

Revista Española de PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Sumario

- PUESTA AL DÍA**
- 339 **Deficiencia de IgA**
M. Tortajada Girbés, R. Fernández-Delgado Cerdá
- ORIGINALES**
- 348 **Leucemia linfoblástica aguda infantil. Seguimiento post-finalización del tratamiento en 430 pacientes**
B. Vergara Domínguez, E. Svarch Guerlbicoff, A. González Otero, S. Machín García, M. Campos Díaz, F. González Seivane, L. Martínez Cárdenas, T. Cedré Herández, V. Pichs León, C. López García, M.E. Castro Martínez
- 355 **Neurofibromatosis tipo I en la infancia**
A. Aracil, E. Cardó, M. Guitet, A. Vernet, M. Pineda
- 359 **Topotecan asociado a ciclofosfamida como tratamiento de tumores sólidos pediátricos avanzados**
A. Muñoz, C. Sábado, J. Alfaro, T. Contra, M.J. Antuña, N. Pardo, J.M. Fernández, M.J. Maldonado
- 363 **Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por el virus influenza B/Hong Kong/330/2001 en las Islas Baleares (2002-2003)**
J. Reima, F. Ferrés, R. Amo, O. Gutiérrez, E. Ruiz de Gopegui, M. Munar, M. Marí
- REVISIONES**
- 370 **Tratamiento psicológico grupal para abordar sintomatología de ansiedad en población adolescente**
M.C. Benedito Monléon
- COMUNICACIONES BREVES**
- 378 **Tumor rabdoide extrarrenal. A propósito de un caso**
M. Martín Frías, G. Ocete Guzmán, M.S. Maldonado Regalado, A. Carcavilla Urqui, N. Dedieu
- 382 **Supervivencia libre de enfermedad y función renal normal a los 10 años post diagnóstico en tumor de Wilms bilateral**
N. Dedieu, M. Martín, A. Carcavilla, M.S. Maldonado
- 384 **Delección (mosaico) del cromosoma Y**
M. Gassó de Campos, F. González Rivera, J. Gómez Arias, M.V. Camacho Reina, F. Rosa Jiménez
- 388 **Hipernatremia como causa de corea y rabdomiolisis**
A. Pérez Palomino, N. Ramos Sánchez, C. Pérez-Caballero Macarrón, J.L. Vázquez Martínez, E. Otheo de Tejada, I. Martos Sánchez, P. Ros Pérez
- NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS**
- 391 **Anemia hemolítica autoinmune refractaria: tratamiento con Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20**
M. Mesa del Castillo Payá, M.S. Maldonado Regalado, M. Hernández-Jodrá, A. Muñoz
- 395 **CARTAS AL DIRECTOR**
- 398 **AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS**
- 399 **CRÍTICA DE LIBROS**

Papillas PULEVA

PULEVA ofrece variedad en su amplia gama de Papillas.
Su proceso de fabricación con cereales tostados e hidrolizados es exclusivo y presenta dos fases:

TOSTADO DE LOS CEREALES

En esta fase se produce una dextrinación térmica, así como un desarrollo de aromas, siendo éste un factor importante en el estímulo digestivo del lactante.

HIDRÓLISIS ENZIMÁTICA DE LOS CEREALES.

En este proceso se obtiene una distribución de azúcares de menor peso molecular y una reducción del contenido de almidón, permitiendo una mejor tolerancia del producto en lactantes.

Así mismo la presencia de polisacáridos asegura la estimulación de los sistemas enzimáticos del niño, en especial de la amilasa pancreática.

Su cuidadoso proceso de elaboración, junto con una esmerada selección y un riguroso control de productos proporciona:

**FACIL DISOLUCIÓN · SABOR ÚNICO · BUENA DIGESTIBILIDAD
APROPIADO VALOR NUTRITIVO**



DE VENTA EN FARMACIAS



Alimentos Infantiles



le va, le va, le va



☎ Teléfono del consumidor: 902 100019 y además, todo sobre nutrición y salud en www.pulevasalud.com

En meningitis
bacteriana
y neutropenia
febril



maxipime[®]
C E F E P I M A

Respuestas concretas...

- Tratamiento antibiótico empírico, en pacientes pediátricos hospitalizados (1,2)
- Por su amplio y equilibrado espectro de actividad frente a Gram-positivos y Gram-negativos (3)
- Bajo potencial de inducir resistencias (3)
- Eficacia clínica (1,2)
- Buen perfil de seguridad (1,2)



Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Septiembre - Octubre 2004

Volumen 60 - Número 5

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A E Cedrato (Buenos Aires)
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)
M^a L Levy (Lisboa)
J Salazar de Sousa (Lisboa)
J F Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Isidro Claret Corominas
Manuel Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Angel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez

José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José M^a Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Angel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José M^a Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Alberto Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Angel Ballabriga Aguado
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Juan Rodríguez Soriano
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

© 2004 ERGON

Arboleda, 1. 28220 Majadahonda
<http://www.ergon.es>

Soporte Válido: 111-R-CM
ISSN 0034-947X
Depósito Legal Z. 27-1958
Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad

6 números al año

Suscripción anual

Profesionales 62 €; Instituciones: 103 €; Extranjero 113 €; MIR y estudiantes 52 €.

Suscripciones

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 31. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica

ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

Sumario

PUESTA AL DÍA

- 339 Deficiencia de IgA
M. Tortajada Girbés, R. Fernández-Delgado Cerdá

ORIGINALES

- 348 Leucemia linfoblástica aguda infantil. Seguimiento post-finalización del tratamiento en 430 pacientes
B. Vergara Domínguez, E. Svarch Guerlhicoff, A. González Otero, S. Machín García, M. Campos Díaz, E. González Seivane, L. Martínez Cárdenas, T. Cedré Hernández, V. Pichs León, C. López García, M.E. Castro Martínez
- 355 Neurofibromatosis tipo I en la infancia
A. Aracil, E. Cardó, M. Guitet, A. Vernet, M. Pineda
- 359 Topotecan asociado a ciclofosfamida como tratamiento de tumores sólidos pediátricos avanzados
A. Muñoz, C. Sábado, J. Alfaro, T. Contra, M.J. Antuña, N. Pardo, J.M. Fernández, M.J. Maldonado
- 363 Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por el virus influenza B/Hong Kong/330/2001 en las Islas Baleares (2002-2003)
J. Reina, F. Ferrés, R. Amo, O. Gutiérrez, E. Ruiz de Gopegui, M. Munar, M. Marí

REVISIONES

- 370 Tratamiento psicológico grupal para abordar sintomatología de ansiedad en población adolescente
M.C. Benedito Monlón

COMUNICACIONES BREVES

- 378 Tumor rabdoide extrarrenal. A propósito de un caso
M. Martín Friás, G. Ocete Guzmán, M.S. Maldonado Regalado, A. Carcavilla Urqui, N. Dedieu
- 382 Supervivencia libre de enfermedad y función renal normal a los 10 años post diagnóstico en tumor de Wilms bilateral
N. Dedieu, M. Martín, A. Carcavilla, M.S. Maldonado
- 384 Delección (mosaico) del cromosoma Y
M. Gassó de Campos, F. González Rivera, J. Gómez Arias, M.V. Camacho Reina, F. Rosa Jiménez
- 388 Hipernatremia como causa de corea y rabdomiólisis
A. Pérez Palomino, N. Ramos Sánchez, C. Pérez-Caballero Macarrón, J.L. Vázquez Martínez, E. Otheo de Tejada, I. Martos Sánchez, P. Ros Pérez

NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

- 391 Anemia hemolítica autoinmune refractaria: tratamiento con Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20
M. Mesa del Castillo Payá, M.S. Maldonado Regalado, M. Hernández-Jodrá, A. Muñoz

395 CARTAS AL DIRECTOR

398 AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS

399 CRÍTICA DE LIBROS

Contents

- UP-DATING
- 339 **IgA Deficiency**
M. Tortajada Girbés, R. Fernández-Delgado Cerdá
- ORIGINAL ARTICLES
- 348 **Childhood acute lymphoblastic leukemia. Post-treatment finalization follow-up in 430 patients**
B. Vergara Domínguez, E. Svarch Guerlhicoff, A. González Otero, S. Machín García, M. Campos Díaz, F. González Seivane, L. Martínez Cárdenas, T. Cedré Hernández, V. Pichs León, C. López García, M.E. Castro Martínez
- 355 **Type I neurofibromatosis in the child**
A. Aracil, E. Cardó, M. Guitet, A. Vernet, M. Pineda
- 359 **Topotecan associated to cyclophosphamide as treatment of advanced pediatric solid tumors**
A. Muñoz, C. Sábado, J. Alfaro, T. Contra, M.J. Antuña, N. Pardo, J.M. Fernández, M.J. Maldonado
- 363 **Clinical and epidemiological characteristics of patients infected by influenza B/Hong Kong/330/2001 virus in Balearic Islands (2002-2003)**
J. Reina, F. Ferrés, R. Amo, O. Gutiérrez, E. Ruiz de Gopegui, M. Munar, M. Marí
- REVIEW
- 370 **Psychological group therapy to manage anxiety symptomatology in adolescence**
M.C. Benedito Monleón
- SHORT COMMUNICATIONS
- 378 **Extrarenal rhabdoid tumor. Based on one case**
M. Martín Frías, G. Ocete Guzmán, M.S. Maldonado Regalado, A. Carcavilla Urqui, N. Dedieu
- 382 **Disease free survival and normal renal function at 10 years post-diagnosis in bilateral Wilms' tumor**
N. Dedieu, M. Martín, A. Carcavilla, M.S. Maldonado
- 384 **Deletion (mosaic) of chromosome Y**
M. Gassó de Campos, F. González Rivera, J. Gómez Arias, M.V. Camacho Reina, F. Rosa Jiménez
- 388 **Hypernatremia as cause of chorea and rhabdomyolysis**
A. Pérez Palomino, N. Ramos Sánchez, C. Pérez-Caballero Macarrón, J.L. Vázquez Martínez, E. Otheo de Tejada, I. Martos Sánchez, P. Ros Pérez
- DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC NOVELTIES
- 391 **Refractory autoimmune hemolytic anemia: treatment with Rituximab, monoclonal anti-CD20 antibody**
M. Mesa del Castillo Payá, M.S. Maldonado Regalado, M. Hernández-Jodrá, A. Muñoz
- 395 LETTERS TO THE EDITOR
- 398 MEETINGS CALENDAR AND CONGRESS
- 399 BOOKS

Deficiencia de IgA

M. Tortajada Girbés¹, R. Fernández-Delgado Cerdá²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

²Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia

RESUMEN

El déficit selectivo de IgA es la forma más leve de inmunodeficiencia primaria. En la mayoría de estos niños, si no hay una enfermedad asociada, el pronóstico es excelente.

Muchos de los deficientes, diagnosticados o no, continuarán su vida sin ningún tipo de problema.

Sin embargo otros tienen abundantes problemas porque la deficiencia aislada de IgA puede asociarse con enfermedades como alergia, enfermedades con base autoinmune (enfermedad celíaca, hipotiroidismo, colagenosis, etc.). Por tanto, en la deficiencia de IgA que se asocia a otras enfermedades, el pronóstico lo marca la enfermedad a la que se asocia. Algunos niños con deficiencia selectiva de IgA presentan recuperaciones espontáneas.

Estos niños son subsidiarios de seguimiento para la detección temprana de los trastornos y las complicaciones concomitantes.

Palabras Clave: Déficit selectivo de IgA; Déficit parcial de IgA.

ABSTRACT

Selective IgA deficiency is the mildest form of primary immunodeficiency. If there is no associated disease, the prognosis is excellent in most of these children. Many of those with diagnosed or undiagnosed deficiencies will continue their life without any type of problem.

However, others have abundant problems because the isolated IgA deficiency may be associated with diseases such

as allergy, autoimmune diseases (celiac disease, hypothyroidism, colagenosis, etc.). Thus, the prognosis is marked by the disease it is associated to in IgA deficiencies associated to other diseases. Some children with selective IgA deficiency have spontaneous recoveries.

These children are subsidiaries to follow-up for early detection of the concomitant complications and disorders.

Key Words: Selective IgA deficiency; Partial IgA deficiency.

CONCEPTO

Se define como la ausencia o disminución de la concentración de IgA sérica por debajo de 5 mg/dl, con niveles séricos normales o aumentados de IgG, IgM, IgD e IgE, y una respuesta normal de tipo IgG a la vacunación⁽¹⁾. Paralelamente, falta la IgA secretora en saliva y secreciones, aunque en raras ocasiones puede haber déficit de IgA secretora con tasa de IgA sérica normal, por fallo en la síntesis de la pieza secretora⁽²⁾.

La función de las restantes inmunoglobulinas y de la inmunidad mediada por células es habitualmente normal, aunque puede asociarse a déficit de subclase de IgG (IgG₂ e IgG₄) y a diversos defectos del sistema T⁽¹⁾.

RECUERDO FISIOLÓGICO

La IgA es la inmunoglobulina producida de forma predominante por las células B en placas de Peyer, amígdalas y otros tejidos linfoides submucosos⁽¹⁾. Aunque representa sólo el 15-20% del total de las inmunoglobulinas séricas (después de la IgG, que representa aproximadamente el 75-80%), es la inmunoglobulina más abundante en las secreciones (calostro y leche, saliva, árbol tráqueo-bronquial, tubo digestivo, bilis y flujo vaginal)⁽³⁾.

La IgA en las secreciones está en forma de IgA secretora (IgAs), un polímero que consta de dos moléculas de IgA

Correspondencia: Miguel Tortajada Girbés. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia
Recibido: Septiembre 2004

monomérica, una molécula de unión denominada cadena J y una glucoproteína llamada pieza secretora⁽¹⁾.

La cadena J es un polipéptido de 137 aminoácidos (con 8 cisteínas), sintetizada por las propias células secretoras de anticuerpos, que forma enlaces disulfuro con la penúltima cisteína del decaoctapéptido carboxiterminal de las cadenas μ y α ⁽²⁾.

El componente secretor es un polipéptido único con un peso molecular de aproximadamente 70.000 daltons y un gran contenido en carbohidratos. Se vincula sólo con la IgA y se encuentra casi de manera exclusiva en las secreciones. Su secuencia de aminoácidos es invariable y no muestra semejanza apreciable con la cadena J ni con cualquiera de los polipéptidos de inmunoglobulina. El componente secretor puede existir ya sea de modo libre o enlazado a moléculas de IgA. Puede observarse, incluso en secreciones de individuos que carecen de IgA mensurable en suero o secreciones⁽¹⁾.

Existen dos subclases de IgA: la IgA₁ se encuentra básicamente en el suero, mientras que la IgA₂ es más abundante en las secreciones⁽⁴⁾.

La IgA aparece en todas las secreciones externas en cantidad variable, pero es muy abundante en el calostro, con destacada actividad funcional. Los linfocitos B productores de la IgA de calostro llegan a la glándula mamaria procedentes de la submucosa digestiva materna, de modo que la especificidad de estos anticuerpos tiene relación con los antígenos presentes en tracto digestivo materno⁽⁵⁾.

Funciones de la IgA

- Proporciona inmunidad local en las mucosas y limita la absorción de moléculas antigénicas.
- Tiene capacidad para actuar como anticuerpo específico frente a diversas bacterias y virus intestinales y reaccionar contra ellos, como lo hacen otras inmunoglobulinas⁽⁵⁾.
- Recubre las bacterias impidiendo su adhesión a la mucosa intestinal o respiratoria, paso necesario para que ocurra la invasión o infección⁽⁵⁾.
- Puede activar el complemento por la vía alternativa⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE IgA

Es la más frecuente de las inmunodeficiencias primarias y la más prevalente de todas las ID en Europa y en Estados Unidos⁽²⁾.

Su frecuencia es de 1/1.000 de la población general. Otros autores comunican una frecuencia aproximadamente en 1/700 niños y en 1/200 alérgicos⁽³⁾.

Se ha descrito una frecuencia de 1/333 en algunos donantes de sangre aparentemente sanos. No obstante, esta afectación se asocia frecuentemente con una mala salud⁽³⁾.

Parece ser menos frecuente en países asiáticos, como lo muestra una incidencia de 1/18 500 en donantes de sangre japoneses⁽⁴⁾.

Hay un ligero predominio masculino en la infancia⁽¹⁾.

GENÉTICA

La herencia de la deficiencia de IgA no está bien establecida aunque se ha postulado un tipo de herencia autosómica recesiva o autosómica dominante⁽⁴⁾.

La herencia, en algunas familias, parece ser dominante con expresión variable. Este defecto se observa con frecuencia en familias con algún miembro afectado de inmunodeficiencia común variable (IDCV). De hecho, se ha observado la aparición de déficit de IgA en individuos con IDCV y el reciente descubrimiento de alelos raros y de deleciones en genes del CMH de clase III en ambas enfermedades sugiere que los genes susceptibles para ambos defectos pueden residir en la región del CMH de clase III del cromosoma 6⁽³⁾.

Se ha observado déficit de IgA en pacientes tratados con los mismos fármacos desencadenantes de la IDCV, lo cual sugiere que los factores ambientales pueden causar el defecto y, como veremos más adelante, el déficit de IgA puede ser revelador de una enfermedad compleja como la ataxia-telangiectasia⁽³⁾.

Algunos enfermos presentan anomalías del cromosoma 18, aunque la síntesis de IgA está codificada por un gen que se encuentra en el cromosoma 14⁽⁵⁾.

Se ha descrito un aumento de la prevalencia de HLA-A1, HLA-B8, y HLA-DR3 en pacientes con deficiencia de IgA y enfermedad autoinmune⁽³⁾.

PATOGENIA

La patogenia es desconocida, aunque se postula que esta deficiencia es debida a una falta de diferenciación y maduración de los linfocitos B a la fase de células plasmáticas secretoras de anticuerpos IgA⁽⁵⁾.

No se conoce si el bloqueo en esta fase de la diferenciación es debido a un déficit intrínseco de la célula B o a ciertas anomalías de la célula T-cooperadora, tales como la producción de citocinas, que estimulan la secreción de IgA (TGF- β e IL-5)⁽⁶⁾.

Las diversas enfermedades que se relacionan con la deficiencia selectiva de IgA pueden ser resultado de la exposición a diversos agentes microbianos y antígenos no replicantes como consecuencia de deficiencias en la IgA secretora. La agresión continua por parte de dichos microorganismos a un sistema inmune defectuoso de las mucosas podría aumentar la incidencia de infección, autoanticuerpos y enfermedad autoinmune⁽⁶⁾.

Se desconoce por qué unos niños son asintomáticos y otros padecen infecciones, pero se cree que la propia deficiencia selectiva de IgA es asintomática y que las infeccio-

nes podrían deberse a las deficiencias de subclases de IgG. Incluso cabe la posibilidad de que asocien anomalías todavía no descubiertas que incapacitan a estos pacientes para suplir la ausencia de anticuerpos de IgA con mecanismos alternativos de defensa⁽⁷⁾.

El déficit de IgA puede ser también resultado de la exposición a numerosos fármacos; así la fenitoína es el más frecuentemente implicado, aunque la D-penicilamina, hidroxycloquinina, sulfasalazina y ácido valproico también han sido relacionados con la adquisición del déficit selectivo de IgA. En algunos casos se produce la recuperación espontánea de los valores de IgA cuando se suprime el fármaco^(8,9).

TIPOS DE DEFICIENCIA DE IgA

Déficit selectivo de IgA

Los niños con deficiencia selectiva de IgA son capaces de fabricar cantidades normales de anticuerpos de las clases IgG e IgM.

Muchos son totalmente asintomáticos, aunque el seguimiento a largo plazo de alguno de ellos indica que pueden desarrollar una enfermedad significativa con el tiempo⁽²⁾.

Las razones para esto no están claras, pero algunos niños con deficiencia selectiva de IgA pueden tener diferentes exposiciones a patógenos y sustancias nocivas del ambiente⁽¹⁾.

Se pueden distinguir tres subtipos según la fracción que esté afectada:

- Déficit selectivo de IgA sérica (ocasionalmente parcial o transitorio) con IgA secretora normal.
- Déficit de IgA sérica asociado a déficit de IgA secretora: en la mayoría de los niños el déficit de IgA concierne a los 2 isotipos de IgA: IgA₁ y IgA₂, que están habitualmente disminuidas o ausentes⁽¹⁰⁾.
- Déficit selectivo de IgA secretora: la ausencia de IgA secretora con IgA sérica normal se produce por fallo en la síntesis de la pieza secretora⁽¹⁰⁾.

Déficit parcial de IgA

Su diagnóstico se caracteriza por niveles de IgA en suero de menos de 2 desviaciones estándar de la concentración normal, con valores comprendidos entre 5-30 mg/dl⁽¹⁰⁾.

Déficit selectivo de IgA como primera manifestación de otras inmunodeficiencias

Inmunodeficiencia común variable

En ocasiones, la deficiencia de IgA es la primera manifestación de una inmunodeficiencia común variable⁽²⁾.

Es interesante señalar que, en ocasiones, esta deficiencia y la inmunodeficiencia común variable aparecen en distintos miembros de una misma familia, lo que puede sugerir una patogenia común⁽³⁾.

La aparición de este déficit, tanto en niños como en niñas y en familias, sugiere una herencia autosómica.

Además, algunos elementos están a favor de un *origen común* entre el déficit de IgA y la inmunodeficiencia común variable, que viene marcado por la existencia de niveles plasmáticos bajos de IgA, IgG y, en ocasiones, de IgM y que se asocia con frecuencia a un déficit parcial de linfocitos T⁽³⁾.

Deficiencia de subclases de IgG

En estos casos la cifra de IgG sérica total es normal, pero una o varias de las subclases, sobre todo IgG₂ e IgG₄, presentan concentraciones por debajo de los valores normales⁽¹⁰⁾.

El déficit de IgG₂ asociado al déficit de IgA es el más frecuentemente observado en niños⁽⁵⁾. Suele ser debido a una diferenciación anómala de la célula B, y más raramente a delecciones homocigóticas de diversos genes codificantes de la región constante.

Clínicamente los niños pueden presentar infecciones bacterianas recurrentes, preferentemente respiratorias⁽¹⁰⁾. Puede haber infecciones de oído y vías altas, pero también son comunes las neumopatías crónicas^(5,11).

El diagnóstico de la deficiencia de una o más subclases de IgG suele realizarse ante un paciente con bronquiectasias graves no catalogadas o, más frecuentemente, infecciones respiratorias recurrentes de predominio bacteriano, por lo general neumonías de repetición y sin hipogammaglobulinemia.

En algunas personas el déficit de IgA puede coexistir con una falta de respuesta a los *antígenos polisacáridos*, a menudo asociada con un déficit cuantitativo de IgG₂, y a veces igualmente en IgG₄.

Ataxia-telangiectasia

Se hereda de forma autosómica recesiva. El gen de la ataxia-telangiectasia se ha localizado en el cromosoma 11q22-23 y la enfermedad se debe a múltiples mutaciones de este único gen.

Se caracteriza por ataxia, telangiectasias óculo-cutáneas, enfermedad sinopulmonar crónica, anomalías endocrinas y deficiencia variable de las células B y T⁽¹²⁾.

La ataxia cerebelosa suele ser el primer signo neurológico pero con lenta y continuada progresión. Los pacientes tienen una cara inexpresiva, con babeo, y movimientos coreoatetósicos que van apareciendo progresivamente. Muy rara vez aparecen más allá de los 4-5 años, y progresa lenta pero inexorablemente hacia incapacidad grave (en general quedan confinados a silla de ruedas sobre los 10 años). En algunos casos el desarrollo intelectual normal se ve afectado, pero otros muchos tienen una inteligencia normal⁽¹²⁾.

Las telangiectasias aparecen con más frecuencia en la esclerótica aunque también pueden aparecer en las orejas, caras laterales de la nariz y fosas antecubital y poplítea, generalmente entre el primer y el sexto año de vida. Pueden

presentar otras manifestaciones cutáneas como atrofia cutánea progresiva, y áreas hipo e hiperpigmentadas y dermatitis atópica. Otra manifestación puede ser la alopecia precoz⁽¹⁰⁾.

También pueden presentarse neoplasias cutáneas. La incidencia de diabetes mellitus es elevada respecto a la observada en pacientes y adultos de similares edad y sexo. Se han descrito casos de disgenesia gonadal⁽¹²⁾.

Las infecciones de repetición son inicialmente bacterianas y afectan sobre todo el tracto respiratorio. Pueden aparecer infecciones por microorganismos oportunistas (virus, hongos, protozoos), aunque son menos frecuentes. El riesgo de padecer leucemia/linfoma es del 12%.

Existe una deficiencia de las células T progresiva⁽¹³⁾.

El estudio *biológico* muestra una linfopenia progresiva, a expensas sobre todo de la población T CD4. La IgA y la IgE presentan valores bajos y algunos pacientes asocian deficiencias de IgG₂ e IgG₄.

Estas anomalías tienen también su expresión en la producción de niveles elevados de alfafetoproteína (*AFP*) y antígeno carcinoembrionario (*ACE*), útiles para el diagnóstico precoz de la enfermedad, de manera que los niveles de *AFP* tienen un elevado valor diagnóstico a partir del año de edad, aumentan con la edad y con el grado de deterioro neurológico. También están elevados los niveles de *ACE* pero carecen de la especificidad de la elevación de la *AFP* en cuanto al diagnóstico⁽¹²⁾.

La evolución es lenta, llevando indefectiblemente al fallecimiento. La edad media de la muerte es hacia los 20 años y las principales causas son neoplasias e infecciones respiratorias⁽¹²⁾.

No existe tratamiento efectivo. La gammaglobulina intravenosa puede estar indicada en los pacientes que presentan deficiencias de subclases de IgG. En el caso de aparecer neoplasias, la hipersensibilidad a las radiaciones dificultaría el tratamiento con radioterapia. Respecto al tratamiento etiológico, se ha intentado el trasplante de timo fetal, y, en alguna ocasión, el trasplante de médula ósea, con poco éxito⁽⁵⁾.

Otras inmunodeficiencias

- Síndrome velocardiofacial⁽¹⁴⁾
- Síndrome de Jacobsen⁽¹⁵⁾
- Hipoplasia cartílagos-pelo⁽¹⁶⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología es variable, desde ausencia de síntomas, hasta la aparición de enfermedades diversas, infecciones graves y recidivantes de predominio respiratorio o gastrointestinal y, más rara vez, enfermedades autoinmunes o neoplasias⁽⁵⁾.

Los pacientes son, en su mayoría, asintomáticos. Si presentan síntomas, las manifestaciones clínicas más frecuentes

son infecciones respiratorias de repetición de distinta gravedad (otitis, sinusitis, neumonías recidivantes y, más raramente, bronquiectasias), asociadas en ocasiones a cuadros de asma^(13,17-19). En algunos se asocia con retraso del crecimiento⁽²⁰⁾.

