aplicación de las mismas, considerando individualmente las que puedan catalogarse como proporcionadas o desproporcionadas. Igualmente es conveniente efectuar un resumen evolutivo dependiendo de la terapéutica aplicada.

4. **Acercamiento de decisiones.** Una vez considerados los apartados anteriores el Presidente del comité deberá hacer un resumen de los conocimientos del proceso y las posibles diferentes actitudes éticas por parte de los miembros del comité, las cuales deben ser comentadas bajo el prisma de los principios éticos básicos inicialmente *beneficencia y justicia*.

El principio de *beneficencia* incluye la intención de hacer algo que sea beneficioso para el niño pero con el menor daño posible, es decir beneficencia y no maleficencia, en el sentido de establecer el máximo equilibrio entre el máximo de beneficio con el menor daño posible. Hay métodos terapéuticos que podrían obtener un gran beneficio pero con la seguridad de obtener secuelas futuras de gran importancia.

El segundo principio sería el de *justicia* el cual representa una racional distribución entre cargas y beneficios principio que nos debe asegurar una atención al individuo según sus necesidades, independientemente de otras connotaciones sociales.

Por último y una vez cotejadas las posibles decisiones se aplicará el principio de *autonomía*. Como autonomía se entiende que cualquier decisión debe basarse en la voluntad del paciente, problema que en pediatría por el ejercicio de la patria potestad lo ejercerán los padres. No obstante contra la posibilidad de abuso existe la prioridad de mantener la vida frente a cualquier otro interés como puede ser el económico o creencias, mecanismo jurídico que el médico tiene ante, por ejemplo, la prohibición de una técnica terapéutica imprescindible para la vida.

5. **Toma de decisiones.** Una vez hechas las consideraciones anteriores se efectuará el consejo ético ante determinado caso, aparte de basarse en los principios básicos anteriormente enumerados debe reconocer los siguientes principios generales:

- Reducción de riesgos (aquí entraría el concepto de no nocividad)
- Utilidad potencial
- Garantía de control tanto médico como familiar lo que obligará a un exacto conocimiento de los pros y contras de nuestra actitud.
- Consideración del nivel cultural de la familia, así como su ideología y creencias que en algún momento puede modificar nuestro criterio.

La decisión ética a ser posible debe tomarse por unanimidad, teniendo siempre en cuenta que nunca es vinculante y que en el último momento puede prevalecer el principio de autonomía.

6. **Información a la familia.** Debe hacerse por el profesional que tiene una implicación más directa en el cuidado del niño.

Esta debe reunir los siguientes requisitos:

- Explicación del pronóstico.
- Ante las determinadas medidas terapéuticas que pueden utilizarse los pros y contras de ellas.
- Duración del tratamiento y medidas de control a que deberá ser sometido.
- Con estas premisas se le hace un resumen de la consulta ética y de la decisión final del comité. Esto último deberá razonarse teniendo en cuenta los tres puntos anteriormente expresados.

Una vez hecha la comunicación a la familia, se le responderá de forma clara y en lenguaje inteligible, todas las dudas que se le hayan podido plantear con objeto de que tomen una decisión lo más libre posible la cual puede ser inmediata o diferida.

7. **Anotación en la historia clínica**, tanto del resumen de la consulta ética con de la decisión final del comité ético, como de la consensuada con la familia, con objeto de en cualquier momento tener una noción clara de lo que debe efectuarse ante determinada eventualidad que pudiera aparecer en la evolución del proceso.

Como recomendación final siempre hay que tener en cuenta que cada caso debe considerarse de forma individualizada y con la premisa de *«dar el mayor grado de dignidad, respeto y comodidad a todo paciente para el resto de sus días sean cuales sean»*

BIBLIOGRAFÍA

1. ABEL F. Comités de bioética. *Folia Humanística* 1993; 31:389
2. ABEL F, BONE E, HARVEY J. La vida humana origen y desarrollo. Ed Universidad Pontificia de Comillas. Madrid 1989
3. CRUZ M. Comités de ética asistencias. Editorial. *Arch Pediat* 1996; 47:447
4. GRACIA D. Procedimientos de decisión ética en clínica. Endema Universidad. Madrid 1991
5. JIMENEZ R. Reanimación neonatal y asistencia intensiva neonatal Consideraciones éticas. *An Esp Ped.* Libro de actas. Sept. 1996 pag. 187
6. JIMENEZ R, MOLINA V. Bases éticas en Neonatología. Sección de Neonatología de la AEP. Barcelona 1992
7. JIMENEZ R. Ética y medicina perinatal. *Labor Hospitalaria* 1995; 3:233
8. JIMENEZ R. Ética en Pediatría. *Arch Pediat* 1991; 42:57
9. LOPEZ DE LA TORRE MA. Comités de bioética, aplicaciones médicas, consideraciones prácticas. *Arch Pediat* 1996; 47:465.

PROBLEMAS ÉTICOS EN PEDIATRÍA MODERNA

Realidad actual de los comités de ética asistencial

Dr. Francesc Abel i Fabre. Barcelona.

Esta ponencia, que resume los aspectos más relevantes de otros trabajos del autor sobre los comités de ética asistencial (CEA) se divide en dos partes. La primera trata de la naturaleza y función de estos comités, mientras en la segunda se analizan las principales dificultades de su aceptación práctica. Los CEA son órganos consultivos en el ámbito hospitalario que utilizan el diálogo bioético como metodología de trabajo. Se preconiza el sistema casuístico para la resolución de los conflictos de valores, que pueden presentarse en clínica, teniendo en cuenta los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Se consideran comités de excelencia profesional en una medicina de calidad orientada al paciente, reconocido como agente moral autónomo, con derecho a ser informado y a participar en la toma de decisiones que le afectan. Las decisiones de los comités de ética deben tomarse por consenso en la medida de lo posible y deben mostrar coherencia a lo largo de su actividad que en sus dimensiones éticas necesitan clarificar sus referentes. El debate que, a veces, se origina sobre ética cristiana y civil se considera erróneo. Si la razón de ser de la ética es la humanización de las conductas, la bdsqueda de una mayor humanización es el objetivo referencial de la ética cristiana y de las diferentes éticas civiles.

PALABRAS CLAVE: Comités de ética / ética clínica / estudio de casos / decisión / bioética.

I. Los comités de ética asistencial: naturaleza y función (1)

Los comités de ética asistencial (CEA) son órganos consultivos dentro de la estructura sanitaria, en el ámbito hospitalario, para la resolución de casos donde entran en conflicto valores vitales y valores espirituales, en el amplio sentido del término -es decir, no necesariamente religiosos-. Sus funciones son: proteger los derechos de los pacientes; facilitar el proceso de decisión en los casos más conflictivos desde la perspectiva médica; elaborar protocolos de actuación en aquellos casos en que con frecuencia se presentan conflictos de tipo ético, por ejemplo criterios de actuación ante prematuros de muy bajo peso; criterios de selección de pacientes en la UVI; criterios de no reanimar e interrumpir un tratamiento etc.; atender a la formación bioética de los propios miembros del comité y personal del hospital.

Podríamos definir también los comités de ética asistencial como comités interdisciplinarios de consulta para asegurar la calidad asistencial en una praxis médica orientada al paciente, reconocido como agente moral autónomo. Este último aspecto es el que señala la diferencia más importante en la relación médico-paciente en los últimos treinta años. Para aquellos médicos anclados en una medicina de corte paternalista, les resulta inconcebible. Para los hospitales con un excelente servicio de análisis y evaluación de calidad asistencial puede parecerles superfluo. No niego tal posibilidad si la atención integral al paciente forma parte de los criterios de evaluación. Persistirá, sin embargo, la dificultad de resolver aquellos casos que escapan a la mayoría de los que se presentan habitualmente en un determinado hospital. En este caso el comité de ética asistencial puede ser simplemente conveniente.

Los llamados principios bioéticos: no maleficencia, justicia, beneficencia y autonomía se muestran instrumentos eficaces para la identificación de los conflictos éticos en la toma de decisiones en la clínica. Sin embargo los conflictos frecuentes entre los principios de beneficencia y autonomía en las decisiones clínicas requieren deliberación ya que su jerarquización no es evidente. Este problema resulta particularmente difícil en neonatología donde la toma de decisiones no puede correr a cargo del paciente sino de sus legítimos representantes, es decir los padres o representantes legales, que han de decidir sobre lo que más conviene al niño, en situaciones que pueden ser de alta presión psicológica. La información correcta y paciente exige, en nuestro tiempo más que antaño, formación en el arte de la comunicación.

Personalmente creo que el sistema casuístico es el más adecuado en el ambiente hospitalario para el análisis y resolución de casos conflictivos en la clínica. Iéconozco, sin embargo el valor pedagógico de la formulación de los principios bioéticos mencionados, que tienen su expresión en el consentimiento informado, el balance positivo en la ecuación beneficios/cargas y la equidad en las prestaciones sanitarias. Estos principios son traducción del principio de respeto a la dignidad de la persona, del servicio al bien del paciente, integralmente considerado y de la solidaridad.

Sea cual fuere la metodología a que se emplee se han de considerar los aspectos científicos (historia clínica correcta; diagnóstico correcto; pauta de tratamiento correcto y posibles alternativas); los aspectos cualitativos (atención integral y

calidad de vida); los relacionales (atención humana al paciente y familia), los sociales y los culturales.

Las decisiones de los comités de ética deben tomarse por consenso en la medida de lo posible. Puede no llegarse al consenso por falta de información suficiente a todos o alguno de sus miembros o por una percepción del caso desde posiciones éticas radicalmente diversas. Las decisiones han de ser racionales y razonables. Racionales por el hecho de que los argumentos de razón permiten la referencia a principios generales aceptables, o por lo menos comprensibles, y razonables en el sentido de que las conclusiones pueden ir más allá de la consecuencia lógica de los principios. Itica y medicina son ejemplos típicos de disciplinas concretas en las que el rigor teórico del argumento científico no se puede mantener; son terrenos en los que debemos ante todo esforzarnos en ser razonables más que procurar aquella exactitud que como decía Aristóteles no es propio de la naturaleza del caso.

En otras palabras, si bien es cierto que la ética es una ciencia especulativa (epistéme) que hace juicios de valor, deductivos y universales, no es menos cierto que los problemas morales se caracterizan por ser concretos y prácticos, ya que versan sobre lo que puede hacerse en situaciones particulares. Esto obliga a la ética práctica a poner en juego el uso de razón que Aristóteles llamó prudencia (phrónesis) o «recta ratio agibilium»: conocer si algo «concreto» puede y debe hacerse.

Hemos de observar que el consenso será tanto más fácil de alcanzar cuanto menos alejados de un marco referencial común se sitúan los valores de los miembros del comité. Cuando no exista este marco referencial puede que no se logre el consenso y se tenga que recurrir al acuerdo pactado éticamente razonable, en la toma de decisiones.

El comité ha de establecer cuál es el sistema de valores de referencia en caso de conflicto: inspiración cristiana; derechos humanos; códigos deontológicos profesionales, de ámbito nacional o internacional etc. Esto es muy importante en nuestro mundo ética y culturalmente plural donde el único canon universalmente aceptado es que el hombre es fin en sí mismo. Con este canon el análisis de casos concretos se enfrenta a diferentes racionalidades -aspectos de una única racionalidad humana- que son la científico-técnica, la ética y la jurídica.

Para el diálogo bioético son imprescindibles el respeto al otro, la tolerancia, la fidelidad a los propios valores, la escucha atenta, una actitud interna de humildad; el reconocimiento de que nadie puede arrogarse el derecho de monopolizar la verdad y que todos hemos de hacer un esfuerzo de receptividad, la posibilidad de cuestionarse las propias certezas desde otras posiciones, la razonabilidad de los argumentos. En otras palabras, es necesaria la escucha recíproca, el enriquecimiento de la competencia profesional interdisciplinaria y la autenticidad de los acuerdos. Se han de evitar los absolutismos, el escepticismo y el relativismo. La ignorancia hace el diálogo bioético imposible.

II. Dificultades en la aceptación de los Comités de Itica Asistencial

En el año 1986 el Dr. Mark Siegler de la Universidad de Chicago expresaba su actitud, en aquellos tiempos, frente a los CEA, que creemos compartirán muchos médicos:

«El crecimiento de los «Institutional Ethics Committees» es, por desgracia, uno de los signos de los tiempos. Su desarrollo simboliza el estado triste, deprimido y desorganizado en que ha caído la medicina americana. Los médicos americanos han perdido no sólo el poder político y económico; han perdido también la autonomía para tomar decisiones médicas. Los buenos médicos siempre han integrado los juicios técnicos, las reflexiones éticas y los deseos de los pacientes para llegar a decisiones difíciles. Sin embargo, la frecuencia creciente de los problemas éticos ha animado a algunos médicos y a expertos en ética a sugerir que estas decisiones, demasiado difíciles para los clínicos, las pueden asumir mejor los comités... Los comités constituyen una amenaza a la relación tradicional entre el médico y el paciente y pueden imponer nuevas cargas administrativas y reguladoras a los pacientes, familias y médicos, sin haberlas contrastado debidamente. La existencia de los comités puede cambiar el lugar de la toma de decisiones, del despacho o de la cabecera del lecho del paciente a la sala de conferencias o a los apartamentos de los ejecutivos». (2)

Las dificultades que encontramos en nuestro país se reflejan en los comentarios que podemos escuchar en una tertulia de médicos:

a) Estos comités sólo tratan casos difíciles y extremos en los que es difícil probar que una solución determinada es mejor que otra también razonable. No es mejor la decisión del comité que la que yo pueda tomar. b) Estos comités no pueden enseñarme nada. En 25 años de práctica médica no he encontrado un sólo caso que no haya podido solucionar yo mismo. c) Interfieren la relación médico-paciente y son instrumentos de la gerencia. d) Es mejor un buen asesoramiento jurídico. Todos tenemos una ética, en cambio hay que protegerse ante las posibles denuncias. e) La bioética y las institucio-

nes relacionadas, entre ellas los comités de ética, constituyen un nuevo poder y colegio invisible de especialistas: los biócratas.

Sin la menor duda del fundamento de estas opiniones, queremos hacer las siguientes observaciones:

1) Conviene dejar claro que un comité de ética trata de manera sistemática el impacto de las decisiones médicas sobre la dignidad humana, problema que no puede reducirse a categorías médicas y que hoy se muestra bastante más complejo que antaño. Ciertamente los CEA no son el único centro de decisiones éticas en un hospital, ya que estas se hallan indisolublemente unidas al ejercicio correcto de la profesión. De todas maneras, cuando de nuestras decisiones se siguen unas consecuencias que afectan a la calidad de vida de manera incomparable a lo que sucedía hace treinta años, resulta ventajoso el apoyo del grupo de consulta -el CEA- que, en el mismo hospital, se ofrece a compartir la preocupación y empeño en tomar decisiones correctas. Es distinto actuar solo (o en equipo profesional técnico) que hacerlo sinérgicamente con personas que ofrecen perspectivas y cualificaciones complementarias y que se sienten involucradas en los CEA con el convencimiento de que una medicina sólo es correcta cuando a la corrección científica se suma una correcta decisión en la resolución de conflictos de valores.

2) Son muchos los profesionales de la salud, médicos especialmente, que no aceptan que se ha producido un profundo cambio en la relación médico/enfermera-paciente y que el respeto a la dignidad del paciente exige el respeto a la autonomía del paciente. Creemos, al contrario de otros especialistas en bioética norteamericanos, que los pacientes preferirán ser adecuada y correctamente informados más que tomar parte activa en procesos de decisión. Creemos que, en nuestro país, la autonomía que reclama el paciente es posible ejercerla en un clima de confianza al médico, si este informa correctamente al paciente.

3) Es importante que el comité se presente y se considere como lugar de consulta al servicio de la comunidad asistencial y de los pacientes. En ningún caso el comité puede aceptar la dimisión del médico de su responsabilidad profesional en la toma de decisiones. Incluso cuando el comité publica un protocolo de actuación, éste ha de utilizarse como *guía* normativa e instrumento de ayuda institucional y colegial.

No podemos negar el peligro que tiene el CEA de convertirse en mero instrumento al servicio de los intereses de la institución. Este peligro se ha de prevenir en la composición de los CEA, asegurándose que los intereses de los pacientes están representados, y en el reglamento interior.

4) El diálogo entre medicina y ley está casi en sus comienzos en nuestro país. Es conveniente disminuir el temor de los médicos ante las denuncias y descorazonar las denuncias infundadas. Es conveniente, además, convencerse que la legislación americana y las sentencias de sus tribunales no son, sin más, superponibles en España, creyendo que los jueces españoles actuarían igual. El sistema legal fundamentado en la «common law» no es extrapolable a los sistemas jurídicos que como el nuestro, el francés, el italiano, el alemán, el portugués, se fundan en el derecho romano. La ley en las cuestiones médicas, cuando no se trata de delitos tipificados en nuestros códigos jurídicos, es un arma de dos filos. En principio, cuanto menos se legisle el acto médico, mejor. Encontrar el punto medio ideal es tarea de todos. Los CEA pueden contribuir a clarificar para los médicos y para los jueces la «*lex artis*» de cada especialidad.

5) No se puede negar que la bioética tiende a convertirse en biopolítica. Es ésta una buena razón para no quedar al margen de esta evolución, para orientarla, por lo menos, en el camino correcto. El ámbito más apropiado es el del comité de ética, permanente o «Ad Hoc» de ámbito nacional o supranacional. Los CEA pueden ser los lugares ideales de entreno, discusión y negociación entre visiones plurales. Sus documentos pueden ser instrumentos de ayuda a los parlamentarios cuando se tratan cuestiones bioéticas.

6) En estos últimos años existe en nuestro país una tendencia a afrontar los problemas éticos y la toma de decisiones en clínica contraponiendo la ideología laica y la católica. Creo que esto es un error. Si la razón de ser de la ética es la humanización de las conductas, la búsqueda de una mayor humanización es el objetivo referencial de la ética cristiana y de las diferentes éticas civiles (no hay una sola ética civil). Es imprescindible, en un estado democrático, defender la libertad de los ciudadanos de ser servidos por diferentes planteamientos éticos orientados a la defensa de la persona en su dignidad. En este empeño es necesaria la colaboración y no la mutua descalificación de las éticas civiles y las éticas cristianas. Ninguna de ellas tienen porqué coincidir con la normatividad jurídica positiva.

Para finalizar permítasenos dos últimas observaciones: 1) Es imprescindible que los miembros del comité dediquen un tiempo a la formación ética, en caso de que no la hayan recibido con anterioridad a la pertenencia del comité. 2) Aunque sea deseable que exista una normativa de acreditación de los Comités de Ética Asistencial por parte del Departamento de

Sanidad de la Autonomía correspondiente como posibilidad de evaluación externa de los mismos, su legitimación práctica viene dada por su estructura interdisciplinar; la calidad de sus deliberaciones; coherencia en el análisis de casos y elaboración de protocolos y, finalmente, por su disposición a ser evaluados por terceros competentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abel, F.: *Labor Hospitalaria* (L.H.) 1997 (244): 104-106, 110-118, 165s; L.H., 1993; 25 (229): 136-146; LH 1988; 20 (209): 207-216.
2. En Gramelspacher GP. *Institutional Ethics Committees and Case Consultation: Is there a role?* *Issues in Law and Medicine* 1991; 7:73-91, p. 76.

PROBLEMAS ÉTICOS EN PEDIATRÍA MODERNA

Decisiones de no reanimación en Pediatría: Consideraciones éticas

Juan Carlos Tejedor Torres. Máster en Bioética. Servicio de Pediatría. Hospital General de Móstoles. Madrid.

INTRODUCCION

La reanimación cardio-pulmonar (RCP) es un tratamiento universalmente aceptado, cuyo principal objetivo es restablecer la función cardiorrespiratoria interrumpida. Es una medida terapéutica potencialmente útil en toda situación de parada (1). Diversos estudios sugieren que un tercio aproximado de los dos millones de individuos que fallecen al año en Estados Unidos reciben RCP (2). Es un procedimiento que se aplica en condiciones de urgencia y se inicia en todo paciente en parada a menos que se haya tomado una decisión de no reanimación. Los resultados de esta terapia son variables según los objetivos considerados. Así, cerca de un tercio de los pacientes que han sido reanimados sobreviven al menos 24 horas al procedimiento, y un 15% va a sobrevivir a largo plazo, la mayoría en buenas condiciones desde el punto de vista neurológico (3). La causa de la parada y el estado de salud o condición clínica previas del paciente son factores determinantes en la evolución.

Hay determinadas situaciones clínicas, como por ejemplo, pacientes en estado crítico o terminal que no se van a beneficiar de esta terapia. Además, la RCP no está exenta de riesgos; es un tratamiento invasivo y se pueden ocasionar traumas de diversa índole o producir secuelas severas que condicionan una calidad de vida inaceptable, como un estado vegetativo, o prolongar el proceso del morir impidiendo unos cuidados del paciente moribundo humanos y dignos, sin posibilitar la compañía de su familia (4).

La decisión de no iniciar una RCP cuando se considera no indicada o no beneficiosa, o cuando el paciente o su familia no desean medidas de reanimación, requiere que se haya establecido previamente una orden de no reanimación (ONR) (1).

¿QUÉ SIGNIFICA UNA ORDEN DE NO REANIMACION?

El concepto de ONR fue descrito por primera vez en 1976 (5). La bibliografía sobre el tema es muy extensa, y la cuestión plantea a los profesionales dificultades éticas importantes en relación a qué pacientes son susceptibles de una ONR; cuáles son los criterios a utilizar y cómo debe ser el procedimiento para una toma de decisiones correcta. Este tipo de decisiones provocan a menudo en las personas implicadas gran estrés intelectual y emocional, con sentimientos de ambivalencia, frustración y confusión (6).

En sentido estricto una ONR significa que no se inician maniobras de tratamiento en caso de parada cardíaca y/o respiratoria. En ocasiones el término se utiliza en un sentido más amplio al plantear en un paciente en concreto un plan más global de limitación del esfuerzo terapéutico, no iniciándose otras medidas de tratamiento de soporte vital, o bien retirándose dichas medidas. El consenso ético y profesional al respecto se ha recogido en informes y recomendaciones elaboradas por diversas instituciones y sociedades científicas (7-12).

Hasta un 79% de los adultos que fallecen en un hospital tienen indicada previamente una ONR (13). En pediatría y neonatología hay pocos estudios descriptivos sobre el tema. En neonatología, entre un 14 y 87% de los fallecimientos producidos en el hospital se relacionan con medidas de no reanimación, no inicio de tratamiento de soporte vital o retirada del mismo (14-19). En pediatría, se toman decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico en un 28-58% de los casos de éxitus (20,21).

FUTILIDAD MEDICA

En 1985 se promulgó en Estados Unidos una normativa del gobierno federal en respuesta a un caso clínico pediátrico conocido como Baby Doe (recién nacido con síndrome de Down y atresia de esófago, cuyos padres, a instancias del médico responsable, no dieron su autorización para intervenir quirúrgicamente a su hijo). Esa respuesta legal se produjo en un intento por regular las decisiones de no tratamiento, al entender que el negar tratamiento médico a un niño por su deficiencia podía ser una forma de "maltrato". Dicha normativa estableció que: "únicamente constituiría justificación para no tratar a un niño, el coma irreversible, la prolongación de la agonía o cuando el tratamiento fuera virtualmente fútil o inhumano". Estos criterios claramente restrictivos, condicionaron la administración de tratamientos que en determinadas ocasiones eran claramente inapropiados y contrarios a los intereses del paciente.

Además, la vaguedad de alguno de esos criterios, tales como la futilidad del tratamiento, o la no consideración de cuestiones que son importantes en este tipo de decisiones, como son el balance de los posibles beneficios y consecuencias

negativas para el paciente de continuar o no con vida o el posible papel de la familia en las decisiones, dieron lugar a una gran polémica y debate que continúa en la actualidad (22).

El término futilidad ha sido ampliamente analizado en la literatura médica de los últimos años, tanto en lo referente a su posible significado como en su aplicación a la clínica, y como consecuencia del reconocimiento que intervención médica agresiva no siempre significa beneficio terapéutico (23).

Una determinada intervención médica es fútil, cuando fracasa en conseguir un determinado objetivo. Por tanto, es necesario que previamente se haya identificado un objetivo y surgen dos cuestiones: 1) ¿es factible ese objetivo? y si lo es ¿cuáles son los riesgos y beneficios? 2) ¿merece la pena? (24).

Diversos autores argumentan que “el objetivo del tratamiento médico no debe ser solamente producir un determinado efecto en una parte de la anatomía, fisiología o bioquímica del paciente, sino más bien conseguir un beneficio en el paciente como individuo, es decir, una mejoría en su pronóstico, confort, bienestar o estado de salud” (25).

Según diferentes expertos, no existe obligación ética de proporcionar un tratamiento fútil aunque el paciente o su familia lo demande (26-28). Sin embargo, en la práctica clínica este criterio va a ser difícil de aplicar en los casos particulares. En general, se utiliza el término futilidad, con dos sentidos diferentes (29):

Uno es el de futilidad estricta, y se refiere a aquellas situaciones en que a pesar de realizar el máximo esfuerzo terapéutico no se produce beneficio fisiológico alguno y la muerte del paciente es inminente e inevitable. El significado de inminente no sólo lo es en el sentido de tiempo corto, sino también en relación al carácter invasivo de la enfermedad. En este caso, está justificado el tomar una decisión unilateral por parte del profesional responsable, el cual debe informar al paciente o su familia de que se ha indicado una ONR.

Hay otra interpretación del término futilidad que es menos objetiva y en base a la cual no se justifica tomar una decisión de no tratamiento sin contar con la opinión y el deseo del paciente o su familia. Son aquellos casos en los que se decide en base a una determinada probabilidad. Por ejemplo, cuando en un determinado paciente existe muy baja probabilidad de supervivencia o alta probabilidad de secuelas graves. Pero, ¿cuál es el umbral de probabilidad aceptable o razonable? También se emplea el término futilidad cuando se considera que un tratamiento es desproporcionado en función de los objetivos alcanzados y/o los costes en términos de sufrimiento para el paciente, su familia o la sociedad. En estos casos estamos haciendo no sólo un juicio clínico, sino también un “juicio de valor”, siendo entonces necesario conocer e incorporar los valores/preferencias del paciente o su familia en la toma de decisiones.

PRINCIPIOS Y CRITERIOS DE ACTUACIÓN

La práctica médica está guiada por una serie de principios éticos (30):

Beneficencia: procurar el bienestar del paciente. El clínico tiene que justificar el uso de la tecnología por el probable beneficio que confiera al paciente y no simplemente porque dicha tecnología esté o no disponible.

No maleficencia: no dañar al paciente. Este principio nos exige tomar en consideración el probable daño derivado del tratamiento. Es decir, no sólo el daño físico como el dolor, sino también las consecuencias de tipo psicológico, social o económico.

Autonomía: respetar el derecho de autodeterminación de las personas en relación a aquellas decisiones que afectan a su propia vida. En el contexto de una sociedad pluralista, significa aceptar la posibilidad de que un determinado “beneficio” sea valorado de forma distinta por diferentes personas.

Justicia (distributiva): garantizar el acceso equitativo de todos los ciudadanos a recursos sanitarios eficientes y suficientes.

Además de los principios mencionados, el juicio ético requiere una valoración de las posibles consecuencias de la decisión. En cada paciente concreto y a la vista de las consecuencias es necesario tomar en consideración criterios como la calidad de vida.

Pero ¿qué se entiende en clínica por calidad de vida del paciente? Hay que decir que, aunque los juicios sobre calidad de vida son éticamente apropiados e inevitables en la práctica clínica, la expresión “calidad de vida” es ambigua e imprecisa y su utilización tiene riesgos: puede reflejar sesgos y prejuicios; su valoración es necesariamente subjetiva en el caso del niño,

y por tanto puede reflejar en mayor o menor medida valores y creencias personales del observador; además, pueden influir excesivamente factores externos al propio paciente. Por tanto, es fundamental que la calidad de vida “debe referirse a las características presentes o futuras del niño juzgándolas según criterios de bienestar del propio niño y no en términos de utilidad social” (31).

Existe un amplio consenso que en la toma de decisiones en pacientes sin capacidad para decidir por sí mismos, como es el caso de los niños pequeños, es determinante el criterio conocido como “mejor interés del paciente”. Los intereses de la familia o de la sociedad, pueden ser relevantes únicamente cuando es dudoso que un determinado tratamiento sea acorde con el interés del paciente (31).

Sin embargo, la aplicación correcta de este criterio en la práctica es difícil, no sólo por la naturaleza compleja de los intereses del niño, sino por la importante incertidumbre que acompaña la estimación del pronóstico del niño con patología grave.

En un intento por clarificar el significado del término, la President Commission se refirió al criterio del “mejor interés” de este modo: “en la evaluación sobre si un procedimiento terapéutico es acorde al mejor interés del paciente, la persona que tiene la responsabilidad de tomar la decisión debe considerar la posibilidad de alivio del dolor y del sufrimiento, la conservación o restablecimiento de una determinada función orgánica y la calidad y duración de la vida. Además, se debe considerar la oportunidad de satisfacción de intereses futuros y la posibilidad de desarrollar la capacidad para la autodeterminación” (7).

Para autores como Nelson, respetar el mejor interés del niño es “evitar una acción desproporcionada” y “respetar la dignidad del niño y su valor como persona” (29)

Para Sauer, “la tecnología nunca debe ser un fin en sí misma, sino un medio a utilizar cuando se espere un beneficio para el paciente y exista una razonable probabilidad de supervivencia con una calidad de vida aceptable” (32).

Este criterio nos obliga en cada caso, a realizar un análisis de los posibles beneficios y riesgos derivados de las distintas opciones, en el contexto del pronóstico del paciente tanto desde el punto de vista de la cantidad como de su calidad de vida, siendo éticamente obligatorio aquel tratamiento que desde un punto de vista razonable proporcione beneficio neto, es decir, mayor beneficio que perjuicio.

En relación a la utilización de un tratamiento de soporte vital, se podrían considerar como posibles beneficios para el paciente: la prolongación de la vida (entendiendo que la mera prolongación de una vida sin unas mínimas capacidades para que sea considerada humana puede no ser un beneficio); la mejora de la calidad de vida; la condición de posibilidad de satisfacción física, emocional o intelectual. Las consecuencias negativas pueden ser: el dolor intratable; el sufrimiento emocional; las intervenciones de carácter invasivo o inhumano, etc. (11).

En todo caso, hay que decir que este criterio del “mejor interés” tiene la indiscutible ventaja de centrarse en el paciente y ayuda a evitar dos peligrosos extremos: el sobreatamiento a que conduce una aproximación que solo pretende mantener la vida biológica, y el infratratamiento que puede ocurrir cuando se valoran en exceso los intereses de la familia o la sociedad

¿ QUIÉN DECIDE? GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

El respeto al principio ético de Autonomía y al derecho de autodeterminación de los individuos, requiere que cualquier intervención médica sólo podrá realizarse después que el paciente o su representante válido en caso de incapacidad de aquél, haya dado su consentimiento libre e informado (33,34).

El consentimiento informado (CI) se entiende como un “proceso gradual” que se realiza en el seno de la relación médico-paciente, en virtud del cual el paciente recibe del profesional responsable, la información razonable y adecuada que le permita participar voluntaria y activamente en la toma de decisiones respecto al diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. La idea básica es la toma cooperativa de decisiones. El médico recomienda aquella opción que en su opinión es la más apropiada. El paciente acepta o rechaza esa recomendación como beneficiosa o no para él según su propio sistema de valores.

Por tanto, según este modelo de relación, el médico y el paciente y/o su familia tienen que ponerse de acuerdo en relación a qué medidas de soporte se deben o no emplear. Al parecer la mayoría de los pacientes y su familia desean conocer la realidad de su situación (11). En relación a las decisiones de no reanimación, en algunos estudios realizados en adultos,

hasta un 68% de los pacientes desearían discutir estos temas. También la mayoría de los médicos opinan que los pacientes deben participar en este tipo de decisiones, pero, en esos mismos estudios, sólo un 6-16% de los pacientes lo han hecho realmente (2).

También hay consenso en que este tipo de discusiones se debe realizar con la suficiente antelación, siempre que ello sea posible. Pero por diversas razones, esto en la práctica no es fácil. Así, en una serie de 389 pacientes, se encontró que cuando se trató de discutir la ONR con el paciente, un 76% de ellos ya no eran competentes, mientras que en el momento del ingreso hospitalario únicamente un 11% de los pacientes no estaban en condiciones de hacerlo (2).

Desde un punto de vista general, para que el CI sea considerado válido debe cumplir los siguientes criterios: voluntariedad, información suficiente y competencia o capacidad.

En la teoría del consentimiento informado, la capacidad se refiere a la aptitud que tiene un paciente para tomar una decisión clínica concreta, en un momento y circunstancias concretas. Cuando hablamos de capacidad en el ámbito de la clínica, nos referimos a un conjunto complejo de aptitudes psicológicas, no sólo de tipo cognitivo, sino también afectivo. En este sentido, una persona es capaz para tomar una decisión concreta si: comprende la información que recibe, aprecia las consecuencias más relevantes de las diferentes opciones y asume la decisión tomada en coherencia con sus valores personales.

Según la teoría del CI toda persona es capaz mientras no se demuestre lo contrario. Si por razones de enfermedad del paciente o porque éste rechace un tratamiento que la mayoría de los pacientes aceptaría, se cuestiona su capacidad, es necesaria una evaluación específica de la misma.

Cuando un paciente no es capaz para tomar una determinada decisión, alguien tiene que hacerlo por él. En el adulto, la persona responsable de decidir por el paciente tiene que ser alguien que conozca bien el sistema de valores del paciente y pueda inferir sus preferencias y actúe defendiendo su mejor interés.

En el caso de los niños pequeños, tradicionalmente han sido los padres los que han tenido la responsabilidad y la autoridad para decidir, siempre y cuando lo hagan en beneficio del pequeño. La presunción, mientras no se demuestre lo contrario, es a favor de los padres. Sin embargo, aunque la discreción es amplia, no quiere decir que sea absoluta. La autoridad de los padres va a tener como límite "el mayor interés" de su hijo.

En la práctica, a la hora de tomar decisiones, se tiende en general a una "responsabilidad compartida" entre profesionales y padres. El profesional que tiene como deber ético primordial no dañar al paciente, recomienda aquella actuación que desde el punto de vista técnico presenta un mayor beneficio y/o un menor riesgo para el niño. Como además, en la decisión no sólo influyen aspectos técnicos sino también de modo importante cuestiones de "valores", en estas cuestiones, la autoridad moral es de los padres. Son los padres, a través del proceso de CI y correctamente asesorados, los que aceptarán como razonable o no para su hijo, el curso de acción recomendado.

Los profesionales tenemos que aprender a explorar y respetar los valores de los padres en relación a estas difíciles cuestiones. Pero respetar sus deseos no significa dejarles solos ante la decisión.

En el caso de niños algo más mayores, en general de edad superior a siete años, un aspecto básico en la práctica pediátrica, es intentar obtener el acuerdo del pequeño antes de iniciar la actuación médica. Obviamente, nuestro objetivo no es que el pequeño tome una decisión, sino facilitar el que se implique de forma activa en el proceso de su enfermedad. El niño debería asumir gradualmente responsabilidad, a medida que madura, adquiriendo cada vez mayor protagonismo en la toma de decisiones y en el proceso de autocuidado. Pero, se sobreentiende, ya que estamos hablando de niños preadolescentes, que la autoridad de la decisión la tienen los padres.

En el caso de los adolescentes de más de 14 años de edad, la emergente doctrina del menor maduro para la toma de decisiones sanitarias, reconoce el derecho del niño a tomar sus propias decisiones en cuestiones de salud personal. Según esta doctrina, es la madurez del individuo y no la edad, el determinante último del derecho a consentir o rechazar un tratamiento médico recomendado, incluso un tratamiento de soporte vital. El dilema ético se sitúa en la dificultad en encontrar un equilibrio entre el deber de protección del mejor interés del paciente frente al deber de respeto a su autonomía. Un elemento importante a la hora de considerar la cuestión de la capacidad del niño, es la naturaleza de la decisión en sí misma. En este sentido, son relevantes las consideraciones sobre beneficio/riesgo, la importancia o gravedad del problema y el carácter de urgencia de la decisión. Cuando se trata de un problema grave o de una enfermedad crónica, es posible

que el niño tenga que enfrentarse a todo un proceso con riesgos y molestias significativas y beneficio más que dudoso. En ese caso, el paciente debería ser seriamente escuchado, ya que puede ser especialmente importante para él, el percibir que tiene un cierto control sobre el manejo de su enfermedad y que se respetan sus opiniones (35).

En las decisiones de no tratamiento, especialmente en caso de desacuerdo entre profesionales y familiares del paciente, puede ser útil o necesario recurrir a ayudas externas como el comité de ética o el consultor de ética si se dispone en el centro, como fuentes de asesoramiento, figuras que poco a poco se van implantando en nuestros hospitales (34).

¿EN QUÉ PACIENTES SE PUEDE CONSIDERAR UNA DECISIÓN DE NO-REANIMACIÓN?

CRITERIOS GENERALES (6):

Ausencia de beneficio médico demostrable. Por ejemplo, pacientes que con razonable seguridad morirán, independientemente de que reciban o no RCP.

Pacientes que si sobreviven a la reanimación, lo harán con una calidad de vida considerada inaceptable. Por ejemplo: patología grave neurológica con alta probabilidad de que el niño no alcance un mínimo potencial para una vida considerada humana (potencial de relación) (31).

Dentro de esta definición de calidad de vida inaceptable o mínima pueden entrar aquellas condiciones clínicas en las que el nivel cognitivo del paciente sea cuasi normal, pero existe un deterioro físico grave e irreversible que condiciona dolor y disconfort severo y cuyo correcto manejo clínico requiera tratamiento invasivo y recurrente (15). Por ejemplo, pacientes con broncodisplasia pulmonar severa dependiente de respirador; patología neuromuscular con fallo respiratorio por restricción (distrofia muscular, atrofia muscular espinal, etc); fibrosis quística de páncreas en situación terminal, entre otras.

El médico responsable del paciente debería cuestionarse la posible RCP e iniciar la discusión con el paciente o su familia de una posible indicación de ONR en las siguientes situaciones clínicas (8):

1. Estadío final de una situación terminal
2. Enfermedad grave, irreversible, progresiva
3. Coma permanente
4. Si es previsible una parada cardiorrespiratoria
5. Si existe alguna razón de peso para cuestionar la RCP (por ej. futilidad médica)

NO INICIO DE REANIMACION EN PARTURIO

1. Si existe acuerdo entre equipo médico y padres de no reanimación previo al nacimiento del niño.
2. En presencia de signos biológicos de muerte
3. Malformaciones congénitas incompatibles con la vida o con una vida considerada humana
4. Inmadurez extrema (ver decisiones de no RCP en el límite de la viabilidad)

INTERRUPCION DE REANIMACION

No existen suficientes datos en la actualidad que apoyen una recomendación sobre cuál debe ser la duración mínima de la RCP en pediatría (1). Se sugieren los siguientes criterios:

Cuando el niño ha nacido en asistolia y el Apgar continúa siendo 0 a los diez minutos o más. En una serie de 58 pacientes, todos excepto uno fallecieron antes del alta y el único superviviente quedó severamente afectado (36).

Para otros autores no se debe iniciar reanimación o se debe interrumpir ésta en un niño nacido en asistolia y : 1) el pH de cordón es <6,80; 2) Apgar de 0 a los 20 minutos de RCP; 3) ausencia de respiración espontánea a los 30 minutos de RCP (37).

Neonatos de peso \leq 750 gramos que no responden a maniobras de intubación y ventilación (38).

Cuando el médico responsable de la RCP considere la situación irreversible (ausencia de latido tras 30 minutos de reanimación avalada) .

Ante la duda sobre si se debe continuar o no la RCP, el beneficio de la duda debe ser siempre a favor del niño, debiéndose continuar dicha RCP, con traslado del paciente a la UCI para valoración pronóstica posterior.

DECISIONES DE NO REANIMACION EN NIÑOS NACIDOS EN EL LIMITE DE VIABILIDAD (39)

A pesar de los avances tecnológicos e incorporación de nuevas terapias, la inmadurez pulmonar constituye un factor limitante que va a establecer el umbral de viabilidad en torno a la 23-24 semana de gestación (40,41). Cada pauta recomendada será orientativa, debiendo basarse fundamentalmente en los propios datos de cada unidad en particular. El plan de actuación se basará en unas expectativas razonables, tratando de conseguir un equilibrio entre las recomendaciones del equipo médico y los deseos de los padres y el mejor interés de su hijo. La toma de decisiones debe ser cooperativa, flexible y dinámica. En última instancia, el inicio o no de reanimación es una decisión que toma el neonatólogo dependiendo de la madurez, peso y estado del recién nacido al nacimiento y de la respuesta a las maniobras iniciales de RCP. En todo caso, existe un consenso creciente entre los diversos autores en relación a las recomendaciones efectuadas por las Sociedades Canadienses de Pediatría y de Obstetricia y Ginecología. (42).

Niños de edad gestacional \leq 22 semanas (o 500 gr). Un niño de esta edad gestacional en principio se considera no viable. La decisión debe tomarse en base al estado de salud de la madre. No se realizará cesárea, excepto si está indicada por razones de salud materna. A esa edad de gestación no hay en el momento actual expectativas razonables de supervivencia. Por tanto el niño debe recibir únicamente medidas de confort.

Edad gestacional de 23-24 semanas (o 600-700 gr). Los datos de morbimortalidad varían rápidamente en este rango de edad gestacional, aunque en el 80-90% el pronóstico global es malo (secuelas graves y éxitus). La indicación de cesárea en caso de distrés fetal es muy dudosa. El manejo del niño debe ser coherente con los deseos de los padres. La reanimación y asistencia intensiva, excepto en caso de anomalías congénitas graves, es opcional. En principio parece razonable no recomendar la reanimación del pequeño y actuar en ese sentido si los padres están de acuerdo y el estado del niño al nacimiento es malo. En caso de duda razonable, se debe intentar una reanimación inicial (intubación y ventilación, pero no masaje o drogas) y ser flexible en el inicio y/o retirada posterior de la asistencia intensiva dependiendo del estado del niño.

Edad gestacional \geq a 25 semanas (o 750 gr). Las cifras de supervivencia son en general superiores al 50%. El porcentaje de secuelas graves en los supervivientes es del 25%-35%. Las decisiones en cuanto a la vía de parto deben basarse en el mejor interés de la madre y del niño. En general, en caso de sufrimiento fetal se indica cesárea. Se recomienda la reanimación enérgica de todos los recién nacidos de esa edad gestacional.

CUIDADOS DE CONFORT

Cuando se ha tomado la decisión de no reanimar o de no administrar un tratamiento de soporte vital, no se puede considerar que hayan terminado nuestras obligaciones respecto del paciente y su familia. El respeto de la dignidad del niño exige un correcto manejo del proceso del morir.

En ese sentido es necesario controlar adecuadamente desde el punto de vista paliativo los síntomas del niño como el dolor, disnea, agitación, convulsiones, vómitos, etc. Se consideran medidas básicas de confort: calor, cuidados de enfermería, y analgesia y sedación adecuadas, incluso a dosis que pudieran acortar la vida del paciente (11).

Además, si lo desean, se debe prestar apoyo psicológico y religioso a la familia del pequeño y facilitar el acompañamiento de su hijo. El proceso de duelo se facilita así mismo mediante entrevistas posteriores con el médico responsable e impulsando el desarrollo de grupos de autoayuda y facilitando su contacto con la familia del niño.

BIBLIOGRAFÍA

1. COUNCIL ON ETHICAL AND JUDICIAL AFFAIRS. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Ethical considerations in resuscitation. JAMA 1992; 268: 2282-2288.
2. COUNCIL ON ETHICAL AND JUDICIAL AFFAIRS. Guidelines for the appropriate use of do-not-resuscitate orders. JAMA 1991; 265: 1868-1871.
3. SNIDER GL. The do-not-resuscitate orders. Ethical and legal imperative or medical decision? Am Rev Respir Dis 1991; 143:665-674.
4. DAVIES JM, REYNOLDS BM. The ethics of cardiopulmonary resuscitation. Background to decision making. Arch Dis Child 1992; 67: 1498-1501.
5. RABKIN MT, GILLERMAN G, RICE NR. Orders not to resuscitate. N Engl J Med 1976; 295:365-367.
6. TOMLISON T, BRODY H. Ethics and communication in do-not-resuscitate orders. N Engl J Med 1988; 318: 43-46.
7. PRESIDENT'S COMMISSION FOR THE STUDY OF ETHICAL PROBLEMS IN MEDICINE AND

BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH. Deciding to forego life-sustaining treatment. In: Seriously ill newborns. Washington, DC: US Government Printing Office, 1983; 197-229.

8. THE HASTINGS CENTER: Guidelines on the termination of treatment and the care of the dying. Briarcliff Manor, NY: The Hastings Center, 1987.

9. CAPLAN A, CAPRON AM, MURRAY TH, PENTICUFF J: Informe Hastings sobre atención a los recién nacidos en peligro. Decidiendo no utilizar medidas agresivas. *Jano* 1988; XXXV(832):79-85.

10. TASK FORCE ON ETHICS OF THE SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE: Consensus report on the ethics of foregoing life-sustaining treatments in the critically ill. *Crit Care Med* 1990; 18:1435-1439.

11. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. COMMITTEE ON BIOETHICS: Guidelines on forgoing life-sustaining medical treatment. *Pediatrics* 1994; 93:532-536.

12. SECCIÓN DE NEONATOLOGÍA DE LA AEP. Bases Éticas. (Inédito).

13. THE STUDY TO UNDERSTAND PROGNOSIS AND PREFERENCES FOR OUTCOMES AND RISKS OF TREATMENTS (SUPPORT). A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. *JAMA* 1995; 274: 1591-1598.

14. WHITELAW A: Death as an option in neonatal intensive care. *Lancet* 1986; 2: 328-331.

15. DOYAL L, WILSHER D: Towards guidelines for withholding and withdrawal of life prolonging treatment in neonatal medicine. *Arch Dis Child* 1994; 70: F66-F70.

16. RYAN CA, BYRNE P, KUHN S, TYEBKHAN J: No resuscitation and withdrawal therapy in a neonatal a pediatric intensive care unit in Canada. *J Pediatr* 1993; 123: 534-538.

17. WALL SN, PARTRIDGE JC: Death in the intensive care nursery: Physicians practice of withdrawing and withholding life support. *Pediatrics* 1997; 99:64-70.

18. KRAUEL X, RICOS G, DOMINGUEZ S, BOSCH T, GARCIA MT, MORENO J, IRIONDO M, JIMENEZ R, ABEL F: Limitation of life support in a Neonatal Intensive Care Unit. Abstracts of the Xvth European Congress of Perinatal Medicine. Glasgow. Septiembre, 1996.

19. TEJEDOR JC, AYBAR LF: Toma de decisiones éticas y limitación del soporte vital en recién nacidos críticos. *An Esp Pediatr* 1997; 46:53-59.

20. LANTOS JD, BERGER AC, ZUCKER AR: Do-not-resuscitate orders in a children's hospital. *Crit Care Med* 1993; 21: 52-55.

21. VERNON DD, DEAN JM, TIMMONS OD, BANNER W, ALLEN-WEBB EM: Modes of death in the pediatric intensive care unit: withdrawal and limitation of supportive care. *Crit Care Med* 1993; 21: 1798-1802.

22. LANTOS JD, TYSON JE, ALLEN A, FRADER J, HACK M, KORONES S, MERENSTEIN G, PANETH N, POLAND RL, SAIGAL S, STEVENSON D, TRUOG RD, VAN MARTER RJ: Withholding and withdrawing life sustaining treatment in neonatal intensive care: issues for the 1990s. *Arch Dis Child* 1994; 71: F218-F223.

23. JONSEN AR: Intimations of futility. *Am J Med* 1994; 96: 107-109.

24. YOUNGNER SJ: Medical futility. *Crit Care Clin* 1996; 12:165-178.

25. SCHNEIDERMAN L, JCKER NS, JONSEN AR: Medical futility: Its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med* 1990; 112: 949-954.

26. TOMLISON T, BRODY H. Futility and the ethics of resuscitation. *JAMA* 1990; 264: 1276-1280.

27. LO B. Unanswered questions about DNR orders. *JAMA* 1991; 265: 1874-1875.

28. BLACKHALL LJ. Must we always use CPR? *N Engl J Med* 1987; 317: 1281-1285.

29. NELSON LJ, NELSON RM. Ethics and the provision of futile, harmful, or burdensome treatment to children. *Crit Care Med* 1992; 20:427-433.

30. GRACIA D: Procedimientos de decisión en ética clínica. Madrid: Eudema, 1991.

31. ARRAS JD, MACKLIN R, O'CONNELL L, RHODEN NK, WEISBARD AJ: Informe Hastings sobre atención a los recién nacidos en peligro. Criterios de juicio acerca del tratamiento. *Jano* 1988; XXXV (832):65-69

-
32. SAUER PJJ: Decisiones éticas en la unidades de cuidados intensivos neonatales: la experiencia holandesa. *Pediatrics* (ed. esp.) 1992; 34: 276-279.
 33. GRACIA D: *Fundamentos de Bioética*. Madrid: Eudema, 1989.
 34. TEJEDOR JC, CRESPO D, NIÑO E: Consentimiento y confidencialidad en medicina del niño y adolescente. *Med Clin (Barc)* 1998 (en prensa).
 35. LEIKIN S: A proposal concerning decisions to forgo life-sustaining treatment for young people. *J Pediatr* 1989; 115:17-22.
 36. JAIN L, FERRE C, VIDYASAGAR D: Cardiopulmonary resuscitation of apparently stillborn infants: survival and long-term outcome. *J Pediatr* 1991; 118:778.
 37. JAIN L, VIDYASAGAR D: Controversies in neonatal resuscitation. *Pediatr Ann* 1995; 25:540.
 38. DAVIES DJ: ¿Cuán agresiva debe ser la reanimación cardiopulmonar en la sala de partos para los recién nacidos con un peso de nacimiento extremadamente bajo? *PEDIATRICS* (ed. esp.) 1993; 36:147-150.
 39. TEJEDOR JC: Los límites de viabilidad: consideraciones clínicas y éticas. *Rev Esp Pediatr* 1997; 53(2): 119-125.
 40. HACK M, FANAROFF AA. Outcomes of extremely immature infants. A perinatal dilemma. *N Engl J Med* 1993; 329: 1649-50.
 41. ALLEN MC, DONOHUE PK, DUSMAN AE. The limit of viability. Neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1993; 329: 1597-601.
 42. FETUS AND NEWBORN COMMITTEE OF THE CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY AND THE MATERNAL-FETAL MEDICINE COMMITTEE OF THE SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA. Management of the woman with threatened birth of an infant of extremely low gestational age. *Can Med Assoc J* 1994; 151(5):547-53.

PROBLEMAS ÉTICOS EN PEDIATRÍA MODERNA

Dilemas Éticos en Terapia Intensiva Pediátrica

*Dr. Fco. José Cambra Lasaosa, Médico adjunto Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. Colaborador Institut Borja de Bioética, Barcelona.*

RESUMEN

En las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos dadas sus características se generan una serie de problemas de índole bioético. Requieren una importante inversión de recursos técnicos y humanos indispensables para poder alcanzar sus objetivos. La información y el consentimiento informado adquieren unas connotaciones especiales, por una parte los enfermos ingresados presentan un riesgo vital incuestionable con la carga emocional que eso implica para los padres de los niños y la toma de decisiones resulta especialmente dificultosa en esas circunstancias existiendo en ocasiones situaciones difíciles en las que el mejor interés del niño puede ponerse en entredicho. Si se dispone de una tecnología capaz de prolongar la vida en situaciones críticas, es crucial identificar cuando nos encontramos en una situación de irreversibilidad y la terapéutica solo consigue retrasar la muerte debiendo optar por una limitación terapéutica, en tales casos se propiciarán todos los tratamientos encaminados a mantener el máximo bienestar del niño. Para poder afrontar con garantías los diversos problemas que pueden aparecer, creemos importantísima una formación en bioética del personal asistencial así como en muchas ocasiones la colaboración del Comité de Bioética hospitalario.

PALABRAS CLAVE: Cuidados intensivos pediátricos. Bioética. Consentimiento Informado. Limitación terapéutica.

DILEMAS ÉTICOS EN TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA

Las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos han sido diseñadas para ofrecer asistencia a aquellos niños o adolescentes que padezcan alguna alteración de la salud capaz de poner su vida en peligro. Los pacientes en ellas ingresados son inestables o presentan alto riesgo de desarrollar inestabilidad por lo que son tributarios de un estrecho seguimiento que permita tomar las decisiones diagnóstico - terapéuticas necesarias en cada momento (1)

Es fácil entender que éstas unidades constituyen uno de los ámbitos más exigentes de la asistencia hospitalaria, concentran una gran cantidad de recursos técnicos avanzados y conocimientos especializados que son indispensables para poder alcanzar el nivel asistencial requerido, y el personal que en ellas desarrolla su labor debe tratar a enfermos graves 24 horas al día todos los días con la sobrecarga emocional que ello implica.

Diversos problemas de índole ético se generan en relación con la asistencia en terapia intensiva pediátrica y que afectan a todas las partes implicadas, el enfermo, los familiares, el personal asistencial y los gestores sanitarios. Señalaremos los más importantes relacionados con diversos aspectos de estas unidades.

1) Personal y Medios Técnicos

El personal asistencial ha de tener una formación científica de acuerdo con la tarea que debe desarrollar. La preparación debe garantizar, como en todas las áreas del ejercicio médico, la competencia profesional que incluirá una correcta formación teórica y la experiencia suficiente delante de situaciones críticas.

Será exigible además la aceptación de unas normas deontológicas y un conocimiento cada vez más profundo de la bioética que le ayudará a resolver los problemas que se le presenten.

Es necesaria la disposición de unos recursos humanos suficientes, ya que constituyen el determinante primordial de la eficiencia en la atención intensiva, una unidad de cuidados intensivos no podrá soportar más trabajo que el que su potencial humano sea capaz de realizar, paralelamente son indispensables unos medios técnicos acordes en cantidad y calidad.(2)

La gestión cuidadosa de estos medios humanos y técnicos será imprescindible, ya que existe un gran consumo de recursos para beneficio de unos pocos enfermos y por desgracia, la sociedad incluso en aquellos países más ricos ve como su capacidad económica se ve excedida por su capacidad técnica y no hay suficientes medios para satisfacer todas las demandas de atención sanitaria.(3)

Únicamente imbricando todos estos factores podremos aspirar a una excelencia en el tratamiento integral de nuestros pacientes.

2) Criterios de ingreso

Podemos considerar, de una forma esquemática, que los cuidados intensivos van enfocados al apoyo o sustitución de las funciones vitales hasta conseguir controlar el problema que ha producido su alteración.

Los niños ingresados deben ser potencialmente recuperables, es decir su curación es factible, no estando indicado el ingreso de aquellos pacientes en los que desgraciadamente su enfermedad les esté llevando de una forma irreversible al final. Diversas circunstancias como presión familiar o carencia en el centro de otros recursos complementarios como unidades de cuidados intermedios pueden motivar el ingreso de pacientes diferentes a los de la categoría descrita.(4) (5)

Es de destacar la situación especial de los niños crónicos que pueden permanecer durante años dependientes de respiración artificial generados habitualmente como consecuencia de los avances técnicos y en ocasiones de decisiones erróneamente tomadas. Es un problema cada vez más frecuente en todas las unidades y una posible solución sería la creación de unidades habilitadas para pacientes crónicos o bien en según que casos la ventilación artificial domiciliaria.

3) Información. Consentimiento informado

Uno de los problemas más importantes actualmente en la relación médico paciente es el de la información. Estamos asistiendo a un proceso de emancipación del individuo enfermo que legítimamente reclama ser reconocido como agente moral autónomo y decidir en libertad en aquellas cuestiones que hacen referencia a su salud. La toma de decisiones pasa, inexcusablemente, por una correcta información que debe ser suministrada por el médico de forma clara y comprensible, dándole el tiempo necesario y en un lugar adecuado.

Como hemos señalado cuando un paciente ingresa en una unidad de cuidados intensivos cumple unos criterios de gravedad, en esa circunstancia las monitorizaciones y tratamientos necesarios no están exentos de riesgos y las complicaciones derivadas de su uso a menudo pueden ser graves. Hoy día, en gran parte de las unidades de cuidados intensivos, ya sean de adultos o pediátricas, se presenta al enfermo o a sus familiares un documento de **consentimiento informado** en el que se intenta describir aquellos riesgos a los que está sometido el paciente con el objeto de que el enfermo o sus responsables legales admitan la asunción de éstos y lo confirmen mediante la firma del mencionado documento.(6)

La generalización en el uso de estos documentos puede tener su vertiente negativa si representa una excesiva jurificación de la relación médico paciente, tenemos que reconocer que la progresiva autonomización del paciente ha corrido paralela a una disminución de la confianza de éste en el estamento sanitario y si el documento se reduce a una inacabable exposición de posibles efectos secundarios y complicaciones de los tratamientos efectuados en las unidades podemos agravar esta situación. Contrariamente, si el documento ayuda a médicos y pacientes a desarrollarse en esta nueva tesitura, en la que el enfermo aspira a una mayor autonomía y el médico debe desprenderse o moderar su ancestral paternalismo, facilitando el diálogo y el acercamiento, demostrará claramente la bonanza de su instauración (7).

4) Toma de decisiones

En la toma de decisiones cuando se trata de adultos es el propio paciente en virtud del principio de autonomía, quien consiente y decide.

Cuando planteamos una serie de interrogantes sobre la corrección (elección) de una conducta a seguir respecto a personas que no pueden expresar su opinión, es decir frente a terceros, como ocurre en pediatría, la dificultad primordial radica en dirimir cuales son los mejores intereses del niño.

Veamos a continuación el papel de la familia y el médico.

4 -1) Padres o tutores legales

Ética y Derecho otorgan, o reconocen, a los padres la facultad de decidir respecto a las intervenciones médicas en el menor de edad. Su autoridad resulta ética y legalmente incontrovertible, pero viene estructurada como función fiduciaria, que se ejerce en nombre del titular incapaz (presumiendo su voluntad) y en beneficio del mismo (8). Es preciso señalar que no sería correcto considerar a todos los menores de edad desde el punto de vista legal como incapaces para tomar decisiones en cuestiones que les afecten desde el punto de vista de la salud y deberemos individualizar cada caso en relación con la distinta madurez que el niño enfermo pueda presentar para valorar el distinto grado de autonomía que puedan tener.

En cualquier caso deberemos siempre respetar la dignidad del menor, independientemente de su edad o grado de capacidad, y le informaremos de las cuestiones relacionadas con su enfermedad, exploraciones o tratamientos a efectuar de

una manera asequible a sus posibilidades de entendimiento (9).

El punto de vista de los padres sobre los mejores intereses del niño evidentemente tendrá una importancia primordial a la hora de tomar decisiones si bien puede no ser decisiva pudiendo en ocasiones ser distinto al del médico.

Los padres lógicamente buscarán lo mejor para sus hijos y es desde esta perspectiva precisamente desde la que se les otorga su capacidad de decisión, desde el punto de vista ético ejercerán el principio de beneficencia, suponiendo una relación de amor con su hijo que les haga buscar lo mejor para él.

El ingreso de un niño en una unidad de cuidados intensivos es vivido por los padres con una gran ansiedad, mirando el futuro con miedo mientras detectan una gran vulnerabilidad en la integridad física y psíquica de su hijo. El hombre ante estas situaciones descubre su pequeñez y su dependencia, y la ilusión de que la vida solo proporciona satisfacción se rompe (10).

En tales circunstancias pueden no analizarse las situaciones con claridad y la toma de decisiones, puede tornarse particularmente dificultosa.

4 - 1- 1) Situaciones difíciles

Admitiendo que los padres o tutores legales ostentan el derecho y el deber de decidir por el mejor bien del niño deberíamos pensar en aquellas situaciones en las que observaríamos con reserva su parecer, siendo deseable que no asumieran el peso de la decisión.(11)

- 1ª) Cuando no son capaces de entender los aspectos más relevantes del caso a pesar de una información correcta.
- 2ª) Presentan inestabilidad emocional importante.
- 3ª) Anteponen sus propios intereses a los de sus hijos.

Deberemos, en relación con el primer punto, de forma preferente conseguir que el nivel de información de los padres sea óptimo, es decir entiendan de una forma "correcta" la información comunicada sobre el diagnóstico, los juicios pronósticos y el tratamiento a efectuar.

Premisa indispensable para la obtención de este objetivo es al dar la información huir de tecnicismos y hacer que sea fácilmente inteligible adecuándola al nivel de asimilación de los padres, además de repetida con frecuencia y cuando sea demandada.

En principio quién juzgará si la información es bien asimilada por los padres del paciente será el médico que informe a la familia que a su vez será el que haga más o menos asequible dicha información y que además será el responsable del curso clínico del paciente.

En relación con el segundo y tercer punto también serán el médico y el personal de enfermería cercano al niño los que en primera instancia advertirán las condiciones enumeradas.

En situaciones graves podemos definir dos tipos de actitud que consideramos incorrectos como extremos de un espectro de decisión, por un lado se pueden proponer **actitudes vitalistas** ante situaciones en las que sería más razonable el delimitar cuidadosamente las acciones terapéuticas y por el contrario en una sociedad competitiva y perfeccionista como en la que nos hallamos inmersos el defender en ocasiones **posturas abstencionistas** desde el punto de vista terapéutico al temer precisamente la supervivencia de un hijo con discapacidades o al que tuvieran que dedicarle más tiempo y esfuerzos de los deseados.(8)

4 -2) Médicos

El médico actuará desde el principio de beneficencia en el sentido de aplicar lo mejor de sus conocimientos científicos para el bien del niño. La expresión práctica de este principio serían las indicaciones médicas correctas y la única limitación a ésta actuación sería el la voluntad de los padres o tutores en virtud del principio de autonomía.

En nuestro entorno defenderíamos en algunas circunstancias lo que ha sido denominado por diversos autores como paternalismo débil, es indudable que el intensivista pediátrico se encuentra bien situado por su preparación para emitir una opinión muy valorable en estas difíciles situaciones, y resulta paradójico el que si bien se le supone perfectamente preparado

para el manejo médico del niño enfermo, en el momento de asumir la toma de decisiones en situaciones conflictivas un déficit en su capacidad y se acude a un supuesto enfrentamiento entre la opinión del médico llevado por el principio de beneficencia y los padres que defienden su autonomía. Este planteamiento de enfrentamiento ha sido magnificado desde esferas de conocimientos legales y filosóficos que han encontrado un espacio extraordinario para aplicar sus conceptos.

4 -3) Responsabilidad

Debemos apelar aquí a la **responsabilidad** moral del médico para con su paciente, y que consideramos debe aplicarse en su actuación profesional en un sentido de tratamiento y protección integral sin pretender enmascarar de esta forma una actuación paternalista.

Hemos expuesto en la Tabla las actitudes posibles en padres y médicos ante la disyuntiva de realizar o no un tratamiento en un niño grave, según la opinión de un observador ideal que analiza el problema desde fuera y define las diversas posibilidades, es obviamente un plano teórico pero permite contemplar las diversas vertientes del problema y realizar su análisis.

El conflicto surgirá cuando exista una discordancia en la opinión de padres y médicos ya que según el esquema planteado una situación errónea en la misma línea por ambas partes solo crearía un posible conflicto en relación con una tercera opinión tanto de médicos como de familiares, siendo esta circunstancia especialmente grave (8).

Lógicamente la aparición de este conflicto y su gravedad irá en función de factores socioculturales ya que no es igual el enfoque dado a la relación médicos-padres en Israel o Alemania o en los EEUU. Es importante tenerlo muy en cuenta en estos momentos en que las corrientes migratorias establecen sociedades pluriculturales lo cual exige mayor receptividad y creatividad pedagógica.

5) Limitación Terapéutica y Tratamiento fútil

Evidentemente el mejor interés del niño enfermo es recobrar la salud para poder crecer y desarrollarse disfrutando de una vida sana, cuando esta posibilidad es real lógicamente deben desplegarse todos los medios disponibles en cuidados intensivos para mantener la vida.

Desafortunadamente en el marco de estos cuidados es necesario en ocasiones preguntarnos la conveniencia de un determinado tratamiento, de discernir si está indicada su instauración o por el contrario es mejor no iniciarlo o retirarlo si ya se ha comenzado.

Igualmente deberá tenerse claro en que situaciones no deben instaurarse medidas de reanimación si se dan las circunstancias que pudieran requerirlas.

Analizaremos qué va a redundar en beneficio del paciente y qué no, admitiendo que el mantenimiento de la vida ultranza puede no ser lo mejor para un niño enfermo y no debemos obstinarnos en una aplicación inmisericorde de la técnica. El médico no puede concentrarse únicamente en las posibilidades técnicas de las que teóricamente puede beneficiarse el enfermo (12,13).

Las excepciones más importantes al deber de instaurar o continuar tratamientos mantenedores de la vida son:

- 1) Progresión de la enfermedad hacia la muerte inminente o cercana
- 2) Tratamiento claramente inefectivo o perjudicial
- 3) Situaciones en las que la esperanza de vida sea ciertamente breve a pesar del tratamiento y la abstención del mismo permite un mayor cuidado y confort para el niño que el tratamiento.
- 4) Tratamiento que impone excesivos sufrimientos y molestias al niño que sobrepasan de manera significativa los beneficios que pueden asegurarse (14).

Debe quedar claro, como comentamos en líneas anteriores que no todos los tratamientos que prolongan la vida biológica resultan humanamente beneficiosos para el paciente como persona.

En este sentido el concepto de futilidad cada vez aparece con más frecuencia en la literatura médica (15). Presenta dificultades tanto para su definición como para su aplicación. Si acudimos a una vertiente técnica podemos señalar como tratamiento fútil, aquel con el que no esperamos obtener el objetivo fisiológico deseado sería sinónimo de inutilidad. Desde esta perspectiva sería el médico quién tendría más conocimiento de causa y por tanto decidiría. Podemos ir más allá y

añadirle otra dimensión en relación con la proporcionalidad entre los beneficios a obtener y la carga impuesta al enfermo (16), en esta situación sería éste o sus tutores quienes tomarían la decisión .

Nos parece completa la siguiente definición de acto médico fútil como aquel cuya aplicación al enfermo está desaconsejada porque es clínicamente ineficaz, no mejora el pronóstico, los síntomas o las enfermedades interrecurrentes o porque de manera previsible producirá perjuicios personales, familiares, económicos o sociales desproporcionados al beneficio esperado (17).

Cuando nos enfrentamos con este tipo de disyuntivas una de las principales preocupaciones es conocer realmente el momento en que debemos contemplar la limitación terapéutica y buscamos una certeza absoluta imposible de alcanzar en el ejercicio de la medicina ya que todas nuestras decisiones deben tomarse en un marco de incertidumbre no pudiendo emitir con exactitud un pronóstico de irreversibilidad, debiendo aspirar a una certeza razonable. Nos basaremos para ello en el juicio clínico y en las experiencias previas, además de apoyar nuestras decisiones mediante la utilización de sistemas de valoración que nos ayudaran a definir grupos de pacientes en base a determinadas características (1), de esta forma intentamos objetivar el riesgo de nuestros pacientes y poder vislumbrar a partir de que momento nuestros esfuerzos terapéuticos van a ser baldíos. En el ámbito de los cuidados intensivos neonatales encontramos en una línea similar los criterios de reanimación de los neonatos prematuros según el peso edad gestacional y estado clínico en el momento del nacimiento.(18,19,20)

En cualquier caso siempre es conveniente individualizar cada caso e invertir el tiempo necesario para clarificar la situación, es deseable en estos momentos la coincidencia de opinión de todo el equipo asistencial . Tendremos que consensuar la decisión con la familia, que en ocasiones puede proponer la limitación terapéutica al comprender la situación, otras veces aunque entiendan bien el problema necesitan tiempo para poder asimilar la conducta a seguir, deberemos apoyar siempre a la familia que puede sentirse desamparada y es necesario evitar que se sientan únicos responsables de la decisión de limitar el tratamiento intensivo de su hijo.