Las principales bacterias causales son los gérmenes capsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). También son frecuentes infecciones por *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, así como *Mycoplasma*⁽²¹⁾.

Los niños que presentan este tipo de infecciones suelen tener un defecto asociado cualitativo y cuantitativo de respuesta de anticuerpos contra las estructuras de la pared de ciertas bacterias.

Las enfermedades alérgicas en niños con deficiencia selectiva de IgA a menudo son más difíciles de controlar que las mismas alergias en otros niños. Los síntomas alérgicos pueden desencadenarse por infección, así como por otros agentes ambientales⁽¹⁾.

En los niños con deficiencia selectiva de IgA, se ha encontrado un incremento de los anticuerpos circulantes contra proteínas bovinas⁽²¹⁾.

La afectación digestiva puede ser infecciosa o, en otras ocasiones, estar relacionada con distintas alergias alimentarias. Se ha demostrado una mayor frecuencia de manifestaciones atópicas, especialmente las cutáneas⁽²²⁾.

Se ha observado una mayor asociación con enfermedades autoinmunes, fundamentalmente con LES, artritis reumatoide juvenil y enfermedad celíaca⁽²¹⁾.

Un 30% de pacientes presentan anticuerpos anti-IgA en el momento del diagnóstico, siendo el desarrollo de éstos extremadamente frecuente después de una transfusión de productos sanguíneos⁽²¹⁾. Cuando son del isotipo IgE, estos anticuerpos pueden desencadenar reacciones anafilácticas graves o incluso mortales tras la administración intravenosa de productos sanguíneos que contengan IgA⁽²³⁾.

En la tabla 1 se exponen las manifestaciones clínicas más relevantes del déficit selectivo de IgA.

DIAGNÓSTICO

Por lo general es el pediatra quien primero sospecha la existencia de una inmunodeficiencia. La causa más común de consulta es la presencia de infecciones de repetición, con características de gravedad y/o frecuencia atípicas. Como siempre, el estudio del niño que parece presentar demasadas infecciones se sustenta en unos pilares básicos, sobre los que el médico debe apoyar sus investigaciones para garantizar un diagnóstico correcto: anamnesis, exploración clínica y exploraciones complementarias⁽²⁴⁾.

Anamnesis

Una detallada anamnesis constituye el primer eslabón de la cadena diagnóstica. La recogida de datos en la historia debe ser exhaustiva, incluyendo entre otros:

TABLA 1. Principales manifestaciones clínicas asociadas al déficit de IgA.

Infecciones recurrentes (menos de un tercio de niños con déficit de IgA)

Infecciones ORL: sinusitis crónica, otitis media (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*)

Bronconeumopatías (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*)

Gastroenteritis (*Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni*)

Alergia (asma, rinitis, urticaria, eccema)

Reacciones anafilácticas a hemoderivados (incluyendo inmunoglobulinas)

Manifestaciones auto-inmunes (excepcionales)

Trombopenias y anemias hemolíticas auto-inmunes. *Lupus*, artritis reumatoide juvenil, celiacía, tiroiditis, etc.

Evolución hacia un déficit inmunitario más complejo (inmunodeficiencia común variable, ataxia-telangiectasia, etc.)

- Antecedentes familiares (presencia de otras ID)
- Antecedentes del período neonatal (tetania, cardiopatía, convulsiones, malformaciones)
- Reacciones vacunales anómalas, sobre todo a vacunas de virus vivos.
- Historia dietética (intolerancias alimentarias)
- Factores ambientales (socialización, polución, vivienda...)
- Infecciones anteriores (número, edad de presentación, etiología, localización, tratamiento, evolución...)
- Antecedente de toma de fármacos (fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, etc.)

Exploración clínica

El examen clínico de estos niños constará de una revisión completa por aparatos, buscando posibles hallazgos orientativos de afecciones concretas e incluirá, al menos⁽²⁵⁾:

- Inspección general: estado nutricional, desarrollo, malformaciones, etc.
- Piel y faneras: cianosis, eccemas, púrpura, telangiectasias, acropaquias, etc.
- ORL: senos paranasales, oídos, adenoides, amígdalas
- Adenopatías
- Ojos y conjuntiva
- Músculo-esquelético: artritis...
- Cardiocirculatorio: presencia de soplos...

- Tórax: verificar ruidos patológicos a la auscultación: roncus, sibilantes, crepitantes.
- Abdomen: hepatoesplenomegalia...
- Sistema nervioso: ataxia, convulsiones, etc.

Exploraciones complementarias

El diagnóstico definitivo se basa en las pruebas de laboratorio⁽²⁶⁾.

El método clásico para evaluar la función de células B es la determinación cuantitativa de inmunoglobulinas en el suero (IgG, IgA, IgM e IgE) y es el primer paso en la evaluación de la inmunodeficiencia humoral⁽²⁶⁾, por lo que el estudio analítico general para hacer la primera aproximación al diagnóstico de inmunodeficiencia humoral (en este caso la IgA) debe incluir la cuantificación de las inmunoglobulinas séricas; si bien su normalidad no descarta la presencia de un defecto de la función del anticuerpo, por lo que deben estudiarse los anticuerpos naturales y los inducidos postvacunación⁽³⁾.

El déficit selectivo de IgA puede excluirse cuantificando la IgA sérica⁽³⁾. Si la concentración es normal, se descarta en la mayoría de los casos. En casos poco frecuentes de déficit selectivo de IgA secretora, los valores séricos de IgA son normales, por lo que se debe recurrir al estudio de la IgA secretora en saliva y otras secreciones ya que puede haber ausencia de IgA secretora con IgA sérica normal, por fallo en la síntesis de la pieza secretora⁽¹⁰⁾.

Aunque con frecuencia la deficiencia de IgA se asocia también a la deficiencia de IgG₂, debe reseñarse que la determinación de subclases de IgG es controvertida y no debería de ser considerada como parte de la evaluación inicial⁽²⁶⁾.

Es importante señalar que en los niños con déficit de IgA-IgG₂ pueden existir cifras normales de IgG debido a la elevación de otras subclases de IgG.

Estos niños suelen ser incapaces de sintetizar anticuerpos frente a antígenos polisacáridos; no obstante, esto puede ser cierto incluso en aquellos con IgG₂ normal, y existen muchas personas sanas con múltiples déficit de subclases⁽²⁶⁾. Por todo lo anterior, las mediciones de anticuerpos son más rentables que las determinaciones de subclases de IgG³. En general, estos niños no van a responder a las vacunas con neumococo. Para evaluar la capacidad de respuesta frente a neumococo, pueden medirse los anticuerpos antineumocócicos antes y 3 semanas después de la vacunación frente a éste⁽³⁾.

Los niños con deficiencia de IgA y enfermedades autoinmunes tienen autoanticuerpos característicos como anti-DNA, antinuclear, una prueba de Coombs positiva. Se ha descrito un aumento de los complejos inmunes circulantes⁽²⁶⁾. Algunos niños con deficiencia de IgA presentan anticuerpos contra esta inmunoglobulina, siendo conveniente su detección.

TABLA 2. Diagnóstico diferencial de las inmunodeficiencias humorales.

Enfermedad	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento
HTI (Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia)	1 ^{er} año (> 6M) Poco florida Infecciones sinopulmonares	IgG ↓ IgA y IgM, normal Linfocitos B presentes Ausencia cels plasmáticas (ganglios y MO)	ATB
ACLX (Agammaglobulinemia ligada a cromosoma X o enfermedad Brutton)	1 ^{er} año (> 6M) niños Infección sinopulmonar Infección G-I Enfermedad vacunal Meningocefalitis por enterovirus Poliartritis Bronquiectasias	IgG < 100 mg/dl IgA y IgM, ausentes Ausencia linfocitos B circulantes Ausencia <i>órganos linfoides</i> (no respuesta)	ATB IgG IV
IVC (Inmunodeficiencia común variable)	Aparición tardía (adolescencia, adulto joven) Infecciones bacterianas recurrentes; giardiasis Asociación con enfermedades autoinmunes y neoplasias linforreticulares	IgG < 200 mg/dl IgA y IgM < 20 mg/dl Linfocitos B presentes	ATB IgG IV
Déficit selectivo IgA	1 ^{er} año (> 6 meses) Asintomático Infecciones respiratorias (asociación con déficit de IgG ₂ e IgG ₄) Alergopatías (50%) Asociación con enfermedades autoinmunes y neoplasias	IgG, normal IgM ↑ o N IgA ↓ (< 5 mg/dl)	ATB IgG IV (si asocia déficit de IgG ₂)
Déficit subclases IgG	IgG ₂ -Infecciones gérmenes capsulados Crisis de broncoespasmo recurrentes	IgG ₂ ↓ IgG ₄ ↓ IgA ↓ ocasionalmente	ATB IgG IV
Síndrome de Hiper-IgM	1 ^{er} año-2 ^o año. Infecciones bacterianas recidivantes (otitis media, neumonía y septicemia) Neutropenia recurrente, anemia hemolítica o aplásica Infecciones víricas y oportunistas	IgM ↑ ↑, IgD ↑ ó N Cel. B (IgM, IgD)+, N ↓ IgA, IgE y IgG	IgG IV TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos)

Para determinar la presencia y el título de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos A y B de los hematíes (hemaglutininas naturales) se utiliza una prueba de detección sencilla, que cuantifica fundamentalmente los anticuerpos IgM⁽³⁾.

En aquellos niños en los que al déficit de IgA se asocian síntomas alérgicos, debería practicarse una evaluación alérgica que incluya la medición de la IgE específica me-

dante pruebas cutáneas (*prick test*) y determinación de la IgE específica sérica (sistema CAP)⁽¹⁰⁾.

Además de la exploración de la inmunidad humoral, conviene asegurar la ausencia de otras alteraciones, debiendo practicarse un hemograma, con recuento de leucocitos totales y número absoluto de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos^(3,26).

TABLA 3. Diagnóstico diferencial con otras inmunodeficiencias que cursan con deficiencia de IgA.

Enfermedad	Clínica	Diagnóstico	Tratamiento
Ataxia-telangiectasia	Ataxia (< 4-5 años) Apraxia ocular. Debilidad muscular (tardía). Se asocia atrofia muscular. Telangiectasias (sobre el año y siempre antes de los seis años Diabetes Mellitus y disgenesia gonadal. Infecciones sinopulmonares recurrentes. Bronquiectasias	Leucopenia (linfopenia) en fases relativamente tardías y eosinofilia. ↓ IgA, IgG ₂ e IgG respuesta de Ac frente a virus y bacterias puede ser defectuosa ↑ de la frecuencia de autoAc ↓T ₄ . Inversión T ₄ /T ₈ Respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada son progresivamente peores. α-fetoproteína: valor diagnóstico a partir del año. ↑ con la edad y el grado de deterioro. Ag carcinoembrionario ↑	Fisioterapia Antibioterapia Desaconsejadas las vacunas con virus vivos
IDCG (Inmunodeficiencia combinada grave)	Comienzo precoz (< 6 meses) Más frecuente en niños. Infecciones muy graves (cutánea, digestiva, respiratoria y neurológica) Infecciones bacterianas, virus, siendo características las infecciones por hongos y protozoos. Enfermedad vacunal (gérmenes vivos BCG o poliomielitis) Neumonías por <i>Pneumocystis carinii</i> . Retraso en el crecimiento. Diarrea. A veces <i>Lupus</i> , anemia hemolítica o trombopenia. Retraso mental	1. Ligada a X: es la mas frecuente) Número prácticamente nulo de linfocitos T y NK, cifras NR ó ↑ de cels B, aunque no capaces de sintetizar IgG o IgA. 2. Forma AR (autosómica recesiva), ausencia de linfocitos T y B con NK normales.	(TPH) Trasplante de progenitores hematopoyéticos

La inmunidad mediada por células es normal en la mayoría de los niños con déficit selectivo de IgA. También son normales las pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía, y la respuesta de linfocitos aislados de sangre periférica.

Es posible encontrar defectos de las células T en aquellas enfermedades concomitantes, como en la ataxia telangiectasia y la inmunodeficiencia combinada grave⁽¹⁾.

El estudio fenotípico de los linfocitos T y B, sus valores absolutos y porcentuales y la respuesta a distintos mitógenos y

antígenos entraría a formar parte del estudio en las enfermedades en las cuales existieran diversos defectos del sistema T⁽³⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con sospecha de déficit de IgA, se debe realizar, en ocasiones, el diagnóstico diferencial con el resto de las inmunodeficiencias humorales, como se muestra en la tabla que aparece en la página anterior (Tabla 2).

Asimismo la deficiencia selectiva de IgA, una vez constatada, debe distinguirse de otras inmunodeficiencias más

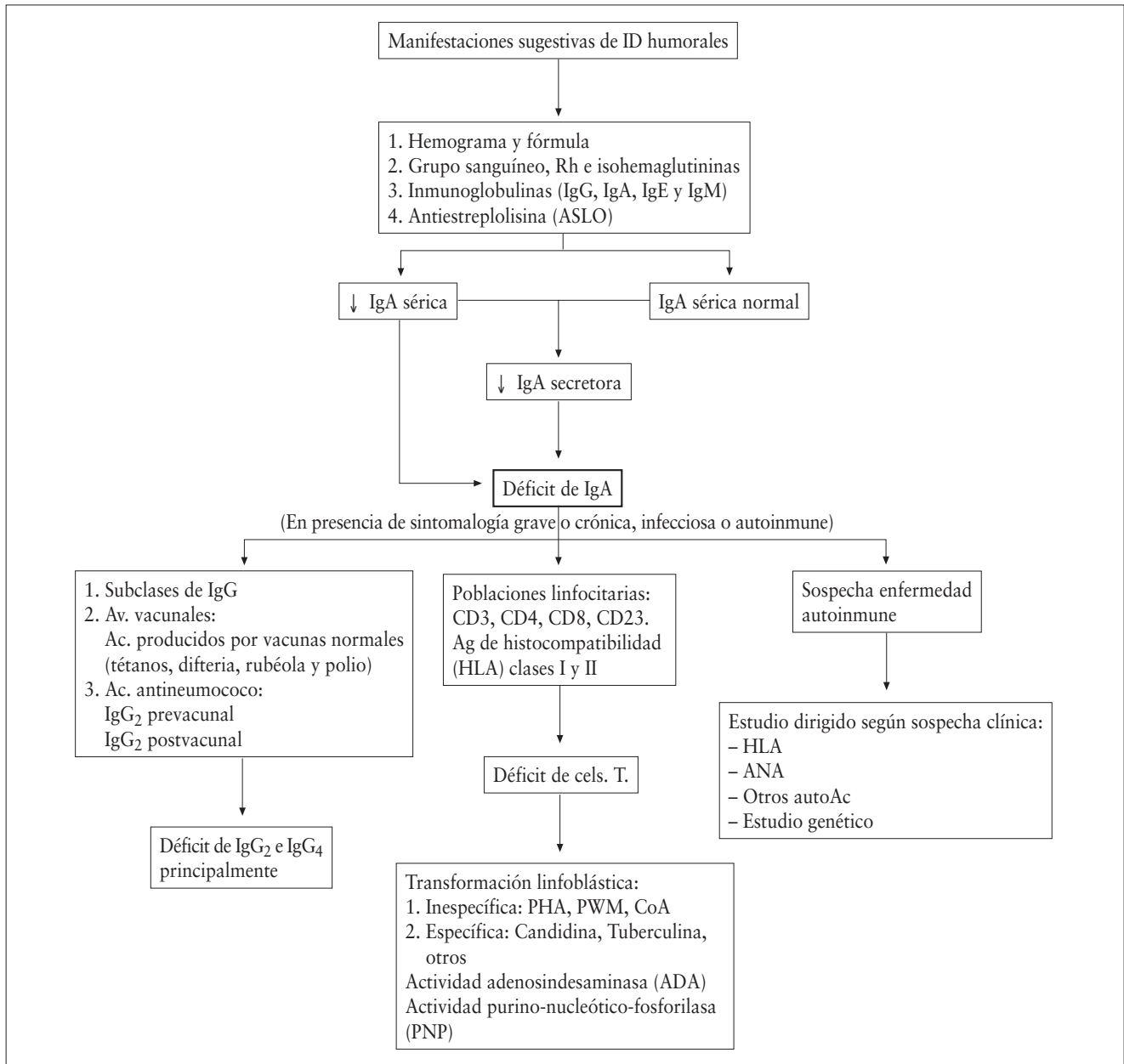


FIGURA 1. Protocolo diagnóstico.

graves, en las que el déficit de IgA puede ser la primera manifestación (ataxia- telangiectasia, e inmunodeficiencia combinada grave) (Tabla 3).

TRATAMIENTO

La deficiencia de IgA carece de terapéutica correctora y las únicas medidas se basan en el adecuado uso de antibióticos⁽⁵⁾.

Las transfusiones se evitarán al máximo por el riesgo de sensibilización frente a la IgA de donantes, debiendo usarse hematíes lavados o sangre de individuos deficientes de IgA.

Los pacientes con déficit selectivo de IgA, en especial aquellos que tienen anticuerpos anti-IgA, deberían llevar una tarjeta de identificación donde constara el diagnóstico del niño así como el riesgo transfusional⁽²⁷⁾.

En caso de intervención quirúrgica programada se puede hacer una autotransfusión. En las deficiencias de IgA que asocian deficiencia de subclases de IgG con repercusión clínica, está indicado administrar IgG intravenosa a 200/400 mg/kg/mes. Debe infundirse un preparado exento en IgA para evitar el riesgo de reacción anafiláctica contra dicha IgA⁽⁵⁾.

En estos pacientes debe analizarse la presencia de anticuerpos anti-IgA circulantes, antes de iniciar el tratamiento con

gammaglobulina, ya que pueden ser la causa de reacciones anafilácticas graves y, en alguna medida, desaconsejar el tratamiento. Siempre deben utilizarse los preparados comerciales que presenten los niveles de IgA contaminantes más bajos⁽⁶⁾.

Los niños que presenten enfermedades asociadas (LES, artritis reumatoide juvenil, enfermedad celíaca, y otros padecimientos similares) se tratarán de la misma manera que las mismas enfermedades sin deficiencia de IgA⁽¹⁰⁾.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO (Fig. 1)

BIBLIOGRAFÍA

1. Amman AJ, Stiehm ER. Trastornos por inmunodeficiencia de anticuerpos (células B). En: Stites DP, Terr A, Parslow TG. *Inmunología básica y clínica* (10ª edición) México, DF: Editorial Manual Moderno; 2002. p. 395-410.
2. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases. En: Atkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner B, Holgate S, Simons F. *Middleton's Allergy Principles and Practice* (Sixth Edition). Missouri: Editorial Mosby. St. Louis; 2003. p. 1015-42.
3. Buckley RH. El sistema inmunitario y sus trastornos. En: Nelson, ed. *Tratado de Pediatría* (17ª edición). Nueva York: Editorial: Saunders; 2004. p. 689-93.
4. Hammarstrom L, Carlsson B, Smith CI, Wallin J, Wieslander L. Detection of heavy chain constant region genes in IgA deficient donors: evidence against gene deletions. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 661-64.
5. Blanco A. Inmunodeficiencias congénitas o primarias. En: M. Cruz. *Tratado de Pediatría* (8ª edición). Barcelona: Ergon; 2001. p. 302-11.
6. Huston DP, Kavanaugh AF, Rohane PW, Huston MM. Immunoglobulin deficiency syndromes and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 1-17.
7. Iglesias JI, Matamoros N. Inmunodeficiencia variable común. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29: 113-7.
8. Braconier JH. Reversible total IgA deficiency associated with phenytoin treatment. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 515-6.
9. Kato Z, Watanabe M, Kondo N. IgG2, IgG4 and IgA deficiency possibly associated with carbamazepine treatment. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 209-11.
10. Cunningham-Rundles C. Selective IgA Deficiency. En Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA, eds. *Immunologic disorders in infants and children* (5th Edition). Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 427- 46.
11. De Moraes C, Oliveira LC, Diogo CL, Kirschfink M, Grumach AS. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 195-202.
12. Giner MT. Ataxia-Telangiectasia: Formas clínicas, evolución y tratamiento. En XXXVI Curso de Inmunopatología infantil y avances diagnóstico-terapéuticos en alergia. Unidad Integrada de Pediatría. Barcelona 5-7 abril del 2000.
13. Fontán G. Inmunodeficiencias primarias. Clínicas y formas variantes. *Allergol et Immunopathol* 2001; 29: 101-6.
14. Davies K, Stiehm ER, Woo P, Murray KJ. Juvenile idiopathic polyarticular arthritis and IgA deficiency in the 22q11 deletion syndrome. *J Rheumatol.* 2001; 28: 2326-34.
15. Sirvent N, Monpux F, Pedeutour F, Fraye M, Philip P, Tichioni M, et al. Jacobsen's syndrome, thrombopenia and humoral immunodeficiency. *Arch Pediatr* 1998; 5: 1338-40.
16. Makitie O, Kaitila I, Savilahti E. Deficiency of humoral immunity in cartilage-hair-hypoplasia. *J Pediatr* 2000; 137: 487-92.
17. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 1-28.
18. Finocchi A, Angelini F, Chini L, Di Cesare S, Cancrini C, Rossi P, et al. Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 443-7.
19. Quezada A, Norambuena X, Bravo A, Castro-Rodriguez JA. Recurrent pneumonia as warning manifestation for suspecting primary immunodeficiencies in children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 295-9.
20. Patiroglu T, Kursad A, Kurtoglu S, Poyrazoglu H. Growth retardation in children with IgA deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1035-8.
21. Quartier P. Déficit en IgA. *Arch Pediatr* 2001; 8: 629-33.
22. Conley ME, Nortalangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999; 93: 190-7.
23. Salama A, Schwind P, Schonhage K, Genth R, Cotting C, Hustinx H, et al. Rapid detection of antibodies to immunoglobulin A molecules by using the particle gel immunoassay. *Vox Sang* 2001; 81: 45-8.
24. Matamoros N, Mila J, Español T, Raga S, Fontán G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: First report of the National registry in children and adults. *J Clin Immunol* 1997; 17 (Nº4): 333-9.
25. Bellanti JA, Wallerstedt DB, Hassan MH. The child who presents with recurrent infections. *An Esp Pediatr* 2001; 54 (supl 4): 135-9.
26. Sorensen RU, Moore D. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin N Amer* 2000; 47: 1225-52.
27. Gleeson M, Clancy RL, Cripps AW, Henry RL, Hensley MJ, Wlodarczyk JH. Acquired IgA deficiency. *Pediatr. Allergy Immunol* 1994; 5: 157-61.

Leucemia linfoblástica aguda infantil. Seguimiento post-finalización del tratamiento en 430 pacientes

B. Vergara Domínguez¹, E. Svarch Guerlhicoff², A. González Otero², S. Machín García², M. Campos Díaz³, F. González Seivane¹, L. Martínez Cárdenas¹, T. Cedré Hernández¹, V. Pichs León¹, C. López García¹, M.E. Castro Martínez¹

¹Hospital Pediátrico José Luis Miranda. Santa Clara.

²Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana. ³Hospital Pediátrico de Pinar del Río

RESUMEN

Objetivos. Analizar la evolución a largo plazo de pacientes tratados por leucemia linfoblástica aguda (LLA) una vez concluido el tratamiento y correlacionar las recaídas con los factores pronósticos, la recaída en tratamiento y el protocolo utilizado.

Material y método. Se realiza un estudio de 430 pacientes de un total de 874 que fueron tratados por LLA en la edad pediátrica entre los años 1969 y 1998 y que se encontraban ya sin tratamiento. Se siguieron evolutivamente hasta diciembre del 2000. Casi todos estaban incluidos en algunos de los protocolos del grupo cooperativo GLATHEM. La clasificación por grupos pronósticos se hizo en base a la edad y a la cifra de leucocitos. Se analizan las recaídas que se producen después de suspender el tratamiento, determinando el sitio y momento de aparición de las mismas, así como su correlación con los factores pronósticos, las recaídas previas y el tratamiento utilizado. Se analiza la supervivencia tanto de los pacientes que recayeron como de la totalidad de los casos.

Resultados. Se produjeron 73 recaídas (16,9%) de los pacientes, preferentemente en la médula ósea y en el primer año fuera de tratamiento. A partir del primer año las recaídas dis-

minuyeron paulatinamente y sólo se produjeron 2 después de los 4 años, que representan menos del 1% de los pacientes estudiados. La probabilidad de supervivencia global para los pacientes que recayeron es de 40% a los 10 años de ocurrida la misma. Las recaídas que comportan mejor evolución son las ocurridas en SNC y las de peor pronóstico son las de médula ósea. Se mantienen en remisión completa 357 pacientes (83%) y sobreviven 383 (89%). La probabilidad de supervivencia global a los 20 años de concluida la terapéutica es del 87%.

Conclusiones. En los niños tratados por LLA que sobreviven libres de enfermedad 4 años o más sin quimioterapia las recaídas son excepcionales (menos del 1%). Más del 85% puede esperarse que sobrevivan 20 años o más. No existe correlación significativa entre las recaídas tardías y los factores pronósticos iniciales, las recaídas previas y el protocolo utilizado.

Palabras Clave: Leucemia linfocítica aguda; Sobrevivientes; Recaídas tardías.

ABSTRACT

Objectives. To analyze the course in a long term of patients treated for acute lymphoblastic leukaemia after the end therapy and correlate late relapses with prognostic factors, therapy relapse and the initial protocol used.

Material and method. A study was carried out of 430 patients treated for acute lymphoblastic leukaemia (ALL) at pediatric age, between 1969 and 1998, after suppression of therapy. Patient's course was followed up to December 2000. Most of them were included in some of the protocols from GLATHEM cooperating group. The classification according to prognostic groups was done based on age and leukocytes count at diagnosis. Relapses after cessation of therapy were analyzed, determining when and where they appeared, as well as their correlation to prognostic factors, previous relapses and therapy used. Survival was analyzed for both patients with or without relapse.

XVII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Oncología Pediátrica. 3-6 de junio del 2000. La Habana.

IV Congreso Nacional y VI Jornada Latinoamericana de Hematología. 14-18 de mayo 2001. La Habana.

Correspondencia: Dra. CM Berta Vergara Domínguez.
C/ Leoncio Vidal nº 61 entre Maceo y Unión. Santa Clara.
50100 Villa Clara. Cuba. e-mail: hematol@hped.vcl.sld.cu y
bvergara@capiro.vcl.sld.cu
Recibido: Julio 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(5):348-355

Results. There were 73 relapses (16,9 per cent) mainly in bone marrow and first year off of therapy. After this first year, relapses diminished slowly and there were only 2 after four years, that is less than 1 per cent of patients studied. Overall survival probability for relapsed patients is 40 per cent 10 years after relapse. Relapses with a better course are those that take place at the CNS, while those in the bone marrow have the worst prognosis. Some 357 patients (83%) remained in full remission and 383 (89%) survived. Overall survival probability 20 years after cessation of therapy is of 87 per cent.

Conclusions. In children treated for ALL that survive disease-free four years or more after discontinuing chemotherapy, relapses are exceptional (less than 1 per cent). More than 85 per cent of children treated for ALL can be expected to survive 20 years or more. There is no significant correlation between late relapses and prognostic factors at diagnosis, previous relapses and the initial protocol used.

Key Words: Acute lymphocytic leucemia; Survivors; Late relapse.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) del niño es una de las primeras enfermedades malignas en las cuales se han hecho estudios clínicos terapéuticos a gran escala y representa uno de los grandes avances de la moderna oncología pediátrica. En el momento actual un 70% o más de niños que la padecen puede esperarse que sobrevivan libres de enfermedad por 5 años o más⁽¹⁻³⁾. En los últimos 20 años los estudios del grupo alemán BFM⁽³⁾ han tenido una gran importancia en la mejoría de los resultados obtenidos. Sus esquemas de tratamiento han sido adoptados por muchos países.

A pesar de los logros alcanzados, un número importante de niños fallece aún de LLA. Numerosos factores se han identificado como predictivos de la evolución y la respuesta al tratamiento⁽⁴⁻⁶⁾. De las alteraciones clínicas y hematológicas al debut, la edad y la cifra de leucocitos son las más importantes para la mayoría de los autores^(7,8). Los progresos alcanzados en los últimos años con relación a la caracterización inmunológica, citogenética y molecular de los blastos leucémicos, han refinado los criterios de clasificación de riesgo^(9,10), siendo también de gran importancia la respuesta temprana al tratamiento, analizada por distintos parámetros^(11,14).

Teniendo en cuenta muchas de las características antes mencionadas se pueden clasificar los pacientes en grupos pronósticos de alto, intermedio y bajo riesgo de recaída, lo que permite la asignación adecuada a diferentes esquemas de tratamiento⁽¹⁵⁾.

De un 20 a un 25% de pacientes con LLA pueden recaer⁽⁵⁾. La probabilidad de obtener una segunda remisión

prolongada depende fundamentalmente de la duración de la primera remisión y del sitio de la recaída. Las recaídas se han catalogado como “muy precoces” cuando ocurren en los primeros 18 meses desde el diagnóstico, “precoces” entre 18 y 30 meses y “tardías” cuando aparecen más allá de los 30 meses⁽¹⁶⁾. También se han considerado recaídas tardías las que aparecen con tratamiento suspendido⁽¹⁰⁾.

Se ha valorado si las características clínicas y hematológicas al debut de la enfermedad tienen alguna influencia en la aparición de recaídas tardías, pero en general se considera que las mismas pierden su valor predictivo después de 3 años de remisión completa⁽¹⁷⁾.

Desde hace varios años se vienen creando en todo el mundo grupos cooperativos para el tratamiento de la LLA lo que ha permitido sistematizar los esquemas terapéuticos y obtener mejores resultados. Cuba forma parte desde 1973 del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GLATHEM)⁽¹⁸⁾. El Hospital Pediátrico Universitario José L. Miranda, de Santa Clara, inició los estudios del GLATHEM en 1973 conjuntamente con Instituto Cubano de Hematología, y posteriormente se fueron incorporando otras instituciones del país, constituyéndose en 1987 el Grupo de Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas en Cuba (GETHMAC)⁽¹⁹⁾.

Desde su incorporación al GLATHEM nuestro país ha participado en 8 protocolos sucesivos de tratamiento, en los cuales se han incluido más de 900 niños con LLA y cuyos resultados han sido publicados previamente⁽²⁰⁻²⁶⁾. El objetivo de este trabajo es analizar la evolución a largo plazo de pacientes tratados por LLA en la edad pediátrica incluidos en el grupo cubano GETHMAC a los cuales fue posible suspender todo el tratamiento y correlacionarla con los factores pronósticos presentes al debut de la enfermedad y con las recaídas ocurridas durante el tratamiento y con el protocolo utilizado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de 430 pacientes de entre los 874 que fueron diagnosticados de LLA durante la niñez, entre los años 1969 y 1998. Los pacientes se incluyeron en el estudio una vez concluido el tratamiento y se siguieron evolutivamente hasta diciembre del 2000. El resto de los pacientes falleció sin completar el tratamiento. Los esquemas terapéuticos variaron según el protocolo vigente en el momento del diagnóstico, pero casi todos estaban incluidos en algunos de los protocolos del GLATHEM. La mayoría de los niños se encontraban en la primera remisión completa, pero 40 pacientes estaban en la segunda remisión, 2 a 3 años después de una recaída medular o extramedular. Los pacientes se diagnosticaron y trataron en distintos centros hospitalarios de nuestro país. Los datos para la confección de este trabajo se tomaron de la información que se envía semestralmente a la coordinación nacional del GLAT-

TABLA 1. Características de presentación de niños con LLA que terminaron exitosamente su tratamiento.

Características	Número de pacientes	%
Edad (años)		
< 1	3	0,7
1-8	354	82,3
≥ 8	73	17,0
Sexo		
Masculino	221	51,4
Femenino	209	48,6
Hígado (cm)		
< 5	347	80,7
≥ 5	83	19,3
Bazo (cm)		
< 5	335	77,9
≥ 5	95	22,1
Adenopatías mediastínicas	19	4,4
Infiltración del SNC	15	3,5
Leucocitos (x 10 ⁹ /l)		
< 10	264	61,4
10-49	153	31,4
≥ 50	31	7,2
Hb (gm/dl)		
< 10	264	61,4
≥ 10	58	13,5
Plaquetas (x 10 ⁹ /l)		
< 20	154	35,8
≥ 20	276	64,2
Total	430	100

HEM en el Instituto de Hematología por todos los centros que participan en este estudio.

Se establecieron tres grupos de pacientes según momento del diagnóstico y protocolo de tratamiento. El grupo 1, formado por 97 pacientes, comprende 11 casos tratados antes de los estudios del GLATHEM y los 86 restantes, incluidos en los protocolos clásicos de la década de los 70 (10-LLA-72, 1-LLA-76 y 1-LLA-79)⁽²⁰⁾. El grupo 2 está constituido por 102 pacientes tratados con protocolos tipo BFM, pero sin la utilización del methotrexate endovenoso (1-LLA-82 y 3-LLA-84)⁽²²⁾. A su vez, el grupo 3 lo forman 231 pacientes que recibieron esquemas terapéuticos tipo BFM, más modernos, que incluyen el uso del methotrexate endovenoso en altas dosis⁽²⁶⁾.

La clasificación por grupos pronósticos se hizo en base a la edad y la cifra de leucocitos según los criterios utilizados en el protocolo 3-LLA-84 del GLATHEM⁽²²⁾ con una

pequeña modificación en relación a la edad. Los grupos pronósticos considerados fueron:

- Riesgo bajo (estándar): edad comprendida entre 1 y 8 años, cifra de leucocitos inferior a 10x10⁹/l, ausencia de adenopatías mediastinales o infiltración del Sistema Nervioso Central (SNC)

- Riesgo alto: aquellos con cifra de leucocitos superior a 50x10⁹/l.

- Riesgo intermedio: los restantes.

Aunque en los años recientes se están realizando a los pacientes de nuevo ingreso estudios inmunológicos, citogenéticas y moleculares y se tiene en cuenta también la respuesta al tratamiento para la clasificación de los grupos pronósticos, estos aspectos no pudieron analizarse en este estudio por no realizarse a la mayoría de los casos.

Se analiza el sitio y momento de aparición de las recaídas ocurridas después de concluido el tratamiento, las que se catalogan como “recaídas tardías”. Se correlacionan estas recaídas con las características iniciales, los grupos pronósticos, el tratamiento utilizado y los antecedentes de recaídas previas (durante el tratamiento).

Se analiza la probabilidad de la supervivencia de los pacientes que recayeron, así como la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de eventos (SLE) de todos los pacientes incluidos en el estudio a partir de concluida la terapéutica.

Como métodos estadísticos se utilizaron las pruebas de Chi cuadrado (x²) para comparar proporciones, considerándose significativo el valor de p < 0,05 y muy significativo el de p < 0,01 y el método de Kaplan Meier⁽²⁷⁾, implementado en el sistema SPSS sobre Window, para el estimado de la sobrevida.

RESULTADOS

De 1972 a 1998 se habían registrado en el grupo de estudio y tratamiento de la LLA en Cuba un total de 874 niños y de ellos suspendieron el tratamiento 430 (un 49,2%), los que constituyen el universo de este estudio.

La tabla 1 muestra las características de los pacientes en el momento del diagnóstico. En la tabla 2 se comparan algunas de las características que pueden tener valor pronóstico entre todos los pacientes de Cuba incluidos en los protocolos del GLATHEM hasta ese momento y aquellos en los que fue posible concluir exitosamente el tratamiento. Se encontraron diferencias en relación a la edad, la cifra de leucocitos, los valores plaquetarios y el color de la piel (blanco, negro, mulato), siendo los más significativos la edad y la cifra de leucocitos (p < 0,01).

En relación a la clasificación por grupos pronósticos, 195 pacientes eran de riesgo estándar, 204 fueron catalogados como de riesgo intermedio y sólo 31 niños (7,2%) estaban incluidos en el grupo de alto riesgo.

De la totalidad de los pacientes, 40 habían presentado recaídas antes de concluir su tratamiento, de las cuales 13

TABLA 2. Valor pronóstico de las características iniciales de los pacientes que suspendieron tratamiento.

Características	Incluidos en el GLATHEM (n = 965)	Suspendieron (n = 430)	Valor de p
	%	%	
Edad entre 1 y 8 años	64,8	82,3	< 0,01
Piel blanca	64,0	70,5	< 0,05
Piel negra o mestiza	35,0	29,5	–
Leucocitos $\geq 50 \times 10^9$	14,8	7,2	< 0,01
Plaquetas < 20	44,4	35,8	< 0,05

fueron en médula ósea, 19 en SNC, 7 en testículos y una mixta (SNC y médula ósea).

Presentaron recaídas después de suspender el tratamiento 73 pacientes, un 16,9% (Tabla 3). El tiempo de observación sin tratamiento fluctuó entre 3 meses y 25 años. Las recaídas predominaron en la médula ósea y en el primer año fuera de tratamiento. Las recaídas catalogadas como mixtas tenían participación de la médula ósea combinada con otro sitio (SNC, testículos, ovarios o mediastino). Una paciente presentó una recaída aislada del ovario que evolucionó favorablemente, estando sin tratamiento hace varios años.

Se observa cómo las recaídas disminuyen paulatinamente en frecuencia después del primer año fuera de quimioterapia y sólo se constataron 2 después de los 4 años, que representan menos del 1% de los pacientes incluidos en este estudio. Es de interés señalar que sólo 2 de los 40 pacientes que habían recaído antes de concluir la terapéutica presentaron recaídas tardías. De ellas una fue inicial en SNC y después recayó en el mismo sitio y la otra fue inicial en el

testículo y posteriormente hizo infiltración de la médula ósea.

Al correlacionar las recaídas tardías con las características iniciales de los pacientes se encontró que, aunque existieron más recaídas en varones que en mujeres, las diferencias no fueron significativas. Predominaron las recaídas en pacientes que habían debutado con hepatomegalia superior a 5 cm ($p < 0,05$), pero no existieron diferencias en relación al tamaño del bazo. Es de señalar que tampoco existieron diferencias en la aparición de recaídas tardías entre los tres grupos pronósticos considerados ni en relación a los diferentes protocolos utilizados.

La probabilidad de SG para los pacientes que recayeron es de 40% a los 10 años de la recaída. Los porcentajes de supervivencia después de la recaída varían según el sitio donde se produzca la misma. Las de mejor evolución son aquellas ocurridas en el sistema nervioso con el 68,7% de supervivencia a los 5 y 10 años de la recaída y las de peor pronóstico, aquellas ocurridas en médula ósea con 48,0% de supervivencia a los 5 años y sólo 27,0% a los 10 años de haber recaído.

La tabla 4 muestra la situación actual de todos los pacientes. Del total 357, (83,0%) se mantienen en remisión completa continua. Están sin tratamiento 375, que representan el 89,0% de todos los que concluyeron el tratamiento.

De los 375 pacientes sin tratamiento, 272 (72,5%) llevan más de 4 años sin quimioterapia y 24 sobrepasan ya los 20 años fuera de ninguna terapéutica. El tiempo de observación ha oscilado entre 3 meses y 25 años con una mediana de 12,7 años.

La probabilidad de SG es de 91% a los 5 años y de 87% a los 20 años de concluida la terapéutica (Fig. 1). La SLE es de 83,5% a los 5 años de finalizado el tratamiento y se mantiene sin variación hasta pasados los 20 años (Fig. 2).

TABLA 3. Recaídas después de suspender tratamiento. Sitio y momento de aparición (n=430).

Sitio de la recaída	Tiempo en que aparece la recaída (años)					Total	%
	< 12	12-14	25-36	37-48	> 48		
MO	9	11	6	8	1	38	8,1
SNC	10	1	1	1	1	14	3,2
Testículo	9	2	1	–	–	12	2,8
Mixta	7	–	–	–	–	7	1,6
Otras	1	3	1	–	–	5	1,2
Total	36	17	9	9	2	73	16,9
%	8,4	3,9	2,1	2,1	0,4	–	–

% en relación al total de pacientes que terminaron el tratamiento.

TABLA 4. Situación actual de los pacientes.

Situación actual	Número	%
Sin tratamiento en remisión continua	357	83,0
Sin tratamiento después de recaídas	18	4,2
Sin tratamiento	375	87,2
En tratamiento por recaídas	8	1,9
Vivos controlados	383	89,0
Fallecidos	39	9
Perdidos	8	1,9
Total	430	100

DISCUSIÓN

De 874 pacientes incluidos en los protocolos del GLATHEM en Cuba a lo largo de 26 años, suspendieron el tratamiento 430 (49,2%). Estos resultados son comparables con un estudio de 30 años del *St Jude Hospital* en el cual informan la suspensión del tratamiento en el 54% de los pacientes tratados por LLA en ese período⁽¹⁷⁾. No obstante con los protocolos recientes, más agresivos, el porcentaje de pacientes de nuestro estudio que concluye exitosamente el tratamiento de la LLA se ha ido incrementando progresivamente.

Comparando las características iniciales de todos los pacientes incluidos en los protocolos del grupo cubano (GETHMAC) hasta ese momento, con aquellos que suspendieron exitosamente el tratamiento tras completarlo, vemos que las diferencias más significativas se encontraron en la edad y la cifra de leucocitos. La mayoría de los autores consideran estas dos características como las más importantes dentro de las manifestaciones clínicas y hematológicas iniciales^(4,5).

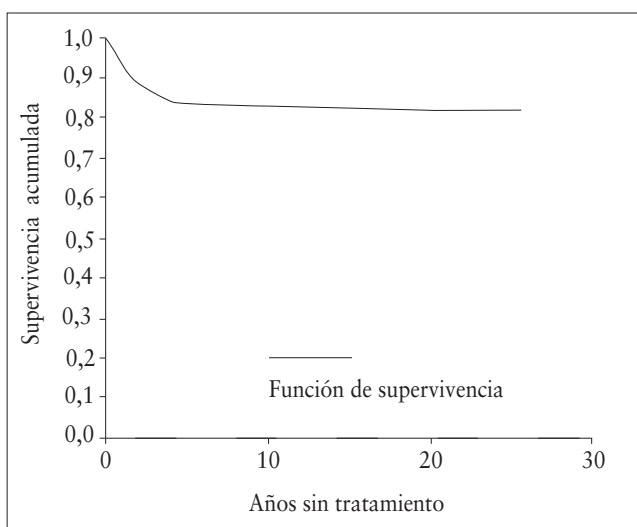


FIGURA 1. Supervivencia global a partir de la suspensión del tratamiento.

Se plantea que las recaídas de la LLA que ocurren durante el tratamiento, sobre todo si son precoces, tienen una evolución muy desfavorable con marcada resistencia a la quimioterapia⁽²⁹⁾. Es de interés señalar que, de las 40 recaídas que ocurrieron en nuestros pacientes antes de suspender el tratamiento, sólo 2 han recaído después de concluida la terapéutica, a pesar de que 12 de ellos habían sido precoces. Si bien predominaron las recaídas extramedulares, hubo 13 medulares y una mixta con toma medular y ninguno de ellos recayó. Rivera y cols.⁽¹⁷⁾ informaron la evolución de 104 pacientes que pudieron concluir la terapéutica de la LLA a pesar de haber recaído durante el tratamiento. Para las recaídas medulares precoces se recomienda quimioterapia muy agresiva o trasplante alogénico de médula ósea⁽³⁰⁾.

Un indicador importante para predecir la curación de los niños con LLA es determinar la proporción de pacientes que permanecen en remisión completa una vez suspendida la quimioterapia, mediante un seguimiento a largo plazo. Desde hace varios años distintos autores han publicado series numerosas de pacientes tratados por LLA con largas sobrevividas. Unas de las primeras series publicadas fue la de Buchernal⁽³¹⁾ en la década de los 60, que planteaba la suspensión del tratamiento a los 4 años de remisión completa. Con los actuales protocolos no parece necesario prolongar el tratamiento por más de 2-3 años.

Otros investigadores, en las últimas 4 décadas han informado los resultados de la suspensión del tratamiento de la LLA. Aur y cols.⁽³²⁾ publicaron la evolución de 131 pacientes que fueron tratados por 2 a 3 años, encontrando un 16% de recaídas; George y cols.⁽³³⁾ informaron un 19% de recaídas en una serie importante de pacientes, las cuales se produjeron en los primeros 4 años siguientes a la suspensión del tratamiento. Moe⁽³⁴⁾ encontró un 18% de recaídas.

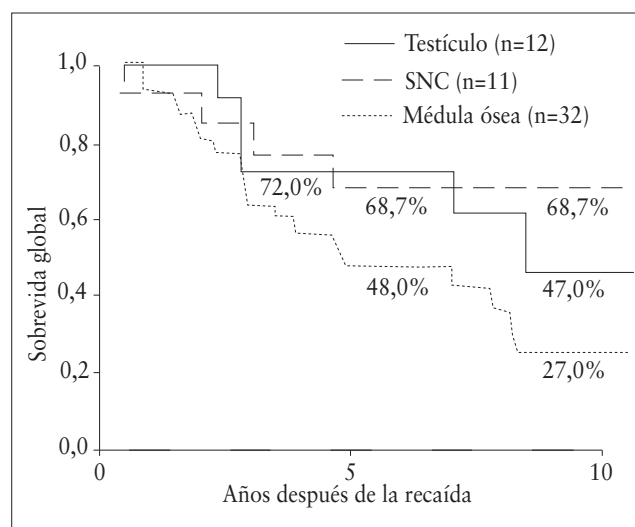


FIGURA 2. Supervivencia libre de eventos después de concluido el tratamiento.

das en un período de observación de 6 a 36 meses en una serie de 160 niños tratados por 3 años. Otros autores han informado un 20% de recaídas en niños que concluyen el tratamiento de la LLA^(17,35).

Según lo observado en las publicaciones anteriores puede esperarse de un 15 a un 20% de recaídas después de suspender el tratamiento de la LLA del niño. En nuestro estudio se produjo un 17% de recaídas en un período de observación de 3 meses a 25 años lo que coincide con lo informado por los autores antes mencionados. Se señala que el riesgo de recaída es más evidente durante el primer año de suspendido el tratamiento y prácticamente desaparece después de los 4 años^(28,33,35). Se ha planteado por algunos autores que el 80% de las recaídas ocurren en los primeros 3 años de terminada la quimioterapia⁽³⁵⁾. En nuestro estudio el 50% de las recaídas se produjo en el primer año; el 85% en los primeros 3 años y el 97% durante los primeros 4 años de terminada la terapéutica. Sólo 2 pacientes recayeron después de los 4 años, que representan menos del 1% de todos los que concluyeron el tratamiento; las mismas se produjeron en la médula ósea.

Se han publicado recaídas muy tardías de 10 a 14 años después del diagnóstico. Se ha valorado si estas recaídas tardías representan una verdadera recaída de la enfermedad original o se trata de una segunda neoplasia. En un paciente que recayó a los 14 años se pudo demostrar que las células blásticas eran idénticas a las de la etapa inicial lo que está a favor de una reemergencia de la enfermedad original⁽³⁷⁾. Después de concluido este trabajo una paciente de esta serie presentó una recaída hematológica después de 24 años del diagnóstico y 20 años de remisión completa. Las células blásticas eran de estirpe linfoide, pero no se pudieron correlacionar las características inmunológicas y moleculares con las de la etapa inicial. En los últimos años las técnicas de biología molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son de utilidad para diferenciar una recaída de una segunda enfermedad⁽³⁸⁾.

Los factores pronósticos analizados en este estudio, fundamentalmente la edad y la cifra de leucocitos, tuvieron poca correspondencia con la aparición de recaídas tardías. En relación a la cifra de leucocitos el valor $\geq 50 \times 10^9/l$, que coincide con los pacientes catalogados como de "alto riesgo", constituyó un importante factor pronóstico para la aparición de recaídas tempranas, pero perdió su valor predictivo para la aparición de recaídas tardías. Se ha reportado por algunos autores que el sexo masculino puede persistir como factor de mal pronóstico después de suspender el tratamiento⁽³³⁾; en nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre las recaídas tardías de hembras y varones.

Se ha señalado que la aparición de recidivas en el primer año que sigue a la suspensión del tratamiento parece ser menor con el empleo de una quimioterapia más agresiva⁽³⁹⁾. En nuestro estudio la quimioterapia más agresiva utilizada durante las décadas de los 80 y 90, aumentó notablemente el

número de pacientes que pudieron completar exitosamente el tratamiento, pero no disminuyó el porcentaje de recaídas tardías.

Se ha planteado que, aunque las recaídas siempre conllevan un mal pronóstico, las que ocurren en pacientes sin tratamiento pueden evolucionar más favorablemente^(40,41). Se ha señalado una SG a los 10 años de 30 a 34% en pacientes que recayeron fuera de tratamiento^(30,41). En nuestros pacientes que recayeron la SG a los 10 años es de 40% y el 45% de ellos ha suspendido el tratamiento por segunda vez. Se plantea que las recaídas en médula ósea son las de peor pronóstico y que las de pronóstico más favorable son las de SNC⁽⁴²⁾. Esto coincide con nuestros resultados.

El alto porcentaje de pacientes que se mantiene libre de enfermedad en un tiempo de observación de 3 meses a 25 años sin tratamiento con una mediana de 14,7 años, una supervivencia global de 87,0% y una SLE de 83,5% a los 20 años de concluida la terapéutica, hacen predecir un alto porcentaje de curaciones en esta serie. Las ocasionales recaídas que pueden ocurrir después de 3 a 4 años de terminado el tratamiento sugieren que la "cura" de la LLA puede nunca ser completamente cierta pero, para la mayoría de los pacientes, la enfermedad parece estar erradicada si se logra una remisión completa mantenida 4 años después de concluida la terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sackmann-Muriel F, Felice MS, Zubizarreta P, Chantada G, Fernández MA, Rossi J. Improve outcome in higher-risk acute lymphoblastic leukemia with hybrid (Berlin-Franfurt-Münster) St Jude's therapy. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 3: 439-49.
2. Bleyer WA. The US pediatric cancer clinical trials programs: international implication and the way forwards. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1439-47.
3. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddeman W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicentric trial ALL-BFM-86. *Blood* 1994; 84: 3122-33.
4. Smith BM, Arthur D, Camita AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*; 1996; 14: 18-24.
5. Felix CA, Lange BJ. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Challenger and controversies in 2000. En: *Hematology 2000: American Society of Hematology. Educational Program*. San Francisco. California. Ed AMGEN 2000. p. 285-302.
6. González A, Vergara B. Las leucemias en Pediatría. Tomo III. Ed Pueblo y Educación. La Habana 1997.
7. Pui CH. Leucemia linfoblástica aguda. *Clin Pediatr Norteam* 1997; 4: 849-64.
8. Quintero M. Resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños. *Colombia Médica* 1999; 30: 146-54.
9. Mori T, Manabe A, Tsuchida M, Banada R, Yabe H, Ohara A, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in first remission rescues children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Tokyo children's Cancer study group (TCCSG) Studies L89-12 and L92-13. *Med Pediatr Oncol* 2001; 37: 426-31.