Por el contrario en otras ocasiones puede existir una negativa a cualquier restricción terapéutica, en tal caso podemos continuar con el tratamiento dando más tiempo a la familia para asumir la situación, se trata de un problema de difícil solución y deberemos replantear la cuestión de forma periódica (16), el Comité de Ética Asistencial será de ayuda .

Ante todas las posibilidades descritas ofreceremos apoyo total a la familia, dando una información clara y adecuada y no olvidaremos nunca sus necesidades espirituales y si se opta por la no utilización de ciertas medidas, se asegurarán siempre todos los cuidados encaminados a obtener el máximo bienestar físico y psíquico del niño,este extremo será reconfortante para la familia (21).

Para la solución de los diferentes problemas comentados deberíamos contar con los necesarios conocimientos en bioética y señalar la inestimable ayuda si existe, de los **Comités de Ética Asistencial** (22) del propio centro hospitalario, entidad que con más frecuencia se encuentra en los diferentes hospitales y que nos atrevemos a considerar imprescindible en la asistencia médica del futuro.

Finalizando estas líneas querríamos señalar que es deseable por parte del personal que atiende al niño críticamente enfermo, el que se inquiete dentro de unos límites por la ansiedad y el sufrimiento paterno (7). Simpatizar con estos padres puede llevarnos a una unión y permeabilidad extraordinaria que permita articular una correcta relación y no pretendiendo basarla en un paternalismo si no en el hecho de crear un clima de confianza que es el indispensable en el trato con nuestros pacientes o los padres de éstos y que es necesario recuperar porque desgraciadamente ha disminuido en los últimos años.

Tabla Posibilidades en la relación padres-médicos

Médico

Tratamiento correcto
(mejor interés paciente)

Renuncia al tratamiento
(inútil, desproporcionado)

Padres

Tratamiento correcto
(mejor interés paciente)

Coincidencia criterios

< ===== >

< ===== >

Renuncia tratamiento (inútil, desproporcionado)	problema < ===== >	Actitud vitalista
Tratamiento correcto (mejor interés paciente)	problema < ===== >	Renuncia Tratamiento
Actitud Vitalista (mejor interés paciente)	problema < ===== >	Renuncia Tratamiento
Actitud Vitalista	p.grave < ===== >	Actitud Vitalista
Renuncia tratamiento (no interés paciente)	p.grave < ===== >	Renuncia Tratamiento (no interés paciente)

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ruza F. "Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en la asistencia pediátrica actual", en Cuidados Intensivos Pediátricos. F.Ruza. Ed. Norma Madrid 1994. 3-24.
- 2 Reis Miranda D. "Una aproximación al control de calidad de las Unidades de Cuidados Intensivos en Europa". Med Intensiva 1991,15: 319-321.
- 3 Shiell A. "Los Cuidados Intensivos y la economía: de los principios generales a las implicaciones prácticas". Med. Intensiva 1991. Vol 15. 6, 322-328.
- 4 Nadal P. y Sarmiento X. "Cuidados intensivos, intermedios y normales" Med Clin 1990; 95:338-340.
- 5 Abizanda R. "Selección frente a elección. Política de ingresos y altas en las Unidades de Cuidados Intensivos". Med Intensiva 1991,15:322-328.
- 6 Hermana Mª T. "Informe sobre el Grupo de Trabajo de Ética de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos". XVIII Reunión Nacional SECIP. An Esp Pediat 1997, Sup 105, 68-69.
- 7 Cambra Fco. José "Problemas bioéticos en Cuidados Intensivos Pediátricos" Bioética y Debate. Jul. III . 9.10-11.1997.
- 8 Abel Fco. y Cambra Fco. José. "Intervention in perinatology and the birth of severely handicapped children". EACME. Coimbra. 24-25 Octubre.1997.
- 9 Simón P. y Barrio IMª " La capacidad de los menores para tomar decisiones sanitarias:Un problema ético y jurídico". Rev. Esp. Pediatr. 1997, 53 (2):107-118.
- 10 Torralba F. "El sofriment un nou tabú", Ed.Claret. Barcelona 1995.
- 11 Couceiro A. "Encrucijadas de un laberinto. Aspectos éticos de los cuidados neonatales intensivos" Jano 1989. 881. 91-96.
- 12 Cuyás M. "El encarnizamiento terapéutico y la eutanasia" en "Cuestiones de Bioética"121-140. Instituto Borja de Bioética. Fundación Mapfre Medicina. 1997.
- 13 Abel Fco." Eutanasia y muerte digna". Lab.Hosp.1991. 222.366-7.
- 14 Canadian Paediatric Society: Treatment decisions for infants and children. C.P.S. Statment . 06/1986.
- 15 Caballero J., Esteban A. "Limitación del esfuerzo terapéutico" en Medicina Intensiva. Net Castel A. Springer-Verlag-Ibérica Barcelona 1996.
- 16 Iceta M. "Futilidad y toma de decisiones en Medicina Paliativa" Cajasur Publicaciones. Córdoba 1997.

- 17 Jimenez R. "Ética y Medicina perinatal". Lab. Hosp.1995 .237: 233-236.
- 18 Tejedor J.C. "Los límites de la viabilidad : consideraciones clínicas y éticas" Rev Esp Pediatr 1997; 53 (2): 119-125.
- 19 Krauel J. "Reanimación del recién nacido de muy bajo peso. Criterios de Reanimación" Lab.Hosp.1995. 237.:208-209.
- 20 Sánchez Segura J.M. "Retirada o inicio de soporte vital" en Medicina Intensiva. Net Castel A. Springer- Verlag- Ibérica Barcelona 1996.
- 21 Mota López A. " Reflexiones spbre el enfermo terminal y la Unidad de Cuidados Intensivos". Med. Inten. 1991. 15. 2:59-65.
- 22 Abel Fco. "Comités de Bioética. Necesidad, Estructura y Funcionamiento". Labor Hospitalaria 229:136-146.1993

MESA REDONDA

ESTADO ACTUAL DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS SEVEROS

Introducción

A. Carlos Rodríguez-Barrionuevo, Enrique Bauzano-Poley. Unidades de Neurología y Neurofisiología infantil. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya . Málaga.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la Clasificación de las Epilepsias y de los Síndromes Epilépticos [1], existen síndromes que están estrechamente relacionados con la edad de comienzo de las crisis, particularidad que cumplen los denominados severos, por su mala evolución y que cursan con un cuadro electro-clínico bien definido. Dentro de ellas destacamos los siguientes síndromes:

- Encefalopatía mioclónica neonatal (EMN) [2], en sus dos variantes, la forma descrita por Aicardi y cols. como encefalopatía mioclónica precoz [3] y por Ohtahara y cols. como encefalopatía epiléptica infantil precoz con burst-suppression [4].

- Síndrome de West (SW) [5]
- Epilepsia mioclónica severa de la lactancia (EMS) o epilepsia polimorfa del niño [6]
- Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) [7,8]

ASPECTOS CLÍNICOS

Edad de comienzo. Este grupo de epilepsias tienen su comienzo durante la infancia (tabla 1). Las crisis de la EMN se inician en el primer mes de la vida; las crisis del SW entre los 3 y 7 meses [9]; en la EMSL, alrededor de los 6 meses y; en el SLG entre los 2 y 5 años [10]. Estas encefalopatías epilépticas se pueden considerar como una respuesta epiléptica edad-dependiente de un cerebro en desarrollo, inducida por diversas causas.

Etiología. Las formas criptogénicas son frecuentes y es común a todos estos síndromes, en particular a la EMS, cuya causa es siempre desconocida. La mayoría de las EMN son asimismo criptogénicas, pero se han publicado casos de etiología metabólica [11-15] y malformativa [16]. En el SW y SLG, existen tanto causas criptogénicas como sintomáticas [17], siendo estas últimas de etiología muy diversa, como se verá después.

Tipo de crisis. La semiología clínica de estas formas de epilepsia es muy particular, predominando crisis de corta duración, pero muy frecuentes (ver tabla 2) [18]. Las crisis predominantes en la EMN son los espasmos tónicos, aunque se pueden observar otros tipos de crisis, tales como crisis parciales y mioclonias. El SW se caracteriza por presentar espasmos infantiles. La EMS comienza con convulsiones febriles de inicio precoz, generalmente antes de los 6 meses, y hacia los dos años de la vida comienza con mioclonias, crisis parciales complejas con generalización secundaria. En el SLG es característico observar una triada clásica de ausencias atípicas, crisis tónicas y crisis atónicas.

ASPECTOS EEG

El EEG interictal se caracteriza por presentar una actividad de base está siempre alterada, menos en las primeras etapas de la EMS.

En la EMN el EEG interictal se caracteriza por un trazado tipo burst-suppression (fig. 1), caracterizado por brotes de actividad paroxística compleja de ondas agudas, puntas y ondas lentas, irregulares y arrítmicas, de 1 a 5 seg de duración, separados por periodos de trazado casi inactivo de 3 a 10 segundos de duración, que no se altera por ninguna activación .

El patrón característico del SW es la hipersaritmia (fig. 2), mezcla anárquica de ondas lentas (1-7 Hz) de gran amplitud (más de 200 μ v), con ondas agudas de perfil esparpado y de puntas, cuya amplitud, morfología, duración y topografía son muy variables (16-SW). Durante el sueño lento el trazado sufre un fraccionamiento (fig. 3), los paroxismos se hacen más sincrónicos, predominando las ondas agudas y apareciendo periodos de depresión de la amplitud que le da una morfología psicoepiléptica.

El patrón EEG del SLG se caracteriza por una actividad de base lentificada en mayor o menor grado, sobre la que se recogen paroxismos de punta-onda lenta a 1.5-2.5 Hz difusos sobre los dos hemisferios, pero con predominio en áreas frontales (fig.4). Durante el sueño NREM existe un incremento de las descargas que sufren un cambio morfológico y

aparecen ritmos rápidos a 10 Hz (fig. 5). Durante el sueño REM disminuye la incidencia de las descargas.

En la EMS los trazados EEG permanecen normales durante los 2-3 primeros años, aunque puede observarse una actividad de frecuencias a 6-4 Hz de predominio en regiones fronto-centrales. Después aparecen descargas de punta-onda y polipunta-ondas rápidas, de corta duración (Fig. 6), y anomalías focales y multifocales. Con mucha frecuencia existe fotosensibilidad precoz.

Las características del EEG crítico se puede observar en la tabla 2.

Pronóstico y tratamiento. En general, el tratamiento de estos pacientes es muy difícil y la mayoría de ellos son refractarios a los fármacos antiepilépticos (ver tabla 1). Las crisis de la EMN no obedecen a ningún tipo de tratamiento. El SW en la actualidad tiene mejor pronóstico desde la introducción de la vigabatrina. La EMS tiene siempre un pronóstico muy severo, ya que es refractario a los fármacos antiepilépticos y provoca un grave deterioro psicomotor. El tratamiento del SLG es siempre dificultoso, obteniéndose el control parcial de las crisis, aunque en algunos casos se pueda conseguir un control completo.

Síndrome	Edad	Crisis	EEG interictal	Tratamiento	Pronóstico
EMN Aicardi	<3 meses	Espasmos tónicos Crisis parciales Mioclonías	Burst-suppression	Fracasa respuesta	Muy malo. Existus (50%) Parálisis cerebral Epilepsia severa (SW)
Ohtahara	<1 mes	Espasmos tónicos	Burst-suppression	Fracasa respuesta	Igual que la anterior
SW	3-12 meses	Espasmos infantiles	Hiperarritmia	Vigabatrina Valproato ACTH Benzodiazepinas	Buena en formas criptogénicas Malo en formas sintomáticas. Si se controlan las crisis, queda la encefalopatía de base.
EMS	5-7 meses	Convulsiones febriles Mioclonías Crisis parciales	Normal al inicio Ritmos Fotosensibilidad	Fracasa respuesta	Muy malo Deterioro psicomotor grave
SLG	2-5 años	Ausencias atípicas Crisis tónicas Crisis atónicas	Punta-onda lenta	Valproato Lamotrigina Benzodiazepinas ACTH	Generalmente malo Control parcial de las crisis

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las encefalopatías epilépticas infantiles.

Crisis	Edad	Duración	Síndrome	EEG ictal
Mioclonía	Cualquiera	< 1 seg	EMN, EMS y SLG	Paroxismos generalizados de PO, PP y PPO
Espasmo tónico	0-3 meses	2 - 6 seg	EMN	Depresión paroxística de la amplitud
Espasmo infantil	3-12 meses	1 - 2 seg	SW	Desincronización del trazado
Crisis atónica	>2 años	<1 seg	SLG	Paroxismos generalizados de PPO
Crisis tónica	> 1 año	3 - 10 seg	SLG	Desincronización del trazado Ritmo reclutante

SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut, SW: Síndrome de West, EMS: Epilepsia mioclónica severa, EMN: Encefalopatías mioclónicas neonatales, PO: Punta-onda, PP: Polipunta, PPO: Polipunta-onda.

Tabla 2. Diagnóstico clínico-EEG de las crisis generalizadas de corta duración (libro)

BIBLIOGRAFÍA

1. Commission on Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
2. Nieto-Barrera M, Pita-Calandre E. *Epilepsias y Síndromes Epilépticos en el niño*. Granada: Universidad de Granada, 1993.
3. Aicardi J, Goutières F. Encéphalopathie myoclonique néonatal. *Rev EEG Neurophysiol* 1978;8:99-101.
4. Ohtahara S, Yamatogi Y, Ohtsuka Y. Prognosis of the Lennox syndrome. Long-term clinical and electroencephalographic follow-up study, especially with special reference to relationship with the West syndrome. *Folia Psychiat Neurol Jap* 1976;30:275-287.

5. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841;1:724-725
6. Dravet C, Boreau M. L'épilepsie myoclonique bénigne du nourison. *Rev EEG Neurophysiol* 1981;11:438-444.
7. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast and slow spike-wave electroencephalogram. *Pediatrics* 1950;5:626-644.
8. Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Tassinari CA, Regis H, Dravet C. Childhood epileptic encephalopathy with diffuse spike-waves (otherwise known as «petit mal variant») or Lennox syndrome. *Epilepsia* 1966;7:139-179.
9. Riikonen R, Donner M. Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976. A population study in Finland. *Develop Med Child Neurol* 1979;21:333-343.
10. Chevrie JJ, and Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 cases. *Epilepsia* 1972;13:259-271.
11. Vigeveno F, Bosman C, Giscondi A, Maccagnani F, Sevanti G, Sergio M. Neonatal myoclonic encephalopathy without hyperglycinemia. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1981;52:52-53.
12. Martin HJ, Deroubaix-Tella P, Thelliez P. Encéphalopathie épileptique néonatale à bouffées périodiques. *Rev EEG Neurophysiol* 1981;11:397-403.
13. Brandt NV, Rassmussen K, Brandt S, Schonheyder F. D-glycemic acidemia with hyperglycinemia. A new inborn error of metabolism. *Br Med J* 1974;4:334.
14. Grandgeorge D, Favier A, Bost M, Frappat P, Bonjet C, Garrell S, Stoebner P. L'acidemia D-glycérique. A propos d'une nouvelle observation anatomo-clinique. *Archs Franc Pédiatr* 1980;7:577-584.
15. Dalla Bernardina B, Aicardi J, Goutières F, Plouin P. Glycine encephalopathy. *Neuropädiatrie* 1979;10:209-225.
16. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, et al. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts. In Roger J, Bureau M, Dravet C, et al. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: Jhn Libbey, 1992.
17. Aicardi J. *Epilepsy in Children*. International Review of Child Neurology Series. Second Edition. New York: Raven Press, 1994.
18. Rodríguez-Barrionuevo AC, Bauzano-Poley E. *Guía Práctica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia en la Infancia*. Madrid: EDIMSA, 1995.

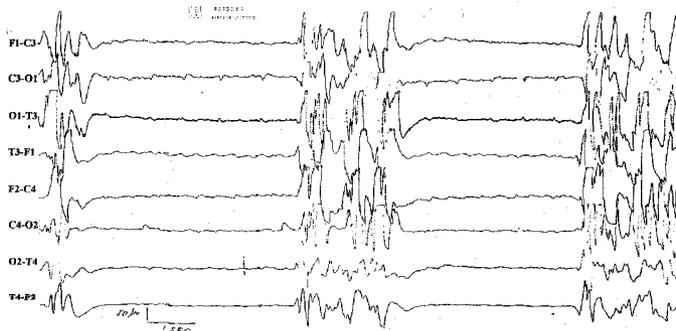


Figura 1. EEG. Parón tipo burst-suppression. Paciente de 20 días de edad que presentaba espasmos tónicos desde los 15 días de la vida. VR: 30 mm/s.

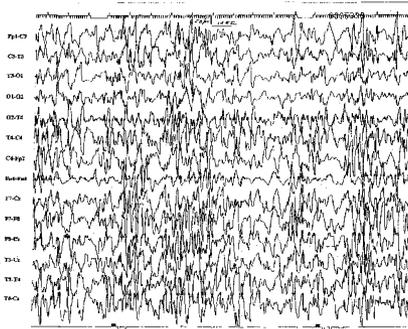


Figura 2. EEG. Hipsarritmia generalizada. Paciente de 6 meses que presentaba espasmos en flexión desde los 5 meses de edad. VR: 15 mm/s.

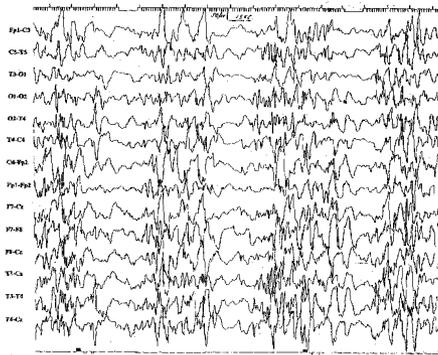


Figura 3. EEG. El mismo caso de la figura 2 durante el sueño NREM. Obsérvese el fraccionamiento del trazado. VR: 15 mm/s.



Figura 4. EEG. Paroxismos de punta-onda lenta generalizada de predominio bifrontal. Niño de 4 años con síndrome de Lennox-Gastaut. VR: 30 mm/s.

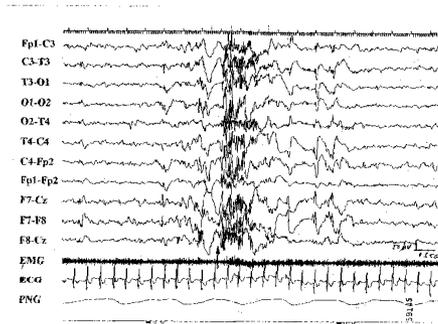


Figura 5. EEG. El mismo caso de la figura 4 durante el sueño NREM. Obsérvense los cambios morfológicos de los paroxismos y las descargas rápidas a 10 Hz (flecha). VR: 15 mm/s

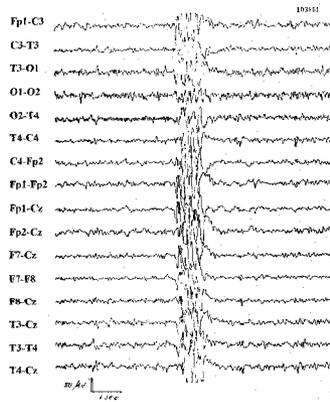


Figura 6. EEG. Paroxismo generalizado de punta-polipunta-onda. Paciente de 3 años con epilepsia mioclónica severa (polimorfa). VR: 30 mm/s.

ESTADO ACTUAL DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS SEVEROS

Encefalopatía Epiléptica Neonatal

José Luis Herranz Fernández y Rosa Arteaga Manjón-Cabeza. Neuropediatría. Hospital. Santander.

RESUMEN

La encefalopatía epiléptica infantil precoz, descrita por Ohtahara y col en 1976, y la encefalopatía mioclónica neonatal, descrita por Aicardi y Goutières en 1978, son dos epilepsias neonatales graves con aspectos diferenciales muy sutiles. Los autores indican que se trata de ligeras variaciones de un único síndrome epiléptico, para el que proponen la denominación de encefalopatía epiléptica neonatal, con crisis desde los primeros días de vida, en forma de mioclonias y/o crisis parciales y/o espasmos tónicos, patrón EEG de paroxismo-supresión, resistencia terapéutica y muy mal pronóstico, con mortalidad precoz en la mitad de casos y graves secuelas neurológicas en los supervivientes. Originado por disgenesias cerebrales, trastornos metabólicos, y causas que, como denominador común, impiden la formación de las conexiones entre las estructuras corticales y subcorticales, o las interrumpen cuando ya se han formado, remediando el estado anatómico y funcional del cerebro fetal. La eses de hipoactividad cerebral de 4 a 10 segundos.

En 1978 Aicardi y Goutières (2) describieron la encefalopatía mioclónica neonatal ("encéphalopathie myoclonique néonatale"), en cinco recién nacidos con mioclonias erráticas y EEG estereotipado, de paroxismo-supresión ("suppression-burst"), que persistía después del período neonatal (Figura 1). Los pacientes podían tener otras crisis simultáneas a las mioclonias, como crisis parciales o espasmos tónicos.

Desde entonces se han referido un centenar de casos de cada uno de estos síndromes epilépticos, destacando la dificultad de muchos autores por decidirse por uno u otro diagnóstico, al haber entre ambos más coincidencias que caracteres diferenciales. Generalmente se tiende al diagnóstico de encefalopatía mioclónica neonatal cuando predominan las mioclonias masivas o erráticas y se identifica una etiología metabólica o una sobrecarga familiar, y al diagnóstico de encefalopatía epiléptica infantil precoz cuando se observan espasmos tónicos preferentes o exclusivos y una etiología malformativa cerebral. Las demás características son semejantes en ambos síndromes: comienzo en los primeros días de vida, patrón EEG de paroxismo-supresión, resistencia al tratamiento farmacológico y pronóstico infausto, con fallecimiento de la mitad de los niños y retraso psicomotor grave de los supervivientes, algunos de los cuales evolucionan hacia un síndrome de West.

Nosotros consideramos que los aspectos diferenciales son tan sutiles, que no justifican la aceptación de dos síndromes epilépticos, por lo que proponemos su unificación con la denominación de encefalopatía epiléptica neonatal (EEN), con las características que se refieren a continuación (Tabla I).

Frecuencia

Aunque se desconoce la incidencia real de la EEN, posiblemente es el síndrome epiléptico menos frecuente. Se ha referido una incidencia de 1 por cada 41.703 nacimientos, es decir, 2,39 por 100.000 nacimientos en Madrid (3).

Etiología

Al igual que en las otras encefalopatías epilépticas, los síndromes de West y de Lennox-Gastaut, en la EEN también se han descrito causas muy heterogéneas (4):

- 1) Malformaciones cerebrales, disgenesias o trastornos de migración neuronal (1-13):
 - agenesia del cuerpo caloso
 - lisencefalia
 - paquigiria
 - polimicrogiria
 - displasia dento-olivar
 - hemimegalencefalia
- 2) Trastornos metabólicos (14-17)
 - encefalopatía por glicina
 - aciduria D-glicérica

- acidemia metil-malónica
- leucinosis
- acidemia propiónica
- adrenoleucodistrofia
- cuerpos lamelares residuales en los astrocitos (16)
- síndrome nefrótico congénito (18)

3) Hipoxia-isquemia

Características clínicas

Las crisis epilépticas comienzan durante el período neonatal, a los 7 días de vida como término medio, con inicio 1 hora tras el nacimiento en los casos más precoces, e incluso durante el período intrauterino (8). Las mioclonías son las crisis más precoces, que afectan a la musculatura cervical, axial o de extremidades, "saltando" de manera anárquica y asíncrona de una región orgánica a otra, siendo menos frecuentes las mioclonías bilaterales o masivas. Las crisis parciales son las referidas como crisis neonatales sutiles por Volpe, y son generalmente simultáneas a las crisis mioclónicas. Los espasmos tónicos, en flexión o extensión, que pueden ser la única manifestación clínica, pueden observarse desde los primeros días de vida, agrupándose en salvas de 10-20 segundos de duración.

Características electroencefalográficas

Absolutamente estereotipadas, con patrón EEG paroxismo-supresión (Figura 2), con ausencia de cualquier recuerdo de actividad normal, con grupos generalizados en los que se entremezclan puntas, ondas escarpadas y ondas lentas irregulares durante 1-5 segundos, que alternan constantemente y de manera seudoperiódica con fases de 3 a 15 segundos en las que apenas se aprecia actividad cerebral, con un EEG parcialmente plano. Los paroxismos, sincrónico asíncrono en ambos hemisferios, se hacen más prolongados al progresar la edad de los niños, al mismo que se acortan los períodos con supresión de la actividad EEG. De este modo, el registro adopta paulatinamente las características de la hipsarritmia o del trazado EEG multifocal.

En los registros EEG poligráficos no suelen coincidir los grupos paroxísticos con los espasmos ni con las crisis parciales simultaneidad que, sin embargo, se puede objetivar durante las crisis mioclónicas.

Exploración clínica y evolución

En los niños con EEN se produce un grave deterioro neurológico desde el nacimiento o desde el comienzo del cuadro epiléptico, con hipotonía severa, a veces con hipertonia simultánea de la musculatura cervical, y con signos piramidales muy evidentes. El desarrollo es nulo o muy escaso en todas las conductas y adquisiciones, asociándose con frecuencia ceguera cortical. Aunque el perímetro cefálico sea normal al nacimiento, evoluciona generalmente hacia una microcefalia.

Alrededor de la mitad de pacientes fallece durante el primer año, objetivándose en los supervivientes un severo retraso psicomotor, con estado vegetativo en la mayor parte de los casos, que evolucionan a un síndrome de West en la mitad de ellos (4).

Tratamiento

En los niños con EEN, las crisis son refractarias a todos los fármacos antiepilépticos, piridoxina, esteroides, etc, habiéndose descrito mejorías transitorias con ACTH, y mejorías permanentes en algunos pacientes tratados con vigabatrina (19). La habitual resistencia terapéutica puede justificar el tratamiento quirúrgico, incluso la hemisferectomía en los niños con hemimegalencefalia (12).

Consideraciones en relación con la etiopatogenia

Al revisar los factores etiológicos relacionados con la EEN llama la atención el predominio de problemas prenatales, y la ubicación cronológica de los factores identificados en períodos intrauterinos de proliferación neuronal (2º-4º mes) o de migración neuronal (3º-5º mes). De hecho, en el 2º-4º mes de gestación se condicionan la hemimegalencefalia y la microcefalia vera, en el 4º mes la paquigiria, en el 3º-5º mes la agenesia del cuerpo caloso, la lisencefalia y la polimicrogria, y en el 5º-6º mes la displasia dento-olivar.

En esas edades gestacionales es cuando comienza a registrarse actividad electroencefalográfica que, a partir de la

semana 22ª, muestra un trazado discontinuo (Figura 3), con brotes lentos (0,3-1,5 Hz) y rápidos (3-14 Hz), entremezclados y asíncronos, de 0,5-1 segundo de duración, que alternan de manera pseudoperiódica con períodos de inactividad que pueden prolongarse hasta 8 minutos. Estos períodos de inactividad en el EEG van acortándose hasta 5 segundos-3 minutos en las semanas 24-26ª, a 5 segundos-40 segundos en las semanas 27-28ª, y a 29-30 segundos en las semanas 29-30ª. A partir de la semana 34ª el EEG evoluciona hacia un trazado alternante (Figura 3) (20), en el que los brotes siguen siendo asíncronos, con ritmos rápidos de 1-3 Hz, y los períodos entre los brotes, de solo 4-5 segundos, tienen ya alguna actividad, pudiendo calificarse de hipoactividad o depresión bioeléctrica. Este trazado alternante se puede observar hasta la 2ª-4ª semana de vida postnatal en recién nacidos a término normales.

El patrón EEG paroxismo-supresión de los niños con EEN es muy semejante a los trazados EEG discontinuo y alternante y, como éstos, viene a reflejar la ausencia o el defecto de la conexión entre las estructuras corticales y subcorticales cerebrales, bien porque no se formaron adecuadamente -disgenesias cerebrales- o bien porque, una vez estructuradas, fueron interrumpidas -trastornos metabólicos, hipoxia grave neonatal, encefalitis neonatal (10). De hecho, cuando el patrón EEG paroxismo-supresión se observa en niños que han superado los primeros meses de vida, siempre está relacionado con patologías cerebrales tan graves como para haber producido esa desconexión córtico-subcortical (21, 22): tumores cerebrales profundos, anoxia severa, anestesia por barbitúricos, etc.

La EEN representa, por otra parte, una transición entre la inmadurez cerebral fisiológica del período intrauterino y las encefalopatías epilépticas de edades posteriores, concretamente, el síndrome de West del lactante. De hecho, el EEG específico de los niños con síndrome de West, la hipsarritmia, muestra en muchos momentos, especialmente durante el sueño, un patrón pseudoperiódico semejante al de paroxismo-supresión, con mayor actividad de los períodos de supresión que en el recién nacido. No es de extrañar, en consecuencia, que muchos de los recién nacidos que sobreviven a la EEN evolucionen hacia un síndrome de West al alcanzar la edad de 3-4 meses.

En resumen, la EEN traduce la existencia de una afectación cerebral grave, en la que está muy alterada o no existe la conexión entre las estructuras corticales y subcorticales.

Consideraciones sobre el diagnóstico

Para delimitar el cuadro electroclínico, y llegar a identificar la etiología responsable del mismo, se recomienda la pauta siguiente:

1. Anamnesis: antecedentes familiares, embarazo, parto, período neonatal.
2. Exploración clínica: rasgos físicos, piel, olor, exploración neurológica, fondo de ojo.
3. EEG poligráfico de vigilia y de sueño prolongado, video-EEG si está disponible.
4. Ecografía cerebral transfontanelar.
5. Resonancia magnética cerebral
6. Sangre : hemograma, glucosa, pH y gases, electrolitos (Na, Cl, Ca), GOT, GPT, GGTP, bilirrubina, ácido úrico, lactato, piruvato, amonio, aminoácidos, urea. En un segundo tiempo: ácidos grasos de cadena larga, biotinidasa, enzimas lisosomiales, carnitina, hidroxibutirato, acetoacetato, ácido fitánico.
7. Orina: pH, cuerpos reductores, cuerpos cetónicos, cromatografía en papel. En un segundo tiempo: aminoácidos, ácidos orgánicos.
8. LCR: células, glucosa, proteínas, lactato, piruvato, aminoácidos

Consideraciones sobre el tratamiento

La especial susceptibilidad del recién nacido a las convulsiones viene sustentada, principalmente, por tres factores: 1) excitación aumentada: abundancia de receptores glutamatérgicos, los receptores AMPA superan en 73% a los del adulto, abundan receptores NMDA en el hipocampo; 2) inhibición reducida: escasez de receptores gabaérgicos, GABA cerebral un 60% menos que en el adulto, y el GABA puede actuar como convulsivante en estas edades; 3) inmadurez anatómica: mala estratificación de la corteza cerebral, escaso desarrollo de las dendritas, inmadurez de las vías comisurales, e inmadurez de las vías córtico-subcorticales.

Teniendo en cuenta estos argumentos, y conociendo la resistencia de las crisis del recién nacido con esta encefalopatía epiléptica, se recomienda:

1. No utilizar antiepilépticos clásicos, salvo la obligada prueba con fármacos por vía parenteral -fenobarbital, fenitoína,

valproato-, con los que se alcanzan inmediatamente niveles séricos terapéuticos, y puede demostrarse su papel en 2 o 3 días, tras los que es obligada la supresión de los mismos en caso de ineficacia.

2. Cuando se utilice valproato, considerar que este fármaco puede simular una enfermedad metabólica (hiperamoniemia, hiperglicinemia) o provocar el agravamiento y la descompensación de una metabolopatía realmente existente.

3. Ensayar los nuevos fármacos gabaérgicos y glutamatérgicos (vigabatrina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, tiagabina), a dosis altas si fracasan las dosis habituales. Gracias a actitudes similares se ha convertido la vigabatrina en primera alternativa terapéutica en lactantes con espasmos por síndrome de West, en los que suelen ser necesarias dosis muy elevadas del fármaco, de 200 mg/kg/día, para conseguir la supresión de las crisis. De hecho, la vigabatrina también ha demostrado su eficacia en 3 niños con EEN, con dosis de 40 a 100 mg/kg (19).

4. No demorar el tratamiento quirúrgico, cuando está indicado. De hecho, cuando fracasan varios fármacos con dosis adecuadas, el retraso innecesario en considerar el tratamiento quirúrgico aumenta considerablemente la frecuencia y la gravedad de secuelas neurológicas y empeora sustancialmente la calidad de vida de estos pacientes. Esa es nuestra experiencia personal en siete niños con hemimegalencefalia, 5 de los cuales fueron tratados con una hemisferectomía (12).