10. Ford AM, Fasching K, Panzer-Grumayer ER, Koenig M, Haa OA, Greaves MF. Origins of "late" relapse in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia with TEL/AML1 fusion genes. *Blood* 2001; 98: 558-64.
11. Dordelman M, Reiter A, Borkhardt A. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1209-17.
12. Gaymon PS, Desai AA, Bostrom BC. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 1997; 80: 1717-26.
13. Cave H, Vanderwerff J, Suci E, Guidal C, Waterkelyn C, Otten J, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 591-98.
14. Nyvold C, Madsen HO, Ryder LP, Seiyfart J, Sveigaard A, Clausen N, et al. Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome. *Blood* 2002; 89: 1253-58.
15. Vederzo C, Dini G, Locatelli F, Miniero R, Tamargo P. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: Curative strategies. *Hematologica* 2000; 5: 47-53.
16. Vora A. Acute lymphoblastic leukemia: Optimising treatment strategies in children. *Paed Drug* 2002; 4: 405-16.
17. Rivera CK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. 30 years experience at St Jude Children Research Hospital. *N Engl J Med* 1993; 329: 1289-95.
18. Garay G, Adressa LA, Svarch E, Sackman-M F, Prelichman G, Santarelli MJ. Progresos en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en niños. Experiencia del GATLA/GLATHEM. *Sangre* 1989; 34: 1936-43.
19. Svarch E, González A, Vergara B, Campos M, Dorticós E, Espinosa E, et al. y Grupo para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas en Cuba (GETMHAC). Tratamiento de las Leucemias en Cuba 1973-1995. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1996; 12: 112-8.
20. Svarch E, Sackman-Muriel F, González A, Vergara B, Eppinger-Helft M, Pavlovsky S. Evolución a largo plazo del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA): Protocolo 10-LLA-72. *Sangre* 1982; 27: 370-76.
21. Svarch E, González A, Vergara B, Cristo E, Méndez J, Campos M, et al. Leucemia linfocítica aguda. Evolución de 205 casos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1986; 2: 42-51.
22. González A, Vergara B, Cruz C. Resultados preliminares del tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en el niño en Cuba: Prot 3-LLA-80 y 1-LLA-84 del Grupo Latinoamericano de Tratamiento de Hemopatías Malignas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1986; 2: 263-71.
23. Svarch E, González A, Vergara B, Campos M, Méndez J, Fernández O. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) del niño. *Sangre* 1993; 38: 25-30.
24. Vergara B, Martirena MT, Pichs V, Svarch E, González A, González F, et al. Leucemia linfoblástica aguda en niños. Resultados del tratamiento en 24 años. *Arch Venezolanas Farmacol Ter* 1996; 15: 93-100.
25. Sackman-Muriel Svarch E, Pavlovsky S, Vergara B, et al. Comparison at Central Nervous System prophylaxis with methotrexate in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1983; 241-50.
26. Divar E, Moyica M, Lasteri FJ, Bustelo P, Svarch E, Calvo Q et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) with BFM type . Protocols. The GATLA-GLATHEM experience SIOP XXVIII Meeting. Montevideo, Uruguay, October, 1995. p. 10-4.
27. Kaplan. EL, Meir P. No parametric estimation for incomplete observation. *JAM Stat-Assc* 1958; 53: 457-81.
28. Amadori S, Meloni G, Bacarani M, Haanen C, Willemze R, Corbelli G, et al. Long-term Survival in Adolescent and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1983; 50: 30-8.
29. Matsuzoki A, Ishii E, Nogatoshi Y, Eguchi H, Koga H, Yenai F, et al. Long term outcome of treatment with protocols AL841, AL851, and ALHR88. *Int J Hematol* 2001; 73:369-71.
30. Vederzo C, Pini G, Locatelli F, Miniero R, Tamargo P. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse curative strategies. *Hematologica* 2000; 5: 47-53.
31. Buchernal JH. Long-term survivors in acute lymphoblastic leukemia and Burkitt's tumor. *Cancer* 1968; 21: 595-99.
32. Aur RJ, Simone JV, Hustu HO, Verzosa MS, Pinkel DP. Cessation of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1974; 291: 1230-34.
33. George GL, Aur RJA, Mauer AM. A reappraised of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N Engl J Med* 1979; 30: 269-73.
34. Moe PJ. Cessation of therapy in childhood leukemias: a survey of 160 cases from the nordic countries. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 6009-18.
35. Kawashima K, Nagura E, Yamada K, Hamajima N. Leukemia relapse in long term survivors of acute leukemia. *Cancer* 1985; 56: 88-94.
36. Backer DL, Kees UR, Price PJ, Willoghby MNL. Late leukemic relapse 10 years from diagnosis in a child on recombinant human growth hormone. *Pediatric Hematol Oncol* 1993; 10: 55-62.
37. Lévassieur M, Maun ZT, Jacson G, Kernahan J, Proctor SJ, Middleton PG. Relapse of acute lymphoblastic leukaemia 14 years after presentation : use of molecular techniques to confirm true re-emergence. *Br J Haematol* 1994; 87: 437-8.
38. Szczepanski T, Willence MJ, Kamps WA, Van Wering ER, Langetak AW, Van Dongein JJ. Molecular discrimination between relapse and secondary acute lymphoblastic leukaemia: Proposal for an easy strategy. *Med Pediatric Oncol* 2001; 36: 352-8.
39. Lange BJ, Sather H, Weetman R. Double delayed intensification improve outcome in moderate risk pediatric acute lymphoblastic leukaemia (AAL). A children cancer group study CCG-1981. *Blood* 1997; 90: 559-66.
40. Gaynon PS, Qu RP. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia: impact of time to first relapse, the Children's Cancer Group experience. *Cancer* 1998; 82: 1387-95.
41. Miniero R, Saracco P, Pastore G, Zurlo MG, Terracini B, Rosso P, et al. Relapse after first cessation of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a 10 years follow-up. Study of Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology. *Med Pediatric Oncol* 1995; 24: 71-6.
42. Riveiro RC, Rivera GK, Hudson M, Mulherm RK, Hancock ML, Kun L, et al. An intensive re-treatment protocol for children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 333-8.

Neurofibromatosis tipo I en la infancia

A. Aracil, E. Cardó, M. Guitet, A. Vernet, M. Pineda

Servicio de Neurología Pediátrica. Unidad Integrada H. Clínic-H. Sant Joan de Déu. Esplugues del Llobregat. Barcelona

RESUMEN

La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de Von Recklinghausen es la más común de los síndromes neurocutáneos. Para el diagnóstico se precisan dos de los siguientes criterios: manchas café con leche, nódulos de Lisch, pecas axilares (*freckling*), glioma de nervio óptico, lesiones óseas y familiares afectos de primer grado. Se hereda de forma autosómica dominante, siendo frecuentes las mutaciones espontáneas.

Objetivos.

- Evaluar la incidencia de los criterios diagnósticos y otras manifestaciones clínicas.
- Relacionar anomalías en la neuroimagen con el desarrollo psicomotor.

Material y métodos. Hemos realizado un estudio retrospectivo de 126 pacientes, con neurofibromatosis tipo 1 en los últimos años. Evaluamos la incidencia de los criterios diagnósticos y otras manifestaciones clínicas.

Resultados. La neuroimagen fue normal en el 59% de los casos. Las anomalías más frecuentes fueron áreas hiperintensas en T2 en ganglios basales, tronco cerebral y cerebelo, la mayoría de ellas asintomáticas.

Conclusiones. Nuestra serie revela una baja incidencia de manifestaciones clínicas.

No se encontró correlación entre zonas de gliosis en la neuroimagen y las anomalías del desarrollo psicomotor.

Los PEVs han demostrado ser útiles en el seguimiento de la disfunción de la vía óptica.

Palabras Clave: Desarrollo psicomotor; Neuroimagen; Neurofibromatosis tipo I; Potenciales evocados visuales.

Correspondencia: M. Pineda. Hospital Sant Joan de Deu. Avda. Sant Joan de Deu 2. 08950 Esplugues del Llobregat (Barcelona) e-mail: pinedasjdbcn.org

Recibido: Julio 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(5):355-358

ABSTRACT

The NF-1 or Von-Recklinghausen's disease is the most common of the neurocutaneous syndromes. In order to confirm diagnosis, two of the following criteria are required: "café-au-lait" spots, Lisch nodules, axillary's freckling, optic nerve glioma, osseous injury and first grade relatives affected. It is inherited as an autosomal dominant diseases and has high incidence of spontaneous mutation

Objectives.

- To evaluate the incidence of the diagnostic criteria and other clinical manifestations in childhood.
- To relate the neuroimaging pathological findings with the psychomotor development.

Material and methods. We performed a retrospective study of 126 patients diagnosed with Neurofibromatosis type 1 over the last years. We evaluated the incidence of diagnostic criteria and other clinical manifestations in childhood.

Results. The neuroimaging was normal in 59% of the cases. Abnormalities most frequently found were areas of increased signal intensity on T2- weighted images in basal ganglia, brain stem and cerebellum, being the majority asymptomatic

Conclusions. Our series reveal low incidence of clinical manifestations that increase the disease morbidity. There was no relation found between the neuroimaging gliosis areas and psychomotor development abnormalities. The PEVs proved to be useful in the optic dysfunction follow up.

Key Words: Psychomotor development; Neuroimaging, Neurofibromatosis type 1; PEV.

INTRODUCCIÓN

La neurofibromatosis tipo 1 fue descrita en 1882 por von Recklinghausen; es una de las enfermedades neurocu-

táneas más común, con una herencia autosómica dominante afectando 1:3.000 individuos⁽¹⁾.

En 1988, en la *National Institute of Health Consensus Development Conference* se consideraron los criterios diagnósticos en los que también se pueden incluir los pacientes menores de 6 años.

El gen fue identificado en 1990^(2,3). Posteriormente se han hallado mutaciones en este gen con una incidencia del 30 al 50% de los afectados⁽⁴⁾.

En la actualidad hay varios grupos de investigadores dedicados al estudio e identificación de las numerosas mutaciones en el locus para la NF1 para poder establecer una correlación entre el genotipo y el fenotipo clínicos ya que existe una gran variabilidad en su expresión.

El diagnóstico de NF 1 se basa en la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

- Seis o más manchas café con leche de un diámetro mayor a 5 mm en pacientes prepuberales y de más de 15 mm en los postpuberales.
- Efélides axilares e inguinales (*Freckling*)
- Glioma óptico
- Dos o más nódulos de Lisch
- Una lesión ósea como displasia del esfenoides o pseudoartrosis en algún hueso largo
- Un familiar afecto de primer grado

En el 94% de los pacientes puede ser confirmado el diagnóstico alrededor de los seis años con certeza.

También se consideran criterios de inclusión otros hallazgos radiológicos como son vértebras en sacabocados, tibia en sable, escoliosis y en la resonancia nuclear magnética (RMN), las áreas hiperintensas en el T2 llamadas también *Unidentified Bright Object* (UBO).

Otras manifestaciones son la corta estatura en relación con sus congéneres y la megacefalia.

Los criterios diagnósticos comentados suelen asociarse a trastornos multisistémicos que añaden mayor morbilidad a la enfermedad tanto en niños como en adultos^(5,6).

Ha sido referida la gran incidencia de problemas de aprendizaje, entre el 40-60%^(7,8), déficit de memoria a corto plazo, trastornos perceptivos sobre todo visuales, torpeza motriz y manipulativa. Trastornos de conducta especialmente con rasgos de impulsividad, perseverancia, inflexibilidad, hiperactividad con o sin déficit de atención. Trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo en 126 pacientes diagnosticados de NF 1 entre 0 a 14 años, en los que se ha evaluado la incidencia de presentación de los criterios diagnósticos y las manifestaciones clínicas más frecuentes en la infancia.

También se han relacionado los hallazgos anormales en neuroimagen (UBO) con el nivel de desarrollo psicomotor.

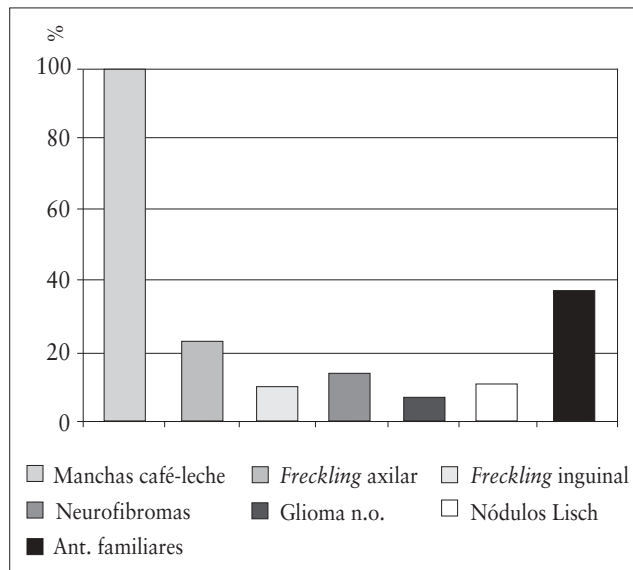


FIGURA 1. Incidencia de los criterios diagnósticos.

Todos los pacientes han seguido controles clínicos, se ha evaluado el nivel del desarrollo psicomotor (test de Brunet Lezine, escala de valoración Llevant) en los menores de 3 años y por encima de esta edad se les ha pasado un WISC o se han valorado los informes aportados por las escuelas (psicólogo escolar o profesores).

RESULTADOS

La edad de los pacientes en el primer examen neurológico osciló entre 1 mes a 14,2 años (la mediana de la muestra fue de 7 años). La distribución por sexos no mostró diferencia significativa: 47% varones y 53% hembras.

El signo guía que motivó la consulta a nuestro Servicio fue las manchas café con leche, que las presentaban el 99%. Tenían antecedentes familiares un 40% siendo un 60% el único miembro afectado. El 26,4% tenían *freckling* axilar y un 12,6% inguinal y un 17,4% neurofibroma cutáneo. Los nódulos de Lisch los hemos observado en un 16,6%. En nuestros pacientes hemos encontrado un 10,3% de glioma de nervio óptico pero tan sólo eran sintomáticos un 3% (Fig. 1). Un 39% tenían macrocefalia. La presencia de lesiones óseas se observó en un 5,8%. Escoliosis en un 18%.

En los pacientes que se efectuaron potenciales evocados visuales (PEV) fueron patológicos en un 21% correspondiendo a pacientes con déficit visual. La neuroimagen fue normal en un 59% de los casos en los que se realizó. Las anomalías más frecuentes fueron áreas hiperintensas en T2 (UBO) en ganglios basales, tronco cerebral y cerebelo sin manifestaciones clínicas. Sólo en 1% de pacientes hallamos lesiones tumorales intracraneales tipo astrocitoma, glioma, hamartoma. Excepcionalmente, en un caso encontramos asociada una heterotopia en columna. Evaluamos retraso

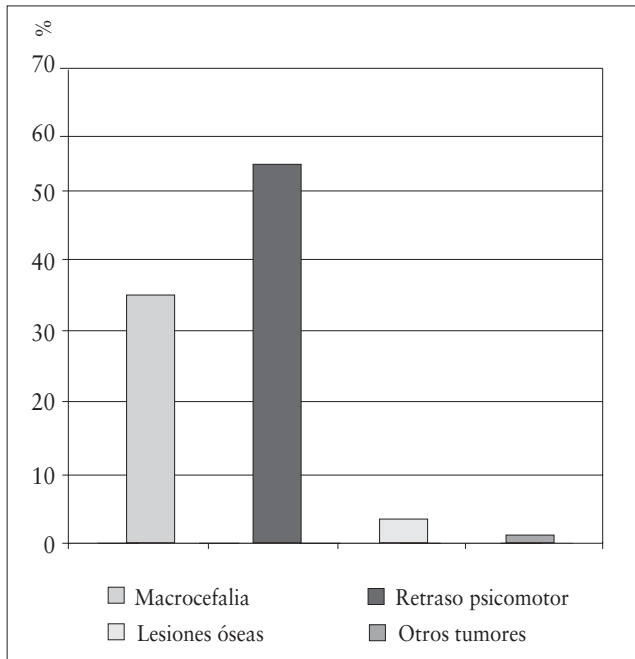


FIGURA 2. Otras manifestaciones clínicas.

psicomotor leve y problemas de aprendizaje en un 63% (Fig. 2). En el desarrollo psicomotor las áreas que presentaban mayor predominio de retraso fueron la motriz y el lenguaje.

No encontramos correlación entre la presencia, tamaño, número y localización cortical y/o ganglios de la base de las lesiones de gliosis en la neuroimagen y el grado o nivel de las anomalías en el desarrollo psicomotor (Fig. 3).

CONCLUSIONES

La NF1 es una enfermedad de curso benigno durante la infancia en la mayoría de los casos. Nuestra serie, al igual que en otras referidas^(4,9), revela una baja incidencia de los criterios y factores que dan mayor morbilidad a esta enfermedad.

La incidencia de *freckling* axilar e inguinal de un 26,4% y 12,6%, respectivamente, a diferencia de otras series que encuentran en un 84 y 52%, creemos que es debido a la edad tan precoz de diagnóstico, ya que hemos ido comprobando su aparición en los controles evolutivos; lo mismo ocurre con la detección de neurofibromas cutáneos, en otras series tres veces superior puesto que su aparición aumenta con la edad y es excepcional observarlos antes de los 9 años. Se constata un número > 20 entre los 10-20 años con un claro predominio en el sexo femenino a partir de la pubertad. La presencia de nódulos de Lisch es la habitual entre los 5-7 años, mientras que después de los 20 años se encuentra en un 96%, manteniendo una relación directa con la edad.

La megacefalia que presentaban nuestros pacientes ha permanecido estable durante el tiempo de seguimiento, mante-

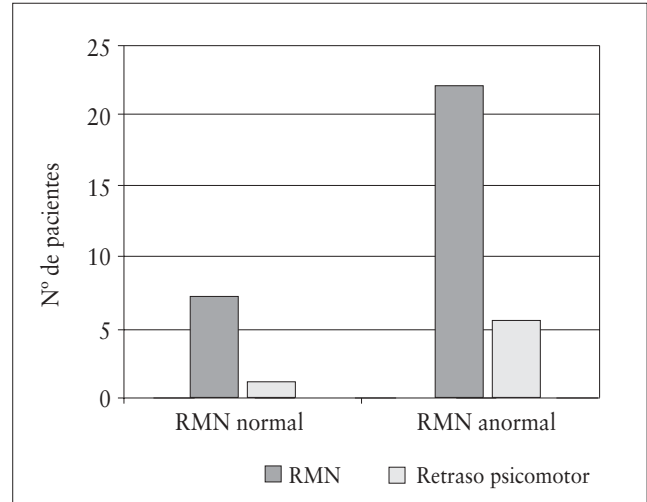


FIGURA 3. Correlación de neuroimagen y retraso psicomotor.

niendo cada uno de ellos sus curvas de perímetro craneal. Es referido este hecho asociado al grado de severidad que puede presentar el curso de esta enfermedad posteriormente y también encontrarlo asociado con mayor incidencia si los familiares afectados también la presentan aunque, por otro lado, no tiene suficiente valor predictivo de severidad⁽¹⁰⁾. En nuestra serie la incidencia es similar a las de otros autores.

Los niños que tenían una talla baja en relación con sus congéneres no han precisado estudios endocrinológicos ni tratamiento ya que se encontraban en el límite inferior de los parámetros normales de crecimiento. La agudeza visual es muy difícil de evaluar en los niños de corta edad con glioma de nervio óptico, por ello los PEV han demostrado ser una prueba funcional no agresiva muy útil, ya que su nivel de sensibilidad es alto en la detección y seguimiento de la afectación de la vía óptica desde los primeros estadios.

No hemos podido demostrar, quizás debido al tamaño de la muestra y al tiempo de seguimiento, la correlación entre la presencia o ausencia de las lesiones talámicas (UBO) y los problemas cognitivos como describen otros autores⁽¹¹⁾.

Los problemas de aprendizaje y conducta específicos descritos por otros autores y confirmados en nuestra serie de edad infantil no solo son importantes por su destacable incidencia, sino también por las dificultades de comprensión y manejo que representa para padres y profesores, precisando de terapeutas especializados para su atención. Creemos que es de gran importancia realizar valoraciones, estudios funcionales y neuropsicológicos de forma sistemática y poder ofrecer la atención adecuada lo más precoz posible estableciendo el entorno adecuado para favorecer las competencias y potenciales del desarrollo psicomotor. Debido a la gran complejidad y variabilidad de los síntomas, estos pacientes precisan consultar, a lo largo de su vida, a gran número y diferentes especialistas por lo que valoramos la ne-

cesidad de un trabajo multidisciplinar en equipo durante su seguimiento para optimizar recursos y resultados^(12,13).

BIBLIOGRAFÍA

1. Huson SH, Hughes RAC. The Neurofibromatosis: A Pathogenetic and Clinical overview. London: Chapman and Hall; 1994.
2. Cawthon RM, Weis R, Xu G, et al. A major segment of the neurofibromatosis type I: cDNA sequence, genomic structure and point mutations. *Cell* 1990; 62: 193-201.
3. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al. Type I Neurofibromatosis gene: Identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990; 249: 181-6.
4. Ricardi V M. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural history and Pathogenesis. 2nd ed. Baltimore: The John Hopkins University Press; 1992.
5. Pascual Castroviejo I. Neurofibromatosis. Madrid, Escuela Libre Editorial, Fundación ONCE; 2001.
6. Pou Sarradell. Evolución natural de las facomatosis en la edad adulta. *Rev Neurol (Barc)* 1996; 24; 133: 1085-127.
7. Gutmann DH. Recent Insights Into Neurofibromatosis Type I. *Arch Neurol* 1998; 55: 778-80.
8. Eliason MJ. Neurofibromatosis: implications for learning and behaviour. *J. Dev Behav Pediatr* 1986; 7: 175-9.
9. North K. Neurofibromatosis type 1 in childhood. International. Review of Child Neurology series. Raven Press; 1997.
10. Zvulunov A, Weitz R, Metzker A. Neurofibromatosis type I in Childhood: Evaluation of Clinical and Epidemiological features as Predictive Factors for Severity. *Clinical Pediatr* 1998; 37: 295-9.
11. Legius E, Descheemaeker MJ, Steparet J, et al. Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence. *J Neurol Neurosurg Ps* 1995; 59: 638-40.
12. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The Diagnostic Evaluation and Multidisciplinary Management of Neurofibromatosis 1 and Neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278:1: 51-7.
13. Cnossen MH, De Goede-Bolder A, Van den Broek KM, et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type I. *Arch Dis Child* 1998; 78: 408-12.

Topotecan asociado a ciclofosfamida como tratamiento de tumores sólidos pediátricos avanzados

A. Muñoz¹, C. Sábado², J. Alfaro³, T. Contra⁴, M.J. Antuña⁵,
N. Pardo⁶, J.M. Fernández⁷, M.J. Maldonado¹

¹Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. ²Hospital Valle de Hebrón. Barcelona. ³Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴Hospital del Niño Jesús. Madrid. ⁵Hospital Central. Oviedo. ⁶Hospital San Pablo. Barcelona. ⁷Hospital La Fe. Valencia

RESUMEN

Se presenta un estudio retrospectivo de la utilización de topotecan y ciclofosfamida como terapia de rescate en niños con tumores sólidos refractarios ó recidivados que habían recibido previamente terapia intensiva, incluyendo en dos de ellos megaterapia con rescate hematopoyético. Se incluyeron 19 pacientes (seis sarcomas de partes blandas, cuatro neuroblastomas, tres sarcomas de Ewing, tres tumores neuroectodérmicos primitivos, dos retinoblastomas bilaterales y un meduloblastoma. La dosis total por ciclo fue de 1.250 mg de ciclofosfamida y 3,75 mg de topotecan. Los ciclos se repitieron cada 28 días. Se administraron un total de 79 ciclos. Se observaron 3 remisiones completas (dos rhabdomyosarcomas y un sarcoma sinovial) y 6 remisiones parciales (dos neuroblastomas, un meduloblastoma, un retinoblastoma y un tumor desmoplástico) lo que significa un 47% de casos con respuesta objetiva al tratamiento. La principal toxicidad observada fue la mielosupresión (tras el 20% de los ciclos).

Palabras Clave: Topotecan; Ciclofosfamida; Tumores sólidos.

ABSTRACT

A retrospective study is presented on the use of topotecan and cyclophosphamide as rescue therapy in children with solid refractory or recurrent tumors who had previously received intensive therapy, including megat-

herapy with hematopoietic rescue in two of them. Nineteen patients were included (six soft tissue sarcomas, four neuroblastomas, three Ewing's sarcomas, four neuroblastomas, three Ewing's sarcomas, three primitive neuroectodermal tumors, two bilateral retinoblastomas and one meduloblastoma. The total dose per cycle was 1250 mg of cyclophosphamide and 3.75 mg of topotecan. The cycles were repeated every 28 days. A total of 79 cycles were administered. Three complete remissions (two rhabdomyosarcomas and one synovial sarcoma) and 6 partial remissions (two neuroblastomas, one meduloblastoma, one retinoblastoma and one desmoplastic tumor) were observed. This accounts for 47% of the cases with objective response to treatment. The main toxicity observed was myelosuppression (after 20% of the cycles).

Key Words: Topotecan; Cyclophosphamide; Solid tumors.

INTRODUCCIÓN

Un elevado número de niños con tumores sólidos malignos padecen recaídas tras los tratamientos multidisciplinarios actualmente disponibles. Los tratamientos de rescate aplicados en estas situaciones presentan un alto porcentaje de fracaso^(1,2). Ante esta circunstancia, es importante identificar y aplicar nuevos agentes terapéuticos solos o en combinación.

Topotecan es un derivado semisintético hidrosoluble de la camptotecina, un inhibidor específico de la enzima intracelular topoisomerasa I. Este inhibidor es capaz de producir un daño letal en la replicación del DNA^(3,4). El topotecan y sus sustancias afines han demostrado poseer una amplia actividad antitumoral en modelos experimentales, tanto *in vivo* como *in vitro* utilizados como agente único⁽⁵⁾.

Su actividad antitumoral ha sido también evidenciada en ensayos en fase I en enfermedades malignas del adulto y

Presentado parcialmente en la 2nd *Pediatric Oncology Conference*, Roma, Marzo 5-8, 2003.

Correspondencia: Arturo Muñoz. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid
Recibido: Octubre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(5):359-362

TABLA 1. Protocolo para la administración de topotecan y ciclofosfamida.

Día 1		
Prehidratación:	0,5 L/m ² de suero glucosalino al 1/3	en 2-4 horas
Ciclofosfamida	250 mg/m ² iv	en 30'
Topotecan	0,75 mg/m ² iv	en 30'
Día 2, 3, 4, 5: repetir idéntico tratamiento		
Fluidoterapia de mantenimiento (hasta 8-12 horas de completar la quimioterapia)	3 L/m ²	en 24 horas
Día 6		
G-CSF (por vía subcutánea) hasta alcanzar 1.500/uL neutrófilos)	5 mg/m ²	desde el 1 día

del niño⁽⁶⁾. Su limitación en la dosificación es la mielosupresión no acumulativa. Su toxicidad extramedular es escasa y no se han observado efectos potenciadores graves de la toxicidad con la irradiación⁽⁷⁾. En comparación con la doxorubicina y el etopósido que son inhibidores de la topoisomerasa II, el topotecan parece ser menos afectado por la P-glicoproteína. Además, el topotecan posee una buena penetración en el sistema nervioso central⁽⁸⁾. Su mecanismo de acción sugiere que su uso puede optimizarse utilizándolo conjuntamente con agentes alquilantes como la ciclofosfamida, que también interfieren en la actividad del DNA⁽⁹⁾. El mecanismo de acción de la ciclofosfamida incluye la alteración de la espiral del DNA que debe ser reparada por la topoisomerasa I. La administración de ciclofosfamida inmediatamente antes del topotecan originaría una potenciación de la lesión del DNA que incrementaría la citotoxicidad^(9,10).

La asociación de topotecan y ciclofosfamida ha sido utilizada en estudios en fase I y II en tumores sólidos recidivados: neuroblastomas, rhabdomyosarcomas, osteosarcomas, sarcoma de Ewing, tumores desmoplásicos, etc. Se objetivó una toxicidad hematológica asumible y una respuesta objetiva en los tumores mencionados^(3,9). También se ha utilizado en pacientes con enfermedad metastásica aún no tratados, especialmente rhabdomyosarcomas⁽⁹⁾, con respuesta en más del 50% de los pacientes.

Hemos estudiado retrospectivamente los resultados obtenidos con la asociación de topotecan y ciclofosfamida como tratamiento de rescate, en tumores sólidos infantiles en situación de recidiva o refractariedad previamente sometidos a tratamientos intensivos en 5 centros pediátricos españoles.

TABLA 2. Situación biológica adecuada para iniciar cada ciclo.

Medular	
Plaquetas	$\geq 100.000 \text{ mm}^3$
Hemoglobina	$\geq 9 \text{ g/dl}$
Neutrófilos	$> 1.0 \times 10^3/\text{mm}^3$
Renal	
Creatinina sérica hasta	$< 1,5$ veces límite normal
Aclaramiento de creatinina	$\geq 60\%$ del límite normal para la edad
Hepática	
AST y ALT	≤ 2 veces el límite superior de la normalidad
-----	$\leq 1,5 \text{ mg/dl}$

PACIENTES Y MÉTODOS

El propósito de este estudio retrospectivo fue evaluar la actividad antitumoral y la toxicidad de un protocolo quimioterápico que asociaba topotecan y ciclofosfamida como terapia de rescate en pacientes pediátricos con tumores sólidos previamente sometidos a tratamiento intensivo, incluyendo niños que habían recibido megaterapia con rescate hematopoyético. Los pacientes estaban en situación de recidiva o refractariedad. En el momento de iniciar el protocolo todos los pacientes tenían una edad inferior a 18 años, un estado funcional de Karnofsky igual o superior al 60% y una expectativa de vida de al menos 8 semanas. En todos ellos se obtuvo previamente el consentimiento informado de sus padres o tutores.

Antes de iniciar el primer ciclo quimioterápico del protocolo, los pacientes fueron estudiados con exploración física, tomografía axial computerizada (TAC) y/o resonancia nuclear magnética (RNM) para comprobar la extensión tumoral. La evolución posterior de los pacientes se controló clínicamente tras cada ciclo y radiológicamente con TAC y/o RNM cada 2 o 3 ciclos, según las circunstancias de cada paciente.

El topotecan se aplicó a la dosis de 0,75 mg/día por vía intravenosa durante 5 días consecutivos y ciclofosfamida a la dosis de 250 mg/m² por vía intravenosa también durante 5 días (Tabla 1), alcanzando unas dosis totales de topotecan de 3,75 mg/m² y de ciclofosfamida de 1.250 mg/m². Los pacientes recibieron G-CSF (5 mcg/kg/día) a partir del día siguiente al de finalizar la quimioterapia hasta alcanzar un recuento de neutrófilos igual o superior a 1.000/mcl. Los ciclos se programaron para ser repetidos cada 21 días. Previamente a su aplicación se precisaba una cifra de neutrófilos igual o superior a 1.000/mcl, una cifra de plaquetas igual o superior a 100.000/mcl y unas funciones renal y hepática adecuadas (Tabla 2).

RESULTADOS

Se incluyeron 19 pacientes procedentes de 5 hospitales tratados entre enero de 1998 y septiembre de 2002. La mayoría de los pacientes (13/19) habían recibido previamente ciclofosfamida pero ninguno había recibido anteriormente topotecan, había 13 varones y 6 niñas, con una edad al inicio del tratamiento de rescate comprendida entre 1 año y 17 años, con una mediana de edad de 4 años.

Los pacientes incluidos fueron los siguientes:

- Siete sarcomas de partes blandas (3 rabdomiosarcomas, 1 tumor desmoplásico, 2 sarcomas sinoviales)
- Cuatro neuroblastomas
- Tres sarcomas de Ewing
- Tres tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP)
- Dos retinoblastomas bilaterales
- Un meduloblastoma

Tratamiento previo

Todos ellos habían recibido una terapia intensiva prolongada. Los sarcomas de partes blandas habían sido tratados inicialmente con los protocolos MMT 95 de la SIOP (*International Society of Pediatric Oncology*) y dos de ellos (un rabdomiosarcoma y un sarcoma sinovial) habían recibido megaterapia con altas dosis de melfalan, carboplatino, etopósido y rescate hematopoyético.

Los 4 pacientes con neuroblastoma, tres de ellos con estadio IV y uno con estadio III al diagnóstico, habían recibido los protocolos de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica (SEOP)⁽¹²⁾. Los tres casos de sarcoma de Ewing fueron tratados inicialmente con el protocolo SEOP-95 de la SEOP.

Los tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEP) recibieron previamente en 2 casos el protocolo MMT 95 y el restante fue tratado con el protocolo SEOP-2001.

Los dos pacientes afectados de retinoblastoma bilateral habían sufrido la enucleación del ojo más afectado y poli-quimioterapia. El paciente diagnosticado de meduloblastoma se trató con el protocolo SIOP II⁽¹¹⁾ que asociaba radioterapia y poliquimioterapia a la cirugía.

SITUACIÓN AL INICIO DE LA TERAPIA DE RESCATE E LA INTENSIDAD DE LA MISMA

En el grupo de los sarcomas de partes blandas, 2 rabdomiosarcomas estaban en situación de recidiva local refractaria y recibieron 6 y 5 ciclos respectivamente; otro presentaba metástasis pulmonares bilaterales y recibió 3 ciclos; los dos sarcomas sinoviales presentaban recidiva local y recibieron 7 ciclos y 2 ciclos respectivamente. El tumor desmoplásico, en recidiva local refractaria, recibió 3 ciclos de terapia de rescate.

Los pacientes con neuroblastoma se encontraban: 3 en situación de enfermedad diseminada con metástasis óseas que recibieron 7, 3 y 2 ciclos. El restante, en estadio III con

tumor primario irresecable y refractario a la terapia convencional, recibió 3 ciclos.

En el grupo de sarcomas de Ewing dos presentaban enfermedad diseminada con metástasis pulmonares y recibieron 6 y 3 ciclos respectivamente de topotecan y ciclofosfamida; el restante presentaba recidiva local y fue tratado con 2 ciclos. En los pacientes con TNEP 2 se encontraban en situación de enfermedad diseminada y recibieron 9 ciclos y 3 ciclos respectivamente de la terapia de rescate. En el otro paciente de TNEP, con enfermedad refractaria, se aplicaron 3 ciclos.

Los dos pacientes de retinoblastoma presentaban enfermedad progresiva en el ojo conservado y recibieron 3 ciclos y 2 ciclos.

Finalmente, el paciente con meduloblastoma presentaba enfermedad diseminada fuera del SNC con metástasis óseas y recibió 9 ciclos de terapia de rescate.

Respuesta. Se objetivaron 3 remisiones completas (RC) tras la terapia de rescate, en dos rabdomiosarcomas con recidiva local refractaria y en un sarcoma sinovial en la misma situación previa, que continuaban al final del periodo de observación (26, 20 y 19 meses respectivamente). Seis pacientes mostraron remisión parcial (RP); dos neuroblastomas, un meduloblastoma, un tumor desmoplásico y dos retinoblastomas, con una duración entre 4 y 7 meses antes de nueva progresión tumoral. Finalmente 2 pacientes presentaron enfermedad estable tras la terapia de rescate (un TNEP y un rabdomiosarcoma) y 8 enfermedad progresiva (3 sarcomas de Ewing, 2 neuroblastomas y 3 TNEP).

Toxicidad. La quimioterapia, administrada siempre en régimen de ingreso, fue tolerable. Se valoró la toxicidad de acuerdo a los criterios de la OMS. Mielosupresión grado 3-4 y neutropenia febril acompañada de mucositis se presentaron en 17 de los 79 ciclos administrados a los 19 pacientes (20%). Pese a ello, no fue preciso retrasar la pauta prevista en ninguno de ellos. Durante los tratamientos de rescate no se objetivaron alteraciones cardíacas, renales, hepáticas o pulmonares de grado superior a 2. No fue preciso suspender la terapia a ningún paciente debido a toxicidad.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados son coincidentes con estudios previos en fase I y II en pacientes con tumores pediátricos refractarios o avanzados a los que se les aplicó terapia de rescate con topotecan y ciclofosfamida^(3,4,10). Se obtuvieron 3 respuestas completas y 6 respuestas parciales entre los 19 pacientes (47%) con un grado de toxicidad moderado. Estos resultados deben además valorarse en el contexto de los pacientes en que fueron obtenidos. Todos ellos tenían 2 o más factores adversos para la efectividad de las terapias de rescate; enfermedad metastásica, recidiva local refractaria y tratamientos previos con terapia mieloablative intensiva (incluyendo en 2 de ellos trasplante autólogo de pro-

TABLA 3. Respuestas al protocolo quimioterápico topotecan/ciclofosfamida según el tipo de tumor y situación de la enfermedad.

Enfermedad diseminada	
Meduloblastoma (n° 1)	1 RP
Neuroblastoma (n° 3)	2 RP, 1 EP
Rabdomiosarcoma (n° 1)	1 EE
Sarcoma Ewing (n° 2)	2 EP
Tumor neuroectodérmico primitivo (n° 2)	2 EP
Recidiva local refractaria	
Rabdomiosarcoma (n° 2)	2 RC
Sarcoma sinovial (n° 2)	1 RC, 1 EE
Tumor neuroectodérmico primitivo (n° 1)	1 EP
Retinoblastoma bilateral (n° 2)	2 RP
Sarcoma Ewing (n° 1)	1 EP
Tumor desmoplásico (n° 1)	1 RP
Neuroblastoma (n° 1)	1 EP

RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva.

genitores hematopoyéticos). Los tratamientos previos incluyeron etopósido, doxorubicina y agentes alquilantes (en 13 de ellos ciclofosfamida).

Como ya se ha observado previamente⁽³⁾, nuestros pacientes con respuesta antitumoral objetivada fueron neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, retinoblastomas y meduloblastomas.

No encontramos respuesta en los pacientes con sarcoma de Ewing y TPNE. Todo ello ha sido también reflejado en la literatura, aunque con resultados contradictorios en lo que se refiere al sarcoma de Ewing⁽¹⁰⁾. Las respuestas observadas con esta combinación terapéutica han sido claramente superiores a las observadas con la utilización aislada de topotecan^(13,14).

Como conclusión, las experiencias disponibles hasta ahora indican la efectividad de la combinación topotecan-ciclofosfamida en tumores sólidos avanzados en la infancia. Creemos necesario profundizar estas experiencias en estudios en fase III y explorar la posible asociación de esta combinación con otros citostáticos^(15,16).

BIBLIOGRAFÍA

- Muñoz A. Introducción a la Oncología Pediátrica. En: Madero L y Muñoz A. Hematología y Oncología Pediátricas. Madrid: Ergon; 1977.
- Áthale UH, Stewart C, Kuttesch JF, et al. Phase I Study of

- combination topotecan and carboplatin in pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 88-95.
- Kushner BH, Kramer K, Meyers PA, et al. Pilot Study of topotecan and a high-dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 468-74.
- Pappo AS, Lyden E, Breneman J, et al. Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 213-9.
- Zamboni WC, Stewart CF, Thompson J, et al. Relationship between topotecan systemic exposure and tumor response in human neuroblastoma xenografts. *J Natl Cancer Institute* 1998; 90: 505-11.
- Greemers GJ, Bolls G, Gore M, et al. Topotecan an active drug in the second line treatment of epithelial ovarian cancer: Results of a large European Phase II Study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 539-43.
- Houghton PJ, Cheshire PJ, Myers L, et al. Evaluation of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against xenografts derived from adult and childhood solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31: 229-39.
- Baker SD, Heideman RL, Crom WR, et al. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and penetration of continuous infusion topotecan in children with central nervous system tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37: 195-262.
- Saylor RL, Stewart CF, Zamboni WC et al "Phase I Study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:945-952
- Murren JR, Anderson S, Fedele J, et al. Dose-escalation and pharmacodynamic study of topotecan in combination with cyclophosphamide in patients with refractory cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 148-57.
- Rodríguez-Galindo C, Radomski K, Clinton F, et al. Clinical use of topoisomerase I inhibitors in anticancer treatment. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 385-402.
- Castel V, García-Miguel P, Melero C, et al. The treatment of advanced neuroblastoma. Results of the Neuroblastoma Spanish Group Studies. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 642-5.
- Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomized trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 166-78.
- Nitschke R, Parhurst J, Sulliman J, et al. Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors. A Pediatric Oncology Group Phase II Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 315-8.
- Saylor RL, Stine KC, Sulliman J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group Phase II Study.
- Donfrancesco A, Jenker A, Castellano A, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide(ICE) as front-line, topotecan/cyclophosphamide as second line and oral temozolamide as third-line treatment for advanced neuroblastoma over one year of age. *Acta Pediatr Suppl* 2004; 93: 6-11.

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por el virus influenza B/Hong Kong/330/2001 en las Islas Baleares (2002-2003)

J. Reina, F. Ferrés¹, R. Amo¹, O. Gutiérrez, E. Ruiz de Gopegui, M. Munar, M. Marí

Unidad de Virología. Servicio de Microbiología y ¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

RESUMEN

Se revisan las características clínicas y epidemiológicas de los niños infectados por el virus influenza B/Hong Kong/330/01 (IB) en la temporada epidémica 2002-2003 y se compara con los diagnosticados en dos temporadas previas. Todas las muestras fueron sometidas a la detección antigénica y al cultivo viral (línea celular MDCK). Sólo se pudo realizar el seguimiento en 40 (87%) niños infectados por el virus IB. De los casos estudiados, 24 (60%) eran niños y 16 (40%) niñas. La edad media fue de 4,6 años (rango 27 días-15 años). Quince niños (37,5%) fueron considerados inmunodeprimidos. Se detectó fiebre en el 92,5%, síntomas respiratorios en el 85%, manifestaciones neurológicas en el 15%, exantemas en el 12,5% y síntomas musculares en el 12,5%. Los diagnósticos clínicos definitivos fueron: infección del tracto respiratorio superior 40%, neumonía 20%, fiebre y exantema 7,5%, otitis aguda media 7,5%, miositis 5%, bronquiolitis 2,5% y poliartalgias 2,5%. Se observó un posible caso, no confirmado, de encefalopatía asociado a infección por el virus IB. Un paciente oncológico (2,5%) falleció de una neumonía asociada al virus IB. Ninguno de los pacientes había sido vacunado frente a los virus gripales. De acuerdo con los datos obtenidos los niños infectados por el virus influenza B/Hong Kong/330/01 poseerían una edad media de 4,6 años y presentarían un síndrome febril con patología respiratoria y/o manifestaciones clínicas atípicas que requieren ingreso hospitalario.

Palabras Clave: Virus Influenza B; Síntomas clínicos; Epidemiología.

Correspondencia: Dr. Jordi Reina. Unidad de Virología. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Dureta. C/ Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca
e-mail: jreina@hsd.es

Recibido: Octubre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(5):363-369

ABSTRACT

We review the clinical and epidemiological characteristics of children infected by the influenza B/Hong Kong/330/01 virus (IB) in the 2002-2003 flu epidemic and compared them with those observed in the two previous years. All respiratory samples were submitted to antigen detection and viral isolation (MDCK cell line). A clinical follow-up was possible in only 40 (87%) of children infected by the IB virus. Of the 40 cases studied, 24 (60%) were male and 16 (40%) female. The average age was 4.6 years (range 27 days-15 years). Fifteen (37.5%) patients were considered immunodepressed. Fever was detected in 92.5%, respiratory symptoms in 85%, neurological manifestation in 15%, exanthems in 12.5% and muscular symptoms in 12.5%. The definitive clinical diagnosis was upper respiratory tract infection 40%, pneumonia 20%, fever and exanthem 7.5%, acute otitis media 7.5%, myositis 5%, bronchiolitis 2.5% and poliartalgias 2.5%. A possible, though not definitely demonstrated, case of encephalopathy associated with the IB virus infection was observed. One oncological patient (2.5%) died with a pneumonia caused by the IB virus. None of the patients studied had been vaccinated for influenzaviruses before the beginning of the flu season. In view of the data obtained in the study of children with proved respiratory infection caused by the IB/Hong Kong/330/01 virus it seems that the typical patient would be a child with average age of 4.6 years who presents with a febrile syndrome with respiratory pathology and/or with atypical clinical manifestations requiring hospital admission.

Key Words: Influenza B virus; Clinical symptoms; Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas de las vías bajas constituyen una de las patologías infecciosas más frecuentes que se presentan en la edad infantil. En la población lactante

(menores de 2 años) los virus se consideran los principales agentes etiológicos. Dentro de este grupo el virus respiratorio sincitial y los virus de la influenza A y B (IA e IB) constituyen cerca del 90% de los procesos infecciosos respiratorios en la población infantil^(1,2).

El virus IA es el principal causante de las epidemias invernales de gripe que afectan a la totalidad de la población en la época invernal. A diferencia de este virus, el virus IB produce generalmente brotes epidémicos cíclicos que se presentan cada dos o tres años⁽¹⁻³⁾. El virus IB es antigénicamente mucho más estable que el virus IA, de modo que las vacunas dirigidas contra él apenas deben modificarse cada año⁽²⁾. Desde el punto de vista clínico parece demostrado que las infecciones causadas por el IA son mucho más graves que las producidas por el IB^(1,4). Sin embargo, dada la menor incidencia del IB en la población general, y en particular en la infantil, no existen datos totalmente definitivos^(5,6).

Aprovechando el brote epidémico de infección respiratoria aguda causado por el virus influenza B/Hong Kong/330/01 en la temporada 2002-2003, hemos revisado las principales características clínicas, epidemiológicas y virológicas, de los niños infectados por este virus, comparandolas con dos temporadas previas⁽⁷⁾.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde noviembre de 2002 hasta abril de 2003 se han estudiado de forma prospectiva las características clínicas y virológicas de todos los niños con infección respiratoria en los que se les aisló el virus IB en muestras respiratorias.

A todos los niños se les tomó una muestra de las secreciones respiratorias mediante la realización de una aspiración nasofaríngea. Las muestras al llegar al laboratorio eran diluidas en 3 ml de suero fisiológico estéril y homogeneizadas hasta la obtención de una suspensión celular densa. Previo al cultivo, a todas las muestras se les investigó la presencia antigénica del virus respiratorio sincitial (VRS) y de los virus IA e IB mediante un método de ensayo comercial (Directigen RSV y FluAB, Becton & Dickinson, EE.UU.). Para ello se siguieron las instrucciones del fabricante tanto en la preparación de la muestra como en la lectura de los resultados. Las muestras que dieron un resultado indeterminado fueron repetidas de nuevo siguiendo las instrucciones de la técnica.

Asimismo, las muestras fueron sembradas mediante la técnica *shell-vial* postcentrifugación en dos viales de la línea celular Hep-2 para el VRS y adenovirus, 2 viales de la línea MDCK para los virus IA e IB y 2 viales de la línea LLC-MK2 para los virus parainfluenza 1, 2 y 3 (Vircell, Granada, Spain). Los viales fueron incubados durante 2-3 días a 37° C, tras lo cual las monocapas celulares fueron teñidas mediante una inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales específicos para cada uno de los diferentes virus respiratorios (Monofluokit Pasteur Diagnostics,

Francia). Las monocapas fueron leídas en el microscopio de fluorescencia a 400x y consideradas como positivas aquellas que presentaban las imágenes fluorescentes específicas de cada uno de los virus analizados.

Las cepas del virus IB aisladas fueron enviadas al Centro Nacional de Virología (Majadahonda, Madrid, Spain) para su caracterización antigénica definitiva.

En la mayoría de pacientes, y debido a sus múltiples manifestaciones clínicas, se les tomaron diferentes muestras clínicas que fueron procesadas y cultivadas para descartar la presencia de bacterias, parásitos y hongos siguiendo los procedimientos microbiológicos convencionales.

Se revisaron las historias clínicas y epidemiológicas de los pacientes con positividad frente al virus IB detectados en la temporada 2002-03 y se compararon con los pacientes detectados en la temporada 1996-1997⁽⁷⁾ y 1998-1999, cuyas cepas fueron identificadas como influenza B/Beijing/184/93. No se ha incluido la temporada gripal 2000-2001 por su escasa actividad y el escaso número de pacientes detectados.

RESULTADOS

Durante la temporada gripal 2002-2003 se detectaron 78 casos de infección gripal en pacientes pediátricos correspondiendo 52 (66,6%) al virus IB y 26 (33,4%) al virus IA. De las infecciones causadas por el virus IB 6 (11,5%) correspondían a pacientes pertenecientes a la red de vigilancia epidemiológica de la gripe y 46 (88,5%) fueron atendidos en el servicio de urgencias hospitalario. Sólo se pudo realizar el seguimiento clínico de 40 (87%) niños con infección por el virus IB. El porcentaje de las infecciones respiratorias causadas por el virus IB desde 1995 hasta 2003 se expresa en la figura 1; habiéndose obtenido un porcentaje global medio en el periodo 1995-2002 del 3,5% sobre el total de muestras y pacientes estudiados.

De los 40 casos estudiados, 24 (60%) eran niños y 16 (40%) niñas. La edad media de los pacientes fue de 4,6 años (rango 27 días-15 años). El 25% de los pacientes tuvieron una edad comprendida entre 0-1 año, el 42,5% entre 2-5 años, el 17,5% entre 6-10 años y el 15% entre 11-15 años. Los principales motivos clínicos que condujeron a los pacientes al servicio de urgencias aparecen en la tabla 1. Las manifestaciones clínicas iniciales observadas tras la exploración clínica en urgencias se expresan en la tabla 2. Fueron considerados como inmunodeprimidos 15 (37,5%) pacientes: 8 con patologías neoplásicas, 5 asmáticos con tratamiento con corticoides, 1 con fibrosis quística y 1 con glucogenosis.

De los casos estudiados, 31 (77,5%) precisaron de ingreso hospitalario. Se observó un posible caso de encefalopatía asociada a la infección gripal sin demostración etiológica definitiva. Un paciente oncológico (2,5%) falleció durante el padecimiento de una neumonía por el virus IB. De los datos analíticos destaca un recuento leucocitario con

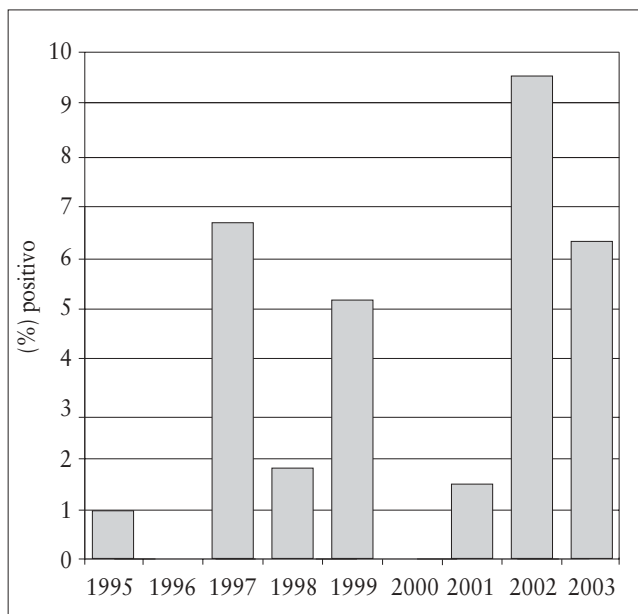


FIGURA 1. Evolución de las infecciones respiratorias agudas causadas por el virus influenza B.

un valor medio de 10.990 (rango 3.000-22.600). Dos pacientes presentaban las pruebas de coagulación disminuidas y asociadas a petequias cutáneas. Dos pacientes prestaron niveles de CPK >400, correspondiendo a los dos pacientes con miositis y dificultad para andar. Los diagnósticos clínicos definitivos (tras el alta hospitalaria) se exponen en la tabla 3. Ninguno de los pacientes estudiados había sido vacunado frente a la gripe antes del inicio de la temporada.

Todos los estudios bacteriológicos, micológicos y parasitológicos realizados en los pacientes con infección por el virus IB/Hong Kong fueron negativos, siendo considerado este virus como el agente etiológico y responsable único de las diversas manifestaciones clínicas detectadas en ellos.

En la tabla 4 se exponen de forma comparativa los principales datos epidemiológicos y clínicos entre los tres grupos de pacientes con infección por el virus IB en las temporadas previas a la de este estudio.

DISCUSIÓN

La participación etiológica del virus IB en la patología respiratoria pediátrica varía ampliamente en los diferentes estudios epidemiológicos, dependiendo fundamentalmente de la coincidencia o no de algún brote epidémico^(5,6). En el estudio de Yun y cols.⁽⁸⁾ el virus IB fue el responsable del 1,4% de todas las infecciones respiratorias víricas durante el período 1990-1994. El porcentaje global medio del período 1995-2002 detectado en nuestro área geográfica ha sido del 3,5%, superior al comunicado por este autor y otros estudios^(3,6,8,9). Este porcentaje ha variado mucho dependiendo de la temporada gripal. En nuestro área geográfica

TABLA 1. Manifestaciones clínicas que determinaron la llegada del paciente al servicio de urgencias hospitalario.

Síntomas	Número pacientes (%)
Síndrome febril	15 (37,5)
Fiebre + síntomas respiratorios	9 (22,5)
Fiebre + dificultad para andar	3 (7,5)
Síncope	3 (7,5)
Síntomas respiratorios sin fiebre	3 (7,5)
Convulsiones febriles	2 (5,0)
Fiebre + petequias	2 (5,0)
Fiebre + <i>rash</i>	1 (2,5)
Fiebre + otitis aguda media	1 (2,5)
Tos seca	1 (2,5)

las epidemias ocasionadas por el virus IB se presentan cada dos años aproximadamente, de modo que los porcentajes etiológicos son muy variables. En la temporada 2002-2003 tuvimos una gran epidemia causada por el virus IB de ahí que el porcentaje de infección por este virus fuera la mayor (9,5%) de las obtenidas en los últimos años. Las tasas de infección comunitaria causadas por este virus durante las semanas epidémicas del período 2002-2003 alcanzaron valores medios de 400 casos/100.000 en el grupo de edad comprendido entre los 5-14 años, muy por encima del umbral epidémico.

En los pacientes infectados por el virus B/Hong Kong se ha observado un cierto predominio en los niños (relación niño:niña de 1.5:1) al igual que en la temporada 1998-99 pero a la inversa que en la 1996-97 (relación niño:niña 1:1.3). La edad media de los pacientes ha sido de 4,6 años, muy superior a la de los pacientes infectados por el VRS (4,8 meses) pero inferior a los infectados por el virus IA (15,1 meses) (datos no publicados). Sin embargo el rango de edades abarca prácticamente desde el primer mes de vida hasta los 15 años, lo cual parece indicar la no existencia de un grupo especialmente susceptible, aunque el 67,5% de los pacientes estudiados tenían una edad inferior a los 5 años. Por lo tanto el dato de la edad no puede ayudarnos a predecir la posible etiología viral de una infección respiratoria aguda durante los meses invernales, dado que clínicamente las infecciones por el VRS y los virus IA e IB son indistinguibles^(6,9,10). Al comparar las tres temporadas epidémicas analizadas (Tabla 4) se puede observar un incremento progresivo en la edad media de los pacientes con infección por el virus IB, pasando de 8,6 meses en 1996 a 4,6 años en el 2003, coincidiendo con el inicio de la circulación de la nueva variedad antigenica del virus IB (Hong Kong).

TABLA 2. Manifestaciones clínicas generales observadas tras el examen de los pacientes en el servicio de urgencias hospitalario.

Síntomas	Porcentaje
Fiebre	92,5
Síntomas respiratorios	85,0
Manifestaciones neurológicas	15,0
Exantemas:	
No purpúrico	7,5
Petequias y equimosis	5,0
Síntomas musculoesqueléticos	12,5
Diarrea	7,5

Desde el punto de vista clínico la mayoría de los pacientes con infección por el IB/Hong Kong presentaron un cuadro febril asociado a sintomatología de tipo respiratorio (dis-trés, tos y tiraje subcostal). La gripe clásica se presenta generalmente de una forma brusca y se asocia a fiebre elevada, malestar general, cefalea, mialgia y síntomas respiratorios tales como tos y faringitis^(1,11-13). La fiebre y las manifestaciones sistémicas acostumbra a disminuir a los 3-5 días, con el aumento en la intensidad de los síntomas respiratorios.