BIBLIOGRAFIA

- Ohtahara S, Ishida T, Oka E, Yamatogi Y, Inoue H. On the specific age-dependent epileptic syndromes: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst (en japonés). No To Hattatsu 1976; 8: 270-280.
- Aicardi J, Goutières F. Encéphalopathie myoclonique néonatale. Rev EEG Neurophysiol 1978; 8: 99-101.
- Martinez-Bermejo A, Roche C, López-Martin V, Pascual-Castroviejo Y. Encefalopatía epiléptica infantil precoz. Rev Neurol 1995; 23: 297-300.
- Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. Brain Dev 1987; 9: 731-736.
- Paladin F, Chiron C, Dulac O, Plouin P, Ponsot G. Electroencephalographic aspects of hemimegalencephaly. Cev Med Child Neurol 1989; 31: 377-383.
- Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies. A critical review and personal contributions. J Clin Neurophysiol 1990; 7: 380-408.
- Robain O, Dulac O. Early epileptic encephalopathy with suppression bursts and olivary-dentate dysplasia. Neuropediatrics 1992; 23: 162-164.
- Du Plessis AJ, Kaufmann WE, Kupsky WJ. Intrauterine-onset myoclonic encephalopathy associated with cerebral dysgenesis. J Chil Neurol 1993; 8: 164-170-
- Ogihara M, Kinoue K, Takamiya H, Nemoto S, Miyajima T, Hoshika A, Honda T, Takashima S, Genton P, Dravet C, Bureau M. A case of early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) with anatomical cerebral asymmetry and myoclonus. Brain Dev 1993; 15: 133-139.
- Spreafico R, Angelini L, Binelli S, Granata T, Rumi V, Rosti D, Runza L, Bugiani O. Burst suppression and impairment of neocortical ontogenesis: electroclinical and neuropathologic findings in two infants with early myoclonic encephalopathy. Epilepsia 1993; 34: 800-808.
- Tominaga Y, Kaihou M, Kimura T, Kato Y, Onaya M, Kasahara M, Kashima H, Takayanahi T, Funamoto N. Encéphalopathie épileptique infantile précoce (syndrome d'Ohtahara) avec polymicrogyrie. Rev Neurol (Paris) 1993; 149: 532-535.
- Arteaga R, Herranz JL. Hemimegalencefalia: sugerencias terapéuticas tras la observación de siete pacientes. Rev Neurol 1997; 25: 1464-1465.
- Campistol J, García-García JJ, Lobera E, Sanmartí FX, Conill J, Fernández-Alvarez E. Síndrome de Ohtahara: una forma de epilepsia edad-dependiente. Rev Neurol 1997; 25: 212-214.
- Martin JJ, Martin L, Ceuterick C. Encephalopathy associated with lamellar residual bodies in astrocytes (Towfighi, Grover and Gonatas, 1975): a new observation. Neuropediatrics 1977; 8: 181-189.

13. Campistol J, García-García JJ, Lobera E, Sanmartí FX, Conill J, Fernández-Alvarez E. Síndrome de Ohtahara: una forma de epilepsia edad-dependiente. *Rev Neurol* 1997; 25: 212-214.
14. Martin JJ, Martin L, Ceuterick C. Encephalopathy associated with lamellar residual bodies in astrocytes (Towfighi, Grover and Gonatas, 1975): a new observation. *Neuropediatrics* 1977; 8: 181-189.
15. Dalla Bernardina B, Aicardi J, Goutières F, Plouin P. Glycine encephalopathy. *Neuropediatrics* 1979; 10: 209-225.
16. Figols FJ, Herranz JL, Cervos-Navarro J, Navarro C, Arteaga R. Early infantile epileptic encephalopathy in Towfighi disease. *Neuropsychiatrie* 1985; 1: 37-41.
17. Gonzalez de Dios J, Moya M, Pastor C, Izura V, Carratalá F. Encefalopatía epiléptica infantil precoz y encefalopatía glicinéica. *Rev Neurol* 1997; 25: 1916-1918.
18. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. A case of early myoclonic encephalopathy with the congenital nephrotic syndrome. *Brain Dev* 1997; 19: 144-147.
19. Baxter PS, Gardner-Medwin D, Barwick DD, Ince P, Livingston J, Murdoch-Eaton D. Vigabatrin monotherapy in resistant neonatal seizures. *Seizure* 1995; 4: 57-59.
20. Monod N, Dreyfus-Brisac C. Le tracé paroxystique chez le nouveau-né. *Rev Neurol (Paris)* 1962; 106: 129-130.
21. López-Martin V, Martínez-Bermejo A, Mulas F, Pascual-Castroviejo Y. Valor pronóstico del electroencefalograma paroxístico o periódico neonatal. *An Esp Pediatr* 1978; 11: 273-280.
22. Maheshwari MC, Jeavons PM. The prognostic implications of suppression-burst activity in the EEG in infancy. *Epilepsia* 1975; 16: 127-131.

	ENCEFALOPATIA EPILEPTICA INFANTIL PRECOZ	ENCEFALOPATIA MIOCLONICA NEONATAL
Descripcion	Ohtahara y col 1976	Aicardi y Goutieres 1978
Edad de inicio	0-4 semanas	0-8 semanas
Tipo de crisis	espasmos tónicos (crisis parciales) (mioclonias)	mioclonias (crisis focales) (espasmos tónicos)
EEG	Paroxismo-supresion	Paroxismo-supresion
Etiologia	Malformaciones cerebrales	Metabopatias
Pronostico	Infausto	Infausto

FIGURA 1: Resumen de las características electroclínicas de la encefalopatía epiléptica infantil precoz y de de encefalopatía mioclónica neonatal.

ENCEFALOPATIA EPILEPTICA NEONATAL

- Comienzo durante el periodo neonatal
- Con mioclonias y/o espasmos y/o crisis tónicas
- EEG con paroxismo-supresión
- Retraso psicomotor grave y escasa o nula evolución de conductas, ceguera cortical, signos piramidales
- Etiología: malformaciones o disgenesias cerebrales, metabopatías, anoxia o encefalitis neonatal grave
- Pronóstico infausto: fallece precozmente 50%, grave retraso el resto (síndrome de West en muchos casos)

TABLA I: Características de la encefalopatía epiléptica neonatal.

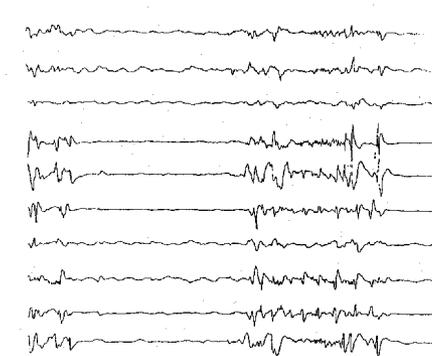


FIGURA 2: Trazado EEG característico de paroxismo-supresión.

PATRON EEG	EDAD	BROTES	PERIODOS ENTRE BROTES
TRAZADO DISCONTINUO	>22 semanas gestación	Lentos 0,3-1,5 Hz Rápidos 3-14 Hz Asincrónicos	3 segundos a 8 minutos INACTIVIDAD
TRAZADO ALTERNANTE	De 34ª a 35ª semana a primer mes	Lentos 1-3 Hz Asincrónicos	4-5 segundos DEPRESION (HIPOACTIVIDAD)
PAROXISMO-SUPRESION	Cualquier edad	Agudos, incluso puntas <10seg Sincrónicos o asincrónicos	Variables INACTIVIDAD

FIGURA 3: Edad de presentación, características de los brotes y de los períodos entre brotes del trazado EEG discontinuo, del trazado EEG alternante y del patrón EEG con paroxismo-supresión.

ESTADO ACTUAL DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS SEVEROS

Síndrome de West

*Miguel Rufo Campos. Sección de Neurología Infantil. Hospital Infantil Universitario «Virgen del Rocío».
Presidente de la Sociedad Española de Neuropediatría*

CONSIDERACIONES NOSOLÓGICAS.-

De forma clásica, se ha denominado Síndrome de West (SW) o encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia, a un síndrome epiléptico caracterizado por la triada descrita inicialmente por Vasquez y Turner en 1951 (1) de espasmos infantiles (crisis generalizadas), patrón EEG característico denominado hipsarritmia por Gibbs y Gibbs, y detención del desarrollo psicomotor en el comienzo de las crisis, y al que estos autores llamaron Epilepsia en flexión generalizada. En la Clasificación Clínica y Electroencefalográfica de las Crisis Epilépticas propuesta por Gastaut en 1970 (2), los espasmos infantiles se agrupan en el apartado correspondiente a Crisis Generalizadas, Crisis Bilaterales o Crisis sin comienzo focal que reconoce aquellas crisis en cuyas manifestaciones clínicas no existe ningún signo o síntoma relacionable con ningún sistema anatómico y/o funcional localizado en un hemisferio, y en las que suele producirse una afectación inicial de la conciencia, fenómenos motores generalizados o, bilaterales y más o menos simétricos. Por último la Clasificación Internacional de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos de 1989 (3), los ubica en el apartado 2.2 entre las epilepsias y síndromes epilépticos generalizados, tanto criptogénicos como sintomáticos. A pesar de ello, también pueden originarse tras una crisis focal (4) y además pueden existir formas idiopáticas. (5,6). En esta clasificación, se introduce por vez primera el término criptogénico, que supone la existencia de una alteración de causa desconocida. Presumiblemente, se trataría de procesos sintomáticos, pero que no pueden denominarse de esta forma al desconocerse su etiología.

Bajo la denominación de Espasmos Infantiles (EI) se conoce una condición sindrómica con tres componentes bien diferenciados: un tipo particular de crisis epilépticas, (espasmos epilépticos), un EEG con actividad intercristica paroxística asincrónica difusa, y una edad de presentación preferencial en la infancia (de ahí su denominación de infantil). Los Espasmos Epilépticos (EE) son un determinado tipo de crisis epilépticas que se caracterizan por una contracción de la musculatura axial, de breve duración y que a menudo se presentan en salvas. Esta ampliación del término de EI hacia EE, ha sido propuesta por la Liga Internacional contra la Epilepsia, para poder incluir crisis similares a los EI que pueden aparecer en niños mayores de un año, y que no tienen por qué asociarse necesariamente a un patrón EEG de hipsarritmia. Se conoce con el término de Hipsarritmia a un tipo especial de E.E.G. intercristico que se caracteriza en su forma habitual por una desorganización de la actividad basal, potenciales de muy elevado voltaje, ondas delta irregulares, ondas agudas en distintas áreas de ambos hemisferios y periódicas atenuaciones de la amplitud, muy notables en los registros de sueño. Este patrón electroencefalográfico puede modificarse por la existencia de muy diversas patologías: malformaciones cerebrales, esclerosis tuberosa, trastornos de la migración neuronal, etc. Hoy en día, únicamente aquellos niños que presentan espasmos infantiles e hipsarritmia típica o modificada por la patología de base, pueden ser considerados como Síndromes de West, independientemente de que muestren o no retraso en el desarrollo psicomotor. Cuando de forma global las manifestaciones críticas producen un deterioro de la función cognitiva y neurológica del niño, nos encontramos ante una encefalopatía epiléptica.

EPIDEMIOLOGÍA.-

Cuando se han utilizado grandes estudios epidemiológicos como los realizados en USA por el National Collaborative Perinatal Project (NCP), o los realizados por Ellenberg, Shields o Riikonen (7,8,9), la incidencia de los espasmos infantiles utilizando los criterios de 1985, es aproximadamente de 1:1900 a 1:3900. La responsabilidad de este amplio margen de diferencia hay que buscarla en las distintas etnias y nacionalidades de los diversos grupos de estudio, puesto que son mucho menores cuando se comparan trabajos referentes a la misma región. Se trata, sin duda, del síndrome epiléptico más frecuente en la época de lactante, aceptándose en la actualidad que suponen entre un 3 y un 7 % de las epilepsias que se inician antes de los 15 años de edad. (10). La historia familiar de espasmos infantiles es rara, y representa solo un 3-6 % de todos los casos, aunque son algo más frecuentes los antecedentes familiares de otras crisis epilépticas. No existen datos valorables de la prevalencia en los EI.

Hay un ligero predominio de los niños sobre las niñas, con una proporción diferencial próxima al 1,5:1. (11). Para Lombroso (12), la preponderancia masculina es mucho más evidente en las formas sintomáticas. La edad de comienzo es en el 90 % de los casos durante el primer año de la vida, con una mayor incidencia entre el cuarto y el séptimo mes, y con un

pico máximo entre el quinto y sexto mes de vida. (13,14).

FISIOPATOLOGÍA.-

Hrachovy y Frost han sugerido en un trabajo de neurofisiología publicado en 1989 (15), que el sustrato fisiopatológico de los espasmos infantiles puede encontrarse en el tronco cerebral, postulando una disrupción de la función neuronal dentro de la formación reticular y de las áreas cercanas, basado en el papel crucial que pueden jugar las sustancias monoaminérgicas del troncoencefalo en la expresión crítica de los espasmos y en su posterior control.

Trabajos recientes de Dulac (16) permiten establecer una hipótesis de la fisiopatología de los espasmos infantiles, basada en observaciones clínicas y electroencefalográficas. Según este autor, las áreas que desencadenan los espasmos infantiles, se encuentran en regiones corticales. Una hiperexcitabilidad difusa proveniente de una corteza inmadura y/o una difusión del proceso epiléptico desde una anomalía focal conducirían al desarrollo de la hipsarritmia. El desarrollo de la maduración cortical desde las regiones posteriores hacia las más anteriores tiene una gran importancia para la localización de las causas de las anomalías focales. En los SW criptogénicos el predominio de los procesos fisiopatológicos puede ser la existencia de una hiperexcitabilidad difusa cortical, que explicaría además el deterioro severo del desarrollo psicomotor al comienzo de los espasmos. En los SW sintomáticos, con una patología focal, el deterioro inicial es con frecuencia menos llamativo, lo que sugiere que en estos casos el efecto predominante es la difusión del proceso epiléptico.

Hoy en día podemos aceptar que el SW es por regla general una respuesta frecuente, aunque no obligatoria, de un cerebro notablemente inmaduro a una agresión cerebral especialmente grave.

ASPECTOS ETIOLÓGICOS.-

El SW es un claro ejemplo de cómo un síndrome epiléptico puede responder a múltiples etiologías, pudiendo ser secundario a una encefalopatía fija, a una encefalopatía evolutiva, tener una etiología desconocida pero sin daño neurológico previo, o incluso poseer un origen idiopático (17). De forma clásica, la etiología en este síndrome se divide en dos grandes apartados: a) criptogénicos o primarios, que suponen entre un 10 y un 15 % de todos los casos; es necesario para situarlos en este apartado que no exista evidencia de alteración previa del sistema nervioso central, incluyendo un normal desarrollo psicomotor, examen neurológico y estudios neurorradiológicos. La etiología es desconocida, y el 20 % de ellos recurren después de una terapia antiépiléptica adecuada, resultando que posteriormente cerca de un 32% muestran retraso en el desarrollo psicomotor u otros tipos de crisis epilépticas. b) sintomáticos o secundarios, que ya alcanzan al 85-90 % de todos los casos. Para etiquetar una etiología como sintomática es necesario la evidencia de un daño cerebral con el cumplimiento de al menos uno de los siguientes criterios: 1. Retraso psicomotor. 2. Déficits neurológicos. 3. Estudios neurorradiológicos anormales. 4. Crisis epilépticas previas.

No existe ninguna lista que determine de forma clara todas las causas que pueden provocar los espasmos infantiles. De forma continua, se está incrementando el número de comunicaciones que describen casos de SW asociados a diversas entidades cerebrales específicas. En la TABLA I se recogen algunas de las numerosas afecciones que se asocian al síndrome de West.

SEMIOLOGÍA CLÍNICA.-

El cuadro clínico de los espasmos infantiles ha sido amplia y suficientemente descrito en la literatura (18,19,20). La manifestación epiléptica básica, vendrá definida por la morfología de las crisis, los EI, consistentes en una contracción brusca, habitualmente bilateral y simétrica, que afecta a los músculos de la cabeza, cuello, tronco y extremidades. Su semiología va a depender en gran parte de los músculos interesados y de la duración del espasmo. Su presentación brusca, generalmente tónica, puede estar limitada a la única contracción de la musculatura abdominal y del cuello, o ser una contracción masiva de una gran extensión de grupos musculares. Tienden a ocurrir en salvas de varios espasmos individuales de unos segundos de duración, que pueden persistir durante varios minutos, con breves intervalos entre cada espasmo. Pueden ocurrir durante el sueño o durante la vigilia, pero su tendencia es la de presentarse en el adormecimiento, o con mas frecuencia, inmediatamente después del despertar. Se pueden acompañar de sonrisas, muecas o cambios autonómicos. Si los espasmos son muy intensos, el lactante suele emitir un grito breve, estereotipado, durante o inmediatamente después de cada espasmo. La mirada se desvía transitoriamente, bien hacia arriba, de forma oblicua o lateralmente, especialmente en los SW sintomáticos. En algunas ocasiones, y durante un espacio de tiempo que no supera los 20 segundos, el niño puede quedar hipotónico o desconectado del medio, tras la descarga crítica. (21).

En ocasiones, los espasmos son de tan escasa duración, que son difíciles de diferenciar de las mioclonias masivas, aunque estas últimas no tienden a aparecer en salvas. Es también necesario diferenciarlos de las mioclonias benignas de la infancia temprana, que son contracciones difusas no epilépticas, similares a la acción de tiritar por el frío, pero en la que no existen anomalías en el electroencefalograma.

Clásicamente, se distinguen tres tipos de crisis entre los espasmos:

- Espasmos en flexión, consistentes en la flexión de la cabeza y miembros hacia delante, sobre el tronco. Representan el 34 %.
- Espasmos en extensión, que suponen un 23 %, y que consisten en la extensión de cuello, brazos y piernas sobre el tronco.
- Los espasmos mixtos son los más numerosos, un 43 % de todos ellos, y consisten en la flexión de cabeza, tronco y miembros superiores, y la extensión de miembros inferiores.

Recientemente, se ha ensanchado de forma considerable el espectro de la fenomenología de los espasmos clásicos, con lo que indudablemente aumentará nuestro conocimiento y con ello la realización de un diagnóstico mucho más seguro. La presencia de espasmos asimétricos y/o asíncronos asociados a una descarga EEG ictal puede constituir un importante soporte que evidencie la localización de la etiología responsable. Se han descrito espasmos parciales, con participación de un solo segmento, y espasmos unilaterales cuando participa todo un hemisferio. Donat y Wright (22) describieron en 1991 una forma inusual de espasmos extremadamente sutiles, tanto al inicio como al final de las salvas, a las que denominaron espasmos subclínicos, cuyo significado clínico y curso evolutivo es aún desconocido. Otros autores (23) han denominado como espasmos postinfanciales a las manifestaciones críticas con clínica de espasmos clásicos, pero que aparecen en edades posteriores de la vida, fuera del límite de edad admitido para la aparición de los EI.

Una alta proporción de pacientes con SW padecen otro tipo de crisis además de los espasmos infantiles, fundamentalmente, crisis parciales, que pueden pasar desapercibidas tanto en la clínica como cuando se practican registros EEG de corta duración. El tener conocimiento de ellas puede contribuir al diagnóstico etiológico, a su evaluación pronóstica y a la elección terapéutica. Otros tipos de crisis pueden observarse en etiologías de lesión cortical focal con un pobre pronóstico, o en pacientes con anomalías difusas, como en las lisencefalías o el síndrome de Aicardi. En los errores congénitos del metabolismo, es frecuente la asociación de EI con mioclonus erráticos, con un pronóstico muy desfavorable.

El deterioro mental se ha descrito de forma clásica como uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico del SW, caracterizándose por una pérdida de las habilidades psicomotoras y una pérdida de relación con el medio. Su desarrollo intelectual es en general muy pobre. En la mayoría de los casos (hasta el 95%), el SW se acompaña de una regresión psicomotriz (24), y los lactantes comienzan a desinteresarse del entorno, pierden la sonrisa, se vuelven irritables y duermen mal. No siguen los objetos, desaparece la prensión y la manipulación, y muestran una hipotonía en el examen neurológico. Si persisten las manifestaciones críticas, se prolonga el deterioro dando lugar a un retraso mental permanente. Afortunadamente, el retraso mental no es un dato constante, y algunos pacientes tienen un desarrollo cognitivo normal tras ser diagnosticado de SW. La severidad del pronóstico, viene dada la mayoría de las veces por la base etiológica, el retraso en el diagnóstico, las características EEG, y la respuesta de las crisis al tratamiento.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS.-

* E.E.G.

El patrón EEG intercrítico más común encontrado entre los niños afectados de SW es la hipsarritmia, con las características clásicas descritas por Gibbs y referidas en el apartado inicial, pero no es el único. Suele verse con más precisión en los estadios iniciales de la enfermedad, y más a menudo en los lactantes de menor edad. Desde los primeros trabajos de Gastaut, este patrón EEG se ha dividido en dos grandes grupos: 1. Hipsarritmia típica, presente en el 63 % de los casos, y 2. Hipsarritmia atípica. Los resultados obtenidos del EEG varían según se realice el registro en vigilia, sueño, crítico o intercrítico, y según la edad del paciente. Durante el sueño, se fragmenta la hipsarritmia, y los complejos paroxísticos se agrupan en salvas, con un claro predominio de los elementos irritativos, por lo que a veces adoptan un aspecto de polipuntas-ondas, apareciendo los ritmos del sueño entre las salvas; en la fase REM desaparecen los grafoelementos. Cuando se realiza un EEG durante una crisis, se obtienen ondas lentas de gran amplitud, que se sigue de una atenuación del voltaje. Para algunos autores, (25), el espasmo tiene dos tipos de representación EEG: una atenuación paroxística del voltaje y una desincronización del trazado constituida por ritmos rápidos.

La hipsarritmia atípica ha sido clasificada en varias categorías por diversos autores, según su forma y características. La Tabla II, recoge las dos principales clasificaciones descritas por Gastaut en 1970 y por Hrachovy en 1984.

La tendencia actual es la de considerar el patrón EEG y el tipo de hipsarritmia en su conjunto, en un intento de conocer sus características, que nos ayuden al menos a distinguir las formas idiopáticas de las sintomáticas, y a veces con ello, poder especificar su etiología y su posible evolución. Así por ejemplo, en las enfermedades metabólicas, el patrón EEG interictal es a veces transitoriamente hipsarrítmico, y con mas frecuencia, asociado a anomalías multifocales con descargas complejas de puntas y ondas lentas, separadas por ocasionales episodios de aplanamiento del registro. En las malformaciones cerebrales se produce siempre una actividad de base anormal, con un registro intercrítico con paroxismos focales o multifocales, y en la mayoría de los casos, el patrón hipsarrítmico aparece en el contexto de un EEG anormal desde el periodo neonatal (26). De igual forma aparece la asincronía, especialmente en el síndrome de Aicardi y probablemente secundario a la agenesia de cuerpo calloso. En las displasias corticales, suele observarse un registro con aumento de la ritmicidad de las descargas, hipsincrónico, especialmente en las displasias más difusas, como en la holoprosencefalia. En los SW secundarios a lesiones clásicas, como las porencefalias, suele observarse un registro EEG con asimetría de la actividad de base con ondas focales lentas.

Actualmente, el uso sistemático de la poligrafía y de la monitorización vídeo EEG, ha mostrado que en pacientes con malformaciones, las salvas de espasmos pueden estar combinadas con una descarga focal, y que en muchos casos sintomáticos, aparecen con frecuencia espasmos asimétricos con desviación de la cabeza y la mirada hacia un lado.

· Estudios Neurorradiológicos: TAC y RMN.-

Han sido uno de los principales métodos complementarios de investigación y que más han ayudado a comprender este desorden. Las investigaciones neurorradiológicas en el SW deben ser realizadas en todos los casos, y de forma preferente con anterioridad al tratamiento esteroideo, (27) ya que los hallazgos resultantes pueden suponer una ayuda inestimable a la hora de tomar una decisión en la actitud terapéutica. El tipo de investigación (TAC o RMN) dependerá de la edad y de la sospecha diagnóstica (28). En los primeros meses de la vida, quizás sea preferible la realización de un TAC, ya que al añadido de una menor exposición, tiene las ventajas de ser fácil de obtener y mostrar un alto grado de definición de las imágenes que puedan interesar: anomalías estructurales y calcificaciones.

La RMN puede posponerse para un segundo estudio, siendo sus indicaciones más específicas: la existencia de anomalías que hayan sido sospechadas por TAC, como heterotopias, hemimegalencefalia, síndrome de Aicardi, malformaciones corticales, y cuando a pesar de una TAC normal se sospechen lesiones displásicas o trastornos de la mielinización. Los estudios morfológicos deben realizarse usando T1 que incluyan cortes axiales, coronales, y sagitales, y T2 para visualización de lesiones estructurales y/o alteraciones de la maduración

Las lesiones asociadas a los EI con frecuencia afectan a los hemisferios cerebrales, y con menos frecuencia al tronco cerebral. Y dentro de la corteza, la mayoría de las lesiones asientan en la sustancia blanca, como las leucomalacias o leucodistrofias. La extensión de la lesión puede ser muy variable, pero la presencia de lesiones multifocales, se asocia con mas frecuencia a los EI. Si la lesión es única, la localización más frecuente es la región posterior: lóbulos occipitales o temporales

* Imagen Funcional: SPECT y PET.-

El desarrollo de la imagen tomográfica de alta resolución del cerebro en los últimos 10 años, ha supuesto un impacto significativo para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de West. Como es bien conocido, el SPECT es relativamente fácil de realizar, moderadamente no invasivo y no excesivamente caro. Mide el índice de la actividad neuronal en diferentes regiones del cerebro y el flujo sanguíneo cerebral regional, administrándonos datos funcionales y topográficos muy importantes para determinar la etiología del SW. Las anomalías descritas mediante SPECT en el cortex cerebral han ayudado a clarificar la relación y funcionamiento córtico-subcortical en los EI (29), detectando perfusiones anormales asociadas a un amplio abanico de disturbios microscópicos o a defectos de laminación cortical vistos en el SW. Se han encontrado cambios difusos y focales como expresión de una anormal perfusión cortical cerebral. Trabajos recientes realizados en SW sintomáticos (30), han puesto de manifiesto una reducción significativa de la perfusión en diversas áreas corticales, mientras que no se encontraron cambios significativos en los ganglios basales, lo que podría reflejar la preexistencia de patología cerebral junto a una encefalopatía secundaria a los espasmos infantiles

La neuroimagen funcional de alta resolución con tomografía por emisión de positrones (PET), puede detectar peque-

ñas áreas de displasia focal cortical, y facilitar de forma perspicaz los circuitos neuroanatómicos involucrados en la generación y la propagación de los espasmos epilépticos en el SW. Su utilización resulta esencial en la evaluación preoperativa, el tratamiento quirúrgico y medicamentoso en los EI refractarios, especialmente si se encuentran focos aislados de utilización anormal de glucosa (31). En un trabajo reciente de Natsume y cols. (32), utilizando PET y RMN en pacientes con SW, encuentran un hipometabolismo cortical en muchos pacientes al comienzo de los espasmos que desaparecen con posterioridad, mientras que el retraso de la mielinización tiende a hacerse más evidente con el aumento de la edad. El retraso en la mielinización se encuentra con más frecuencia en aquellos casos que muestran un hipometabolismo cortical.

TRATAMIENTO.-

El ACTH sigue siendo el fármaco esencial en el tratamiento de los espasmos infantiles, estando considerado el primer fármaco de elección en el 86 % de los neuropediatras norteamericanos, según un estudio publicado en *Ann Neurol.* (33), y confirmado por múltiples trabajos de reciente publicación. (34, 35, 36, 37, 38). Aunque la pauta de administración es muy variable, se piensa que unas dosis medias entre 20 y 50 U.I. diarias durante unos 15-30 días y reducción progresiva en meses posteriores es suficiente para conseguir buenos resultados, que alcanzan un porcentaje de normalidad intelectual en el 33-44% de los casos etiquetados de criptogénicos. La contrariedad más llamativa que acompaña a esta terapia, es lo abultado de los efectos adversos, constituyendo las infecciones intercurrentes el problema más importante de todos. Es necesario durante el tratamiento hormonal, seguir una dieta exenta de sal, y una estrecha vigilancia de la tensión arterial (ya que pueden producirse hemorragias cerebrales) y de los electrolitos (se producen desequilibrios frecuentes). El tratamiento puede producir un cushing yatrogénico, hirsutismo, sedación, somnolencia e irritabilidad. De igual forma, ha sido documentado la existencia de hipotonía llamativa, desconexión del medio, osteoporosis difusa y atrofia cerebral transitoria.

El nitracepan puede ser una alternativa aceptable a la terapia esteroidea, ya que tiene una baja incidencia de efectos adversos, aunque no está exenta de riesgos. En la actualidad se utiliza como fármaco coadyuvante. El uso de clonacepan en los espasmos infantiles esta muy limitada, ya que provoca un efecto sedante a veces de una gran intensidad, y puede desencadenar un síndrome de abstinencia al retirar la medicación, aunque se proceda a ello muy lentamente.

Durante un tiempo, cobró vigencia la utilización del ácido valproico en el tratamiento del SW, en un principio como terapia añadida, y con posterioridad en monoterapia a grandes dosis, llegándose a controlar de esta forma hasta el 25-50% de las crisis (39). Pero dosis tan altas de valproato no pueden administrarse sin las necesarias medidas de precaución, pues en estas cifras provocan un gran número de efectos adversos, como vómitos, sedación, hiperamoniemia, y especialmente una plaquetopenia que se detecta desde la segunda semana de tratamiento en mas de la mitad de los casos, y que obliga a reducir o suspender la terapia.

Algunos autores (40,41), han comunicado los buenos resultados obtenidos con el uso de piridoxina a dosis muy altas, cercanas a los 40-100 mg/kg/día, aunque su mecanismo de acción permanece aún desconocido. Su efectividad es mayor en los espasmos criptogénicos, a los que puede llegar a controlar hasta en un 40%. Puede utilizarse de igual forma como terapia añadida en combinación con dosis bajas de ACTH.

Afortunadamente, con el advenimiento de los nuevos fármacos antiepilépticos han llegado nuevas esperanzas para el control crítico de los pacientes afectos de SW. La vigabatrina, que es un inhibidor específico y suicida de la gaba-transaminasa, ha demostrado tener una eficacia clínica similar al ACTH en el tratamiento de los espasmos infantiles, especialmente en los de etiología secundaria a esclerosis tuberosa, pero sin tener los efectos adversos del tratamiento hormonal (42,43,44). Se ha demostrado que se consigue el control total de los espasmos infantiles en un 53% de los casos, aunque tras algunas recidivas, su eficacia real se sitúa en el 43%. Su efectividad se muestra rápidamente dentro de los primeros días o semanas de tratamiento. Los efectos adversos que produce son moderados y transitorios, y en la infancia prácticamente quedan limitados a somnolencia e irritabilidad. El tratamiento se inicia a unas dosis cercanas a 100 mgr/kg/día, que se va incrementando en semanas sucesivas hasta alcanzar un máximo de 200 mgr/kg/día.

mente dentro de los primeros días o semanas de tratamiento. Los efectos adversos que produce son moderados y transitorios, y en la infancia prácticamente quedan limitados a somnolencia e irritabilidad. El tratamiento se inicia a unas dosis cercanas a 100 mgr/kg/día, que se va incrementando en semanas sucesivas hasta alcanzar un máximo de 200 mgr/kg/día.

TABLA - I.-
Síndrome de West: Factores etiológicos.-

• **DISGENÉTICOS/MALFORMATIVOS.-**

- Malformaciones cerebrales: defectos de la línea media (holoprosencefalia, agenesia de cuerpo calloso, agenesia septal, hidranencefalia, etc.). Otras malformaciones
- Desórdenes displásicos: lisencefalia, displasia cortical, hemimegalencefalia, microdisgenesia
- Malformaciones vasculares
- Cromosomopatías: Síndrome de Down, Síndrome de Miller-Dieker, duplicación del cromosoma 18q, trisomía parcial del cromosoma 2p, duplicación del 7q, inversión duplicación del cromosoma 15
- Síndromes neurocutáneos: esclerosis tuberosa, nevus sebáceo, neurofibromatosis,

• **PRENATALES.-**

- Hipoxia-Isquemia: diabetes, toxemia, hemorragias, placenta previa
- Infecciones: toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, sífilis
- Alteraciones metabólicas: adrenoleucodistrofia, fenilcetonuria, hiperglicemia no cetósica, trastornos del ciclo de la urea, deficiencia de piridoxina, enf. De Leigh, leucodistrofias, Síndrome de PIÉO, etc.

• **PERINATALES.-**

- Hipoxia-Isquemia: encefalopatía hipoxo-isquémica
- Traumatismos obstétricos
- Hemorragias: subaracnoidea, intraventricular

• **POSTNATALES.-**

- Hipoxia-Isquemia: cardiopatías complejas, deshidrataciones, ahogamientos.
- Infecciones: encefalitis, meningitis
- Metabólicos: trastornos hidroelectrolíticos, síndrome de Reye
- Tóxicos
- Tumores intracraneales

TABLA - II.-

Hipsarritmias Atípicas

Gastaut y cols. 1970

Hrachovy y cols. 1984

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fragmentada en vigilia • Rápidamente activa • Asimétrica • Asociada a foco irritativo • Excesivamente lenta | <ul style="list-style-type: none"> • Con incremento de sincronización interhemisférica • Asimétrica • Con foco consistente • Con atenuación del voltaje • Con alto voltaje y actividad lenta. |
|---|--|

7. Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB «Age at onset of seizures in young children». *Ann Neurol* 1984;15:127-134.
8. Shields WD, Nielsen C, Buch D et al. «Relationship of pertussis immunization to the onset of neurologic disorders: A retrospective epidemiologic study». *J Pediatr* 1988;113:801-805.
9. Riiikonen R, Donner M. «Incidence and aetiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland». *Dev Med Child Neurol* 1979;21:333-343.
10. Talwar D, Swaiman KF. «Crisis mioclónicas». En Swaiman KF eds. 2ed. *Neurología Pediátrica. Principios y prácticas*. Madrid: Mosby/Doyma Libros.1996. p. 555-566.
11. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, et al. « Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases». *Dev Med Child Neurol* 1981;23:51-65.
12. Lombroso CT. «A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations». *Epilepsia* 1983;24:135-158.
13. Casa-Fernández C. «Enfoque diagnóstico del niño con crisis generalizadas». *Rev Neurol* 1988;26(150):311-321.
14. Fejerman N, Medina CS, Caraballo RH. «Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos: Síndrome de West (SW)». En Fejerman N, Fernandez Alvarez E., eds. 2 ed. *Neurología Pediátrica*. Buenos Aires: Ed Médica Panamericana;1997. P.97-101.
15. Hrachovy RA, Frost JD Jr. «Infantile spasms: A disorder of the developing nervous system. In: Kellaway P, Noebels JL (eds) «Problems and concepts in Developmental Neurophysiology». Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1989.p.131-147.
16. Dulac O, Chiron C, Robain O, Plouin P, Jambaque I, Pinard JM. «Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis». *Semin Pediatr Neurol* 1994;1(2):83-89.
17. Rufo Campos M, López Barrio AM, Gómez de Terreros I. «Síndrome de West secundario a síndrome del niño sacudido». *Vox Paediatrica* 1993;2:169-171.
18. Jeavons PM. «Le syndrome de West: Spasmes Infantiles». En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, et Wolf P: *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. John Libbey Eurotext Ltd.1984.pg.42-50
19. Fusco L, Vigevano F. «Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome». *Epilepsia* 1993;34:671-678.
20. King DV, Dyken PR, Spinks IL, Murvin AL. «Infantile spasms: ictal phenomena». *Pediatr Neurol* 1985;1:213-218.
21. Donat JF, Wright FS. «Absence seizures in patients who have infantile spasms» (abstract). *Neurology* 1989;39(suppl.1):214.
22. Donat JF, Wright FS. «Unusual variants of infantile spasms». *J Child Neurol* 1991;6:313-318.
23. Gobbi G, Parmeggiani A, Pini A, Tassinari CA. «Periodics spasms: a particular type of infantile spasms».(abstract). *Epilepsia*;32:17.
24. Prats JM, Garaizar C. «Espasmos infantiles (síndrome de West): características y opciones terapéuticas». *Rev Neurol (Barc)* 1996; 24(135):1411-1414.
25. Rodriguez Barrionuevo AC, Bauzano Poley E. «Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en la infancia». Editores Médicos S.A. 1995. Madrid. Pg. 170-177.
26. Dalla Bernardina B, Pérez A, Fontana E, y cols. «Epilepsie infantili e disturbi della migrazione neuronale: studio elettroclinico di 62 casi». *Boll Lega It Epil* 1993;84:173-175.
27. Langenstein I, Willig RP, Kuehn D. «Cranial computed tomography (CCT) findings in children with ACTH and dexamethasone: first results». *Neurpediatrics* 1979;10:370-384.