La infección por el virus influenza puede, además de su forma clásica, presentarse como una fiebre sin foco, *croup*, vómitos, diarrea y manifestaciones neurológicas^(1,12,13). Así se ocasionan pueden observarse convulsiones y hasta en el

TABLA 3. Diagnósticos clínicos definitivos de los pacientes después del alta hospitalaria.

Clínica	Porcentaje
Infección del tracto respiratorio superior	40,0
Neumonía:	20,0
Neumonía	12,5
Neumonía + crisis asmática	7,5
Fiebre + exantema	7,5
Otitis media aguda	7,5
Síndrome febril	5,0
Laringitis	5,0
Miositis	5,0
Crisis asmática	5,0
Bronquiolitis	2,5
Poliartralgias	2,5

36% de los casos síndromes meníngeos, especialmente en los lactantes⁽¹⁴⁾. Las manifestaciones neurológicas de la infección gripal pueden agruparse en tres tipos: a) convulsiones, que ocurren preferentemente menores de 2 años durante la fase febril de la infección y que afecta a alrededor del 20% de los pacientes ingresados; b) pacientes con estupor, coma o paresis, debido a una encefalitis o encefalopatía; y c) alteraciones celulares del líquido cefalorraquídeo (LCR) que acostumbra a presentarse como un síndrome

TABLA 4. Comparación entre las características generales de los niños estudiados en las tres últimas epidemias gripales e infectados por el virus Influenza B.

	1996-1997 B/Beijing/184/93*	1998-1999 B/Beijing/184/93	2002-2003 B/Hong Kong/330/01
Nº casos	19	16	40
Niños	8 (42,1%)	10 (62,5%)	24 (60%)
Niñas	11 (57,9%)	8 (37,5%)	16 (40%)
Edad: media	8,6 meses	1,9 años	4,6 años
Edad: rango	25 d-2 a	19 d-8 a	27 d-15 a
Hospitalización	78,9%	75%	77,5%
Fiebre	100%	81,2%	92,5%
Síntomas respiratorios	100%	93,7%	85%
Immunosupresión	0	1 (6,2%)	15 (37,5%)
Bronquiolitis	17 (89,4%)	9 (56,2%)	1 (2,5%)
Neumonía	2 (10,6%)	3 (18,7%)	8 (20%)
Síntomas neurológicos	0	0	6 (15%)
Exantemas	0	0	5 (12,5%)
Artromialgias	0	0	5 (12,5%)
Diarrea	0	0	3 (7,5%)
Otitis media aguda	0	0	3 (7,5%)

*Caracterización antigénica del virus IB circulante.

de Guillain-Barré^(12,13). El virus influenza raramente se puede aislar del LCR o del cerebro a pesar de haberse descrito una encefalitis postinfluenza que se produce a los 7-21 días de iniciado el proceso infeccioso y que parece ser un proceso de tipo autoinmune^(12,15). En nuestro estudio se observó a un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con encefalopatía gripal, en ausencia de otra etiología, aunque el virus IB no pudo ser aislado del LCR.

La sintomatología de los pacientes no permite establecer la etiología de los procesos respiratorios agudos y mucho menos entre las infecciones causadas por los virus IA e IB^(2,8,16,17). La mayoría de estudios epidemiológicos no han encontrado una sintomatología específica de las infecciones por el virus IB^(18,19), siendo tan sólo en los niños mayores de 5 años en los que este tipo de infecciones víricas presentan un cuadro clínico de fiebre, malestar general, cefalea y mialgias semejante a la gripe clásica del adulto^(16,17). Sin embargo lo que es especialmente interesante son las presentaciones clínicas atípicas o poco frecuentes que se observaron en este brote epidémico. La presencia de fiebre y petequias en dos niños hizo pensar en la posibilidad de una sepsis meningocócica y los síntomas neurológicos en infecciones víricas del sistema nervioso central.

La radiología de tórax tampoco ha aportado en estos casos datos significativos u orientativos de infección viral, así en casi el 80% de casos estudiados esta prueba fue totalmente normal a pesar de la clínica respiratoria. Sólo en 2 pacientes (10,5%) se objetivó la presencia de imágenes radiológicas compatibles con neumonía por el virus IB. La neumonía es una, junto a las convulsiones febriles y los episodios de *croup* las principales complicaciones de las infecciones graves por el IB^(17,20). En el análisis comparativo de las tres temporadas gripales, llama la atención que la neumonía represente cerca del 20% de las patologías respiratorias agudas de los pacientes infectados por el virus IB, con un porcentaje bastante estable en las dos últimas temporadas estudiadas y superior a otros estudios^(17,20).

También destaca el incremento de la edad media de los niños infectados por el virus IB (8,6 meses *versus* 4,6 años) y la variación en el tipo de presentación clínica respiratoria. Así en la temporada 1996-97 el 89,4% de los niños presentaban bronquiolitis frente al 2,5% de la última temporada ($p < 0,05$). Probablemente el incremento en la edad de los pacientes observada a lo largo de los años determine el tipo de afectación del parénquima pulmonar^(7,17,20).

En el grupo de niños estudiados hemos observado tres casos (7,5%) de otitis media, siendo esta entidad una de las principales complicaciones leves de las infecciones gripales. Así, Klein y cols.⁽²⁰⁾ detectan un 40% de otitis media en sus pacientes y atribuyen más a esta causa la fiebre elevada que a la propia patología del tracto respiratorio inferior.

La miositis es otra forma de presentación poco frecuente que en ciertas ocasiones se manifiesta como dolor e infla-

mación muscular que dificulta la marcha y el mantenerse de pie; estas manifestaciones son mucho más frecuentes (cerca del 20%) en las infecciones por el virus IB y lo que parece diferenciarlo de las infecciones causadas por el virus IA^(21,22). Las mialgias que afectan a las piernas y la espalda son un síntoma frecuente en las infecciones gripales y se presentan al inicio de la enfermedad. Por el contrario, la miositis, con mioglobinuria e incluso insuficiencia renal, se considera una complicación infrecuente que ocurre preferentemente en la fase tardía del proceso gripal. En ciertos casos poco frecuentes puede detectarse un importante incremento en el enzima CPK (*creatinine-phosphokinase*) como consecuencia de la intensa miositis y rabdomiólisis. En nuestro estudio hemos observado a 5 pacientes (12,5%) con patologías músculo-articulares, de los cuales 2 (5%) presentaron una miositis y rabdomiólisis intensa que dificultaban la marcha y se asociaban a elevaciones de los niveles séricos de CPK.

Dietzman y cols.⁽²²⁾ en 1976, comunicaron que el 65% de los niños con miositis aguda tenían o habían padecido una infección reciente por el virus IB. Las afectaciones musculares parecen ser una característica general de las infecciones por el virus IB (90% frente al 10% del IA), de modo que su presencia en un paciente con patología respiratoria en la época invernal es altamente sugestivo de infección activa por los virus gripales^(21,23). Existen muchos estudios que muestran la existencia de miositis en diversas epidemias gripales. Así Middleton y cols.⁽²¹⁾ han comunicado 26 casos de niños que desarrollaron miositis de las extremidades inferiores; en 20 de estos casos (76%) se demostró infección por el virus IB y en un caso (4%) por el virus IA. Los enzimas musculares (CPK) estaban elevadas en el 60% de los casos no pudiendo aislarse en sangre los virus gripales en ninguno de los casos.

En la serie de Dietzman y cols.⁽²²⁾ se demuestra el predominio del virus IB en los casos de miositis infantil, ya que 11 (65%) de los casos estaban asociados a este tipo viral. Todavía no se sabe con seguridad si el virus es capaz de infectar directamente al tejido muscular y producir la miositis; sin embargo el aislamiento del virus en una biopsia muscular de un paciente con el síndrome de Reye demuestra la posibilidad de que esto pueda ocurrir⁽²⁴⁾. Los casos de miositis causados por el virus IB parecen ser benignos y de corta duración. Por el contrario, los causados por el virus IA se presentan con mayor frecuencia asociados a rabdomiólisis con mioglobinemia y/o mioglobinuria y fallo renal⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Las manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) también se observan mucho más frecuentemente en las infecciones por el virus IB que en el IA^(1,12,28). En nuestro estudio observamos a tres niños (7,5%) con este tipo de manifestaciones clínicas.

Dentro de las manifestaciones clínicas atípicas de las infecciones por el virus IB, Taylor y cols.⁽²⁹⁾ han comunicado

la presencia de una púrpura trombocitopénica en un paciente durante la epidemia gripal ocurrida en Escocia. Las alteraciones de la coagulación en la gripe se deben en parte a los procesos de coagulación intravascular que se producen durante el proceso infeccioso y su espectro va desde las petequias hasta el sangrado masivo⁽³⁰⁻³²⁾. En nuestro estudio hemos observado 5 (12,5%) pacientes con lesiones cutáneas exantemáticas, de los cuales 2 eran de tipo petequeal asociadas a alteraciones leves de las pruebas de coagulación y que junto al síndrome febril asociado hicieron pensar inicialmente en que se trataba de una sepsis meningocócica.

A pesar de que las infecciones respiratorias causadas por los virus gripales acostumbran a ser menos graves que las producidas por el VRS^(1,3), el porcentaje de niños que requieren hospitalización es superior en las de tipo gripal. Cerca del 1% de las infecciones gripales pediátricas precisan de ingreso hospitalario, la mayoría ocurren en los menores de 6 meses o en pacientes con patologías de base previas y presentan una mortalidad del 1-8% en los pacientes hospitalizados⁽³³⁾. Así, en el estudio de Sugaya y cols.⁽¹⁸⁾ se observa cómo durante un período invernal el 21,7% de los niños ingresados lo eran debido a una infección respiratoria por virus gripales (45,2% causadas por el IA y 54,8% causadas por el IB) mientras que sólo el 7% lo eran por las causadas por el VRS. En nuestro estudio el 78,9% de los pacientes precisaron del ingreso hospitalario que además fue prolongado (media de 11,6 días); este dato confirma los obtenidos en otros estudios previos^(20,23,33).

Todos los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento, siguiendo en general los protocolos de actuación dirigidos contra las infecciones respiratorias causadas por el VRS. El tratamiento fue inespecífico y únicamente sintomático y se basa en el empleo combinado de salbutamol, corticoides y/u oxigenoterapia junto a humidificación local^(1,7,12). El hecho de que se precisen de 2-3 días para establecer, por cultivo celular, la presencia del virus IB en la muestra de los pacientes obliga a iniciar un tratamiento empírico protocolizado y sintomático. En 6 casos, y por sospecha de una infección bacteriana, se utilizaron antibióticos que fueron retirados en tres de ellos al disponerse del diagnóstico etiológico del proceso infeccioso.

A la vista de los datos obtenidos en el estudio de los niños con infección respiratoria aguda demostrada por el virus IB/Hong Kong, parece que el cuadro clínico típico sería el de un niño con una edad de media de 4,6 años que presenta un síndrome febril con patología respiratoria y/o manifestaciones clínicas atípicas que obliga al ingreso hospitalario y que se presenta en los meses invernales en los que coincide con el brote epidémico de bronquiolitis causado por el VRS. La posibilidad de realizar el diagnóstico etiológico de la mayoría de infecciones respiratorias víricas, ya sea por detección antigénica o por cultivo, nos permitirá

ir conociendo mucho mejor las características clínicas de estos procesos infecciosos de presentación epidémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glezen WP. Influenza viruses. En: Feigin RD, Cherry JD, editores. Textbook of pediatric infectious diseases. 4ª edición. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p. 2024-40.
2. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. 4ª edición. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001. p. 1533-80.
3. Hall CB, Douglas RG. Respiratory syncytial virus and influenza: practical community surveillance. *Am J Dis Child* 1976; 130: 615-20.
4. Spelman DW, McHardy CJ. Concurrent outbreaks of influenza A and influenza B. *J Hyg Camb* 1985; 94: 331-9.
5. Palumbo PE, Douglas RG. Respiratory tract infections. En: Specter S, Lanz GJ, eds. Clinical virology manual. New York: Elsevier, 1986. p. 263-82.
6. Glezen WP, Paredes A, Taber LH. Influenza in children related to other respiratory agents. *JAMA* 1980; 243: 1345-9.
7. Reina J, Gracia C, Ferrer F, Alberto C, del Valle JM, Munar M. Características clínicas de las infecciones respiratorias causadas por el virus de la influenza tipo B. *Rev Esp Pediatr* 1998; 54: 308-12.
8. Yun BY, Kim MR, Park JY, Choi EH, Lee HJ, Yun CK. Viral etiology and epidemiology of acute lower respiratory tract infections in Korean children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1054-9.
9. Maletzky AJ, Cooney MK, Luce R, Kenny GE, Grayston JT. Epidemiology of viral and mycoplasmal agents associated with childhood lower respiratory tract illness in a civilian population. *J Pediatr* 1971; 78: 407-14.
10. Hoekstra RE, Hermann EC, O'Connell EJ. Virus infections in children. Clinical comparison of overlapping outbreaks of influenza A2/Hong Kong/68 and respiratory syncytial virus infections. *Am J Dis Child* 1970; 120: 14-6.
11. Sunakorn P, Chunchit L, Niltawat S. Epidemiology of acute respiratory infections in young children from Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 873-7.
12. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1065-8.
13. Nicholson KG. Human influenza. En: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, eds. Textbook of influenza. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1999. p. 219-64.
14. Hayden FG, Palese P. Influenza virus. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. Clinical Virology. 2ª edición. Washington DC: American Society for Microbiology; 2002. p. 891-920.
15. Hayase Y, Tobita K. Influenza virus and neurological diseases. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51: 181-4.
16. Glezen WP, Couch RB, Taber LH, Paredes A, Allison JE, Frank AL, et al. Epidemiologic observations of influenza B virus infections in Houston, Texas 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 13-22.
17. Williams S. Viral influenza in infants and children. *Med J Aust* 1973; 1(S): 19-24.

18. Wright PF, Bryant JD, Karzon DT. Comparison of influenza B/Hong Kong virus infections among infants, children and young adults. *J Infect Dis* 1980; 141: 430-5.
19. Retailliau HF, Storch GA, Curtis AC, Horne TJ, Scally MJ, Hattwick AW. The epidemiology of influenza B in rural setting in 1977. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 639-49.
20. Klein JD, Collier AM, Glezen WP. An influenza B epidemic among children in day-care. *Pediatrics* 1976; 58: 340-5.
21. Middleton PJ, Alexander RM, Szymonski MT. Severe myositis during recovery from influenza. *Lancet* 1970; 2: 533-4.
22. Dietzman DE, Schaller JG, Ray CG, Reed ME. Acute myositis associated with influenza B infection. *Pediatrics* 1976; 57: 255-8.
23. Liou Y, Barbour SD, Bell LM, Plotkin SA. Children hospitalized with influenza B infection. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 541-3.
24. Partin JC, Partin JS, Schubert WK, Jacobs R, Saalfeld K. Isolation of influenza virus from liver and muscle biopsy specimens from a surviving case of Reye's syndrome. *Lancet* 1976; ii: 599-602.
25. Berry L, Braude S. Influenza A infection with rhabdomyolysis and acute renal failure-a potentially fatal complication. *Postgrad Med J* 1991; 67: 389-90.
26. Wakabayashi Y, Nakano T, Kikuno T, Ohwada T, Kikawadfa R. Massive rhabdomyolysis associated with influenza A infection. *Intern Med* 1994; 33: 450-3.
27. Holt P, Kibblenwhite K. Acute polymyositis and myoglobinuric renal failure associated with influenza A infection. *NZ Med J* 1995; 108: 463.
28. Wright PF, Ross KB, Thompson J, Karzon DT. Influenza A infections in young children. Primary natural infection and protective efficacy of live-vaccine-induced or naturally acquired immunity. *N Engl J Med* 1977; 296: 829-34.
29. Taylor JC, Ross CA, Stott EJ. Influenza in the West of Scotland. *BMJ* 1967; 406-8.
30. Talley NA, Assumpcao CAR. Disseminated intravascular clotting complicating viral pneumonia due to influenza. *Med J Austral* 1971; 2: 763-766.
31. Davison AM, Thompson D, Robson JS. Intravascular coagulation complicating influenza A virus infection. *BMJ* 1973; i: 654-65.
32. Luksza AR, Jones DK. Influenza B virus infection complicated by pneumonia, acute renal failure and disseminated intravascular coagulation. *J Infect* 1984; 9: 174-6.
33. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 225-31.

Tratamiento psicológico grupal para abordar sintomatología de ansiedad en población adolescente

M.C. Benedito Monleón

Psicóloga Especialista en Psicología Clínica. Unidad de Salud Mental. Burjassot. Área de Salud 5. Diputación de Valencia

RESUMEN

Se propone un protocolo de terapia grupal para el tratamiento psicológico de los síntomas de ansiedad en población adolescente. Con ello se pretende reducir la presión asistencial existente en las Unidades de Salud Mental y dar a conocer la contribución del psicólogo clínico ante problemas que frecuentemente se presentan en las consultas de pediatría. Se analizan las dificultades diagnósticas y terapéuticas de los problemas psicológicos en la población pediátrica. Se incluye la descripción del contenido de cada sesión, un modelo explicativo de la ansiedad y un sistema de registro que contempla la psicopatología y las estrategias de afrontamiento de la ansiedad.

Palabras Clave: Tratamiento psicológico grupal; Síntomas de ansiedad; Adolescencia.

ABSTRACT

A group therapy protocol to manage anxiety symptomatology in adolescents is presented. This psychological approach pretends to reduce overload of mental health units and diffuse the role that clinical psychologists can play in the management of a frequent mental problem in pediatric outpatient clinics. The author analyses diagnostic and therapeutic difficulties of these psychological problems in pediatric population. A detailed description of the content of every session included in the therapy protocol, as well as an explanatory model of anxiety are presented. Also, an assessment checklist based on the psychopathology and the different anxiety coping strategies is developed.

Correspondencia: M^a Carmen Benedito Monleón. C/ 222, n^o 16 El Plantío. La Cañada. 46182 Paterna
e-mail: benedito_mca@gva.es
Recibido: Septiembre 2004

Key Words: Psychological group therapy; Anxiety symptomatology; Adolescence.

INTRODUCCIÓN

Los pediatras tratan el bienestar físico, mental y emocional de sus pacientes en cada fase del desarrollo, en la salud o en la enfermedad. Participan en la prevención, detección temprana y tratamiento de los problemas que afectan a niños y adolescentes. La pediatría es una especialidad en la cual es fundamental la colaboración, de modo que los pediatras trabajan con otros especialistas para satisfacer las necesidades de salud de sus pacientes desde un punto de vista integral, contemplando su realidad, biológica, psicológica y social.

Cualquier pediatra cuenta con repetidas experiencias de pacientes que acuden a sus consultas con síntomas aparatosos, recurrentes e impredecibles que generan un gran sufrimiento en pacientes y familiares. Estos casos a menudo solicitan valoración y tratamiento urgente. El abordaje exclusivamente médico de estos trastornos lleva a realizar múltiples pruebas diagnósticas, ensayar varios tratamientos farmacológicos y precisar ingresos hospitalarios, siendo la eficacia terapéutica global muy limitada. En la mayoría de estos casos están implicados elementos psíquicos que aconsejan un abordaje mixto psicopediátrico⁽¹⁾.

Se ha venido confirmando en diferentes estudios la coexistencia de dificultades emocionales y conductuales en un considerable número de niños con síntomas somáticos. Además este tipo de trastornos son más comunes entre los niños que acuden a las consultas de pediatría que en la población general. Los trastornos psicoafectivos podrían ser el doble de frecuentes entre los niños que acuden a las consultas pediátricas que entre la población infantil general⁽²⁾.

Los niños experimentan numerosos miedos en el transcurso de su crecimiento y maduración. La mayoría son tran-

sitorios, de intensidad débil y específicos de una edad. Son miedos evolutivos y constituyen un aspecto normal del crecimiento. Sin embargo, algunos miedos de la infancia son desproporcionados, intensos, interfieren en el funcionamiento del niño, persisten durante años e incluso tienden a aumentar en la adolescencia. Es importante distinguir entre los miedos evolutivos o normales y los miedos clínicos o fobias, ya que los primeros remiten espontáneamente y los segundos requieren tratamiento⁽³⁾.

Diversos estudios epidemiológicos indican que entre un 5 y un 15% de niños en edad escolar presentan trastornos de ansiedad, pero sólo una minoría recibe cuidados especializados adecuados. La capacidad diagnóstica media de los pediatras varía entre un 4 y un 7%, lo que supone la mitad de la prevalencia estimada. De igual forma, el diagnóstico pediátrico suele ser altamente específico para el reconocimiento de los trastornos más severos y/o la ausencia de trastornos (identifican el 84% de los niños sanos), pero su sensibilidad es baja en el reconocimiento de perturbaciones emocionales ligeras (identifican al 17% de los niños con problemas de salud mental). Estos datos supondrían una tasa considerable de morbilidad oculta en la práctica pediátrica. Aproximadamente el 30% de los niños que acude a las consultas pediátricas presenta problemas de salud mental pero algo menos de la mitad de ellos son detectados por sus pediatras y algo menos de la mitad de los detectados son derivados a un dispositivo asistencial adecuado⁽⁴⁾.

Los pediatras alcanzan el nivel más alto de sensibilidad para los problemas de adaptación y conducta, los retrasos madurativos y los trastornos depresivos y el nivel más bajo para los problemas de relación, ansiedad, personalidad, autonomía infantil y psicósomáticos⁽⁵⁾.

Al parecer, existe un monto importante de morbilidad oculta no reconocida en los niños atendidos en servicios de atención primaria que escapa al juicio pediátrico y al tratamiento psicológico.

Algunos aspectos que explican las dificultades diagnósticas y terapéuticas son las dificultades de identificación de la psicopatología, la falta de tiempo y formación de los pediatras, el miedo a asignar precozmente etiquetas diagnósticas, el desconocimiento de las alternativas terapéuticas psicológicas, las resistencias de los propios padres, etc.

Probablemente, la elaboración conjunta de protocolos, el desarrollo de la interconsulta y enlace y el conocimiento del trabajo terapéutico del psicólogo clínico facilite al adecuado diagnóstico y tratamiento de los problemas mentales en la infancia y adolescencia. El presente trabajo pretende ser una pequeña contribución en esta línea.

La propuesta aquí planteada va dirigida a pacientes diagnosticados de trastorno de ansiedad. Igualmente, está indicada en pacientes que presenten síntomas aislados de ansiedad secundarios a enfermedades médicas o a otras enfermedades mentales.

Con la presente propuesta, se pretende optimizar los recursos psicológicos para dar respuesta a la demanda asistencial de las Unidades de Salud Mental de la red sanitaria pública. El objetivo es disminuir la creciente presión asistencial de las Unidades de Salud Mental (mediante el tratamiento grupal) y evitar el entrenamiento reiterado del mismo contenido terapéutico en distintas patologías (tratando síntomas y no trastornos). La peculiaridad y originalidad de esta iniciativa se centran en la formulación de una estrategia terapéutica común para distintos problemas de ansiedad que requieren la utilización de técnicas idénticas. Para este propósito se han diseñado dos sistemas de registro que permiten evaluar la intensidad de los síntomas, la adhesión al tratamiento psicológico y los resultados obtenidos con las técnicas utilizadas. Del mismo modo, se ha desarrollado un modelo explicativo que integra la psicopatología de la ansiedad y las estrategias para su afrontamiento.

DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE TRATAMIENTO

Los instrumentos de evaluación utilizados son el Inventario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAI-E/R) de Spielberger, la Escala de Adaptación (EA) de Echeburúa, las Escalas de Evitación-Temor (EET) de Botella y Ballester⁽⁶⁾ y los auto-registros A/B que han sido diseñados para este protocolo y se recogen en las tablas 1 y 2.

Antes de incluir a los pacientes en el programa de terapia grupal se realiza una entrevista previa en la que se determina el diagnóstico, se valora el problema, se establecen los objetivos terapéuticos y la conveniencia de participar en el tratamiento grupal.

El programa de tratamiento está estructurado en un total de 12 sesiones semanales de aproximadamente dos horas de duración cada una de ellas: una sesión de presentación del grupo y evaluación pretest, diez sesiones de tratamiento propiamente dicho y una sesión final de evaluación postest. A continuación aparece descrito el contenido de cada una de las sesiones.

1ª Sesión: presentación y pretest

– *Constituye el pretest de la evaluación.* Es una sesión preliminar grupal con todos los componentes del grupo. En ella se realiza el primer pase del STAI-E/R (son dos escalas que miden la ansiedad estado y la ansiedad rasgo, respectivamente), de la EA (que evalúa el grado de interferencia del problema en distintas áreas de la vida del paciente) y de la EET (donde se evalúa el grado de evitación y temor del paciente ante distintas conductas/situaciones que teme y evita). También se familiariza a los pacientes con la utilización del auto-registro A. Además, el contenido de esta sesión se centra en la presentación de los miembros del grupo, la identificación de los pacientes en

TABLA 1. Auto-registro A (Hoja de cumplimentación).

Nombre:

Desencadenante: Interno (pensamiento) Externo (situación) Fecha:	Emoción(es) (miedo, rabia, inquietud, tristeza, enfado, etc.) Intensidad (0 –10)	Sensaciones corporales (palpitaciones, ahogo, sudoración, temblores) Intensidad (0 – 10)	Pensamiento o interpretación negativa/ errónea Intensidad (0 – 10)	Conducta(s): evitación y temor Intensidad (0 – 10)

TABLA 2. Auto-registro B (Hoja de cumplimentación).

Nombre:

Técnicas utilizadas: Psicoeducación Respir-relajac Distracción Cognitivas Exposición	Emoción(es) (miedo, inquietud, tristeza, enfado, rabia, etc.) Intensidad (0 –10)	Sensaciones corporales (palpitaciones, ahogo, sudoración, temblores) Intensidad (0 – 10)	Pensamiento o interpretación negativa/ errónea Intensidad (0 – 10)	Qué conducta(s) evitación y temor Intensidad (0 – 10)

función de sus diagnósticos y en la valoración de las ventajas de la terapia grupal (p. ej., “*aprender de otros*”, “*percibir que no soy el único*”, “*motivarme por la mejoría de otros*”, “*comprometerme públicamente con el cambio*”, “*beneficiarme de una asistencia pública en la que se optimizan los recursos*”...).

– La tarea que se asigna a los pacientes es la cumplimentación del auto-registro A (línea-base).

2ª Sesión: psicoeducación

– Se realiza una sesión psicoeducativa cuyo objetivo es ofrecer a los pacientes información sobre distintos as-

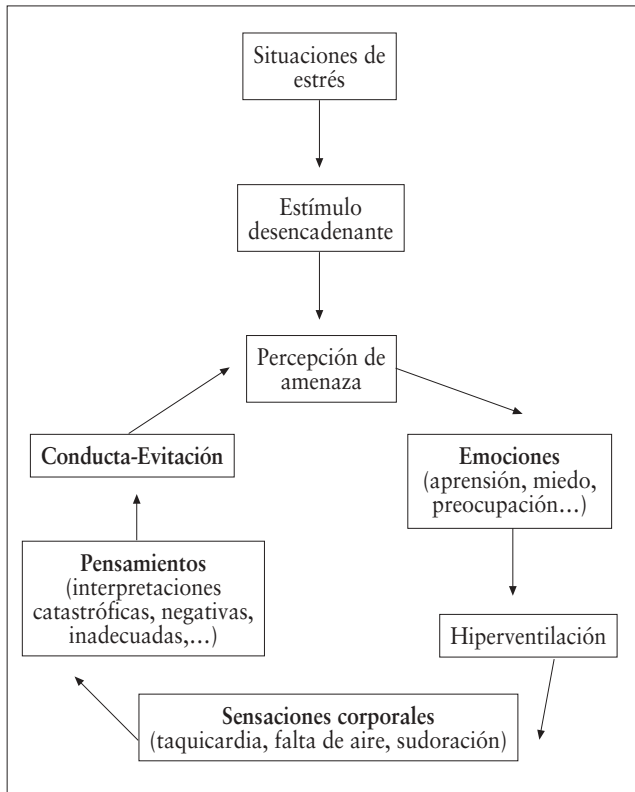


FIGURA 1. Modelo explicativo cognitivo-conductual I.

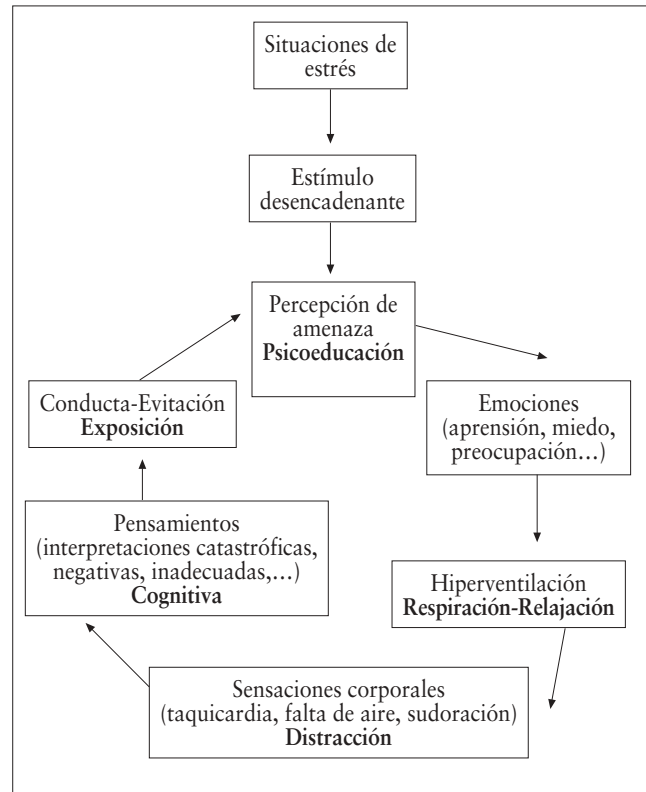


FIGURA 2. Modelo explicativo cognitivo-conductual II.

pectos del concepto de ansiedad y una explicación razonable de lo que les sucede mediante la presentación de la primera parte de nuestro modelo explicativo sobre la psicopatología de la ansiedad que se ha diseñado específicamente para este protocolo (Figura 1).

– En este módulo educativo abordamos los siguientes aspectos:

- Qué es la ansiedad.
- Valor adaptativo / desadaptativo de la ansiedad.
- Manifestaciones de la ansiedad: fisiológica con sensaciones corporales (falta de aire, taquicardia, sudoración,...); cognitiva con pensamientos (“voy a tener un ataque al corazón”, “va a ocurrir algo malo”, “tengo mucho temor a...”,...) y conductual con comportamientos observables (evitar, escapar, pedir ayuda tranquilizadora, tomar medicación,...).
- Introducción del modelo explicativo cognitivo-conductual I.

Toda esta información se va introduciendo a partir de ejemplos concretos de los pacientes que reflejan su sintomatología psicopatológica, en función de los distintos trastornos de ansiedad que presentan.

– La tarea que se le asigna a los pacientes es: cumplir el auto-registro A, aplicar el modelo explicativo a su(s) problema(s) y hacer un resumen de la sesión.

3ª Sesión: psicoeducación

– En esta segunda sesión psicoeducativa se hace la presentación de la segunda parte de nuestro modelo explicativo que incluye las estrategias terapéuticas de afrontamiento (Figura 2).

– Mediante un estilo de intervención socrático se intenta que los pacientes vayan razonando y deduciendo cómo sería posible romper el círculo vicioso en el que se mantiene su(s) problema(s). Asimismo, se les da información general sobre las distintas estrategias de afrontamiento que podrían serles de utilidad para intentar modificar su situación actual y disminuir el malestar emocional que les genera. Dichas estrategias son: entrenamiento en respiración lenta-relajación, técnicas de distracción, reestructuración de pensamientos y ejercicios de exposición. Al igual que en la sesión anterior, el contenido se va introduciendo a partir de las aportaciones y ejemplos concretos de los pacientes.

– La tarea que se le asigna a los pacientes es: cumplir el auto-registro A, siguiendo el diagrama del modelo explicativo, aplicarlo a su(s) problema(s) y hacer un resumen de la sesión.

4ª-5ª Sesión: respiración-relajación

– Estas dos sesiones tienen como objetivo abordar las sensaciones corporales mediante el entrenamiento en respiración

lenta-relajación. En la primera de las sesiones se comienza realizando la prueba de hiperventilación para evidenciar la importancia de la pauta de respiración en el problema y la necesidad de aprender otro ritmo de respiración. Seguidamente, se enseñan las técnicas de respiración lenta-relajación y se practican con los pacientes en posición horizontal (tumbados, sentados). En la segunda de las sesiones, se les entrena en posición vertical (de pie, andando) de forma que los pacientes aprendan a usar la técnica en condiciones más parecidas a la situación ansiógena. Los componentes que se incluyen en la técnica respiración lenta relajación son:

- Respiración abdominal, cuyo objetivo es lograr una mayor oxigenación y relajación.
 - Respiración asociada a relax: pretende condicionar la relajación a un estímulo verbal repetitivo. En este caso, cada espiración se asocia con la palabra "relax".
 - Autosugestión: se trata de asociar las inspiraciones con emociones positivas (tranquilidad, calma, bienestar...) y las espiraciones con la eliminación de emociones negativas (nerviosismo, tensión, preocupación...).
 - Distensión muscular: consiste en trabajar la relajación de grupos musculares.
- Las tareas que se asignan a los pacientes son: cumplimentar los auto-registros A y B, practicar los ejercicios de respiración lenta-relajación y utilizar esta estrategia terapéutica para afrontar su(s) problema(s) de ansiedad.

6ª Sesión: técnicas de distracción

– El entrenamiento en técnicas de distracción intenta ayudar a los pacientes a desviar la atención que focalizan en sus sensaciones corporales y en los pensamientos distorsionados que presentan en las situaciones de ansiedad.

– La mayoría de los pacientes han utilizado alguna estrategia de distracción para intentar combatir su(s) problema(s) de ansiedad antes de iniciar el tratamiento. Teniendo en cuenta sus propias experiencias y apoyándonos en la realización de experimentos comportamentales se les explica la importancia de la autoatención como un predisponente o una consecuencia de la ansiedad. A continuación, se concreta el papel de la autoatención en el desarrollo y mantenimiento del problema(s) de ansiedad de cada uno de los pacientes. Por último, se les propone aprender una serie de técnicas de distracción que pueden ayudarles a dejar de prestar atención a los estímulos amenazantes (sensaciones corporales/pensamientos). Los tipos de técnicas de distracción que se trabajan son:

- Centrar la atención en el entorno: consiste en que los pacientes describan con detalle cualquier objeto que esté ubicado cerca de ellos teniendo en cuenta su forma, color, composición, tamaño... (p. ej., describir un cuadro, contar coches...).

- Realizar actividades mentales incompatibles: se trata de que los pacientes desarrollen cualquier actividad mental que conlleve que centren su atención y se distraigan de su propio cuerpo y/o pensamiento (p. ej., ejercicios de cálculo, enviar un mensaje con el teléfono móvil, repasar la agenda de la semana, chatear o navegar por Internet...).
 - Cambiar de situación y/o actividad: se les propone a los pacientes la conveniencia de cambiar de situación o de hacer alguna actividad que les resulte suficientemente absorbente como para que dejen de centrarse en su ansiedad (p. ej., cambiar de lugar, llamar por teléfono, bañarse, hacer crucigramas...).
- La tarea que se le asigna a los pacientes es: cumplimentar los auto-registros A y B, practicar los ejercicios de respiración lenta-relajación y de distracción y utilizar ambas estrategias terapéuticas para afrontar sus problemas de ansiedad.

7ª - 8ª Sesión: técnicas cognitivas

– En estas dos sesiones se trabajan los pensamientos distorsionados mediante la discusión cognitiva, utilizando ejemplos de pensamientos negativos de cada uno de los pacientes. Los contenidos que se abordan son:

- La influencia del pensamiento en la conducta y las emociones.
 - Tipos de sesgos cognitivos (sobregeneralización, error de evidencia, certeza *vs* probabilidad, pensamiento todo-nada, pensamiento absolutista...).
 - Identificación de los pensamientos negativos.
 - Detención de pensamientos negativos (interrupción del curso de pensamiento ante la aparición de pensamientos negativos).
 - Reestructuración de pensamientos negativos (analizar las evidencias a favor y en contra del contenido de pensamiento, probabilidades de que ocurra lo temido, interpretaciones alternativas, desdramatización o descatastrofización, y consecuencias del pensamiento negativo).
 - Autoinstrucciones (monólogo interno que facilita pensamientos, emociones y conductas adaptativas).
- Las tareas asignadas a los pacientes son: cumplimentar los auto-registros A y B, identificar cada uno de sus pensamientos negativos, utilizar las técnicas de detención de pensamiento, buscar explicaciones alternativas a los pensamientos negativos y registrar las autoinstrucciones empleadas.

9ª-10ª Sesión: técnicas de exposición

– Estas sesiones tienen como objetivo abordar la evitación mediante la técnica de exposición. Se trata de que los pacientes se expongan a los estímulos que temen sin evitarlos ni escapar de ellos. Partiendo de las escalas de evita-

ción-temor, se elabora una jerarquía de exposición y se establecen los objetivos terapéuticos para cada uno de los pacientes. Además, se les informa de la correlación positiva entre evitación y temor (a más evitación mayor miedo), de cómo el aprendizaje del miedo está asociado a determinadas situaciones, de la manifestación del miedo y de la ansiedad a lo largo de la exposición (termómetro del miedo y curva de ansiedad).

– Las tareas asignadas a los pacientes son: cumplimentar los auto-registros A y B y llevar a cabo las tareas de exposición pautadas.

11ª Sesión: prevención de recaídas

– El objetivo de esta sesión consiste en la prevención de recaídas. Para ello, se analiza la evolución del problema, atribuyendo la mejoría al tratamiento y al paciente. Además, se ofrece una visión general del contenido de las sesiones y de las técnicas aprendidas, y se analizan los posibles problemas futuros y su afrontamiento.

– Las tareas asignadas a los pacientes son: cumplimentar los auto-registros A y B y seguir utilizando las técnicas adquiridas.

12ª Sesión: postest

– Constituye el postest de la evaluación. En ella se realiza el pase del STAI-E/R, de la EA y de las EET. Además, se informa a los pacientes de los seguimientos establecidos.

– La tarea que se asigna a los pacientes es: cumplimentar los auto-registros A y B y seguir utilizando las técnicas adquiridas.

SEGUIMIENTOS

– Se establecen tres momentos de seguimiento: al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de la finalización del tratamiento. En cada una de las tres fases de seguimiento se evalúa cuál ha sido la evolución de cada paciente durante el tiempo transcurrido desde la última sesión. Además, los pacientes cumplimentan los mismos instrumentos utilizados en el pretest y el postest (STAI-E/R, EA y EET).

– La tarea que se asigna a los pacientes es: cumplimentar los auto-registros A y B y seguir con la utilización de las técnicas adquiridas.

DISCUSIÓN

Los trastornos mentales constituyen más del 10% del total de las enfermedades⁽⁷⁾ y su impacto social y económico es creciente. Concretamente, en las últimas décadas, la prevalencia e investigación en los trastornos de ansiedad ha aumentado a un ritmo mucho más rápido que en cualquier otro trastorno⁽⁸⁾. Los trastornos de ansiedad constituyen una de las categorías diagnósticas más prevalentes en la infancia y adolescencia⁽⁹⁾. Los estudios epidemiológicos demuestran que la prevalencia de estos trastornos en la infancia y

adolescencia oscila aproximadamente entre un 5,6% y un 21%⁽¹⁰⁾. Si a esta elevada prevalencia le sumamos las consecuencias tan nocivas que conlleva la ansiedad para la vida del joven, resulta evidente la necesidad de diseñar e implementar protocolos de intervención eficaces.

Entre los factores de riesgo de los trastornos de ansiedad en la infancia y adolescencia se encuentran la presencia de psicopatología en los padres, el estilo educativo, el temperamento del niño, los problemas evolutivos tempranos y los antecedentes familiares de psicopatología. Todos ellos se han visto relacionados con la presencia de trastornos de ansiedad en los niños y adolescentes⁽¹¹⁾.

Según el DSM-IV-TR⁽¹²⁾, dentro de los trastornos de ansiedad se pueden distinguir las siguientes categorías: trastorno de angustia, agorafobia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés post-traumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica y trastorno de ansiedad inducido por sustancias. Para cada uno de ellos se han desarrollado tratamientos específicos⁽¹³⁻¹⁹⁾. También existen programas polivalentes para distintos trastornos de ansiedad en población infantil y adolescente⁽²⁰⁻²²⁾. Otras aproximaciones al respecto son las contribuciones del programa psicoeducativo de Keen⁽²³⁾, la terapia grupal de Mitchell⁽²⁴⁾ o los programas de autoayuda mediante computador de Marks y cols.⁽²⁵⁾.

En el ámbito de la psicología clínica, se observa un creciente interés por la determinación de los tratamientos empíricamente validados para síndromes clínicos específicos. Sin embargo, resulta escasa la información existente sobre la eficacia de los protocolos destinados al manejo de las manifestaciones psicopatológicas concretas que pueden darse en los distintos trastornos.

Diferentes estudios han demostrado la eficacia de las técnicas de tratamiento aquí expuestas⁽²⁶⁻³²⁾. Del mismo modo, se conocen investigaciones que evidencian resultados satisfactorios obtenidos con tratamientos grupales para trastornos específicos de ansiedad⁽³³⁻³⁴⁾. Sin embargo, no se han encontrado estudios que hayan integrado en un mismo protocolo de evaluación y tratamiento el abordaje grupal de distintos trastornos y procedimientos terapéuticos.

Por otra parte, se tiene constancia de trabajos que han empleado un modelo explicativo de la ansiedad^(15,35), pero no han incluido el componente de evitación, ni técnicas de exposición, ni se han podido aplicar indistintamente a diferentes trastornos de ansiedad como se pretende con nuestro modelo.

Del mismo modo, es importante señalar que, con anterioridad, se han diseñado otros sistemas de registro⁽³⁶⁾, pero no han contemplado el triple sistema de respuesta de la ansiedad junto con las estrategias terapéuticas propuestas para los distintos síntomas. Con el diseño que se presenta

en este trabajo, en un mismo registro se puede evaluar la intensidad de los diferentes síntomas, la adhesión al tratamiento psicológico y la eficacia obtenida con las distintas técnicas utilizadas.

La presente propuesta ofrece un tratamiento psicológico integral que recoge todos los componentes terapéuticos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la ansiedad. El modelo explicativo y los registros de evaluación que se han diseñado sobre la psicopatología y tratamiento de la ansiedad permiten abordar la problemática de distintos trastornos con idénticos procedimientos de evaluación e intervención.

El protocolo que aquí se presenta va dirigido a pacientes diagnosticados de trastornos de ansiedad. Igualmente, está indicado para el manejo de síntomas de ansiedad aislados que se presentan en enfermedades orgánicas y en otros trastornos mentales como: los trastornos de la conducta alimentaria, los trastornos de personalidad, las toxicomanías, los trastornos del estado de ánimo, los trastornos sexuales, los trastornos del sueño, los trastornos del control de impulsos, los trastornos adaptativos, los trastornos de aprendizaje, los trastornos de comunicación, los trastornos por déficit de atención con hiperactividad, los trastornos de conducta, los trastornos de tics y los trastornos de la eliminación.

Evidentemente, utilizando el protocolo que aquí se propone, se consigue la remisión completa del cuadro en los trastornos de ansiedad. Sin embargo, también es posible eliminar los síntomas de ansiedad presentes en diferentes problemas orgánicos y en los trastornos mentales que cursan con sintomatología ansiosa y han sido enumerados anteriormente. Al igual que el pediatra utiliza los mismos tratamientos (antibióticos, analgésicos, antitérmicos) para eliminar síntomas comunes (infecciones, dolor, fiebre) que se presentan en trastornos de muy diversa índole, los psicólogos pueden emplear los mismos procedimientos para abordar síntomas de ansiedad comunes que se manifiestan en diferentes enfermedades, tanto físicas como mentales.

Dada la creciente presión asistencial existente en los Servicios de Salud Mental, es necesario diseñar e implementar programas para optimizar la utilización de los recursos existentes en nuestras unidades. Coincidiendo con Haaga⁽³⁷⁾, es importante señalar que la simplificación que proporcionan los protocolos contribuye al mejor aprovechamiento de los recursos terapéuticos. Asimismo, el trabajo interdisciplinar con población adolescente contribuye a la calidad óptima de la asistencia que deseamos todos los profesionales de la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz de la Garza CL, Gámez S, Serrano E, Gutiérrez JR. Dolores abdominales recurrentes en atención primaria: estudio del dolor abdominal recurrente funcional. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 458-68.
2. Garrison W, Earls F. The Child Behavior Checklist as screening instrument in a normal population of young children. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1985; 24: 76-80.
3. Méndez FX, Rosa AI, Orgilés M, Santacruz I, Olivares J. Guía de tratamientos psicológicos eficaces para miedos y fobias en la infancia y adolescencia. En: Pérez M, Fernández JR, Fernández C, Amigó I, eds. *Guía de tratamientos psicológicos eficaces III. Infancia y Adolescencia*. Madrid: Pirámide; 2003. p. 111-3.
4. Costello EJ. Psychopathology in Pediatric Primary Care: The new hidden morbidity. *Pediatrics* 1988; 82: 415-24.
5. Pedreira JL. Diagnostic problems in Child and Adolescent Psychiatry. En: Seva A, editor. *The European Handbook of Psychiatry and Mental Health*. Barcelona: ANTHROPOS-Prensas Universitarias de Zaragoza; 1991. p. 497-512.
6. Botella C, Ballester R. *Trastorno de pánico: Evaluación y tratamiento*. Barcelona: Martínez Roca; 1997.
7. National Institute of Mental Health. Translating behavioral science into action: Report of the National Advisory Mental Council Behavioral Science Workgroup. Available: <http://www.nimh.nih.gov/bswsummary.cfm>; 2000.
8. Norton G, Cox B, Asmundson G, Maser J. The growth of research on anxiety during the 1980s. *J Anxiety Dis* 1995; 9: 75-85.
9. Bragado C, Carrasco I, Sánchez ML, Bersabé RM. Trastornos de ansiedad en escolares de 6 a 17 años. *Ansiedad y Estrés* 1996; 2: 97-112.
10. Benjamin RS, Costello EJ, Warren M. Anxiety disorders in a pediatric sample. *J Anxiety Dis* 1990; 4: 293-316.
11. Taboada AM, Ezpeleta L, de la Osa N. Trastornos por ansiedad en la infancia y adolescencia: Factores de riesgo. *Ansiedad y Estrés* 1998; 4: 1-16.
12. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4.ª ed. rev.) (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: APA, 2002.
13. Barlow DH, Raffa SD, Cohen EM. Psychosocial treatments for panic disorders, phobias and generalized anxiety disorder. En: Nathan PE, Gorman JM, editors. *A guide to treatments that work*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 301-66.
14. Botella C. Tratamientos psicológicos eficaces para el trastorno de pánico. *Psicothema* 2001; 13: 465-78.
15. Clark DM. Anxiety disorders: Why they persist and how to treat them. *Behav Res Ther* 1999; 37: S5-S27.
16. Echeburúa E. *Avances en el tratamiento de los trastornos de ansiedad*. Madrid: Pirámide; 1998.
17. Hahlweg K, Fiegenbaum W, Frank M, Schroeder B, von Wittleben, I. Short and long-term effectiveness of an empirically supported treatment for agoraphobia. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 375-82.
18. Stanley MA, Beck JG, Novy DM, Averill PM, Swann AC, Diefenbach GJ, Hopko DR. Cognitive-behavioral treatment of late-life generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 309-19.
19. Otto MW, Pollack MH, Maki KM. Empirically supported treatments for panic disorder: costs, benefits, and stepped care. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 556-63.

20. Barret PM, Duffy AL, Dadds MR, Rapee RM. Family treatment of childhood anxiety: A controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 333-42.
21. Kendall PC, Flanery-Schroeder E, Panichelli-Mendel SM, Southam-Gerow M, Henin A, Warman M. Therapy for youths with anxiety disorders: A second randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 366-80.
22. Lumpkin PW, Silverman WK, Weems CF, Markham MR, Kurtines WM. Treating a heterogeneous set of anxiety disorders in youths with group cognitive behavioral therapy: A partially nonconcurrent multiple baseline evaluation. *Behav Ther* 2002; 33: 163-77.
23. Keen J. A structured psychoeducational group program for anxiety disorders. En: Keller PA, Heyman SR, editors. *Innovations in clinical practice: A source book*. Sarasota, FL: Professional Resource Press; 1991. p. 459-68.
24. Mitchell CG. Treating anxiety in a managed care setting: A controlled comparison of medication alone versus medication plus cognitive behavioral group therapy. *Res Social Work Pract* 1999; 9: 188-200.
25. Marks IM, Mataix-Cols D, Kenwright M, Cameron R, Hirsh S, Gega L. Pragmatic evaluation of computer-aided self-help for anxiety and depression. *British J Psychiatry* 2003; 183: 57-65.
26. Baker SL, Patterson MD, Barlow DH. Panic disorder and agoraphobia. En: Antony MM, Barlow DH, editors. *Handbook of assessment and treatment planning for psychological disorders*. New York: Guilford Press; 2002. p. 67-112.
27. Barlow DH, Cerny JA. *Psychological treatment of panic*. New York: Guilford Press; 1988.
28. Clark DM, Hemsley DR. The effects of hyperventilation; individual variability and its relation to personality. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1982; 13: 41-7.
29. Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Wells A, Ludgate J, Gelder M. Brief cognitive therapy for panic disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 583-9.
30. Ehlers A, Mayou RA, Sprigings D, Birkhead J. Psychological and perceptual factors associated with arrhythmias and benign palpitations. *Psychosom Med* 2000; 62: 693-702.
31. Margraf J, Barlow DH, Clark D, Telch M. Psychological treatment of panic: work in progress on outcome, active ingredients and follow up. *Behav Res Ther* 1993; 24: 553-67.
32. Michelson LK, Marchione K. Behavioral, cognitive, and pharmacological treatments of panic disorder with agoraphobia: Critique and synthesis. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59: 100-14.
33. Ballester R, Botella C. Aplicación del programa cognitivo-comportamental de Clark y Salkovskis en grupo: Una alternativa para el tratamiento del pánico. *An Mod Con* 1992; 58: 291-321.
34. Dugas MJ, Ladouceur R, Leger E, Freeston MH, Langolis F, Provencher MD, et al. Group cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: Treatment outcome and long-term follow up. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 821-5.
35. Clark D. A cognitive model of panic attacks. En: Rachman S, Maser JD, eds. *Panic: Psychological perspectives*. Nueva Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1998. p. 41-7.
36. Ballester R, Botella C. *Trastorno de pánico: Evaluación y tratamiento*. Barcelona: Martínez Roca; 1997.
37. Haaga DAF. Introduction to the special section on stepped care models in psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 547-8.

Tumor rabdoide extrarrenal. A propósito de un caso

M. Martín Frías¹, G. Ocete Guzmán², M.S. Maldonado Regalado¹, A. Carcavilla Urqui¹, N. Dedieu¹

¹Servicio de Pediatría y ²Servicio de Ortopedia.
Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

RESUMEN

El tumor rabdoide es una neoplasia maligna muy poco frecuente que característicamente se diagnostica a una edad temprana en la vida. Habitualmente se localiza a nivel renal o en el sistema nervioso central, siendo muy raras otras presentaciones. Su comportamiento es agresivo y el pronóstico, a pesar del tratamiento, suele ser muy poco favorable con una escasa supervivencia. Nuestro caso es atípico, tanto por la localización (partes blandas de miembro superior), como por su buena respuesta al tratamiento recibido, con cirugía local y quimioterapia pre y postcirugía, y su evolución posterior, con una supervivencia libre de enfermedad de más de 8 años desde el diagnóstico y una buena funcionalidad del miembro.

Palabras Clave: Tumor rabdoide extrarrenal; Partes blandas; Quimioterapia.

ABSTRACT

Rhabdoid tumor is a very rare malignant neoplasm that is characteristically diagnosed at an early age of life. It is generally located in the kidney or central nervous system, other sites being very rare. Its behavior is aggressive and prognosis, in spite of treatment, is generally very unfavorable with scarce survival. Our case is atypical both due to site (soft tissues of the upper limbs) and its good response to the treatment received, with local surgery and pre- and post-surgery chemotherapy, and its later course, with a disease free survival of more than 8 years since diagnosis and good limb functionality.

Correspondencia: M. Martín Frías. Servicio de Pediatría.
Hospital Ramón y Cajal.

Ctra. de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid

Recibido: Julio 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(5):378-381

Key Words: Extrarenal rhabdoid tumor; Soft tissues; Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Inicialmente el tumor rabdoide fue descrito como una variedad infrecuente del tumor de Willms o nefroblastoma. En la actualidad se reconoce como una entidad independiente⁽¹⁾. Se diagnostica fundamentalmente en los primeros meses de la vida, aunque puede aparecer en edades posteriores a lo largo de la infancia; son raros los casos que debutan en la edad adulta. Es más frecuente en el sexo masculino.