28. Cusmai R, Ricci S, Pinard JM, Plouin P, Fariello G, Dulac O. «West syndrome due to perinatal insults». *Epilepsia* 1993;34:738-742.
29. Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R. et al. «Infantile Spasms: II Lenticular nuclei and brainstem activation on positron emission tomography». *Ann Neurol* 1992;31:212-219.
30. Sztriha L, al Suhaili AR, Prais V. «Cortical hypoperfusion in symptomatic West syndrome. A SPECT study» *Eur J Radiol* 1997;25(1):20-25.
31. Chugani HT. «Tomografía por emisión de positrones». En: Fejerman N, Fernández Alvarez E, eds. 2 ed. *Neurología Pediátrica*. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana. 1997. pg. 86-96.
32. Natsume J, Watanabe K, Maeda N, Kasai K, Negoro T et al. «Cortical hypometabolism and delayed myelination in West syndrome». *Epilepsia* 1996;37(12):1180-1184.
33. Bobele GB, Bodensteiner JB. «The treatment of infantile spasms by child neurologists in the United States: a 1991 survey». *Ann Neurol* 1991;30:461 (abstract)
34. Heiskala H, Riikonen R, Santavuori P, Simell O, Airaksinen E, et al: «West syndrome: individualized ACTH therapy». *Brain Dev* 1996;18(6):456-460.
35. Gaszner A, Kalmancey R, Liptai Z, Nagy E. «Low dose ACTH therapy in West syndrome». *Orv Hetil* 1997;138(5):281-283.
36. Alves SE Akbari HM, Anderson GM, Azmitia EC, McEwen BC, Strand FL. «Neonatal ACTH administration elicits long-term changes in forebrain monoamine innervation. Subsequent disruptions in hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal function». *Ann N Y Acad Sci* 1997;814:226-251.
37. Heiskala H. «CSF ACTH and beta endorphin in infants with West syndrome and ACTH therapy». *Brain Dev* 1997;19(5):339-342.
38. Riikonen RS, Soderstrom S, Vanhala R, Ebendal T, Lindholm DB. «West syndrome: cerebrospinal fluid nerve growth and effect of ACTH». *Pediatr Neurol* 1997;17(3):224-229.
39. Prats JM, Garaizar C, Rua MJ et al. «Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate: initial response and follow-up». *Dev Med Child Neurol* 1991;33:617-625.
40. Pietz J, Benninger C, Schaefer H et al. «Treatment of infantile spasms high dosage vitamin B6». *Epilepsia* 1993;34:757-763.
41. Kurlmann G, Deufel T, Schuierer G. «Pyridoxine-responsive West syndrome and gamma-aminobutyric acid». *Eur J Pediatr* 1997;156(2):158-159.
42. Rufo Campos M, Ortiz JM, Nieto M. «Monoterapia con vigabatrina en el tratamiento de los espasmos infantiles». *Rev Neurol (Barc)* 1994;22(118):696-731.(abstract)
43. Rufo Campos M, Santiago C, Castro E, Ocaña JM. «Uso de monoterapia con vigabatrina en el tratamiento del síndrome de West». *Rev Neurol* 1997;25(145):1365-1368.
44. Casas C, Arcas J, Arteaga R, et al. «Espasmos infantiles. Tratamiento con Vigabatrina. Análisis retrospectivo multicéntrico de resultados». *Rev Neurol* 1995;23:1258

ESTADO ACTUAL DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS SEVEROS

Epilepsia Mioclónica Severa (Polimorfa)

Dr. Jaime Campos Castelló. S. de Neurología Pediátrica. H. Universitario San Carlos. Madrid.

ABSTRACT

Severe myoclonic epilepsy in infancy is a relatively well-defined syndrome that includes patients with a severe seizure disorder whose onset is always during the first year of life, in infants with previous normal neurological development. His classification by the International League Against Epilepsy is between the syndromes undetermined whether focal or generalized, his aetiology is cryptogenic. The initial seizures are convulsive, myoclonic, generalized or alternating unilateral ones and triggered by mild fever, often long-lasting with frequent status epilepticus. EEG tracings are generally normal during the first year of the disease, however a photoconvulsive response may be present early; paroxysmal EEG become evident in the following years. The nosology of this syndrome is not well defined; some features belong to the generalized epilepsies, others to secondary generalized focal. We have studied the interictal regional cerebral blood flow measured by Tc-HMPAO brain SPECT in our patients (n=10) and all cases showed multiple hypoperfused areas in the cerebral hemispheres; these results and some electroclinical data can nosologically place the syndrome as a secondarily generalized epilepsy. In this syndrome it is generally impossible to control the seizures and a progressive slowing of psychomotor development becomes apparent. The use of well known antiepileptic drugs, in mono and polytherapy, fail to control seizures; the combination of sodium valproate and clobazam may be the least disappointing therapy.

Key words: Severe myoclonic epilepsy. Polymorphic epilepsy. Tc-HMPAOI studies.

RESUMEN

La epilepsia mioclónica severa de la infancia es un síndrome relativamente bien definido que incluye a pacientes con un trastorno convulsivo severo que se inicia siempre en el primer año de vida, en niños con maduración neurológica previa normal. Las crisis iniciales son siempre convulsivas, mioclónicas, generalizadas o alternativamente unilaterales, a menudo prolongadas con frecuentes estados epilépticos y que se provocan por leves ascensos térmicos. Los trazados EEG son generalmente normales durante el primer año de la enfermedad, sin embargo pueden presentar precozmente una respuesta fotoconvulsiva; los paroxismos EEG se hacen evidentes en los años siguientes. La nosología del proceso no está bien definida perteneciendo algunos datos a las epilepsias generalizadas mientras otros señalarían una epilepsia focal secundariamente generalizada. Nosotros hemos estudiado el flujo sanguíneo cerebral regional intercrítico medido con Tc-HMPAO (SPECT cerebral) en nuestros casos (n=10) y todos han mostrado zonas de hipoperfusión en los hemisferios cerebrales; estos resultados y otros hechos electroclínicos pueden situar nosológicamente a esta epilepsia dentro de las secundariamente generalizadas. En este síndrome generalmente es imposible controlar las crisis con el uso de las drogas antiepilépticas bien conocidas, en mono o politerapia, siendo la asociación más efectiva la de ácido-valproico – clobazam.

Palabras clave: Epilepsia mioclónica severa. Epilepsia polimorfa. Estudio SPECT Tc-HMPAO.

La epilepsia mioclónica severa del lactante fue identificada como síndrome en 1.982 por el grupo de Dravet (1) y Dalla Bernardina (2), y su semiología –relativamente bien definida– ha sido confirmada por varios grupos (3, 4, 5) y admitida como síndrome en la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de 1.989. La variabilidad de sus manifestaciones críticas, además de las mioclónicas, ha sido la causa de proponer su definición como epilepsia polimorfa de la infancia (4,5).

La edad de la vida en que se presenta, su asociación a fiebre –en general de escasa importancia– contrastando con la severidad de su expresión clínica en forma de crisis prolongadas y aún de status epiléptico, la normalidad inicial de los estudios electroencefalográficos, la resistencia a todo tratamiento antiepiléptico y el mal pronóstico funcional con deterioro funcional de estos niños determinan que este síndrome sea de máximo interés en Pediatría.

Las características que principalmente definen a esta forma de epilepsia se exponen en la Tabla I.

Aspectos epidemiológicos

La incidencia del proceso ha sido estimada en 1/20.000 – 40.000 de la población general, representando un número

importante dentro de las epilepsias severas de la infancia y así representa entre el 11.3 al 44.4% de las epilepsias mioclónicas (6, 7, 8, 9), suponiendo en algunas series (9) el 7% de las epilepsias que se inician en los tres primeros años de vida y un 5% de las iniciadas exclusivamente en el primer año (10). Existe un cierto predominio de varones, si bien en las series españolas (11, 12, 13) predominan las niñas. Se han descrito frecuentemente antecedentes familiares de epilepsia y de convulsiones (26–38% de los casos) y se ha descrito el trastorno en gemelos monocigóticos.

Semiología electroclínica

La edad de comienzo se sitúa siempre en el primer año de vida (media de 6 meses) en niños sin antecedentes patológicos y con maduración neurológica normal hasta el inicio de las manifestaciones clínicas.

Las crisis se inician por episodios convulsivos de tipo clónico, generalizados o de semiología unilateral, de duración habitualmente prolongada (20 - 90 minutos) y con frecuencia tendentes al status epiléptico; suelen coincidir con ascensos térmicos –incluso mínimos– y se repiten a intervalos relativamente cortos (mensuales o bimensuales) siendo el estudio electroencefalográfico intercrítico habitualmente normal al principio del proceso, aún en los trazados durante el sueño. Entre el primer y cuarto año de vida aparece un segundo tipo de crisis bajo forma de accesos mioclónicos generalizados, que repiten varias veces al día pero no en salvas, sin correlato EEG paroxístico, sin una importante alteración del nivel de conciencia (todo lo más obnubilación), provocando a veces la caída al suelo del niño y que si son incesantes suelen preceder una crisis convulsiva. Junto a estos accesos mioclónicos aparece un tercer tipo de crisis de semiología parcial simple o compleja con sintomatología vegetativa, atónica o con automatismos, que puede generalizarse en forma clónica o hemiclónica dejando una parálisis de Todd como ha sucedido en el 80% de los casos de nuestra serie (11). En ocasiones pueden presentar ausencias atípicas que pueden ser provocadas por los cambios de intensidad luminosa en la estancia, por fotoestimulación e incluso autoprovocados por abanico de la mano frente a los ojos (14). El electroencefalograma en esta etapa, ya en el primer año, comienza a mostrar una respuesta fotoconvulsiva (fig. 1) que es muy sugerente para el diagnóstico precoz; posteriormente aparecen paroxismos de PO y PPO rápidos (superiores a 3 Hz), aislados o en brotes breves que son facilitados asimismo por la fotoestimulación y que en fases más tardías también se acompañan de otras anomalías EEG de carácter focal o multifocal. Las alteraciones no se activan durante el sueño, lo que sirve para el diagnóstico diferencial con el síndrome de Lennox-Gastaut (14).

Evolución

Las crisis, cualquiera que sea su semiología, son resistentes a toda terapéutica y la existencia de los status epilépticos determinan la precisión de frecuentes hospitalizaciones de urgencia. El proceso de maduración neurológica, que previamente es normal, se mantiene como tal durante los primeros meses para luego dejar paso a un retraso progresivo en los aspectos cognitivos hasta llegar a una situación de retraso mental moderado a severo (C.I. < 50), no siendo infrecuente la existencia de alteraciones de vías largas (ataxia, piramidalismo, hemiplejía) y pudiendo asociar trastornos de conducta pero siendo inhabitual el que desarrollen conductas desconectadas o psicóticas.

En cuanto a la fenomenología crítica con el tiempo va desapareciendo su aspecto mioclónico siendo sustituidas por crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas, crisis hemiclónicas alternantes o parciales complejas, que son de menor duración que las iniciales y que suelen presentarse preferentemente durante el sueño y con frecuencia acumulada por temporadas. En los estudios longitudinales la epilepsia se mantiene activa durante muchos años. Paralelamente el EEG muestra una atenuación e incluso desaparición de la fotosensibilidad, disminuyen las descargas de PO y PPO generalizada predominando las alteraciones de P, PO y PPO en vértex y regiones centrales y apareciendo actividades focales variables en su topografía con un trazado de fondo cuya afectación depende de la cantidad de crisis.

La secuencia clínica que hemos venido señalando ha sido separada en tres periodos denominados fase febril, fase catastrófica y fase secular (13).

Debemos señalar la alta frecuencia de iatrogenia debida al uso de politerapia y altas dosis; en nuestra serie se presentó una hepatitis tóxica y una pancreatitis con diabetes insulino-dependiente secular.

La mortalidad en la epilepsia polimorfa se ha valorado en un 15.9% (7)

Estudios de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen radiológica (CI) y por resonancia magnética son en general normales o inespecíficos (quistes aracnoideos, megacisterna magna, zonas de hipodensidad transitorias). Más interés tiene el estudio SPECT con

Tc.HMPAO que ha mostrado en nuestra experiencia en los periodos intercríticos la existencia de zonas de hipoperfusión multifocal (fig. 2) en los hemisferios cerebrales (11, 18) hechos que han sido confirmados en otros estudios (12, 13, 15) si bien su interpretación es difícil al no coincidir siempre con la focalidad electroencefalográfica, aunque si con su aparición cronológica, lo que disminuye su interés en relación a los criterios diagnósticos si bien, como más adelante mencionamos, puede contribuir a la definición de la posición nosológica de la epilepsia polimorfa.

Diagnóstico diferencial

En función de las características electroclínicas que hemos definido el diagnóstico diferencial de la epilepsia polimorfa debe establecerse fundamentalmente con los siguientes situaciones:

Convulsiones febriles complejas. El diagnóstico es difícil siendo los factores de riesgo a considerar a favor de una epilepsia polimorfa el desencadenamiento por ascensos térmicos poco importantes, pero solamente la aparición de las anomalías EEG o del fenómeno fotoconvulsivo precoz permiten separar las dos entidades en esta fase; normalmente las convulsiones febriles complejas de mala evolución lo hacen hacia formas de epilepsia parcial severa.

Epilepsia mioclónica benigna del lactante. Solamente provoca dificultades cuando esta entidad se asocia a procesos febriles, lo que es poco frecuente y aparece a edades más tardías siendo siempre las crisis de breve duración.

Síndrome de Lennox-Gastaut. Su edad de comienzo es más tardía y se manifiesta clínicamente por ausencias atípicas y crisis tónicas durante el sueño, siendo poco frecuentes las mioclónicas. El EEG muestra siempre la PO lenta intercrítica y salvas a 10 Hz. durante el sueño, así como activación de las anomalías durante el mismo.

Encefalopatía postvacunación tosferínica. En esta entidad existe tendencia a presentar crisis prolongadas y status epilépticos y dada la coincidencia de edad el error diagnóstico es posible en la primera fase de la enfermedad.

Casos similares sin (o escasas) crisis mioclónicas y de buen pronóstico. Han sido señalados por algunos autores (10, 14).

Epilepsias mioclónicas con otros tipos de crisis breves. Se trata de procesos situados nosológicamente entre las verdaderas epilepsias mioclónicas y el síndrome de Lennox-Gastaut. Se inicia en los tres primeros años de vida, las crisis son pseudomioclónicas, especialmente tónicas, entremezcladas con atónicas y ausencias atípicas. El EEG puede presentar paroxismos focales y PO a 2.5 Hz siendo la fotoestimulación menos activadora que la hiperventilación. El grupo de epilepsias mioclónico-atónico-astáticas descritas como entidad por Doose podrían también formar parte de este grupo.

Encefalopatías degenerativas asociadas a epilepsias mioclónicas. Es un grupo heterogéneo en el que por la edad de comienzo precoz de algunas de sus entidades esta posibilidad diagnóstica debe ser tenida en cuenta.

Diagnóstico precoz

En la epilepsia polimorfa el diagnóstico precoz, durante el primer año de vida, puede ser realizado en relación a una serie de hechos diferenciales y que son el inicio de la primera crisis entre los 2 y los 9 meses, cuando las dos primeras crisis son clónicas, parciales o generalizadas alternando en ambos hemisferios, afebriles o facilitadas por mínimos ascensos térmicos, en niños sin antecedentes personales neurológicos con maduración neurológica normal en el primer año de vida y con CT normal. El 85% de los niños que reunieron estas características desarrollaron posteriormente el cuadro completo de la epilepsia mioclónica severa de la infancia(10)

Estudios anatomopatológicos

Solamente se ha publicado un caso de estudio necrópsico en un niño que presentó una muerte súbita (16) siendo en este caso el hipocampo y tronco cerebral normales, con presencia de microdisgenesias multifocales que podrían estar relacionadas con los status epilépticos que estos niños suelen padecer.

Situación nosológica

La ausencia de factores etiológicos precisos y el pronóstico infausto en este síndrome hace que se le considere incluido dentro de las epilepsias mioclónicas criptogénicas. La Clasificación de Epilepsias y síndromes epilépticos de la ILAE de 1.989, incluye el síndrome dentro del grupo en los que no es posible determinar si son generalizados o focales. En efecto (17) existen datos a favor de una epilepsia generalizada como la ausencia de una etiología precisa, tasa elevada de anteceden-

tes familiares, semiología inicial de las crisis, fotosensibilidad, pero también hay argumentos a favor de una epilepsia generalizada secundaria como la rebeldía al tratamiento, aparición de signos neurológicos secuenciales, enlentecimiento del desarrollo madurativo neurológico y anomalías focales en el EEG. Los hallazgos en nuestra serie de anomalías SPECT (11, 18) antes señaladas abogarían por el encuadre de la epilepsia polimorfa dentro de las epilepsias focales (multifocales) secundariamente generalizadas (11, 12, 13, 15, 18).

Tratamiento

El tratamiento de la epilepsia polimorfa es hoy día ineficaz frente a la utilización de todos los fármacos que existen en el mercado, admitiéndose que los mejores resultados se obtienen con ácido valproico bien en monoterapia (19) o en biterapia con clobazam (5, 11). En algunos casos la utilización de vigabatrina resulta parcialmente eficaz (18), lo que no sucede en otras epilepsias mioclónicas que empeoran, aumentando los periodos de tiempo libres de crisis. En los estados de mal mioclónico se ha demostrado más útil el lorazepam que otras benzodiazepinas. Nosotros hemos utilizado gammaglobulina intravenosa y la eficacia ha sido asimismo limitada en el sentido de disminuir la frecuencia de los status epilépticos; en algunos casos en los que se ha utilizado el topiramato parece mostrar una acción efectiva, pero el tiempo de seguimiento es corto (al menos en nuestro caso). La lamotrigina ha sido señalada como de escasa eficacia (20) en dos casos de status epiléptico polimorfo y nuestra experiencia es también de pobres resultados. Finalmente el piracetam puede tener una cierta eficacia en el manejo de los accesos mioclónicos.

Desde el punto de vista quirúrgico las distintas técnicas, incluida la callosotomía, no están indicadas (14) en las epilepsias mioclónicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Dravet, C., Roger, J., Bureau, M., Dalla Bernardina, B. "Myoclonic epilepsy in childhood" en Akimoto et al. Eds. "Advances in epileptology. XIIIth Epilepsy International Symposium". New York Raven Press, 1982, 135-140.
- Dalla Bernardina, B., Capovilla, G., Gattoni, MB., Colamaria, V., Bondavalli, S., Bureau, M. "Epilepsie myoclonique grave de la première année". Rev. Electroencéphalogr. Neurophysiol. 1982, 12, 21-25.
- Dulac, O., Arthuis, M. "L'épilepsie myoclonique sévère de l'enfant" en "Journées Parisiennes de Pédiatrie". Paris, Flammarion. 1982, 259-268.
- Cavazzuti, GB., Ferrari, P., Lalla, M. "Follow-up of 482 cases with convulsive disorders in the first year of life". Developmental Medicine Child Neurology, 1984, 26, 425-437.
- Aicardi, J. "Myoclonic epilepsy of childhood". International Pediatrics, 1991, 6, 2, 195-200.
- Luna, D., Chiron, C., Dulac, O., Pajot, N. "Epidemiologie des epilepsies de l'enfant dans le departement de l'Oise (France). En Jallon, P, Ed. "Epidemiologie des epilepsies. Journées d'études médicales de la Ligue Française contre l'Epilepsie". London-Paris, John Libbey Eurotext, 1988, 41-53.
- Dravet, C., Bureau, M., Guerrini, R., Giraud, N., Roger, J. "Severe myoclonic epilepsy in infants". En Roger, J., Bureau, C., Dravet Ed. "Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence". 2nd ed. London, John Libbey, 1992, 75-88.
- Hurst, DL. "Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy". Epilepsia 1990 31, 4, 397-400.
- Giovanardi-Rossi, P., Santucci, M., Gobbi, G., Parmeggiani, A., Pini, A., Ambrosio, G. "Long-term follow-up of severe myoclonic epilepsy in infancy" en Fukuyama, Y. et al. Eds. "Modern perspectives in Child Neurology", Tokyo, 1991 Japanese Society of Child Neurology, 205-213.
- Yakoub, M., Dulac, O., Jambaque, J., Chiron, C., Plouin, P. "Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy". Brain & Development, 1992, 14, 5, 299-303.
- Campos-Castelló, J. "Epilepsia mioclónica criptogénica" en Herranz, JL, Armijo, JA. Eds. "Actualización de las Epilepsias: III", Barcelona, 1993, Edide, 124-141.
- Nieto, M. "Epilepsia mioclónica severa de la infancia (epilepsia polimorfa). Rev Neurol (Barcelona) 1994, 22, 114, 143-146.
- Lambarri San Martín, I., Garaizar Axpe, C., Zuazo Zamalloa, E., Prats Viñas, JM. "Epilepsia polimorfa de la infancia:

Revisión de 12 casos”. *Anales Españoles de Pediatría*, 1997, 46, 6, 571-575.

Aicardi, J. “Epilepsy in children”, 2nd Ed. New York, 1994, Raven Press 72-75.

Nieto, M., Márquez, E., Candau, R., Rufo, M., Ruiz del Portal, L. “Tomografía por emisión de fotón único (SPECT) en la epilepsia mioclónica severa de la infancia (EMS)”. *Rev Neurol (Barc)*, 1995, 23, 124, 1193-1198.

Renier, WO., Renkawek, K. “Clinical and neuropathological findings in a case of severe myoclonic epilepsy of infancy”. *Epilepsia*, 1990, 31, 287-291.

Dravet, C., Roger, J., Bureau, M. “L’épilepsie myoclonique sévère du nourrisson” en Roger, Dravet, Bureau et als. Eds. London & Paris 1984 John Libbey, 58-66.

Campos-Castelló, J. González-Maté, A., Sacristán, JM, Ferrando, MT, Careaga, J. “Severe myoclonic epilepsy in infancy: SPECT studies and efficacy of new antiepileptic drugs” *Epilepsia*, 1995, 36, suppl. 3, S 137.

Hurst, DL “Severe myoclonic epilepsy of infancy”. *Pediatric Neurology*, 1987, 3, 5, 269-272.

Wallace, SJ. “Lamotrigine: useful therapy for atstatic seizures”. *Neuropediatrics*, 1993, 24, 172 (Abstract).

La Clasificación Internacional de las Epilepsias y de los Síndromes Epilépticos de 1.989, a la que nos referimos en este artículo, se publicó bajo el título: “Proposal for revised classification of Epilepsies and epileptic Syndromes” en *Epilepsia*, 1989, 30: 389-399, por la Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE).

TABLA I **EPILEPSIA MIOCLONICA SEVERA (POLIMORFA)**

- Ausencia de antecedentes patológicos pre y perinatales
- Antecedentes familiares de convulsiones y epilepsia (25%)
- Maduración neurológica previa normal
- Inicio en el primer año de vida (media 6 meses)
- Crisis polimorfas, repetidas a varios intervalos
 - Clónicas febriles y afebriles
 - Unilaterales y generalizadas
 - Accesos mioclónicos
 - Crisis parciales (46%)
 - Otras: ausencias atípicas, status.
- EEG
 - Inicialmente normal
 - PO y PPO rápida con fotoestimulación +
 - Paroxismos focales o multifocales
- Neuroimagen: CT y RM normales. SPECT: hipoperfusión.
- Pronóstico malo en todos los casos
- Rebeldes a todo tratamiento



FIGURA 2. SPECT cerebral en la epilepsia polimorfa: zona de hipoperfusión frontal izquierda y otra a nivel de región temporal derecha (S^o de Medicina Nuclear, Dr. González Maté).

ESTADO ACTUAL DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS SEVEROS

Síndrome de Lennox-Gastaut

Dr. M. Nieto Barrera. Profesor Asociado de Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla

SINDROME DE LENNOX GASTAUT

RESUMEN: El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) está ubicado en la clasificación internacional de la ILAE, de 1.989, en el grupo de las epilepsias generalizadas criptogénicas o sintomáticas. Es una encefalopatía epiléptica edad-dependiente que cursa con varios tipos de crisis generalizadas: crisis tónicas, crisis atónicas y ausencias atípicas, y con frecuencia estados de mal no convulsivo. Se asocia habitualmente con otros tipos de crisis. El EEG muestra complejos punta-onda lentos generalizados y durante el sueño lento salvos de ritmos reclutantes a 10 c/seg. Con el progreso de la enfermedad se deterioran las funciones cognitivas. Las causas del SLG son múltiples. El diagnóstico diferencial se establece con la epilepsia mioclónica severa, enfermedad de Doose, y varias formas de epilepsia mioclónica. Presenta una gran resistencia a la mayoría de los FAEs; entre los FAEs clásicos el valproato sódico y las benzodiazepinas son los, relativamente, más efectivos. Entre los nuevos FAEs la lamotrigina y el felbamato se han mostrado eficaces en pacientes con ausencias atípicas y crisis atónicas. El ACTH y los corticosteroides son eficaces pero, con frecuencia, recurren las crisis. Con la callosotomía anterior se han obtenido resultados prometedores.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Lennox-Gastaut - Epilepsia severa - Epilepsia generalizada criptogénica - Epilepsia generalizada sintomática.

THE LENNOX-GASTAUT SYNDROME

SUMMARY: The Lennox-Gastaut syndrome (LGS) is listed in the 1.989 classification of the International League Against Epilepsy in the group of cryptogenic or symptomatic generalized epilepsies. Is a age-related epileptogenic encephalopathy wich comprises several tipos of generalized seizures including tonic seizures, atonic seizures, atypical absence seizures and frequent episodes of non-convulsive status epilepticus. Commonly is associated with other types of seizures. EEG shows generalized slow spike waves and runs of 10 Hz rhythms during slow-wave sleep. As the disease progresses cognitive functions deteriorate. The causes of LGS are multiple. The differential diagnosis includes severe myoclonic epilepsy, Doose syndrome and various forms of myoclonic epilepsy. The LGS show a great resistance to most AEDs. Sodium valproate and the benzodiazepines are currently the least unsatisfactory of the conventional drugs. Among the news AEDs, lamotrigine and felbamate have show a favourable effect in patients with atypical absence and atonic seizures. ACTH and corticosteroids have show favourable results but frequently non permanent. Results obtained from anterior callosotomy have been promising.

KEY WORDS: Lennox-Gastaut syndrome - Severe epilepsy - Cryptogenic generalized epilepsy - Symptomatic generalized epilepsy.

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) reúne los criterios necesarios para ser considerado como una epilepsia generalizada severa (1). Su diagnóstico se ha formulado con relativa frecuencia ante cualquier niño con epilepsia sintomática generalizada intratable o con crisis epilépticas y anomalías en el EEG del tipo de complejo punta-onda lento, no siempre difusos bilaterales y sincronos. Las dificultades en su delimitación ha originado la propuesta de formas atípicas o variantes.

El SLG se ubica en la clasificación internacional de epilepsias y síndromes epilépticos propuesta por la ILAE, en 1.989, en el grupo 2 de Epilepsias y Síndromes epilépticos generalizados, subgrupo 2.2 de criptogénicos y sintomáticos (2).

RESEÑA HISTORICA

Es difícil establecer quienes han hecho mención a esta epilepsia antes del advenimiento del EEG. Su expresión clínica polimorfa, con algunas de las crisis observadas en otras epilepsias, ha dificultado probablemente su identificación. La aparición del EEG permite conocer como diferentes, en relación con los hallazgos EEG, clínicas aparentemente iguales. La gestación del SLG se inicia en 1.939, cuando los GIBBS y LENNOX (4) describen una forma particular de Epilepsia Infantil, a la que llaman "Petit Mal Variant", caracterizada por un patrón electroencefalográfico, el complejo punta-onda lento que se diferencia del complejo punta-onda a 3 c/s. observado en el "Petit Mal" por su frecuencia, ritmicidad, sincronización, aparición en los periodos intercríticos y escasa reactividad a la hiperventilación y a elevadas concentraciones

de CO₂ y por reconocer un diferente correlato clínico.

En la XIV Reunión de Marsella, en 1.966, GASTAUT (5) propone, junto a la denominación de “Encefalopatía epiléptica infantil con punta-onda lenta difusa”, la de Síndrome de Lennox para designar un cuadro caracterizado por: Comienzo precoz, generalmente en la primera infancia y, con menos frecuencia, en edades ulteriores; Crisis epilépticas muy diversas, habitualmente generalizadas, convulsivas o no, a menudo también crisis unilaterales y, en menor proporción, crisis parciales complejas; Detención y regresión del desarrollo psicomotor; Hallazgo electroencefalográfico común, que es el que confiere una cierta unidad al síndrome: complejos punta-onda lentos a 2 c/s., difusos, de aparición intercristica; Diversidad etiológica, siendo el trauma obstétrico la causa más frecuente; Presencia frecuente de signos neurológicos deficitarios; Rebeldía a las terapéuticas habituales.

Con posterioridad los trabajos concernientes al SLG no siempre han facilitado su comprensión. En 1.984 (6) se establece como criterios de definición la triada caracterizada por: 1) Crisis epilépticas típicas -tónico-axiales, ausencias atípicas y atónicas- asociadas frecuentemente con otras crisis; 2) Anomalías EEG con lentificación del ritmo de fondo y salvas de CPOL inferiores a 3 c/s. difusos en vigilia, y en sueño salvas de ritmos a 10 c/s.; 3) Enlentecimiento del desarrollo psicomotor y trastornos de la personalidad. A pesar de todo, los límites precisos entre el SLG y otras epilepsias con parecida, pero no idéntica, clínica y EEG siguen planteando dudas.

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Incidencia y Prevalencia. Se estima una incidencia baja, (1% de las epilepsias infantiles o 0'5/100.000 niños menores de 10 años/año. La prevalencia, teniendo en cuenta el curso prolongado de la enfermedad, es alta, entre 5 y 10% (1).

Edad y Sexo. La primera crisis ocurre entre 1 y 8 años con un pico entre los 2 y 4 años y una edad media entre 26 y 40 meses (7,8). Se observa en ambos sexos con predominio en varones (7,8).

Antecedentes Familiares. Frecuencia similar a la de una población de no epilépticos, oscilando entre 1'6% (7) y 14% (5).

ETIOLOGIA

El SLG puede ser criptogénico o sintomático considerando como tal al que tiene antecedentes de agresión cerebral y/o desarrollo psicomotor retrasado y/o signos neurológicos deficitarios y/o TAC craneal anormal.

Entre el 43 y 70% de los SLG (5,7,8) son sintomáticos. Los agentes causales son muy variables ya que el SLG se considera como una respuesta no específica, edad-dependiente, del cerebro a una agresión difusa u, ocasionalmente, focal, especialmente frontal (9). Es posible que el número de casos sintomáticos se vaya incrementando con los hallazgos facilitados por las actuales técnicas de neuroimagen. Es clásico agrupar las causas en prenatales, perinatales y postnatales.

Las incidencias habidas durante la gestación, que cursan con hipoxia cerebral, las enfermedades por defectos metabólicos y las enfermedades neuroectodérmicas son los agentes etiológicos prenatales más frecuentemente involucrados. La agenesia del cuerpo calloso las displasias corticales y otras malformaciones son menos frecuentes que en los EI. El síndrome hipóxico-isquémico es la causa perinatal más frecuente estando presente en el 15-40% del total de SLG. Las causas postnatales se recogen entre un 8 y 12%. Entre ellas se destacan las infecciones meningo-encefálicas y la intoxicación crónica por plomo (10). Muchos síndromes de West “activos” evolucionan o adquieren el fenotipo de SLG al llegar a los 2-3 años de edad.

Los estudios de neuroimagen han mostrado lesiones en relación con el agente causal, y atrofia cerebral “inespecífica” en el 60-70% de los casos (9). La PET muestra habitualmente un hipometabolismo cerebral generalizado y en pacientes con anomalías neuroradiológicas, zonas de hipometabolismo local en el 50% de los casos (11).

En estudios patológicos post-mortem se han encontrado hallazgos inespecíficos como necrosis neuronal, disgenesias, anomalías cerebelosas y pobre arborización dendrítica cuyo significado se desconoce (12).

CRISIS EPILEPTICAS

Tres son las crisis principales en el SLG, crisis tónicas, ausencias atípicas y crisis atónicas (crisis de caída).

Crisis tónicas breves

Es la crisis más característica del SLG. Se observa entre el 56% (8) y el 70% (5) de los casos. Se caracteriza por una contracción muscular que puede afectar la extremidad cefálica, la musculatura axial o toda la musculatura corporal o crisis tónico-axial, tónico-axo-riзомélica o global (13). La expresión clínica, puede variar desde una leve desviación ocular hacia

arriba con discreta -si el niño está acostado- elevación de cabeza, hasta un espasmo tónico y lento en extensión del cuello, tronco y miembros inferiores que se alzan cruzándose generalmente a nivel de tobillos, y elevación en semiextensión y abducción de miembros superiores con revulsión ocular y fenómenos autonómicos (eritrosis facial, sudoración, etc.). La crisis es generalmente simétrica aunque en ocasiones presente predominio unilateral. La pérdida de conciencia desde el inicio o poco después es habitual, pero no constante. A veces, al final, se observan una o varias clonías o una pérdida de tono global de escasos segundos. Su duración es variable, entre 5 y 30 segundos, estando a menudo en relación con la extensión clínica. Se repiten con frecuencia en el día y se activan por el sueño lento, presentándose con la misma morfología que durante el día o en forma muy recortada; están presentes en el sueño REM. Estados de Mal de crisis tónico-axiales o crisis tónico-axiales seriadas, de días de duración, pueden presentarse espontáneamente (14) o tras la administración de benzodiacepinas.

Ausencias atípicas

Se caracteriza por una afectación fluctuante del nivel de conciencia, que excepcionalmente llega a una pérdida total, de muy breve duración, de comienzo y final gradual y que, generalmente, se acompañan de automatismos orales, gestuales o de deambulación y/o fenómenos autonómicos de tipo vasomotor o secretor. Otras se asocian a pérdida progresiva del tono postural, que se inicia en cabeza y cuello y que, si se extiende al resto de la musculatura corporal, produce caída lenta del cuerpo. Las ausencias se presentan en elevado número en el día. Las ausencias atípicas son más numerosas en los SLG criptogénicos que en los sintomáticos (8). Las ausencias con frecuencia se presentan en forma de estados de mal, de minutos u horas de duración, caracterizados por afectación del nivel de conciencia, de profundidad variable, desde un simple enlentecimiento de la ideación hasta el estupor, entrecortado frecuentemente por crisis mioclono-atónicas o crisis tónicas. Este tipo de estado de mal se ha considerado como un signo cardinal específico del SLG (1).

Crisis con caída

Son varias las crisis que cursan con caída brusca.

Las Crisis Atónicas, en primer plano de la semiología clínica hace unos años, infravaloradas en la actualidad, son crisis relativamente poco frecuentes que se caracterizan por una disminución o abolición del tono postural. La crisis puede afectar sólo a la cabeza, que cae bruscamente sobre el tórax, acompañarse de una breve flexión de piernas, plegándose bruscamente o afectar a toda la musculatura corporal con caída al suelo. Cuando la crisis es muy breve, de un segundo o menos, se habla de ataque epiléptico con caída y si se asocia con una mioclonía epiléptica, eventualidad que puede ocurrir, de crisis epiléptica mioclono-atónica: La caída puede también ser debida a una proyección brusca o crisis mioclónica; las crisis atónicas, mioclono-atónicas y mioclónicas son difíciles de diferenciar por la observación clínica y, para su correcto diagnóstico, es necesario el registro de la actividad muscular. En ocasiones, la pérdida de tono puede ser más prolongada, de 2-3 segundos de duración, y se considera como una ausencia atónica. Muy frecuentes, 30-40 diarias e incluso más, se presentan generalmente en series de 8-10 a determinadas horas y preferentemente en las primeras horas de la mañana. Las crisis atónicas se observan con mayor frecuencia en los SLG criptogénicos.

Otras crisis

Otras crisis pueden preceder, a veces acompañar y a menudo seguir a las crisis "nucleares" del SLG. Con relativa frecuencia se retienen crisis en el periodo neonatal (8) o, entre un 15% (8) y un 20% (6), sufren EI previos que, a veces, persisten en el periodo de estado del SLG. En menor proporción (9-11%) se observan crisis unilaterales (5,8) y crisis aparentemente clónica generalizadas. En ocasiones se recogen antecedentes de CF que a veces cursan como un estado de mal unilateral. Coexistiendo con las crisis "nucleares" se han observado crisis tónico-clónicas generalizadas en el 15% de los casos (5), crisis mioclónicas en el 10% (15) y crisis parciales preferentemente complejas en el 7% (5). Cualquier combinación crítica entre crisis "nucleares" y crisis asociadas puede ser encontrada en la evolución.

HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS

Hallazgos Intercríticos

En vigilia el EEG muestra un ritmo de fondo generalmente enlentecido, que presenta escasa o nula reactividad sensorial. Sobre este ritmo de fondo se recogen complejos punta-onda lentos, difusos, a 1'5-2 c/s., intercalándose a veces entre ellos complejos punta-onda rápidos a 3'5-4 c/s. y no es excepcional la presencia de otras anomalías paroxísticas como puntas focales o multifocales. Continuos, en algunos casos, en la mayoría aparece de forma discontinua o en paroxismos de duración variable de varios segundos a muchos minutos. El CPOL suele ser difuso por todo el scalp, con máxima expresividad en regiones anteriores, donde en ocasiones permanecen localizados, o predominando en ocasiones en un hemisferio. La fotoestimulación es sin efecto y la hiperventilación activa muy escasamente.

El EEG de sueño espontáneo, muestra las diferentes fases de sueño, e incrementa durante el sueño lento, la actividad paroxística mientras que en la fase REM decrece. En la transición del estadio I al II, se altera el aspecto de las descargas, deformándose el complejo y haciéndose más irregular, incrementándose su amplitud y la proporción de puntas, adquiriendo el aspecto de polipuntas-ondas de frecuencia variable. En esta fase se recogen salvas de puntas rítmicas o ritmos reclutantes, de amplitud creciente a 10 c/s. aproximadamente, que pueden asociarse a espasmos tónicos breves. Estas descargas, con o sin acompañamiento crítico, se consideran el elemento esencial en el diagnóstico del SLG (6).

Hallazgos Críticos

Varián en relación con la modalidad de crisis epiléptica que presenta el enfermo. Las ausencias atípicas se expresan por salvas de complejos punta-onda lentos, similares a los complejos intercríticos. Las crisis tónicas breves por una desincronización breve del ritmo de fondo, seguida habitualmente por una actividad de ritmos reclutantes, de amplitud creciente, cuya frecuencia varía de 10 c/s. generalmente, a 20 c/s., prolongados excepcionalmente por ondas lentas. Las crisis tónicas muy breves por depresiones paroxísticas. Las crisis mioclono-atónicas por complejos polipuntas-ondas o puntas-ondas difusos, irregulares.

SINTOMAS NEUROPSIQUICOS

En los SLG criptogénicos el desarrollo psíquico es normal hasta la aparición de las crisis. Después se asiste a un deterioro progresivo durante años, a veces fluctuante en relación con la frecuencia de las crisis, o el incremento de anomalías en el EEG, o la excesiva politerapia. El 10% no van a presentar retraso mental.

En los SLG sintomáticos el retraso mental es la regla.

Los trastornos conductuales son frecuentes y variables del tipo de agresividad, o apatía, con frecuencia inquietud psicomotora, y a veces rasgos autísticos.

La función motora suele ser normal, excepto los signos acompañantes a agentes causales concretos, o torpe en relación a veces con la medicación.

EVOLUCION

Es habitual la evolución desfavorable con persistencia de las crisis y deterioro mental, aunque existen algunos matices diferenciales entre los SLG criptogénicos y sintomáticos y la respuesta a la medicación. TABLA I.

En las formas aparentemente criptogénicas las crisis tratadas precozmente se controlan en un 60% de los casos. El psiquismo es menos influenciado que las crisis por la medicación, observándose un deterioro progresivo que es aún mayor en aquellos casos en que las crisis no remiten. El EEG, en los casos que se controlan críticamente, muestra una disminución progresiva de la actividad paroxística, persistiendo durante años una actividad de base enlentecida. En los casos en que persisten las crisis, la evolución es similar a las formas sintomáticas.

El control crítico en las formas sintomáticas es del 40-45% de los casos. Es clásico encontrar la asociación de dos o tres tipos de crisis, y estados de mal, que salpican la evolución, coincidiendo con periodos de agravación. En los casos de larga evolución acompañan a las manifestaciones críticas típicas, preferentemente crisis tónicas breves, aquellas otras que hemos considerado como asociadas -crisis convulsivas generalizadas clónicas o tónico-clónicas- y, en ocasiones, crisis parciales complejas cada vez en mayor proporción. El psiquismo que, con anterioridad al comienzo de las crisis, está, a menudo, afectado, se deteriora aún más tras la aparición de aquellas y los CPOL. La evolución hacia un síndrome autista o psicótico puede observarse (6). El EEG, en los casos que responden favorablemente a la medicación, muestra una espectacular mejoría. En los casos desfavorables se observa un enlentecimiento cada vez mayor del ritmo de fondo y un aumento progresivo de las actividades paroxísticas.

En los últimos años se ha abierto una puerta a la esperanza con algunos de los nuevos fármacos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es fácil de establecer cuando el SLG cursa con las manifestaciones clínicas principales o "nucleares" y las salvas de CPOL difusos e intercríticos son frecuentes. A veces, se plantean serias dudas diagnósticas con numerosos procesos patológicos.

Síndrome de West, de aparición tardía o de larga evolución. Cursa con espasmos tónicos en extensión y con hipsarritmia fragmentada. Pueden ser interpretadas como crisis tónicas las manifestaciones clínicas y como CPOL e irregulares los hallazgos EEG.

Estado de mal generalizado no convulsivo. Las ausencias atípicas que aparecen en el curso de un síndrome de Lennox pueden presentarse en forma de estado de mal, muy similar, tanto clínica como electroencefalográficamente, al estado de mal generalizado no convulsivo, que no siempre reconoce aquél origen.

Epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI). El diagnóstico es fácil si se tiene en cuenta la semiología clínica y EEG. Plantea problemas diagnósticos con el grupo denominado por PAZZAGLIA y cols. en 1.971 (16) como epilepsia generalizada atípica o intermedia.

Epilepsias con punta-onda continua durante el sueño lento (31). Cursan con crisis parciales y generalizadas, nunca con crisis tónicas, y afectación variable de las funciones cognitivas. El EEG en vigilia muestra una actividad paroxística focal o multifocal, y en sueño lento complejos punta-onda prácticamente continuos.

Epilepsia mioclónica severa de la infancia. Se inicia entre los 4 y 8 meses con convulsiones febriles, que recurren con frecuencia, y entre los 18-24 meses con crisis afebriles, mioclónicas, y/o unilaterales y/o generalizadas. El EEG es prácticamente normal hasta los 18-24 meses, edad a la que aparecen complejos punta-onda irregulares, difusos, sincrónicos o asincrónicos y con frecuencia respuesta foto-paroxística. No se observan crisis tónicas ni se recogen ritmos reclusivos.

Epilepsia severa multifocal. Se observa en la evolución del Síndrome de West con mayor frecuencia que el SLG. Cursa con crisis parciales y/o generalizadas y el EEG muestra actividad paroxística multifocal.

Epilepsia parcial post-traumática con complejos punta-onda lentos bilaterales (19). Difiere del SLG por cursar con crisis parciales complejas, y por la evolución habitual de una epilepsia parcial sintomática. Las anomalías EEG se proyectan preferentemente sobre regiones frontales o temporales.

Síndrome celiáquia, epilepsia y calcificaciones cerebrales (20). Cursa con crisis parciales, con o sin generalización secundaria, de difícil control, y en el EEG se observan CPOL de proyección occipital bi o unilateral. Rara vez se observan crisis tónicas.

Epilepsias parciales con sincronía bilateral secundaria. Con punto de partida en lóbulo frontal o temporal se expresan gráficamente por actividad paroxística focal con sincronía bilateral secundaria. Las crisis suelen ser parciales o generalizadas y algunos pacientes pueden presentar crisis tónicas (21).

Enfermedades degenerativas. Se incluyen en este apartado alguna enfermedades progresivas o no que cursan con crisis epilépticas con frecuencia de difícil control.

Entre las enfermedades progresivas la que con más frecuencia induce a error con el SLG es la ceroido-lipofuscinosis infantil tardía o enfermedad de Jansky-Bielchowski que en los primeros estadios de la enfermedad presenta crisis mioclónicas y complejos punta-onda lentos sincrónicos o asincrónicos en el EEG. La inducción de puntas occipitales por la estimulación luminosa a baja frecuencia es muy característica (fenómeno de Pampiglione). Marcador genético en el cromosoma 1p32.

El Síndrome de Rett cursa, en el 70-80% de los casos, con crisis epilépticas parciales y/o generalizadas, con frecuencia crisis tónicas breves, y complejos punta-onda focales o multifocales que se hacen continuos en el sueño lento.

El Síndrome de Angelman presenta en su evolución ausencias atípicas, crisis atónicas y mioclónicas, a veces en forma de estado de mal, y salvas de complejos punta-onda lentos e irregulares en el EEG. Delección en el cromosoma 15q11-13.

TRATAMIENTO

El SLG es una epilepsia de difícil control terapéutico, lo que hace, con relativa frecuencia, recurrir a la politerapia, con incremento de los efectos adversos y, a veces, de algunos de los tipos de crisis.

La mayoría de los fármacos antiépépticos (FAEs) clásicos son ineficaces. El fenobarbital (PB), la primidona (PRM) y la fenitoína (PHT) disminuyen las crisis tónico-clónicas y parciales pero incrementan las ausencias y las crisis tónicas al descender el nivel de conciencia que actúa como activador de ellas. La carbamecina (CBZ) reduce las crisis tónicas pero incrementa las ausencias. La etosuximida (ESM) disminuye las ausencias y crisis atónicas pero incrementa las crisis convulsivas. El valproato sódico (VPA) y las benzodiacepinas (BZ), solas o asociadas, son los FAEs clásicos menos ineficaces. Con VPA

TRATAMIENTO

El SLG es una epilepsia de difícil control terapéutico, lo que hace, con relativa frecuencia, recurrir a la politerapia, con incremento de los efectos adversos y, a veces, de algunos de los tipos de crisis.

La mayoría de los fármacos antiepilépticos (FAEs) clásicos son ineficaces. El fenobarbital (PB), la primidona (PRM) y la fenitoina (PHT) disminuyen las crisis tónico-clónicas y parciales pero incrementan las ausencias y las crisis tónicas al descender el nivel de conciencia que actúa como activador de ellas. La carbamazepina (CBZ) reduce las crisis tónicas pero incrementa las ausencias. La etosuximida (ESM) disminuye las ausencias y crisis atónicas pero incrementa las crisis convulsivas. El valproato sódico (VPA) y las benzodiazepinas (BZ), solas o asociadas, son los FAEs clásicos menos ineficaces. Con VPA se ha notificado mejoría en el SLG criptogénico que se inicia a partir de los 3 años o con ausencias atípicas (22). De las BZ se han utilizado clonacepán, a 0'1-0'25 mg/kg/día, nitrazepán a 0'2-0'3 mg/kg/día y clobazán a 0'5-1 mg/kg/día, introduciendo la dosis total progresivamente para evitar los efectos secundarios de somnolencia, hipotonía, hypersalivación, etc. Se han descrito estados de mal de crisis tónicas inducidas por BZ.

Los nuevos FAEs se están recomendando con resultado dispares. La vigabatrina (VGB) disminuye las crisis convulsivas pero aumenta las ausencias. La lamotrigina (LTG), como terapéutica añadida, en un estudio doble ciego con placebo, de 79 pacientes seguidos durante 16 semanas, ha reducido en más del 50% la frecuencia de crisis en el 33% de los casos (23). No es efectivo en el SLG post-West (1). El felbamato (FBM) es efectivo contra las crisis de los pacientes con SLG (4). De hecho, es la única indicación de este fármaco cuyo uso se ha restringido por sus severos efectos adversos (aplasia medular y hepatopatía). El topiramato (TPR) es efectivo como terapéutica añadida con reducción del 50% de crisis en el 47% de los casos.

El tratamiento hormonal con tetracosáctido o con corticosteroides es efectivo contra las crisis del SLG aunque, con frecuencia, en las formas sintomáticas, aquellas recurren tras la supresión (10). A pesar de ello, lo recomendamos cuando no hay respuesta al tratamiento con LTG y/o FBM, y en los periodos de empeoramiento o durante los estados de mal no convulsivos o de crisis tónico-axiales (14).

Las inmunoglobulinas han resultado efectivas en algunos casos. La dieta cetogénica puede ser efectiva en niños pequeños. Con la estimulación del nervio vago izquierdo se ha comunicado una reducción del 90% de crisis en 5 de 6 niños con SLG. La callosotomía puede ser útil, habiéndose comunicado una reducción superior al 50% de crisis en el 60% de los casos.

Los niños afectados de SLG requieren una valoración multidisciplinaria y una vigilancia estrecha para ajustar la mejor terapéutica que permita minimizar sus crisis y maximizar sus facultades.

TABLE I

SINDROME DE LENNOX-GASTAUT. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

SYNDROME	CRISIS	SEMIOLOGIA EEG
West comienzo tardío	Espasmos tónicos	Hipersintinias atípicas
Estado de mal generalizado no convulsivo	Estado confusional	Puntos-ondas irregulares
Epilepsia Generalizada Idiopática	No crisis tónicas breves	No ritmos seductantes
Epilepsia Generalizada Idiopática	Ausencias, Ausencias mioclonicas	Complejos P.O. 3 c/s
Epilepsia Mioclonico-astática	No crisis tónicas breves	No ritmos seductantes
Epilepsia Mioclonico-astática	Mioclonicas, Mioclonico-astáticas	Complejos P.O. y P.P.O. rápidos
Epilepsia Mioclonico-astática	Mioclonicas, Mioclonico-astáticas	No complejos P.O. lentos
EPOCS	Parciales y Generalizadas	Vigilia: A.P. focal o multifocal
Epilepsia Mioclonica Severa de la Infancia	No crisis tónicas breves	Sueño lento: P.O.L. continuas
Epilepsia Mioclonica Severa de la Infancia	Convulsiones fibriles, Fotosensibilidad mioclonicas, unilaterales, generalizadas	Complejos P.O. irregulares multifocales o difusos, RFP
Epilepsia Severa Multifocal	Parciales y/o generalizadas	Complejos P.O. multifocales
Epilepsia Parental Post-traumática	Parciales complejas	Complejos P.O. bifocales/interhemisféricas
Cefalea, Epilepsia	Parciales con/sin generalización	Complejos P.O. lentos
Calcificaciones cerebrales	Ocasionalmente, tónicas breves	Occipitales unilaterales
Epilepsia parcial con ictus lateral secundaria	Parciales con/sin generalización	A.P. focal, Complejos F.O. difusos, bilaterales, simétricos
Jansky-Bielschowsky	Mioclonicas	Complejos P.O. lentos difusos
Jansky-Bielschowsky	Rápido declinero	Reacción de Paroxismo
Síndrome de Rett	Regresión psicomotora precrítica	Vigilia: A.P. multifocal
Síndrome de Rett	Tónicas, parciales, mioclonicas, ausencias	Sueño: Complejos P.O. continuas
Síndrome de Angelman	Mioclonicas, atónicas, ausencias	Complejos P.O. lentos irregulares
Síndrome de Angelman	Fenotipo conductual característico	

- 5.- GASTAUT H., ROGER J., SOULAYROL R., TASSINARI CA., REGIS H., DRAVET C.: Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as Petit Mal Variant) or Lennox syndrome. *Epilepsia*. 1966; 7:139-179.
- 6.- BEAUMANOIR A.: Le syndrome de Lennox-Gastaut. En les syndromes epileptiques de l'enfant et de l'adolescent. J. Roger, C. Dravet, M. Bureau, FE. Dreyfuss et P. Wolf. John Libbey Eurotext. London. paris. 1984; pp.89-100.
- 7.- KUROKAWA T., GOYA N., FUKUYAMA Y. al: West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: A survey of natural history. *Pediatrics*. 1980; 65:81-88.
- 8.- NIETO BARRERA M.: Encefalopatías epilépticas infantiles inespecíficas. Monografía Roche. 1978.
- 9.- GASTAUT H., GASTAUT JL.: Computerized transverse axial tomography in epilepsy. *Epilepsia*. 1976; 17:325-336.
- 10.- NIETO M., PITA E.: Epilepsia y síndromes epilépticos en el niño. Ed. Universidad de Granada. 1993.
- 11.- CHUGANI HT., MAZZIOTTA JC., ENGEL J. Jr., PHELPS ME.: The Lennox-Gastaut syndrome: metabolic subtypes determined by 2-deoxy-2 (18 F) fluoro-D-glucose positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1987; 21:4-13.
- 12.- ROGER J., GAMBARELLI-dUBOIS D.: Neuropathological studies of the Lennox-Gastaut syndrome. In: Niedermeyer E., Degen R., eds. *The Lennox-Gastaut syndrome*. New York: AR Liss, 1988; 73-93.
- 13.- GASTAUT H., ROGER J., OUACHI S., TIMSIT M., BROUGHTON R.: An electroclinical study of generalized epileptic seizures of tonic expression. *Epilepsia*. 1963; 4:15-44.
- 14.- NIETO M., MIRIBEL J.: Crisis subnitrantes tónico-axiales tratadas con ACTH. *Reun. Liga Esp. contra la epilepsia*. Barcelona. 1963.
- 15.- DRAVET C., ROGER J., BUREAU M., DALLA BERNARDINA B.: Myoclonic epilepsies in childhood. In: Akimoto H., Kazamatsuri H., Seino M., Ward A. eds. *Advances in epileptology: Xith Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press. 1982; pp.135-140.
- 16.- PAZZAGLIA P., FRANK L., LUGARESI E.: Le epilepsie generalizzate: problemi prognostic e di delimitazione nosografica. *Riv Neurol*. 1971; 41:1-17.
- 17.- DOOSE H.: Myoclonic astatic epilepsy. In: Roger J., Dravet C., Bureau M., Dreyfuss FE., Wolf P., eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey. 1985; pp. 78-88.
- 18.- MOTTE J., TREVATHAN E., ARVIDSSON JFV., NIETO BARRERA M. y cols.: Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1997; 337(25):1807-1812.
- 19.- NIEDERMEYER E., WALKER AE., BURTON C.: The slow spike wave complex as a correlate of frontal and fronto-temporal post-traumatic epilepsy. *Eur Neurol (Basel)*. 1970; 3:330-346.
- 20.- GOBBI G., BOUQUET F., GRECO L. et al: Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet*. 1992; 340:439-443.
- 21.- GASTAUT H., ZIFKIN B.: Secondary bilateral synchronic and Lennox-Gastaut syndrome. New York: AR Liss. 1988; 221-242.
- 22.- O'DONOHUE NV.: *Epilepsies of childhood*, 2d ed. London: Butterworths. 1985.
- 23.- MOTTE J., TREVATHAN E., ARVIDSSON JFV., NIETO BARRERA M., MULLENS EL., MANAS Co p.: Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut. *N Engl J Med*. 1997; 337(25):1807-1812.
- 24.- BOURGEOIS BF.: Felbamate. *Semin Pediatr Neurol*. 1997; 4(1):3-8.
- 25.- GLAUSER TA.: Topiramate. *Semin Pediatr Neurol*. 1997; 4(1):34-42.

MESA REDONDA

DOLOR EN PEDIATRÍA. ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO.

Introducción.

J.M. Martín Sánchez, Santiago de Compostela.

RESUMEN

El dolor en el niño ha sido un tema repetidamente olvidado y prácticamente ausente en todos los programas de formación médica desarrollados en las últimas décadas. Sin embargo, actualmente este problema ha cobrado una importancia mayor, multiplicándose las aportaciones al respecto de una manera exponencial, pero, consideramos que poco estructurada. En esta mesa redonda trataremos de hacer una aproximación al estudio de la analgesia en pacientes pediátricos, desde un planteamiento multidisciplinario, que abarque, las más importantes facetas y en las diferentes etapas cronológicas de la Pediatría.

Palabras clave: Dolor en Pediatría. Analgesia. Abordaje multidisciplinario.

INTRODUCCION

Desde los tiempos más remotos, existen referencias al dolor, lo que no debe extrañarnos, pues el "sufriente" algésico acompaña al hombre en multitud de ocasiones a lo largo de su vida. Se constata ya el sufrimiento y dolor en pinturas rupestres Prehistóricas y en hallazgos y manuscritos de las antiguas civilizaciones de la era anterior a Jesucristo (1); estados muy relacionados entonces con castigos de los dioses o maldiciones, lo que impedían, en gran medida, cualquier actuación terapéutica. Sigue después una inicial "etapa científica" en la que huyendo de estos planteamientos se aplican remedios. En la época de Nerón, Panadeo Dioscórides, insigne cirujano, recoge en su obra todos los conocimientos farmacológicos de ese tiempo (fundamentalmente referidos a la madrágora y el opio); es aún así una etapa de oscurantismo que conjuga, lo científico y lo mágico, con lo divino. Es con la eclosión de las primeras universidades en la alta Edad Media, cuando se reconocen y aplican más sistemáticamente los diferentes tratamientos del dolor. Aún así existen gravados de ese tiempo, en los que se efectúan incluso, amputaciones de miembros, sin ningún tipo de analgesia (1,2).

No es hasta el Renacimiento, a mediados del siglo XV, cuando surge respecto al dolor el pensamiento racional y la transmisión de los conocimientos, surgiendo la verdadera etapa científica, en la que a la aplicación de sustancias vegetales, se unen otros remedios farmacológicos. Paracelso, describe la acción de eter sobre los pollos como «una sustancia que elimina todos los sufrimientos y alivia el dolor» (1,3).

Ya en la era contemporánea, surgen aplicaciones terapéuticas de sumo interés. El concepto de anestesia local por comprensión nerviosa, se aplica en 1562, revitalizándose posteriormente en 1780, precediendo incluso a la utilización de la cocaína (1,4,5). El arabista Avicena escribe «el más poderoso de los narcóticos es el opio... y los menos potentes son la nieve y el agua helada» (3). En 1806 Friedrich W. Setuner dió «el gran paso» en el tratamiento del dolor, al aislar el alcaloide analgésico que contenía el opio, al que llamó Morfina, en honor de Morfeo, dios de los sueños (4).

En 1846 Morton anestesió con eter a un paciente, considerándose este paso como el comienzo de la anestesia quirúrgica(3). Simpson, un año más tarde y con no pocas polémicas, por su aplicación en el parto, se introduce el cloroformo. Posteriormente Karl Koller en 1884, siguiendo estudios previos de Freud, utiliza cocaína, iniciando la denominada «anestesia local»(5).

Sin embargo a lo largo de la historia no es hasta muy recientemente cuando surgen referencias al niño y el dolor(6,7); es más, en publicaciones anteriores, se llega a afirmar con rotundidad que «el umbral del dolor el niños es muy bajo o apenas existe» (8). Realizando una revisión simple a los tratados de Pediatría de las dos décadas anteriores, no encontramos apenas referencias al tema y en aun en libros de neonatología, actuales (9,10), siguen sin existir entradas bibliográficas referidas a ello.

Este «olvido» es inexplicable, conociéndose hoy con certeza como los centros de recepción nociceptivos y las vías aferentes y eferentes de transmisión del dolor, se desarrollan y son progresivamente funcionales a partir de la sexta semana de gestación (11).

Obviando en parte esta situación, en los últimos años comienza una proliferación de literatura referida al niño y el dolor

(12,13,14,15), pero trata aspectos sesgados, con controversias constantes, carentes de consenso y que incluso emplean una terminología confusa que no llega a distinguir claramente las fronteras de la sedación, analgesia, hipnosis, anestesia...(12,14,16).

Diversos estudios han señalado la insuficiencia de la analgesia infantil, tanto en términos absolutos como en comparación con los adultos (16,17). La ausencia de protocolos escritos ha dificultado la valoración de los medios terapéuticos, la investigación y comparación de resultados entre distintos grupos.

Tras realizar una encuesta en nuestro medio, hemos observado que, al igual que en otros centros (17,19), existen ideas erróneas desconocimiento de aspectos básicos del dolor, subjetividad en la percepción y una formación académica inadecuada sobre el tema. Dicha encuesta constaba de 16 preguntas acerca de la valoración del dolor, la intensidad del dolor provocado por determinadas técnicas, su tratamiento y la satisfacción personal con la formación recibida y el control del dolor en la práctica clínica. El cuestionario fue contestado por 20 enfermeras de Cuidados Intensivos Pediátricos, 20 Residentes y 10 Pediatras hospitalarios.

Entre los resultados son destacables los siguientes puntos:

Si bien todos los encuestados consideran importante la valoración del dolor, el 65% de los residentes, el 60% de los pediatras y el 40% de las enfermeras no conocen ningún método para realizarla y el 65%, el 70% y el 60%, respectivamente, no la han practicado nunca.

El 40% de los pediatras creen que el niño pequeño no tiene memoria del dolor, mientras que el 35% de los residentes y el 30% de las enfermeras opinan que el niño adquiere adicción a los opiáceos con mayor facilidad que el adulto.

El 20% de los pediatras y residentes y el 30% de las enfermeras no ven justificado obtener una vía venosa sólo para tratar el dolor. El 40% de los pediatras y el 60% de los residentes administrarían inicialmente un analgésico menor, sea cual fuera el dolor a aliviar. Los procedimientos en los que se indicó con mayor frecuencia la analgesia previa fueron las punciones torácicas, pericárdicas, peritoneales y de médula ósea. Las enfermeras consideraron más dolorosas las punciones de talón, lumbares, torácicas, de médula ósea y peritoneales que los pediatras. Sólo el 20% de los pediatras y el 35% de los residentes creen que las enfermeras minusvaloran el dolor de los niños, mientras ésta es la opinión del 90% de las enfermeras respecto a los médicos.

En cuanto al grado de satisfacción ante la analgesia conseguida en la práctica clínica, el 20% de los pediatras, el 25% de los residentes y el 45% de las enfermeras consideraron insuficiente el alivio del dolor que consiguen habitualmente. Es significativo que ninguno de los encuestados calificó como buena su formación sobre analgesia durante el pregrado y sólo el 10% la valoró favorablemente la formación académica al respecto durante el postgrado.

De sus resultados destacamos como el personal de enfermería pediátrica parece más sensible al dolor que sufren los niños y todos los grupos muestran una gran insatisfacción con la formación académica recibida en analgo-sedación. En este sentido consideramos muy significativo que en el programa de formación sugerido por la Society of Critical Care Medicine, no se incluye ni la sedación, ni el tratamiento del dolor (20).

Con todo lo expuesto y en esta introducción quiero significar la importancia que para mí tiene este encuentro científico abierto, en forma de mesa redonda, cuyos ponentes programa y contenidos, presumo, no defraudarán y nos procurarán unos mayores y mejores conocimientos en el tema, al tiempo que darán pie a estándares reglados de consenso y aplicabilidad práctica. Así partiendo del enfoque general del niño con dolor, se abordará el papel de la analgesia; las nuevas metodologías técnicas de administración de fármacos antiálgicos en el niño y finalmente la terapéutica del dolor en el periodo neonatal; aspecto este último si cabe aún más controvertido (21).

BIBLIOGRAFIA

Raper H, El hombre contra el dolor, Edit SALVAT, 1953, Barcelona

Goerke H, 3000 años de historia de la medicina, Edit Gustavo Gili SA, 1986, Barcelona

Liljestrand G, The historical development of anesthesia section 8, En Local anesthetics, vol I, en International encyclopedia of pharmacology ant therapeutics, Pergamon Press, 1971, Oxford.

Marquez Espinós C, Datos para la historia de los bloqueos nerviosos en España, Rev Soc Esp Dolor, 1995, 2:138-140.

-
- Prescot F, El control del dolor, Edit Tau, 1967, Barcelona.
- Rana S, A subject ignored (letter), 1987, 79:309-310.
- Berry F, Gregory G, Do premature infants require anesthetic for surgery?, *Anesthesiology*, 1987, 67:291-292.
- Huart P y Laplane R, *Historie illustrée de la Pédiatrie*, Edit Roger Dacosta, 1981, Paris.
- Avery, G, *Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido*, Edit Médica Panamericana, 1995, Buenos Aires.
- Jimenez R, *Procedimientos diagnósticos y terapéuticos en neonatología*, Edit Espax, 1987, Barcelona.
- Annand KJ e Hickey P, Pain the fetus and neonato, *N Engl J Med*, 1987, 317:1321-1329.
- Merino L y Madero L, Dolor en Pediatría, *Rev Esp Pediatr*, 1992, 48:259-276.
- Gauvain-Piquard A, Pichard-Léadri E. *La douleur chez l'enfant*, Edit Medsi/McGraw-Hill, 18989, Paris.
- Gukroger P, Pediatric analgesia. Which drug? Which dose?, *Drugs*, 1991, 41:52-59.
- Nuñez A, Martínón JM, Valoración de una nueva benzodiazepina en la sedación de niños, *Rv Esp Pediatr*, 1991, 47:228-232.
16. Martínón JM y Nuñez A, Pasado, presente y futuro del tratamiento del dolor en Pediatría. *Dolor. Investigación, Clínica & Terapéutica*, 1997, 12:5-9.
17. Casanova Bellido M, Carasanova Roman M y Rico S, El dolor en el niño, *An Esp Pediatr*, 1996 (supl 82-1):141-144.
- Casado Flores J, Valdivieso A, Dolor en el niño crítico: analgesia y sedación, *An Esp Pediatr*, 1996 (supl 82-1): 145-151.
- Mather L y Mackie J, The incidence of postoperative pain in children, *Pain*, 1983, 15:271-282.
- Baucher H, May A, Coates E, Use of analgesic agents for invasive medical procedures in pediatric and neonatal intensive care unit, *J Pediatr*, 1993, 121:647-649.

DOLOR EN PEDIATRÍA. ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO.

Atención integral al niño con dolor

Josefa Rivera Laján.. Servicio de Pediatría. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Pare Taulí. Barcelona.

Resumen:

Olvidada, por fin, la época en que se consideró que el recién nacido no sufría dolor o que el niño padecía menos dolor que el adulto, viviendo el momento de sensibilización personal e institucional sobre el tratamiento del dolor y recibiendo impulsos tan novedosos y “peculiares” como que el feto tiene una hipersensibilidad al dolor; se impone la necesidad de abordar el tema del dolor en pediatría más allá del mero tratamiento, volcando nuestras inquietudes y esfuerzos en la atención integral del niño con dolor. Atención integral quiere decir conocimiento, prevención, anticipación, valoración y sobre todo actuación; pero, ... no individual sino que es obligado hablar de trabajo en equipo. En pocas palabras quiere decir dar forma organizada a un proceso asistencial importante y prevalente dentro de la pediatría.

Palabras clave: Dolor en el niño. Atención integral. Proceso asistencial. Trabajo en equipo.

INTRODUCCIÓN:

Así como la década de los ochenta se puede considerar como la del nacimiento de una preocupación y posterior aceptación de la existencia del dolor pediátrico; en la década de los noventa se ha llegado a una mayoría de edad en la que se ha conseguido ubicar el dolor pediátrico como un capítulo específico dentro de la formación, la clínica y la investigación de la pediatría.

Sin embargo, aunque prácticamente todos somos conscientes de la necesidad y beneficios de reconocer y tratar el dolor en el niño, nos queda un largo camino por recorrer para conseguir esa madurez en la que unamos todos nuestros esfuerzos para conseguir una atención integral al paciente pediátrico con dolor.

El tratamiento del dolor en pediatría se debe incluir como un objetivo más de las políticas de salud, entendiendo como salud no la ausencia de enfermedad sino la consecución del bienestar tanto físico como psíquico. Para fomentar la salud, instituciones y profesionales se han organizado en grupos buscando las estrategias más adecuadas que permitan conseguir los mejores resultados en cada uno de los objetivos planteados. La organización para conseguir el objetivo de dar una atención integral al niño con dolor debe pasar por el consenso profesional y el trabajo en equipo.

Entendemos como consenso el acuerdo o adhesión a un proyecto de varias personas. Es evidente que la sociedad y los profesionales relacionados con la infancia han llegado al acuerdo de tratar el dolor pediátrico. Después de pasar una época en que las voluntades individuales han solucionado situaciones puntuales, se impone la creación de Unidades para el tratamiento del dolor en el niño. Estas Unidades para el tratamiento del dolor en el niño deberán estar basadas en el consenso y el trabajo en equipo.

Un equipo se define como un grupo de personas que realizan aportaciones desde sus conocimientos, sus valores, su cultura, etc. El trabajo en equipo se caracteriza, según Gilmore, por los siguientes aspectos:

Cada miembro del equipo tiene clara comprensión de sus funciones.

Comparten el mismo proyecto que a su vez les une y les guía.

El equipo trabaja agrupando conocimientos, técnicas y recursos.

Todos los miembros comparten la responsabilidad del resultado.

La efectividad del equipo está relacionada con su capacidad de llevar a término el trabajo y su habilidad para poder organizarse como un grupo independiente de personas.

Los equipos base pueden estar formados por diferentes profesionales pero a nivel sanitario existe un equipo intrínseco formado por paciente, familia, médico y enfermera que tiene el protagonismo principal.

OBJETIVOS DE LAS UNIDADES DE TRATAMIENTO DEL DOLOR:

Podríamos caer en el error de creer que el objetivo prioritario sería el tratamiento del dolor, entendiendo como tratamiento la administración de un analgésico una vez presente el dolor. Sin embargo creo que está claro que nuestra función debe ir mucho más allá y abarcará conceptos como prevención, anticipación, valoración, tratamiento, docencia e

investigación.

Estamos introduciendo un nuevo proceso asistencial en el quehacer de nuestra actividad diaria; entendiendo el proceso asistencial como el método ideal para conseguir calidad y eficiencia.

Prevención y anticipación del dolor:

Está demostrado que la gran capacidad de plasticidad neuronal del periodo neonatal podría permitir que en casos de estimulación dolorosa intensa y/o mantenida, se establecieran patrones de organización neuronal definitivos que en la edad adulta se podrían asociar a alteraciones sensodiscriminativas relacionadas con la nocicepción.

El paciente pediátrico tiene una transmisión dolorosa poco discriminativa en cuanto a la intensidad de los estímulos, con campos receptivos amplios, tendencia a fenómenos de hiperalgesia y Wind-up, con respuestas autopetruadas más allá de la duración del estímulo doloroso y unas repercusiones exageradamente negativas en pacientes metabólicamente inestables.

Teniendo en cuenta, por tanto, que los estímulos dolorosos repetidos inducen estados de hiperexcitabilidad tanto periférica como central con un incremento de la transmisión dolorosa, la prevención del dolor antes de que éste suceda es la mejor estrategia terapéutica.

A este respecto, el empleo de infiltración de bupivacaína o el bloqueo espinal antes de la cirugía disminuye el dolor postoperatorio. Aunque no todos los estudios son igual de concluyentes, en general se acepta que con técnicas de anticipación al dolor, se disminuyen los requerimientos analgésicos en las primeras 6 horas del postoperatorio, proporcionando un periodo de analgesia de mayor duración que la que sería previsible por los efectos directos de los fármacos.

Este planteamiento no sólo es útil para el dolor postoperatorio, también podemos anticiparnos y prevenir el dolor en procedimientos médicos invasivos, especialmente en las unidades de cuidados intensivos y sobre todo en las neonatales por el concepto de plasticidad neuronal y repercusiones al estímulo doloroso en la época neonatal que hemos comentado previamente.

A pesar de la dificultad en demostrar la existencia de la memoria al dolor durante la infancia, hay hechos que hacen pensar que la memoria al dolor ya existe en los primeros meses de vida. Se ha visto que estímulos dolorosos repetidos producen alteraciones del sueño e irritabilidad en el recién nacido. De los 3 a los 6 meses, ante el dolor los lactantes reaccionan con respuestas como tristeza o cólera. A partir de los 6 meses, los lactantes expresan su miedo en forma de llanto ante situaciones que le recuerden momentos de dolor o ansiedad previos.

En este punto, puede ser útil la terapia conductual que consiste en la desensibilización (exposición gradual a estímulos que provocan ansiedad) y refuerzo positivo (premio si demuestra conductas de enfrentamiento positivas ante el estímulo negativo). La terapia conductual es uno de los procedimientos que llevarán a cabo con más autonomía los padres.

Valoración del dolor:

El dolor es una experiencia emocional y sensorial difícil de valorar objetivamente. Esta dificultad se hace más evidente en el niño debido a su mínima capacidad verbal y a los cambios cognitivos y conductuales que se producen durante su desarrollo. Por ello, y aunque algunos autores introducen variantes individuales, siguen siendo válidas las características descritas por McGrathy Unruh sobre los métodos de valoración del dolor en el niño:

Fiabilidad: las puntuaciones obtenidas serán estables independientemente del momento, del evaluador, la edad, el sexo y el nivel cognitivo del paciente.

Validez: medida del dolor y no de otros datos como ansiedad, tristeza o depresión.

Versatilidad: posibilidad de utilizarlas en diferentes ámbitos y tipos de dolor.

Idoneidad: utilidad en el dolor y en el paciente que se evalúa.

Aplicabilidad: fácil independientemente de la persona que lo utilice.

Básicamente se utilizarán tres métodos (solos o combinados y según tipo de dolor y población) para la evaluación del dolor:

Métodos comportamentales: también denominados conductuales (como se comporta el niño ante el dolor) y que son especialmente útiles en la etapa pre-verbal.

Métodos fisiológicos: estudian las respuestas del organismo ante la sensación dolorosa. Los principales parámetros a evaluar serán la frecuencia cardíaca y respiratoria, la tensión arterial, la saturación de oxígeno, la sudoración corporal, cambios hormonales y metabólicos y los niveles de endorfinas.

Métodos autovalorativos: también denominados psicológicos o cognitivos. Pretenden cuantificar el dolor a través de la expresión del propio niño y son útiles a partir de los 4 años. Los más utilizados son las escalas analógica visual, la de colores, la de dibujos y las numéricas.

Tratamiento del dolor:

En el momento de plantear el tipo de tratamiento a efectuar en un paciente que previsiblemente tendrá dolor nos haremos las siguientes preguntas:

¿ Qué papel pueden tener los padres en el tratamiento del dolor?. Hay que tener presente que los padres son los mejores aliados del niño durante cualquier procedimiento doloroso y que nos podrán ayudar ya sea haciendo terapia conductual como explicando los pasos del procedimiento y las sensaciones que tendrá y en el momento del procedimiento calmando y consolando al niño.

¿ Es posible alguna intervención psicológica?. Aparte de las terapias conductuales que ya hemos comentado, si se dispone de personal cualificado será posible utilizar técnicas de hipnosis que se basan en relajaciones profundas y sugerencias posthipnóticas que aumentarán el bienestar, reducirán molestias y aumentan el propio dominio durante el procedimiento y técnicas de masaje infantil.

¿ Qué tipo de dolor se va a tratar?. Será importante diferenciar entre dolor agudo o crónico y dolor médico o quirúrgico ya que tanto fármacos como vías de administración o técnicas coadyuvantes serán distintas

¿ Cual es la edad del paciente?. Es muy importante adecuar el tratamiento a la edad del niño. En niños muy pequeños no será posible la intervención psicológica, la familia tendrá protagonismo a la hora de calmarlo y al hacer la selección del fármaco a utilizar tendremos en cuenta la inmadurez funcional de la mayoría de los órganos del lactante.

¿Cual es el tratamiento más adecuado para el paciente (vía, fármaco, duración)?. ¿Existe alguna alteración anatómica o física asociada que pueda condicionar el tratamiento?. En aquellos casos en que existan malformaciones de vías superiores o que el paciente este hemodinámicamente inestable procuraremos utilizar aquellas vías de administración que menos implicaciones tengan sobre la patología de base (analgesia tópica, infiltración subcutánea, bloqueos nerviosos, anestesia epidural).

¿ Precisa sedación o analgesia?. Son conceptos diferentes que deben ser valorados antes de la administración de los fármacos. La sedación es la depresión de la conciencia o ansiolisis mientras que la analgesia es el remedio para el dolor. Habrá casos en que una leve sedación será suficiente, pero la tendencia actual es combinar ambas técnicas. Con el fin de disminuir la ansiedad previa y la memoria del dolor se suele comenzar con sedación y posteriormente se pasa a analgesia o anestesia propiamente dicha.

¿ Qué repercusiones tendrá el dolor o el tratamiento del mismo en el niño?. No siempre será posible mantener al paciente en un estado de ausencia total de dolor; en estos casos es importante saber que repercusiones tendrá el dolor a nivel metabólico, respiratorio o hemodinámico y adecuar los cuidados a dicha previsión. También se deben tener en cuenta los efectos secundarios, previsibles o no, que los fármacos y las diferentes técnicas de analgesia y anestesia pueden tener sobre el paciente (depresión respiratoria, tolerancia, síndrome de abstinencia, alergias).

¿ Cómo debe administrarse la analgesia?. La analgesia puede ser administrada ya sea en infusión continua, en bolus o a demanda según el grado de dolor. La decisión del método a utilizar dependerá del estado del paciente, del fármaco seleccionado y de la vía por la que se va a administrar.

¿ Quién administrará la analgesia?. Hay estudios concluyentes que demuestran que siempre que sea posible, la mejor analgesia es aquella que es modulada por el propio paciente. La analgesia controlada por el paciente (PCA) puede ser administrada por el niño, por la familia o por enfermería y, en cualquiera de los casos serán los métodos de valoración del

dolor los instrumentos de mayor utilidad.

Docencia y formación:

Es necesario integrar el dolor del niño y su tratamiento en los modelos educativos tanto de pregrado como posgrado. La formación continuada con un conocimiento progresivo de conceptos anatómicos, cognitivos y conductuales, farmacológicos y farmacocinéticos así como de organización facilitarán la atención integral del niño con dolor.

Investigación:

La investigación en forma de ensayos clínicos sigue siendo una asignatura pendiente en el dolor pediátrico ya que existen problemas éticos (riesgos y beneficios, consentimiento informado, utilización de placebo), legales (conocimiento del Ministerio Fiscal) y metodológicos (edad del niño, tipo de dolor, escalas de valoración, vías de administración) que condicionarán cualquier ensayo clínico.

CONCLUSIONES:

Conocedores de la existencia del dolor en el niño ante un gran número de situaciones o procedimientos de nuestra práctica diaria, disponiendo de escalas fiables para la valoración del dolor, disponiendo de fármacos y otras técnicas alternativas que, partiendo de unos principios generales de administración, son útiles y seguros tanto para sedación como analgesia, tenemos la obligación de organizar nuestra asistencia en forma de equipos multidisciplinares que den al tratamiento del dolor en el niño un enfoque integral.

BIBLIOGRAFIA

- Abu-Saad HH. Pain and management in children: a state of the art. *Dolor* 1997; (Supl III): 45-46.
- Barajas C, Baños JE. La valoración del dolor a pediatría. *But Soc Cat Pediatr* 1994; 54: 31-237.
- Bauchner H. Procedures pain and parents. *Pediatrics* 1991; 87: 563-565.
- Bauchner H, May A, Coates E. Use of analgesics agents for invasive medical procedures in pediatric and neonatal intensive care units. *J Pediatrics* 1992; 121: 647-649.
- Doyle E, Morton NS, McNicol LM. Comparison of patient-controlled analgesia in children by i.v and s.c routes of administration. *Br J Anaesth.* 1994; 72: 533-536.
- Gonsalves S, Mercer J. Physiological correlates of painful stimulation in preterms infants. *Clin J Pain* 1993; 9: 88-93.
- Fitzgerald M, Millard C, MacIntosh N. Hyperalgesia in premature infants. *Lancet* 1988; 335: 292.
- Hansen ES. PCA en pediatría. *Dolor* 1997; 12 (Supl III): 28-29.
- Hansen ES, Marco J. Dolor postoperatori en pediatría. *But Soc Cat Pediatr* 1994; 54: 258-265.
- Kauffman RE. Drug trials in children: ethical, legal and practical issues. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 296-299.
- Marco J, Hansen ES. Aparición y desarrollo de las vías nociceptivas en el niño. *Dolor* 1995; 10: 215-220.
- Membrives E. Necesidad de consenso profesional en el tratamiento del dolor pediátrico. *Dolor* 1997, 12 (Supl III): 81.
- Martín ML, Bosch F, Hansen ES, Dierssen T, Baños JE, Barajas C. Estudio de escalas de valoración en el dolor pediátrico. *Dolor* 1993; 8 (Supl I): S32.
- McGrath PA. An assessment of children's pain: a review of behavioural, physiological and direct scaling techniques. *Pain* 1987; 31: 147-176.
- Tobias J, Baker DK. Patient-controlled analgesia with fentanyl in children. *Clin Pediatr* 1992; 3: 117-119.

DOLOR EN PEDIATRÍA. ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO.

Papel de la Analgesia en los Cuidados Paliativos del Niño

Dr. José M^a Martín Rodrigo, Marta Trias i Jover (DUE) , Joaquín Gascón Romero (DUE)

Resumen.

Cuidados Paliativos son todos los medios que se han de utilizar para lograr el mayor confort en los pacientes afectados por una enfermedad terminal.

En la mayoría de los niños con enfermedad avanzada el dolor es un síntoma casi siempre presente y que provoca mayor malestar. Es conveniente evaluar la intensidad del dolor y aplicar los recursos suficientes para mitigarlo.

De acuerdo con la escala analgésica de la OMS se utilizan en primer lugar el paracetamol y el ácido acetil-salicílico ó sus derivados. Pero en casi todos los enfermos se debe recurrir a la morfina olvidando los prejuicios y temores que se tienen sobre ella. Se han de emplear las dosis necesarias para vencer el dolor y por la vía más cómoda para el paciente. En muchas ocasiones el tratamiento se complementa con otros medicamentos coadyuvantes.

Y todo ello en el contexto de la atención integral al paciente y su familia, asegurando el control de los otros síntomas que provoca la enfermedad y la continuidad de la asistencia tanto en el hospital como en su propio domicilio.

Para lograr la eficacia pretendida para mayor confort es necesaria la formación de equipos interdisciplinares.

Palabras clave : Enfermedad terminal. Cuidados Paliativos. Dolor.

Enfermedad terminal.

La evaluación y el tratamiento del dolor, es una tarea fundamental de los cuidados paliativos incluido en un objetivo más amplio que es la atención integral a la persona con una enfermedad incurable. Para entender correctamente esta forma de asistencia conviene recordar algunos conceptos.

La mortalidad en la edad infantil es cada vez menor debido a la mejora en la atención sanitaria por los progresos en prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, que, siendo numerosas evolucionan por lo general hacia la curación. Sin embargo existen otros padecimientos que se cronifican o van progresando lentamente. Y también, en escasa proporción hay otros niños afectados de una enfermedad que durante un tiempo ha sido susceptible de curación pero, por las limitaciones terapéuticas llega un tiempo en el que ya no hay expectativas razonables de curación. (tabla I). El cáncer (leucemias, tumores del SNC, linfomas, etc..) el SIDA y algunas alteraciones degenerativas de cualquier órgano son las causas que con mayor frecuencia acaban en lo que se denomina enfermedad terminal.

Cuidados Paliativos.

Cuando ya no es posible mantener la esperanza de curar a un paciente y las expectativas de vida a corto plazo son escasas es imprescindible mantener unos cuidados que, de forma continuada estén dirigidas a mantener el mayor confort del niño y para ello será necesaria una atención integral que ayude a mitigar todas las necesidades físicas (síntomas), psicológicas y sociales tanto del niño como de sus padres y hermanos durante todo el tiempo que viva el niño; extendiendo el apoyo a la familia en el periodo de duelo posterior a la muerte. Añadirá algo más de comodidad el procurar que esos cuidados se puedan ofrecer en el domicilio del paciente modificando las condiciones de los hospitales, para procurar un ambiente más cercano y agradable cuando el enfermo haya de permanecer ingresado (1) (tabla II).

Son absolutamente imprescindibles los equipos interdisciplinares, integrados por médicos, diplomados en enfermería, psicólogos, trabajadores sociales, asistentes religiosos y personal voluntario, para poder ofrecer la atención precisa de forma especializada y continuada y sin que una persona, que aisladamente se dedique a ello sucumba ante las primeras experiencias.

Dolor.

Es el síntoma más frecuente en estos enfermos. Produce más incomodidad, incrementa otras sensaciones y afecta a todas las actividades : sueño, alimentación, relación con los demás, etc.

Por la mayor eficacia de los analgésicos se puede eliminar en casi todos los casos y moderar siempre. Los niños en

contra de ideas anteriores que deben ser olvidadas sienten dolor en igual frecuencia e intensidad que en las otras edades de la vida.

Se necesita hacer una correcta evaluación del dolor, de su localización, características, horario de aparición, síntomas acompañantes y, sobre todo, de su intensidad mediante la utilización de diversas escalas de medición (Escala analógica visual, expresión facial, dibujos, referencias de los observadores, etc). Y también por los cambios fisiológicos que se pueden evidenciar cuando aparece dolor en los niños (sudoración, ritmo cardiaco, tensión arterial, sueño, etc.) (2,3). Conviene tener presente las grandes dificultades que tiene esta evaluación cuando la sensación dolorosa puede estar modificada por la distinta capacidad que los niños tienen para expresarse, según la edad, cultura y familia y porque el componente emocional y de experiencia previa también pueden alterar este dato subjetivo.

Para el tratamiento del dolor de los niños tanto oncológicos como en situación terminal es aplicable la propuesta de la OMS como escala analgésica (4) (tabla III). Se han de usar, en principio los analgésicos no opioides siendo los más empleados el paracetamol y los derivados del ácido acetil-salicílico a las dosis e intervalos habituales en pediatría. Cuando se hace necesario por la persistencia o intensidad del dolor, en un segundo escalón se añade codeína ó dihidrocodeína en unas preparaciones que permiten la administración a intervalos más amplios. Si no es posible el control de las molestias, y sin que sea justificable su demora, se deben utilizar preparados opiáceos potentes de los cuales el sulfato morfínico de liberación prolongada es el más empleado por su efectividad y comodidad de dosificación por la vía digestiva. Las dosis e intervalos están indicados en la tabla IV.

Conviene recordar algunos conceptos que en ocasiones están olvidados y también es bueno eliminar prejuicios sobre el dolor y el uso de morfínicos. (5,6,7,8)

El dolor es muy frecuente y fácil de detectar pero difícil de evaluar en los niños con enfermedad terminal. No es nunca admisible retrasar su uso, por ideas erróneas tales como : los niños sienten menos el dolor, un poco de dolor es bueno, la morfina crea dependencia, los opiáceos aceleran la muerte, etc..

Los analgésicos que son imprescindibles han de ser administrados en el contexto de la atención integral : comunicación, hidratación, alimentación, adecuado ritmo vigilia - sueño, soporte familiar cuidado de otros síntomas.

Se deben utilizar preparados no compuestos, de esta manera se podrán variar las cantidades de los que sean precisos. Es posible usar a la vez analgésicos opiáceos y no opiáceos pero no es correcto recomendar varios morfínicos distintos.

Las dosis se han de individualizar, a partir de las cantidades iniciales recomendadas, según la intensidad del dolor y las características del paciente. Los analgésicos periféricos no tienen mayor efecto terapéutico aunque se aumente la cantidad; sin embargo manifestarán más efectos secundarios. Los morfínicos por el contrario, no tienen techo terapéutico por lo cual las dosis se pueden incrementar cuando se considere conveniente.

Estos medicamentos se han de suministrar a horas fijas, evitando la indicación de “ cuando se precise “.

Para no incrementar las molestias al enfermo es preferible la vía oral, aunque en ocasiones, el dolor no puede ser controlado de esta manera y se tendrá que recurrir a otras vías de administración : intramuscular, sub-cutánea, venosa, raquídea. Los preparados que actualmente existen son muy eficaces por vía oral, bien tolerados por el paciente y los intervalos entre dosis pueden ser prolongados hasta doce horas.

Es un error considerar que los opioides aceleran la muerte por deprimir los centros respiratorios.

Es muy raro determinar droga-dependencias en estos pacientes. Los morfínicos son utilizados por el organismo para neutralizar el dolor siendo inactivados posteriormente, por lo cual, aunque es cierto que ponen de manifiesto efectos secundarios, no es fácil que provoquen un síndrome de abstinencia.

Coadyuvantes

Frecuentemente se precisan otros tratamiento coadyuvantes para potenciar el efecto de los analgésicos y reducir algunas de las molestias que disminuyen el confort del niño. Entre ellos : dexametasona (0,5 mg./kg. c/ h.) cuando hay indicios de hipertensión intracraneal, compresión medular ó nerviosa, o en el dolor de localización en huesos. Los derivados benzodiazepínicos (diazepam 0,2 mg./kg. c/ 6 h., midazolam 0,5 mg./kg. c/ 6h.) son efectivos para corregir el insomnio, la ansiedad y el dolor de origen muscular. Para conseguir un adecuado ritmo sueño - vigilia se emplean también las benzodiazepinas y los neurolepticos (clorpromacina, levopromacina 1 mg./kg. c/ 6 h.) que igualmente tienen efecto

antihemético y sedante. En estos pacientes, de cualquier edad son frecuentes los periodos depresivos, y para combatirlos es usada la fluoxetina a dosis de 0,5 mg./kg. día. (9,10)

Como ya esta indicado anteriormente en esta etapa terminal de la vida (y en todas las etapas) los medicamentos pueden ser efectivos pero han de estar situados en el marco de la atención integral que promueven los cuidados paliativos : Cuidados de todos los síntomas físicos psíquicos y sociales, compañía para el ocio, comunicación y respuesta a las dudas, soporte a la familia con información adecuada y con la enseñanza de las medidas que su hijo necesita y de la mejora en la comunicación con este y los otros hijos.

Es conveniente que el enfermo pueda ser cuidado en su propio domicilio, por las indudables mejoras personales, familiares, sociales y ambientales. Será necesario el deseo o aceptación del niño y de sus padres, el aprendizaje de la familia en la realización de los cuidados y el continuo soporte de los equipos de cuidados paliativos. No obstante el hospital debe quedar siempre como recurso para que el enfermo pueda ingresar cuando los síntomas sean incontrolables o la familia se vea superada por el curso de la enfermedad. Se deben cambiar algunas de las normas de funcionamiento hospitalario para promover un ambiente más cercano y cómodo.

Y por fin se debe insistir en la necesidad de la creación de equipos interdisciplinarios de cuidados paliativos integrados por profesionales de distintas especialidades de la salud que aporten sus conocimientos científicos y su experiencia en un ambiente de colaboración de respeto y de ayuda mutua, para realizar la misión con eficacia durante todo el tiempo que dure la enfermedad y el duelo posterior.

BIBLIOGRAFÍA

Sanz Ortiz, J. et al. Cuidados Paliativos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Ministerio de Sanidad y consumo. Madrid, 1993

Chapman, Cr. et al. Pain measurement : an overview. *Pain*. 1985; 22: 1-31

Martín, ML. Et al. Estudio de escalas de valoración en dolor pediátrico. *Dolor*, 1993; 8 (supl.1) : 532.

Cáncer pain relief and palliative care. Technical report series. 804. OMS. Ginebra, 1990

Thewycross, R. Pain relief in advancedd cáncer. Churchill livingstone. Londres, 1994

Stein, C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anestch. Analg.*; 76: 182-191, 1993

Florez, J. y Reig, E. Terapeutica farmacológica del dolor. EUNSA. Pamplona 1993

Anand, KJS. Phild, D. Carr, DB. The Neuroanatomy, Neurophysiologic and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborns and children. *Pediatr.Clin.North.Am.* 1989; 36: 795-822

Golman, A. (de.) Care of the dying child. Oxford : Oxford university press 1994

Martín, JM et al. Cuidados Paliativos en pediatría. Gomez Batiste, X. (de) Cuidados paliativosen Oncología. Barcelona; Jims, 1996 : 263-270

Tabla I ENFERMEDAD TERMINAL
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad progresiva y avanzada. • Sin posibilidad razonable de tratamiento curativo. • Presencia de síntomas intensos, múltiples y cambiantes. • Con gran impacto emocional en la familia por la proximidad de la muerte. • Pronóstico de vida inferior a 6 meses.

Tabla II OBJETIVOS DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS
<ul style="list-style-type: none"> • Atención integral, teniendo en cuenta los aspectos físicos (control de síntomas), psíquicos, sociales y espirituales. • Atención continuada. • Atención conjunta enfermo / familia. • Ambiente cercano y agradable. • Seguimiento del proceso de Duelo. • Formación y mantenimiento de un equipo interdisciplinar.

Tabla III ESCALA DE LA O.M.S. PARA EL DOLOR
<ul style="list-style-type: none"> • A.A.S. Paracetamol • Codeína Dihidrocodeína Tramadol + No Opioides • Morfina + No Opioides

Tabla IV MEDICAMENTOS PARA EL DOLOR	
• A.A.S.	10 mg./ kg. c/ 6 h. V. Oral.
• Paracetamol.....	10 mg./ kg. c/ 6 h. V. Oral.
• Metamizol.....	40 mg./ kg. c/ 6 h. V.O., I.M., E.V.
• Codeína.....	1 mg./ kg. c/ 6 h. V. Oral
• Dihidrocodeína... (Continus).....	3 mg./ kg. c/ 12 h. V. Oral
• Tramadol.....	2 mg./ kg. c/ 8 h. V.O., I.M., E.V.
• Sulfato de Morfina	0.5 mg./ kg. c/ 4 h. V. Oral
• Sulfato de Morfina ... (Continus) ...	1.25 mg. / kg. c/ 12 h. V. Oral
• Cloruro de Morfina	0.3 mg. / kg. c/ 4 h. (bolus)
	1.2 mg. / kg. / día (BIC

DOLOR EN PEDIATRÍA. ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO.

Nuevos Métodos de Administración de Analgésicos en la Infancia

Antonio Rodríguez Núñez y Federico Martínón Torres

RESUMEN:

Entre las modalidades de analgesia de desarrollo reciente en pacientes pediátricos y con mayores expectativas de utilización, se comentan las más interesantes. La analgesia controlada por el niño permite que sea él mismo quien autoregule su propio tratamiento, con un margen amplio de seguridad. Puede emplearse tanto en el alivio del dolor agudo como en el dolor de niños con enfermedades crónicas o en cuidados paliativos, por vía intravenosa o subcutánea. Los sistemas disponibles permiten seleccionar: infusión basal, dosis extra, tiempo de bloqueo y número de dosis por hora. Cuando el niño es menor de 5 años o incapaz de manipular o comprender el funcionamiento de la máquina, se puede utilizar el mismo sistema, pero controlado por la enfermera o los padres del niño, con una eficacia y seguridad comparables. La crema EMLA proporciona analgesia tópica de forma sencilla y aplicable a casi todos los niños que precisan punciones con intención diagnóstica o terapéutica. Entre las vías alternativas de aplicación de analgesia se destacan la vía transmucosa, la vía transdérmica y la vía inhalatoria, aunque su desarrollo en Pediatría es todavía escaso. Otras dos modalidades novedosas de control del dolor son la analgesia anticipatoria y la administración periférica de opioides.

PALABRAS CLAVE: Niños. Analgesia controlada. Analgesia transmucosa. Analgesia transdérmica. Opioides. Fentanilo.

INTRODUCCIÓN

Hasta hace pocos años, la analgesia había sido un campo de actuación en cierto modo descuidado por el pediatra. En la actualidad, por fortuna, existe una conciencia más clara de la necesidad de mitigar el dolor de los niños y ello ha motivado la multiplicación de esfuerzos de cara a conseguir nuevos métodos de analgesia, cada vez más asequibles, eficaces y seguros. De todos modos, todavía se dan situaciones en las que el dolor infantil no es prevenido o tratado de forma adecuada (1-3).

La terapéutica analgésica nos ofrece hoy un amplio abanico de posibilidades y técnicas (algunas de ellas todavía por desarrollar e introducir en la práctica pediátrica) que deberían permitirnos el control del dolor de la mayor parte de los niños, con problemas agudos o crónicos, a nivel primario y hospitalario (4). De estas técnicas, comentaremos brevemente las que consideramos más interesantes.

¿Necesitamos nuevas técnicas de administración de analgésicos?

En muchas ocasiones no se realiza la analgesia adecuada por falta de concienciación o porque las técnicas "clásicas" no son satisfactorias en cuanto a fármacos, vías, efectos clínicos y seguridad. Un ejemplo típico es la administración de un analgésico por vía intramuscular, acción que por sí misma será dolorosa y se interpretará como una agresión por parte de la mayoría de los niños. En otros casos, el desconocimiento de una determinada modalidad analgésica, impide que sea utilizada y de ella se beneficien los pacientes. Si queremos conseguir el objetivo de evitar que el niño sufra dolor por enfermedades, procedimientos diagnósticos o prácticas terapéuticas, algunas tan asumidas como «normales» como las vacunaciones, las extracciones de sangre para análisis o las punciones lumbares... debemos utilizar el potencial terapéutico de que disponemos en este campo (1).

ANALGESIA CONTROLADA POR EL NIÑO

La analgesia controlada por el paciente (ACP) ha sido una de las grandes innovaciones en el tratamiento del dolor en los últimos años. Los sistemas de ACP han sido diseñados para mejorar el control del dolor, manteniendo un margen elevado de seguridad. Su fundamento radica en el reconocimiento del dolor como una experiencia subjetiva, propia de cada persona, modulada por diversas circunstancias y que precisa ser abordada de forma individualizada (5-8).

La ACP es una técnica muy desarrollada y utilizada en adultos, siendo ya la técnica analgésica «de rutina» en algunos Servicios pediátricos. Tiene dos grandes campos de actuación: por un lado, el tratamiento del dolor en situaciones agudas (postoperatorio, traumatismos) y por otro, el alivio a largo plazo del dolor en niños con patología crónica y en aquellos en régimen de cuidados paliativos (5,9,10). Los protocolos de actuación pueden ser diferentes en cada uno de estos casos, pero la idea básica es común: que sea el propio paciente quien ajuste el nivel de analgesia a sus necesidades en cada momento.

Aunque en principio pudiera pensarse que el niño no es capaz (o «no es de fiar») a la hora de auto-administrarse con libertad un analgésico potente, la experiencia práctica demuestra que con los sistemas de ACP se consigue una gran calidad de analgesia con un consumo de fármaco inferior al que se necesitaría con las modalidades habituales de analgesia pautada o a demanda y por lo tanto, con menor incidencia de efectos adversos y con mayor nivel de seguridad. Además, se consigue un efecto psicológico beneficioso, al hacerse los niños conscientes de que van a poder controlar el dolor por sí mismos, sin depender de terceras personas (médicos, enfermeras, padres).

Cualquier analgésico podría utilizarse con un sistema de ACP, pero dado que fue diseñado para dolores severos, la mayor parte de las pautas incluyen a la morfina como analgésico de elección o de referencia. Sin embargo, los protocolos más recientes utilizan el fentanilo, fármaco de síntesis que posee ventajas como la rapidez de sus efectos, la vida media corta y la ausencia de repercusión hemodinámica, lo que permite adaptar la analgesia a situaciones en las que se producen incrementos de la intensidad del dolor rápidos y de corta duración del dolor (curas de quemados, técnicas agresivas, fisioterapia, etc.) (11).

La vía de administración de la ACP suele ser la intravenosa cuando se utiliza en pacientes con dolor agudo a nivel hospitalario. Cuando se utiliza en el tratamiento del dolor crónico y fueradel hospital, la vía subcutánea es más deseable, ya que, sin perder efectos clínicos es mucho más sencilla y con menos riesgos (12). La vía epidural, muy practicada en adultos (combinación de opioide y anestésico local), es compleja de realizar y mantener en los niños, por lo que se restringe al postoperatorio inmediato en áreas que disponen de personal especializado (13).

Los sistemas actualmente disponibles de ACP consisten en pequeñas «bombas de infusión», portátiles y programables que permiten seleccionar: A) Una infusión basal continua del analgésico, que cumple la misión de mantener unos niveles plasmáticos mínimos y más o menos estables del fármaco. B) La cantidad o dosis de analgésico que se liberará cada vez que el niño experimente dolor y apriete el pulsador de la máquina. Esta dosis se sumará a la infusión basal y aumentará el nivel de analgesia durante los momentos que sea preciso. C) Funciones de seguridad, que incluyen un tiempo de bloqueo, durante el cual la máquina no responderá a la petición de una nueva dosis y un número máximo de dosis extra por hora. Con estos límites se protegerá al niño de eventuales sobre-dosificaciones. D) Códigos de seguridad, que evitan la manipulación de la programación de la máquina por parte del niño o terceras personas. El programa de las bombas de ACP permite contabilizar el número de dosis administradas durante un determinado periodo de tiempo y el consumo del fármaco desde la última manipulación o modificación de los parámetros, lo que nos ayuda a ajustar cada día las dosis precisas para cada paciente (por ejemplo, si el número de bolus administrado ha sido muy alto, tendremos que subir la infusión basal y la cuantía de los bolus ya que nuestra programación había sido insuficiente; si el paciente solicitó pocos o ningún bolus, es probable que la infusión seleccionada sea excesiva para sus necesidades) (5-8). En el futuro podrá disponerse de sistemas cada vez más miniaturizados y sofisticados que permitirán flexibilizar todavía más la pauta analgésica (14).

Para optimizar la técnica deberían tenerse en cuenta las siguientes condiciones. Es muy importante explicar al niño (y a sus padres o cuidadores) como funciona la «maquinita» y como será él mismo quien podrá aliviarse el dolor que sufra. El niño deber ser autónomo y no deben interferirse otras personas, sean médicos, enfermeras o padres ni para limitar el número de dosis extra ni para apretar el botón si así lo consideraran necesario. Es bueno recordarles que este hecho perjudicaría seriamente al factor de seguridad del sistema. Un factor limitativo de la técnica es la capacidad de comprensión de su funcionamiento por parte del niño. En la práctica, la mayor parte de los niños mayores de 5 años captan rápidamente para que sirve esta nueva «máquina de juegos» y la utilizan sin problemas.

La ACP presenta importantes ventajas entre las que pueden citarse las siguientes: Hace innecesaria la transmisión a los cuidadores de la presencia de dolor y su intensidad. No precisa de una sensibilización particular por parte de los adultos hacia el dolor del niño. Evita los retrasos entre la presencia de dolor y la administración del analgésico; es más, se suele recomendar que el propio niño prevenga el dolor, pulsando el botón unos minutos antes de realizar maniobras que pudieran incrementar su dolor (fisioterapia, movimientos activos o pasivos, curas de heridas, etc.). Es un método con gran flexibilidad, que logra adaptarse a las demandas particulares de cada paciente y permite al niño (sobre todo adolescente) el beneficio psicológico de la sensación de control sobre su dolor (5,6).

Los efectos adversos de los opioides administrados por cualquier otra vía o mediante cualquier otra técnica también pueden presentarse con la ACP. En la práctica su incidencia es más baja, dado que la programación de la bomba impide o hace muy difícil la sobre-dosificación. De todos modos, en estos niños es prudente vigilar la aparición de alguna manifestación indeseable (depresión respiratoria, náuseas y vómitos, retención urinaria, prurito y constipación). El problema más serio, la depresión respiratoria, es difícil que se presente puesto que cuando el niño se administre una dosis «excesiva» se

producirá una sedación que lo dormirá y le impedirá seguir demandando nuevas dosis que podrían aumentar los niveles plasmáticos hasta límites de riesgo (5,6,8).

ANALGESIA CONTROLADA POR LA ENFERMERA (ó los padres ó cuidadores).

El mismo sistema de ACP puede ser disparado por los cuidadores del niño cuando éste sea incapaz de entender su funcionamiento (en razón de su edad o de desarrollo psicomotor) o cuando el niño esté incapacitado para utilizar las dos manos (quemaduras, traumatismos). Esta modificación de la técnica, conocida como analgesia controlada por la enfermera o por los familiares, conlleva, al menos en teoría, el riesgo de ser menos eficaz (si la persona cuidadora minusvalora el dolor del niño) o de ser más arriesgada (si el cuidador sobrevalora el nivel del dolor y administra más dosis de las necesarias, elevando los niveles del fármaco hasta cotas con mayor incidencia de efectos adversos. De todos modos, las experiencias comunicadas, limitadas a la analgesia controlada por la enfermera, indican que su eficacia y seguridad es comparable con la ACP (7,15).

ANALGESIA TOPICA

Existen múltiples procedimientos diagnósticos como las punciones venosas, que producen dolor por estimulación de los receptores cutáneos. Dicho dolor podría ser fácilmente atenuado o evitado con la aplicación previa y sistemática de un analgésico tópico eficaz. La crema EMLA es una mezcla de anestésicos locales, de fácil aplicación, que consigue efectos analgésicos suficientes para muchos de los procedimientos habituales (venopunciones, punciones lumbares). Su principal limitación es que precisa de 30 a 60 minutos para que sus efectos analgésicos sean notables, por lo que no es útil en situaciones urgentes. Otro inconveniente es la necesidad de prever su aplicación en varias zonas corporales, por ejemplo en las venopunciones de lactantes, por si no se obtiene éxito en una de ellas (16,17).

Los efectos secundarios de la crema EMLA son poco relevantes. Se han descrito blanqueamiento de la piel en algunos casos y eritema en otros, sin repercusión clínica. Aunque la absorción sistémica de prilocaína pudiera aumentar los niveles de metahemoglobina, dichas concentraciones están muy por debajo de los niveles tóxicos (16,17).

Un aspecto a tener en cuenta con ésta y otras técnicas analgésicas es que no evitan la ansiedad ni el miedo del paciente, por lo que en algunos casos debería tenerse en cuenta la posibilidad de sedación adicional.

VIAS ALTERNATIVAS DE ADMINISTRACION

Comparten la ausencia del factor de agresión que suponen para el niño las agujas. Para que sean realmente útiles, las vías alternativas deben procurar una analgesia rápida y predecible, con un método de aplicación sencillo. La más clásica es la vía rectal, de escasa utilidad en el tratamiento del dolor moderado o severo por la variabilidad de sus efectos. Por ello, al igual que ha sucedido con otros fármacos, se están desarrollando formulaciones aplicables por las vías transmucosa, transdérmica e inhalatoria.

Vía transmucosa.

Consiste en la administración de analgésicos a nivel de la mucosa sublingual, oral o nasal. El fentanilo se absorbe rápidamente a través de la mucosa oral, produciendo analgesia a los 15-30 minutos, que puede ser útil para procedimientos dolorosos o tratamiento del dolor en niños sin necesidad de vía intravenosa. Existen preparaciones (no disponibles en nuestro país) en forma de caramelo ó «piruleta» fácilmente aceptables por parte de los niños (18).

Vía transdérmica.

También basada en el fentanilo, que por su liposolubilidad tiene una absorción cutánea excelente y más o menos predecible. Se aplica mediante «parches» de distintas superficies (y por lo tanto dosificaciones) que están diseñadas para el tratamiento del dolor postoperatorio en pacientes adultos. Por ello, hasta el momento no puede ser utilizada en Pediatría, aunque podría tener un lugar en el postoperatorio de adolescentes.

Vía inhalatoria.

Es una vía que pretende aprovechar la absorción de los fármacos a nivel pulmonar para conseguir efectos «sistémicos». La administración de óxido nítrico es una técnica analgésica clásica en anestesiología, pero que requiere conocimientos y equipamiento no fácilmente disponibles fuera de áreas quirúrgicas (4).

Se han realizado algunos estudios para comprobar los efectos analgésicos de los opioides nebulizados. La morfina tendría una biodisponibilidad muy baja por esta vía, mientras que el fentanilo, dado su fácil paso a través de membranas, podría tener un perfil para esta misión; de todos modos, no se han establecido pautas de dosificación y la experiencia comunicada es muy escasa (20,21).

LA ANALGESIA ANTICIPATORIA

Se trata de un concepto relativamente novedoso y que pretende mejorar la eficacia analgésica de los fármacos habituales, administrándolos de forma anticipada al desencadenamiento de la reacción dolorosa. Esta técnica se basa en la evidencia de que las lesiones tisulares (por ejemplo, quirúrgicas) provocan una liberación de mediadores y una respuesta de sensibilización por parte del sistema nervioso, tanto central como periférica, que contribuye al llamado «estado de hipersensibilidad al dolor». Se pretendería, por tanto, bloquear o atenuar esta respuesta, administrando los analgésicos antes de que se produzca la lesión (quirúrgica en este caso) para así mitigar la respuesta algésica y la necesidad de analgésicos en la fase posterior (postquirúrgica) (22,23).

Aunque existen numerosos estudios que apoyan esta técnica analgésica en pacientes adultos en relación con la agresión quirúrgica (22), todavía no se dispone de pautas consensuadas ni de experiencia en el área pediátrica.

LOS OPIOIDES COMO «ANALGESICOS LOCALES»

Otro concepto reciente es la utilización de los opioides como analgésicos locales, basado en la evidencia de que pequeñas dosis, sin efectos sistémicos, cuando se administran en la cercanía de terminaciones nerviosas periféricas estimulan receptores específicos y poseen efectos antiálgicos. Esta modalidad de administración de opioides estaría exenta de sus efectos adversos y evitaría la utilización de anti-inflamatorios no esteroideos o de anestésicos locales. El hecho de que las acciones periféricas de los opioides sean particularmente prominentes en los tejidos inflamados indicaría su administración en los procesos que causan dolor e inflamación (24,25).

BIBLIOGRAFIA

- Birmingham PK. Recent advances in acute pain management. *Curr Probl Pediatr* 1995;25:99-112.
- Hill KJ, Anderson CTM. Pediatric pain management: Clinical aspects for the nineties. *Seminars in Anesthesia* 1997;16:136-51.
- Schechter NL, Berde CB, Yaster M. Pain in infants, children, and adolescents: an overview. En: Schechter NL, Berde CB, Yaster M. *Pain in infants, children, and adolescents*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993;3-10.
- Gaukroger PB. Novel techniques of analgesic delivery. En: Schechter NL, Berde CB, Yaster M. *Pain in infants, children, and adolescents*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993;195-201.
- Gillespy JA, Morton NS. Patient controlled analgesia for children: a review. *Pediatric Anesthesia* 1992;2:51-9.
- Gaukroger P. Patient-controlled analgesia. En: McKenzie I, Gaukroger P, Ragg P, Brown T. *Manual of acute pain management in children*. Churchill Livingstone, New York, 1997;39-46.
- Rodríguez Núñez A. Analgesia controlada por el niño. *Dolor* 1997;12(Supl. III):51-2.
- Colcanap O, Chaumont A, Joly A, Wodey E. L'analgésie contrôlée par le patient en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1996;1032-7.
- Collins JJ, Geake J, Grier HE, Houck CS, Thaler HT, Weinstein HJ, Twum-Danso NY, Berde CB. Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: A three-period crossover study comparing morphine and hydromorphone. *J Pediatr* 1996;129:722-8.
- Doyle E, Morton NS. Long-term patient-controlled analgesia in terminal care. *Paediatr Anaesth* 1994;4:137-9.
- Rodríguez Núñez A, García Iglesias MD, Couceiro J, Sánchez Santos L, Martín JM. Analgesia controlada por el niño. Aplicaciones prácticas. *An Esp Pediatr* 1996;82:152-3.
- Doyle E, Morton NS, McNicol LR. Comparison of patient-controlled analgesia in children by i.v. and s.c. routes of

administration. *Br J Anaesth* 1994;72:533-6.

Ragg P. Epidural analgesia in children. En: McKenzie I, Gaukroger P, Ragg P, Brown T. *Manual of acute pain management in children*. Churchill Livingstone, New York, 1997,47-62.

Love DR, Owen H, Ilsley AH, Plummer JL, Hawkins RM, Morrison A. A comparison of variable-dose patient-controlled analgesia with fixed-dose patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 1996;83:1060-4.

Weldon BC, Connor M, White PF. Pediatric PCA: The role of concurrent opioid infusions and nurse-controlled analgesia. *J Clin Pain* 1993;9:26-33.

Steward DJ. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA): What is it? What does it do? *J Pediatr* 1993;122:S21-3.

López-Herce J, Fernández MA, Bezanilla MJ, García de Frías E. Utilización de pomada EMLA para la analgesia tópica de las maniobras instrumentales dolorosas en Pediatría: Estudio preliminar. *Act Ped Esp* 1996;54:176-85.

Schechter NL, Weisman SJ, Rosenblum M, Bernstein B, Conard PL. The use of oral transmucosal fentanyl citrate for painful procedures in children. *Pediatrics* 1990;86:1000-3.

DOLOR EN PEDIATRÍA. ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO.

Tratamiento del Dolor durante el Periodo Neonatal

Emilia Martínez Tallo, Ramón Hernández Rastrillo

Departamento y Cátedra de Pediatría. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Materno Infantil Infanta Cristina. Badajoz.

Resumen

Los estudios anatómo-fisiológicos y de la respuesta metabólica, fisiológica y conductual al dolor han confirmado que el neonato incluso prematuro tiene sensibilidad dolorosa. El tratamiento debe basarse en la valoración del dolor con escalas adecuadas como la de DeBillon. El tratamiento depende de la intensidad del dolor con un primer escalón constituido por el Paracetamol, Metamizol y Acido Acetil Salicílico. El segundo escalón son los Opioides especialmente, en el neonato, la Morfina y el Fentanilo, vigilando siempre la posibilidad de depresión respiratoria. Hay que tener en cuenta en la dosificación la vida media alargada y el desarrollo más rápido de tolerancia. Para sedación puede utilizarse Benzodiacepinas o Hidrato de Cloral. Para terminar el uso de anestésicos locales como Lidocaína, crema EMLA o bloqueo loco-regional es posible sin riesgos especiales. Una posibilidad no farmacológica es la administración de soluciones dulces (ej. Sacarosa) antes de punción venosa o del talón.

Palabras clave: Dolor, Recién nacido, Valoración del dolor, Opiáceos.

En el pasado los neonatos no recibían analgesia y poca anestesia durante la cirugía debido a la creencia de que la inmadurez del sistema nervioso central (SNC) les impedía sentir dolor, junto al temor de que los opiáceos, y otras drogas, pudieran tener efectos deletéreos sobre el organismo inmaduro. La dificultad para detectar y valorar el dolor en el niño facilitó la persistencia de esta situación. El avance en el conocimiento anatomofisiológico del sistema nociceptivo y los trabajos de Anand (1,2) en la segunda mitad de los 80, llamaron la atención sobre el importante problema del dolor en el neonato y lactante pequeño.

Recientes investigaciones evidencian que el desarrollo de las vías nociceptivas es precoz en la gestación y, aunque la mielinización no es completa, esto no es un impedimento para la percepción algica, ya que el dolor se conduce principalmente por fibras amielínicas o poco mielinizadas y lo único que se alteraría sería la velocidad de conducción, lo que queda compensado por la menor distancia que el impulso debe recorrer. En la figura 1 se muestra el desarrollo fetal del sistema nociceptivo (3,4). De los neurotransmisores implicados, la sustancia P y el CGRG (Calcitonin Gene Related Peptid), que actúan en la transmisión ascendente, ya se secretan durante la vida fetal. El sistema inhibitorio o antinociceptivo es poco funcional, ya que los opioides endógenos responsables en gran parte de la modulación, se secretan en cantidades insuficientes, y la serotonina, implicada en las vías supraespinales descendentes inhibitorias, no es funcional hasta las 6 semanas de vida postnatal (3). La situación anatómo-funcional de las vías nociceptivas superiores (tálamo-cortex) es peor conocida. La memorización del dolor y la influencia en el futuro desarrollo posiblemente existen, ya que el sustrato anatómico necesario (sistema límbico y diencéfalo) está desarrollado y funcional (3).

Diversos estudios (1,2) han demostrado una respuesta metabólica en los niños intervenidos con anestesia superficial. Esta respuesta consiste en un aumento de adrenalina, noradrenalina, cortisol, aldosterona y glucagón, con una disminución de los niveles de insulina, lo que da lugar a cambios metabólicos: hiperglucemia, aumento de ácido láctico, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres y a un incremento del catabolismo proteico. Cuando se daba anestesia profunda estos cambios disminuían. Además los neonatos que recibían menor anestesia presentaban mayor morbi-mortalidad (2). Con las bases teóricas actuales es factible afirmar que el neonato no sólo siente el dolor, sino que su estado es probablemente de cierta hiperalgia. En el prematuro el dolor es poco localizado, de mayor intensidad y duración que en el niño mayor (3).

Valoración del dolor en el neonato

Para un correcto tratamiento del dolor es imprescindible detectar su presencia y valorar su intensidad. La revaloración frecuente después del tratamiento, es lo que nos permitirá ajustar la medicación y dosis óptimas en cada caso.

El dolor, al ser un fenómeno subjetivo es difícil de valorar incluso en adultos y esta dificultad se incrementa en el niño. Los métodos de valoración han progresado con la observación de las alteraciones de la conducta y de constantes fisiológicas

que aparecen en situaciones presuntamente dolorosas; de todos modos estos nuevos métodos no están aún muy difundidos. Una encuesta realizada en un hospital pediátrico muestra que el 60% de los pediatras, 65% de los residentes y 40% de las enfermeras no conocen ningún método de valoración del dolor en el niño (5). De los parámetros fisiológicos, los más usados son la frecuencia cardíaca, presión arterial y saturación de oxígeno de la hemoglobina (6,7). La frecuencia respiratoria tiene el inconveniente de estar muchas veces modificada por la patología de base del recién nacido.

Las alteraciones conductuales se agrupan fundamentalmente en cinco categorías: 1) alteraciones faciales, 2) movimientos y postura corporal, 3) cualidad del sueño, 4) relación con el examinador y 5) llanto y respuesta a medidas de consuelo (6,8). Aunque no hay una sola respuesta, en ocasiones en vez de hipertonia o agitación se observa postración y desconexión del medio, esta última respuesta se ve más en prematuros o niños con enfermedades importantes (6). La expresión facial es de los datos más valorables (7).

Se han desarrollado en los últimos años algunas escalas específicas para neonatos, incluso prematuros, como el PIPP [Premature Infant Pain Profile] (7) que tiene en cuenta la edad gestacional y el estado de conciencia, y la escala de Debillon (6) diseñada para el prematuro con dolor prolongado (Tabla I)

Tratamiento del dolor

Son muchas las situaciones en que un recién nacido puede necesitar analgesia y/o sedación. Es incontrovertible el dolor postquirúrgico, pero también enfermedades agudas como enterocolitis necrosante, osteoartritis, meningitis, etc., o la necesidad de sedación y analgesia para procedimientos invasivos o mejorar la adaptación a ventilación mecánica. En cada situación hay que elegir el fármaco o combinación más idónea y revalorar los resultados obtenidos, para ir adaptando el tratamiento a cada paciente en particular. Siempre que sea posible la prevención del dolor antes de que ocurra es mejor que su tratamiento, ya que el estímulo nociceptivo crea un estado de hiperexcitabilidad que exagera la transmisión ascendente. Esto sobre todo es aplicable al dolor postquirúrgico (9).

En el tratamiento farmacológico hay dos escalones: el paracetamol y AINEs y los opiáceos. Además también se tratan la sedación, los anestésicos locales y el valor coadyuvante de los métodos no farmacológicos.

Analgésicos menores

En el periodo neonatal son pocos los que pueden utilizarse. Las dosis y vías de administración están en la tabla II.

Paracetamol: es casi el único analgésico menor cuyo uso está claramente establecido en neonatos. Es bien tolerado y a las dosis apropiadas, y por un tiempo limitado, no tiene prácticamente efectos adversos. En la actualidad además de las presentaciones clásicas por vía oral, se dispone de una presentación parenteral, para uso intravenoso o intramuscular, aunque esta última vía es dolorosa. Como se trata de una promolécula, la dosis recomendada es doble: 20 – 30 mg/Kg perfundida durante 15 minutos (10).

El ácido acetil-salicílico también puede utilizarse en neonatos, aunque no en el postoperatorio inmediato por su efecto antiagregante plaquetario, ni ante la sospecha de infección viral.

El ibuprofeno en la actualidad no se utiliza en menores de 6 meses como analgésico, pero hay experiencias en neonatos de muy bajo peso para cierre del ductus arterioso a dosis de 5 mg/kg/día durante 3 días, sin que haya producido efectos secundarios reseñables (11). Posiblemente en un futuro cercano habrá estudios que establezcan la utilidad de este AINE como analgésico para este grupo de edad.

Metamizol (Nolotil- $\text{\textcircled{r}}$): no está bien estudiada la farmacocinética ni la inocuidad en el niño pequeño, sin embargo a dosis de 20 mg/Kg/6 horas se ha utilizado ampliamente en España sin apreciar efectos indeseables importantes. Su vida media no está alargada en el RN ni el lactante (12). Puede aparecer hipotensión en la inyección rápida. La aparición de toxicidad medular es muy rara.

No hay experiencias con otros AINEs en neonatos. Una situación especial es la del recién nacido con cardiopatía ductus dependiente, en los que es aconsejable evitar los AINEs.

Opiáceos

Son analgésicos potentes y además tienen efecto sedante. Hay amplia experiencia con morfina y fentanilo en recién nacidos, pero también se pueden utilizar otros opiáceos. Las dosis y vías de administración están en la tabla III (10,13).

De los efectos secundarios de los opiáceos, los más relevantes en el neonato son la depresión respiratoria y los gastrointestinales, que pueden interferir con la nutrición enteral. Es controvertido que el efecto depresor respiratorio sea mayor en el niño menor de 3 meses, ya que fundamentalmente está en relación con la concentración plasmática (14). De todos modos por razones farmacocinéticas: fracción libre más alta dada su menor unión a proteínas, (12) aclaramiento disminuido y vida media prolongada respecto al adulto (14,15); debe monitorizarse la frecuencia respiratoria, pulsioximetría y grado de sedación, ya que ésta precede a la depresión respiratoria, y disponer de posibilidad de establecer medidas de resucitación (16). En caso de apnea o bradipnea debemos estimular, administrar oxígeno, bajar la dosis y si es necesario establecer ventilación asistida o administrar Naloxona 0,1 mg/kg IV, que puede repetirse si es necesario. Hay que tener en cuenta que revertimos también la analgesia, y que el efecto de la naloxona es de menor duración que el de la mayoría de los opiáceos, por lo que puede reaparecer la depresión a los 20 – 30 minutos de la dosis de Naloxona (13).

La morfina está indicada para el dolor severo, siempre que haya estabilidad hemodinámica. En el neonato la producción de glucurono-conjugados y el aclaramiento renal están disminuidos, por lo que la vida media es más larga, lo que influye en la dosificación (14). De optar por la vía parenteral es preferible la perfusión continua a la intravenosa en bolo. En prematuros sobre todo se puede ir produciendo acúmulo plasmático, por lo que a las 48-72 horas debe intentarse el descenso del ritmo de perfusión. De todos modos el fenómeno de la tolerancia disminuye el riesgo de depresión respiratoria a medida que se prolonga el tratamiento.

Fentanilo: opioide sintético 100 veces más potente que la morfina, acción más rápida y vida media más corta. Útil en enfermos críticos, como en el postoperatorio de cirugía cardíaca porque no produce depresión hemodinámica. La inyección en bolo rápido puede producir rigidez torácica y glótica, reversible con Naloxona (4,13) o con relajantes musculares no despolarizantes y midazolán, si no queremos revertir la analgesia (9). La perfusión continua se asocia con menor riesgo de depresión respiratoria con el mismo nivel de analgesia que bolos intermitentes a intervalos regulares (17).

La vida media del fentanilo está prolongada en el prematuro, los recién nacidos de menos de 34 semanas necesitan dosis menores para el mismo efecto analgésico (14). En caso de aumento de la presión intra-abdominal, como ocurre en algunos casos de cirugía digestiva, la eliminación del fentanilo está disminuida, y habrá que reajustar la dosis (14). La tolerancia en el neonato se desarrolla pronto, para evitar la administración de dosis altas una estrategia es cambiar a morfina a las 48-72 horas, si el niño está estable hemodinámicamente y continua necesitando analgesia (9).

Meperidina: tiene menos efectos sobre el tracto digestivo que los anteriores. El efecto analgésico dura unas 2 horas, pero su metabolito normeperidina tiene una vida media de 15-20 horas, por lo que tras dosis repetidas se acumula dando hiperexcitabilidad neurológica, incluso convulsiones, efectos no reversibles con Naloxona (15). Nosotros no la utilizamos en neonatos.

Otros opioides sintéticos como el alfentanil y el sulfentanilo se utilizan sobre todo en el ámbito de la anestesia, es preciso recordar que en neonatos su aclaramiento está disminuido, y por lo tanto la vida media alargada, respecto al adulto (14). Un estudio en neonatos, a los que se administró alfentanil previo a la aspiración traqueal, mostró un buen nivel de analgesia, pero con un porcentaje inaceptable (60%) de rigidez torácica (18).

La aparición de tolerancia (necesidad de dosis crecientes para un mismo efecto) y dependencia física (aparición de síntomas de privación tras la suspensión brusca) es más precoz en neonatos que en niños mayores (19). La pauta recomendada por Anand (19) es la siguiente: 1) tratamientos inferiores a 1 semana, se puede hacer una suspensión en menos de 72 horas, con descensos diarios del 25-50% de la dosis inicial. 2) Tras tratamiento prolongado más de 7 – 10 días, el destete será lento, con un descenso inicial del 20% de la dosis, seguido de disminuciones del 10% cada 12 o 24 horas. El 3º-4º día puede pasarse a la vía oral con Solución Brompton cada 2-4 horas o Metadona a dosis equivalente cada 6-8 horas (las primeras 48 horas) pero, dada su larga vida media, podría ampliarse luego el intervalo a 12-24 horas. Al llegar a dosis de 0,05 mg/Kg/día de Metadona se suspende la administración y los niveles en sangre disminuirán lentamente. Durante todo el proceso, que puede durar de una a tres semanas, hay que vigilar la aparición de signos de abstinencia.

Sedación

La sedación es útil sobre todo en el ambiente de los cuidados intensivos, permitiendo la adaptación del paciente a tratamientos invasivos, como ventilación mecánica, hemofiltración, etc. También se utiliza para técnicas que necesitan la inmovilidad del paciente, como TAC o RM, pero que no son dolorosas. Si la técnica es dolorosa (colocación de drenaje pleural o peritoneal) se asociará un anestésico local o un analgésico. Actualmente casi los únicos usados son las benzodiazepinas:

diacepan, midazolán y loracepan y el hidrato de cloral, útil para técnicas no dolorosas. Dosis y vías de administración en tabla IV (13,20). Para producir sedación prolongada la elección será midazolán en perfusión continua, dada su vida media corta que no favorece la acumulación, como ocurre con el diacepan que en el neonato puede tener un efecto prolongado impredecible [24-48 h] (20). Con el uso prolongado, el midazolán da lugar a tolerancia con necesidad de dosis crecientes, sobre todo en lactantes. La suspensión brusca también puede producir síntomas de abstinencia.

Anestésicos Locales

Lidocaína 1% en infiltración subcutánea a dosis inferiores a 0,5 mL/Kg se utiliza antes de la colocación de tubos pleurales y peritoneales que no sean urgentes. El dolor de la inyección se reduce considerablemente templando el líquido y/ o tamponando con bicarbonato: 1 mL de bicarbonato $\frac{1}{2}$ M + 9 mL de lidocaína 1% (13,21). Mejor sin adrenalina para evitar vasoconstricción.

El bloqueo nervioso loco-regional es practicable en neonatos. Recientemente se ha publicado la utilidad de una infusión de bupivacaína retropleural para controlar el dolor postoperatorio en neonatos sometidos a toracotomía para corrección de atresia esofágica. Este tipo de analgesia permitió una precoz extubación de los pacientes y no se acompañó de efectos indeseables (22).

La crema EMLA (mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína) se aplica sobre piel intacta (aproximadamente 0,5 mL) antes de venopunciones o punción lumbar. Hay que cubrir con un apósito y dejar actuar 60-90 minutos, después limpiar la piel antes de la punción. Produce anestesia superficial de una profundidad de 2 a 5 mm que se mantiene durante 2 ó 3 horas (21,23). El riesgo de metahemoglobinemia debido a los metabolitos de la prilocaína, ha frenado su uso en neonatología, pero trabajos recientes muestran que aunque se puede producir un aumento discreto de la metahemoglobina, no se alcanzan niveles tóxicos ni se observan signos clínicos (23,24). Se ha descrito la aparición de lesiones purpúricas en la zona de aplicación que desaparecen espontáneamente (24). La indicación fundamental de la crema EMLA está en niños con procesos largos, que son sometidos a múltiples técnicas invasivas, en los que conviene evitar al máximo el sufrimiento añadido por cada nuevo acceso venoso o punción lumbar .

Tratamiento no farmacológico

Coadyuvante en el tratamiento farmacológico, se olvida con frecuencia en las unidades de neonatología. Suponen una serie de estímulos agradables que podrían actuar activando los mecanismos de modulación de la nocicepción y que además, muchos de ellos son positivos para la maduración neurológica normal del neonato.

La primera medida es colocar al niño en un ambiente confortable, sin posturas forzadas ni sujeciones innecesarias. Evitar el frío, la luz intensa si no es necesaria, los ruidos y las manipulaciones bruscas. Disminuir el número de procedimientos dolorosos: agrupando extracciones, utilizando vías centrales cuando sea posible e incrementando la monitorización no invasiva (8).

Otros procedimientos son la succión no nutritiva (chupete) y la administración oral de sacarosa. La administración de una solución de sacarosa antes de una técnica invasiva ha mostrado tener un efecto antinociceptivo cuya potencia parece estar en relación con la concentración de la solución, actuando quizás a través del sistema opioide endógeno (25). Se han utilizado diversas concentraciones, entre 12% y 25% (25,26). Algunos autores como Haouari (27) han empleado concentraciones del 50% lo que no nos parece recomendable como rutina. La dosis administrada es 2 mL de la solución dos minutos antes del procedimiento, habitualmente punción de talón o punción venosa superficial. No han sido descritos efectos adversos, pero se desconocen las consecuencias de dosis repetidas o de la administración a neonatos inmaduros gravemente enfermos (¿podría influir en el desarrollo de enterocolitis?).

A medida que han ido aumentando los conocimientos sobre la nocicepción en el neonato; uno de los aspectos más inquietantes es ser conscientes de que somos el personal sanitario los principales causantes de dolor a estos seres totalmente indefensos. Una atención más humana respecto al dolor y disconfort del recién nacido debería ser un objetivo de las unidades de neonatología.

BIBLIOGRAFIA

Anand KSJ, Sippell WG, Aynsley Green A. Randomised trial of fentanyl anesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987; 1062-65.

Anand KSJ, Hickey PR. Halotane-Morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Eng J Med* 1992; 326:1-9.

Hamon I. Voies anatomiques de la douleur chez le nouveau-né prématuré. *Arch Pédiatr* 1996;3:1006-1012.

Raspall F. El dolor en el recién nacido. *Dolor* 1995;10:229-233.

Rodríguez Núñez, Martínón JM. Analgesia y sedación en Cuidados Intensivos Pediátricos. Guías de actuación en analgesia y sedación infantil. *Med Intesiv* 1994;18:358-364.

Debillon T, Sgaggero B, Zupan V, Tres F, Magny JF, Bouguin MA, Dehan M. Sémiologie de la douleur chez le prématuré. *Arch Pédiatr* 1994;1:1085-1092.

Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature infant pain profile: Development and initial validation. *Clin J Pain* 1996;12:13-22.

Santos Muñoz MJ, Severo Ochoa H. Disminución del sufrimiento en el neonato. V Jornadas de estudios perinatológicos de la Comunidad de Madrid: Humanización en Neonatología. Madrid, 1997:1-9.

Bhatt-Mehta V. Current Guidelines for the treatment of acute pain in children. *Drugs* 1996;51:760-776.

Fournier-Charrière E, Dommergues JP. Antalgiques en pédiatrie. Les médicaments de la douleur chez l'enfant. *Press Med* 1997;26:925-932.

Aranda JV, Varvarigou A, Beharry K, Bansal R, Bardin C, Modanlou H, Papageorgiou A, Chemtob S. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant. *Acta Paediatr* 1997;86:289-293.

Colon Bombin T. Características farmacocinéticas de los analgésicos y anestésicos locales. *Cir Pediatr* 1991; 4:66-75.

Gardner SL. Pain and pain relief in the neonate. *MCN* 1994;19:85-90.

Olkola KT, Hamunen K, Maunuksele EL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:385-404.

Valdivieso Serna A, Martino Alba R, Martínez Azagra A, Casado Flores J. Analgesia y sedación en Cuidados Intensivos Pediátricos. *Medicina Intensiva* 1994; 18:46-56.

Ball AJ, Ferguson S. Analgesia and analgesic drugs in paediatrics. *Br J Hosp Med* 1996;55:586-590.

Vaughn PR, Townsend SF, Thilo EH, McKenzie S, Moreland S, Kawato K. Comparison of continuous infusion of fentanyl to bolus dosing in neonates after surgery. *J Pediatr Surg* 1996;31:1616-1623.

Saarenmaa E, Huttunen P, Leppäluoto J, Fellman V. Alfentanil as procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child* 1996;75:F103-F107.

Anand KJS, Arnold JH. Opioid tolerance and dependence in infants and children. *Crit Care Med* 1994;22:334-342.

Ferguson S, Ball AJ. Sedation and sedative drugs in paediatrics. *Br J Hosp Med* 1996;55:611-615.

Liebelt EL. Reducing pain during procedures. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:436-441.

Vane DW, Pietropaoli JA, Smail FD, Hong AR, Abajian JC. Continuous retropleural infusion for analgesia after thoracotomy in newborn infants. *Pediatr Surg Int* 1995;10:311-314.

Taddio A, Shennan AT, Stevens B, Leeder JS, Koren G. Safety of lidocaine-prilocaine cream in the treatment of preterm neonates. *J Pediatr* 1995;127:1002-1005.

Gourrier E, Hanache AE, Karoubi P, Mouchnino G, Merbouche S, Leraillez J. Problèmes cutanés après application d'EMLA(chez des prématurés. *Arch Pédiatr* 1996;3:289-290.

Stevens B, Taddio A, Ohlsson A, Einarson T. The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates. A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 1997;86:837-842.

Massanet. Acción analgésica de las soluciones de sabor dulce en los recién nacidos. *An Esp Pediatr* 1995; 351.

Haouari N, Wood Ch, Griffiths G, Levene M. The analgesic effect of sucrose in full term infants: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1995;310:1498-1500.

Tabla I: Escala de Valoración del dolor para el RN término y pretérmino. Modificada de Debillon et al. *Acta Pediatr* 1994; 1:1085-1092