En lo que se refiere a su localización y clasificación⁽¹⁾, la mayoría de estos tumores se sitúan en el riñón –tumor rabdoide renal (TRR)–; el segundo lugar en frecuencia en cuanto a su localización es el sistema nervioso central –tumor rabdoide del sistema nervioso o teratoide atípico (TRSN/TA–fundamentalmente a nivel infratentorial^(2,3). Son excepcionales otras localizaciones –tumor rabdoide extrarrenal (TRE)–, como, por ejemplo en hígado, pelvis⁽⁴⁾, pulmón⁽⁵⁾, en el sistema músculo-esquelético u otras áreas.

En su etiopatogenia se ha detectado una alteración en el gen hSNF5/INI1 situado en el C22q^(1,3,6,7). Este gen codifica una proteína que forma parte de un complejo que interviene en la remodelación de la cromatina, proceso esencial en la regulación de la expresión génica.

La evolución y pronóstico de este tumor habitualmente no son favorables. No se ha encontrado un tratamiento satisfactorio; se utiliza poliquimioterapia asociada a cirugía y, según la localización, se recomienda radioterapia coadyuvante^(2,3,7,8). A pesar de ello, el fallecimiento por progresión de la enfermedad es la evolución más frecuente en estos pacientes^(2,7,8).

A continuación presentamos el caso de un paciente varón diagnosticado de tumor rabdoide extrarrenal a los 4



FIGURA 1. A. Imagen de RMN de la masa tumoral localizada en partes blandas de antebrazo izquierdo en el momento del diagnóstico. B. Imagen de RMN de la tumoración después de recibidos dos ciclos de quimioterapia, previa a la cirugía, en la que se objetivó una reducción del tamaño tumoral superior al 50%.

años de edad, que recibió tratamiento con cirugía y quimioterapia pre y post-quirúrgica, con evolución favorable tras finalizar el mismo.

CASO CLÍNICO

Niño de 4 años y 10 meses de edad que consulta por tumoración aparecida hace unos días en antebrazo izquierdo, inicialmente del tamaño de una nuez, que va creciendo progresivamente; no refiere dolor local. En la semana previa a la aparición de la masa se había quejado de dolor en 3^{er} dedo de mano izquierda, sin signos inflamatorios ni antecedentes de traumatismo local. No asociaba fiebre ni síndrome constitucional.

En la exploración física se objetivaba masa fusiforme, de consistencia dura, en región anterior de antebrazo izquierdo, de aproximadamente 12 x 6 cm de tamaño. No tenía eritema superficial ni aumento de la temperatura local y no se quejaba de dolor a la palpación. Además, retracción palmar de 3° y 4° dedos de la mano ipsilateral, con limitación de la extensión dorsal. La fuerza y sensibilidad del miembro estaban conservadas. Pulso radial palpable. El resto de la exploración física no presentaba hallazgos patológicos salvo adenopatía axilar izquierda de 1 cm de diámetro, no adherida a planos profundos. No referían antecedentes personales de interés.

Se realizó estudio analítico con hemograma, bioquímica (LDH 581 mU/mL) y hemostasia, que fueron normales. En la radiografía simple local se visualizaba un aumento uniforme de partes blandas en la cara palmar del antebrazo y el espacio interóseo de cúbito y radio ensanchado, sin lesiones óseas ni calcificación intratumoral. En la ecografía realizada se objetivó una tumoración sólida desde la articulación del codo hasta el tercio distal del antebrazo, que protuía la membrana interósea. Para continuar con el estudio se realizó TAC local, informada como masa tumoral de partes blandas sin infiltración aparente de hueso, y RMN local en la que se visualizaba una masa que realizaba tras la administración de contraste, sin áreas netas de necrosis ni degeneración, pero con heterogeneidad interna y ausencia de cápsula, lo que indicaba agresividad. La masa desplazaba a los vasos radiales y cubitales sin englobarlos (Fig. 1A). Para llegar al diagnóstico definitivo se hizo biopsia incisional de la masa (descrita como neoformación de crecimiento difuso constituida por grupos celulares compactos entre un estroma de aspecto mixoide; células monomorfas, de pequeño tamaño, poligonales, con núcleos vesiculosos, nucléolos prominentes y citoplasma amplio eosinófilo con inclusiones hialinas intracitoplasmáticas; numerosas mitosis y ausencia de necrosis) junto con estudio inmunohistoquímico de la misma (tinción citoplasmática positiva para vi-



FIGURA 2. Funcionalismo normal del movimiento de pinza de la mano después de finalizar el tratamiento realizado.

mentina y citoqueratinas y negativa para actina, mioglobina y desmina), siendo ambos estudios compatibles con el diagnóstico de tumor rabdoide. En el estudio de extensión de enfermedad se hicieron TAC torácico y gammagrafía ósea, sin observarse lesiones metastásicas pulmonares ni encontrarse hallazgos patológicos a nivel óseo.

Se decidió entonces iniciar tratamiento quimioterápico, previo a la realización de cirugía, con Ifosfamida (2 g/m^2) y Etopósido (100 mg/m^2) durante 3 días, completado el 4º día con Carboplatino (200 mg/m^2) por 3 dosis. Se dieron inicialmente 2 ciclos de quimioterapia, objetivándose disminución progresiva y significativa del tamaño tumoral clínica y radiológicamente (Fig. 1B) y mejoría de la movilidad de los dedos desde el inicio del mismo. Se realizó después cirugía con extirpación en bloque de la tumoración que incluía el nervio mediano, el músculo palmar menor y parte del vientre muscular del flexor superficial de los dedos, comprobando la integridad de los paquetes vasculonerviosos radial y cubital. Macroscópicamente, la pieza tumoral presentaba un aspecto cerebroide, estaba cubierta por una pseudocápsula a tensión e infiltraba del nervio mediano. Microscópicamente, se detectaron células tumorales afectando a algunas zonas de los bordes de resección y con focos microscópicos en uno de los bordes del nervio. El tratamiento se continuó con otros 7 ciclos de quimioterapia post-cirugía, similares a los previos, con el fin de asegurar la eliminación de los posibles restos tumorales y prevenir la aparición de lesiones metastásicas. Durante el tratamiento recibió un total de 9 ciclos de quimioterapia, todos ellos de la misma composición. Dicho tratamiento quimioterápico

fue bien tolerado sin objetivarse efectos secundarios significativos clínicos ni analíticos. Desde el inicio del tratamiento hasta su finalización transcurrieron un total de 10 meses. En lo que se refiere a la funcionalidad del miembro, en un principio perdió la sensibilidad de la región palmar de la mano, que después ha recuperado de forma progresiva; en cuanto a la motricidad, conserva una buena movilidad de los dedos, incluido el movimiento de pinza entre el 1º y 2º dedos (Fig. 2). Por lo que respecta al aspecto del miembro no se observan alteraciones del mismo, únicamente se observa hipotrofia de la región tenar de la mano izquierda.

Posteriormente el paciente ha seguido revisiones periódicas en el Servicio de Oncología infantil conjuntamente con el Servicio de Ortopedia infantil, sin observarse ninguna alteración en los controles clínicos, analíticos ni radiológicos realizados. Actualmente el paciente lleva 8 años y 6 meses fuera de tratamiento y libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

Como comentamos inicialmente, el caso que hemos expuesto de tumor rabdoide de partes blandas de antebrazo es infrecuente tanto por su situación como por la edad de presentación (aunque, en series descritas, hay casos de tumores rabdoides extrarrenales manifestados en edades más tardías de la infancia y/o adolescencia).

Los tumores rabdoides tienen un comportamiento muy agresivo, encontrándose la mayoría de los casos diseminados en el momento del diagnóstico y evolucionando de forma desfavorable a pesar del tratamiento^(2,8), lo que no sucedió en nuestro caso. La supervivencia global de la enfermedad se estima inferior al 25%.

En nuestro paciente, no se realizó estudio genético para completar el diagnóstico pues no se conocía la relación entre los tumores rabdoides y la alteración del gen hSNF5/INI1 del C22 en el momento inicial (febrero de 1995).

Dada la escasa incidencia de dicha patología, no existe uniformidad en el tratamiento a seguir. En el registro de tumores infantiles español se han recogido, entre los años 1989 y 2004, un total de 37 enfermos con diagnóstico de tumor rabdoide⁽⁷⁾. Nuestro paciente fue tratado con un protocolo de poli-quimioterapia que incluía Ifosfamida como previamente había sido publicado⁽⁸⁾. A diferencia de los resultados arrojados en dicho trabajo en cuanto a supervivencia, en los que se demostraba la resistencia ya conocida de este tumor al tratamiento, nuestro paciente tuvo una respuesta completa y satisfactoria al mismo, y sobrevive después de 8 años finalizada la terapia. Además, la quimioterapia prequirúrgica consiguió una reducción de más del 50% del tamaño tumoral lo que hizo posible una cirugía lo más conservadora posible que ha permitido mantener una buena funcionalidad del miembro.

En conclusión, decir que el tumor rabdoide de partes blandas es una patología excepcional, *a priori* con muy mal

pronóstico. El diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento temprano son importantes en el sentido de conseguir resultados más favorables. El tratamiento debe ser multidisciplinar incluyendo cirugía y quimioterapia con o sin radioterapia coadyuvante según la localización inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Principles and Practice of Pediatric Oncology. En: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Fourth edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
2. Fenton LZ, Foreman NK. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in children: an atypical series and review. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 554-8.
3. Packer RJ, Biegel JA, Blaney S, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. Report on workshop. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 337-42.
4. Fowler JC, Ehrlich P, Wenger S, et al. Pathologic quiz case: A 10-year-old girl with a pelvic mass. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 633-5.
5. Fadare O, Ciesielski T. Pathologic quiz case: A pulmonary mass. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 160-2.
6. Brennan BMD, Foot ABM, Stiller C, et al. *Eur J Cancer* 2004; 40: 624-6.
7. Fernández Navarro JM. Tumor rabdoide en la infancia. Libro de Actas de la XXVI Reunión de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica. Toledo, 2004.
8. Gururangan S, Bowman LC, Parham DM, et al. Primary extracranial rhabdoid tumors. Clinicopathologic features and response to Ifosfamide. *Cancer* 1993; 71: 2653-9.

Supervivencia libre de enfermedad y función renal normal a los 10 años post diagnóstico en tumor de Wilms bilateral

N. Dedieu, M. Martín, A. Carcavilla, M.S. Maldonado

*Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal.
Universidad de Alcalá. Madrid*

RESUMEN

La afectación bilateral representa alrededor del 6% de los pacientes con tumor de Wilms.

Ésta plantea un verdadero reto para el equipo terapéutico: conseguir la curación y evitar recidivas preservando una función renal aceptable, evitando así la anuria que obligaría a un trasplante.

Presentamos el caso de una niña diagnosticada a los 22 meses de tumor de Wilms bilateral que tras quimioterapia, cirugía y radioterapia se encuentra libre de enfermedad y con función renal normal a los 10 años post diagnóstico.

Palabras Clave: Nefroblastoma bilateral sincrónico; Supervivencia; Función renal.

ABSTRACT

Bilateral disease represents 6% of patients with Wilms' tumour.

For the teapeutic team the management is quite difficult because we must obtain cure and avoid recurrence preserving renal function.

We present the case of a 22 months patient with bilateral Wilms' tumour treated with preoperative chemotherapy, surgery and brachytherapy, after ten years since diagnosis there no evidence of relapse and her renal function is normal.

Key Words: Nefroblastoma bilateral synchronous; Survival; Renal function.

Correspondencia: Nathalie Dedieu. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar km. 9,1 28034 Madrid
e-mail: nathaliededieu@hotmail.com
Recibido: Septiembre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(5):382-383

INTRODUCCIÓN

El tumor de Wilms es el tumor renal más frecuente en la infancia, representando el 6% de la patología oncológica pediátrica⁽¹⁾. En la mayoría de los casos ocurre entre el primero y los 3 años de edad, teniendo el 90% de los enfermos menos de 6 años⁽²⁾. No existe diferencia de incidencia entre ambos sexos sexual y se presenta con igual frecuencia en ambos riñones, pero sí encontramos diferencias entre los diferentes grupos étnicos, siendo más prevalente en la raza negra, intermedio en la raza blanca y menos frecuente en asiáticos^(2,3). En la afectación bilateral parece que existe un ligero predominio femenino⁽³⁾.

En la mayoría de los casos la sintomatología predominante es una masa abdominal (hasta el 80%), aunque también pueden existir dolor abdominal, fiebre, hematuria e hipertensión (debida a la compresión de la arteria renal o a la producción de renina por las células tumorales). En los casos de tumor bilateral es importante descartar que se trate de un caso sindrómico^(1,2). Presentamos el caso de un nefroblastoma bilateral sincrónico con evolución favorable.

CASO CLÍNICO

Niña de 22 meses remitida a nuestro Hospital por cuadro de distensión abdominal con 2 masas palpables en ambos flancos de 2 meses de evolución sin otra sintomatología acompañante salvo discreta hiporexia. La paciente carecía de antecedentes de interés, y a la exploración clínica sólo destacaba una distensión abdominal importante con 2 masas palpables en fosas renales que llegaban prácticamente a crestas ilíacas. Se realizaron pruebas complementarias (Rx de tórax y abdomen, TAC toracoabdominal, ecografía abdominal, urografía IV, gammagrafía ósea, ECG y ecocardiograma) diagnosticándose de tumor de Wilms bilateral sin evidencia de metástasis a distancia. Se inició entonces tratamiento según protocolo de la SIOP nº9 con Vincristina 1,5 mg/m² y Actinomicina D 0,45 mg/m² durante 4 semanas con disminución de la masa tumoral.



FIGURA 1. Riñón derecho único en proyección longitudinal mostrando aumento de tamaño compensatorio.



FIGURA 2. Misma imagen en proyección transversal.

Se realizó exploración quirúrgica de ambos riñones, apreciándose afectación masiva del riñón izquierdo y conservación aparente de una zona de parénquima sano en el riñón derecho. Se efectuó nefrectomía total izquierda y biopsia excisional en riñón derecho. Tras anatomía patológica se confirmó el diagnóstico de nefroblastoma multifocal en el riñón izquierdo, con histología favorable (componente epitelial) y respuesta parcial a la quimioterapia. Se inició entonces tratamiento con Vincristina, Actinomicina D y Epiadriamicina así como posterior radioterapia en riñón derecho (dosis total 1200 cGy).

La evolución posterior fue favorable con un mínimo deterioro de la función renal (ORINA: pH 5, Prot/Cr 0.15, glucosa negativa, Ef ac úrico 17%, uricosuria 892 mg/1.73 m²/día, Ca/Cr 0.01, RTP 79%, Ef Na 1,28%, Ef Cl 1,17%, CCr (estimado por la talla) 76 ml/min/1,73 m²) e hiperuricosuria que no requirió tratamiento (Sangre: urea 32, Cr 0.8 mg/dl, Na 141, K 4, Cl 109, Ca 9.2, P 4.3, Ac úrico 3,9 mg/dl, P totales 7.1, Osm 284. Glu 74).

En el momento actual, a los 11 años del diagnóstico la paciente esta asintomático y su función renal se considera normal. (ORINA: pH 6, Osm 1134 mOsm/kg. Sangre: urea 44, Cr 0.7, Ccr 111 ml/min/1.73 m², Na 141, K 4.4, Cl 110, Ca 9.7, P 4.2, ac úrico 2.4, Glu 92, Osm 300.) No ha habido repercusión en su desarrollo ponderoestatural situándose en la actualidad en un P 25 de peso y P 50 de talla. (Figs. 1 y 2).

DISCUSIÓN

Mientras en el tumor de Wilms unilateral las opciones terapéuticas difieren según los grupos, la SIOP, al contrario del NWTs, utiliza quimioterapia neoadyuvante^(3,4), en caso de tumor bilateral parece haber consenso en cuanto al uso de quimioterapia previamente a la cirugía entre otras cosas para reducir la masa tumoral y así minimizar la escisión de parénquima renal y las posteriores consecuencias de ello. La nefrectomía bilateral no está recomendada salvo en caso de no responder a la quimioterapia y a la radioterapia^(1,4).

El principal reto en nefroblastoma bilateral radica en la curación sin, por lo tanto, sacrificar la función renal, ya que estos pacientes presentan mayor riesgo de fracaso renal que

en caso de tumor unilateral⁽⁵⁾, siendo sin duda la radioterapia un factor negativo añadido. La mayoría de las publicaciones parecen indicar que, en caso de histología favorable, con quimioterapia y posterior resección quirúrgica, los resultados son buenos, con un 75% de supervivencia y una función renal normal (monitorizada mediante niveles de creatinina)⁽⁵⁾.

Aunque el uso de radioterapia a bajas dosis y fraccionada parece tener buenos resultados en cuanto a la supervivencia del órgano⁽⁸⁾, parece lógico pensar que pueda tener efectos deletéreos, incluso a bajas dosis en cuanto al crecimiento del riñón⁽⁶⁾. En los últimos años se tiende a usar una quimioterapia mas agresiva y a emplear cada vez menos la radioterapia⁽⁶⁾. En nuestro caso se puede decir que se han cumplido las expectativas equipo terapéuticas dada la situación clínica actual de la paciente (no sólo su función renal es normal sino que no hubo repercusiones importantes sobre su crecimiento ya que se encuentra dentro de percentiles adecuados de peso y talla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalapurakal J, Dome J, Perimen E, et al. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. *Lancet* 2004; 5: 37-46.
2. Grovender D. The pathology of nephroblastoma. *Curr Diag Pathol* 2000; 6: 45-54.
3. García-Miguel P. Tumores renales malignos. En: Muñoz A, Madero L, eds. *Hematología y Oncología pediátricas*. Ergon 1997.
4. Suryanarayan K, Marina N. Wilms' tumour: optimal treatment strategies. *Drugs* 1998; 56: 597-605.
5. Cooper C, Jaffe W, Huff D, Canning D, et al. The role of renal salvage procedures for bilateral Wilms' tumour a 15 years review. *J Urol* 2000; 163: 265-8.
6. Abdel Hamid A, Rogers P, Sibtain A, et al. Bilateral renal cancer in children: a difficult challenging and changing management problem. *Clin Oncol* 1999; 11: 200-4.
7. The management of synchronous bilateral Wilms tumour. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 1303-15.
8. Kirkbride P, Plowman P. Radiotherapy to the surviving kidney after unilateral nephrectomy for bilateral Wilms' tumour. *Br J Radiol* 1992; 65: 510-6.

Delección (mosaico) del cromosoma Y

M. Gassó de Campos¹, F. González Rivera², J. Gómez Arias, M.V. Camacho Reina², F. Rosa Jiménez

¹Análisis Clínicos y ²Pediatría. Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente de 3 meses. Ingresada de recién nacida por ictericia no isoimmune. Soplo sistólico y granuloma umbilical. Oligoamnios. Abuelo paterno con leucemia crónica. Parto al término eutócico, con un peso al nacimiento de 3.720 g. Durante el periodo neonatal es ingresado en la 1ª semana de vida por ictericia (bilirrubina 21 mg/dl). Fue vista por traumatología infantil por pies cavos bilaterales con leve varo. Acude a Cardiología Infantil, a la semana de vida, para estudio de soplo sistólico y por presentar rasgos dismórficos en su fenotipo: facies tosca. Frente amplia. Sinofidia. Ptosis palpebral. Retronagtia. Tórax: dos mamilas supernumerarias. Auscultación cardiaca: soplo sistólico 1-2/6, no irradiado panfocal sin repercusión hemodinámica. **Cariotipo en sangre periférica** (cultivo de linfocitos 72 horas estimulados con fitohemaglutinina) con bandas G, muestra dos líneas celulares, una de 46, XY en 6 metafases y otra de 46, X, der. (Y) en 21 metafases. Se aprecia un cromosoma Y de menor tamaño. **Estudio de hibridación *in situ* en sangre periférica (FISH)**: se ha aplicado la técnica de hibridación *in situ* fluorescente con la sonda del cromosoma Y, para confirmar que el cromosoma Y diagnosticado mediante bandas G procede del Y.

Palabras Clave: Disgenesia gonadal.

ABSTRACT

Let's sense beforehand the case of a patient of 3 months. Deposited of newborn child for jaundice not isoimmune. I

Correspondencia: Dra. M. Gassó de Campos. C/ Federico del Castillo 8-5E. Jaén
e-mail: mgasso@supercable.es
Recibido: Agosto 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(5):384-387

blow sistólico and granuloma umbilical. Oligoamnios. Paternal grandfather with chronic Leukaemia. I divide to the term(end) eutócico, with a weight to the birth of 3.720 gr. During the period neonatal is deposited by it in the 1º week of life by jaundice (bilirrubina 21 mg/dl). He was seen by infantile traumatología by bilateral high insteps with slightly I run aground. He comes to infantile cardiology, to the week of life, for study of breath sistólico and for presenting features dismórficos in her your fenotipo: coarse facies. Wide forehead. Sinofidia. Ptosis palpebral. Retronagtia. Thorax: two supernumerary nipples. Cardiac auscultation: I blow sistólico 1-2/6, not radiated panfocal without repercussion hemodinámica. Cariotipo in peripheral blood (I cultivate of linfocitos 72 hours stimulated with Fitoheamaglutinina) with bands G, shows two cellular lines, one of 46, XY in 6 metafases and other one of 46, X, der. (Y) in 21 metafases. It he appreciates a chromosome Y of minor size. Study of hybridization in situ in peripheral blood (FISH): the technology (skill) of hybridization has been applied in situ fluorescent by the probe of the chromosome Y, to confirm that the chromosome Y diagnosed by means of bands G it proceeds of Y.

Key Words: Disgenesia gonadal.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de un fenotipo sexual adecuado y funcional, está condicionado por cuatro estadios consecutivos: la determinación cromosómica, el proceso de diferenciación gonadal hacia el testículo u ovario, la diferenciación sexual primaria y la diferenciación sexual secundaria.

El cromosoma Y, específico del hombre, es un pequeño cromosoma acrocéntrico en cuyo brazo corto hay un gen denominado SRY que induce en la época fetal la diferenciación de las gónadas fetales indiferentes en sentido mas-

culino, es decir, en testículo. Hasta la década de los años setenta se pensó que era el único gen que poseía el cromosoma Y. En 1976 se describen pacientes azoospermicos a los que les faltaban fragmentos en el DNA de los brazos largos del cromosoma Y, postulándose así que la función de dichos genes sería la de inducir la espermatogénesis⁽¹⁾.

Por otro lado, la interrelación entre inestabilidad cromosómica y desarrollo de neoplasias ha sido documentada ampliamente sin que el mecanismo íntimo de estos procesos esté aclarado. Concretándonos a los tumores testiculares, especialmente gonadoblastomas y disgerminoma, se ha visto que surgen exclusivamente en pacientes portadores de alteraciones en el cromosoma Y⁽²⁾. Así pues, las alteraciones cromosómicas del Y pueden originar, dependiendo del gen afectado, disgenesias gonadales, asociadas o no a otras malformaciones, oligo/azoospermia y mayor tendencia a padecer tumoraciones gonadales^(3,4).

Presentamos el caso de un niño con alteración en el cromosoma Y que presenta un fenotipo especial. El interés radica en la escasa publicación pediátrica de estos casos en los que el diagnóstico precoz permitiría, en su caso, al llegar la pubertad, valorar la necesidad de administrar testosterona para lograr una virilización adecuada⁽⁵⁾.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 3 meses de edad, en cuyos antecedentes familiares destaca el abuelo, con leucemia crónica, y la madre, intervenida de bocio hipertiroideo un año y medio antes. Una gestación anterior, normal. En la gestación actual la madre refiere notar pocos movimientos fetales, motivo por lo que ingresa en 2 ocasiones para su valoración, encontrando oligoamnios sin otras alteraciones. El parto es a término, eutócico, apgar 9-10-10. Peso al nacer 3.720 g. Talla 50 cm. PC 35 cm. Ingres a los 7 días de vida por ictericia no isoimmune con cifras máximas de 21 mg % que desciende con fototerapia. Durante su ingreso se detecta un soplo sistólico sin repercusión hemodinámica y se cita en consultas externas. En la consulta el niño tiene un peso de 5.500 g (P50/75), talla 59 cm (P50) y PC 40 cm (P50). El estado general es bueno, normal coloración de piel y mucosas, estabilidad hemodinámica y se observan ciertos rasgos dismórficos: facies tosca, frente amplia, sinofridia, hendidura palpebral antimongoloide, retro/micrognatia. En tórax se aprecian 2 mamas supernumerarias. Se ausculta un soplo sistólico 1-2/6 en mesocardio, sin irradiación. Abdomen sin masas, hígado 2 cm por debajo del reborde costal. Hidrocele bilateral no a tensión. El niño está poco activo con hipotonía axial aunque conecta bien con medio externo. Pies cavos bilaterales.

– *Exámenes complementarios*: hemograma normal. Glucosa, calcio, sodio, potasio, urea, fosfatasas alcalinas, proteínas totales y proteinograma, transaminasas, CPK, LDH, colesterol, triglicéridos, bilirrubina, normales. EAB, áci-

dos pirúvico y láctico, amoníaco, normales. Perfil tiroideo normal. Inmunoglobulinas normales. Aminoácidos en sangre y orina normales. Carnitina libre en suero elevada: 19 mcg/ml (VN 6,5-12 mcg/ml). Médula ósea normal. Rx tórax normal. Ecografía de cráneo normal. Ecografía abdominal normal. Ecografía cardiaca y Eco Doppler: ligera hipo contractibilidad cardiaca sin demostrarse cardiopatía. ECG: ritmo sinusal y características normales. Electromiografía normal. Fondo de ojo normal.

– *Cariotipo en sangre periférica* (cultivo de linfocitos 72 horas estimulados con fitohemaglutinina) con bandas G, muestra dos líneas celulares, una de 46, XY en 6 metafases y otra de 46, X, der. (Y) en 21 metafases. Se aprecia un cromosoma Y de menor tamaño (Fig. 1).

– *Estudio de hibridación in situ en sangre periférica (FISH)*: se ha aplicado la técnica de hibridación *in situ* fluorescente con la sonda del cromosoma Y, para confirmar que el cromosoma Y diagnosticado mediante bandas G procede del Y. Se han observado una señal en 289 núcleos (96%), dos señales en 9 núcleos (3%) y ninguna señal en 2 núcleos (0,6%). Este resultado indica que dicho cromosoma proviene del Y (Fig. 2). Cariotipo en sangre periférica de los padres y hermanos: normales.

DISCUSIÓN

Son muchos los genes que hay en el cromosoma Y, y cada uno de ellos con una función determinada. Así, el SRY, que fue el primero y que se creía único hasta la década de los 70, es el que induce la diferenciación de las gónadas fetales indiferenciadas en sentido masculino. Posteriormente se describieron alteraciones en el cromosoma Y que se relacionaron con la espermatogénesis, de modo que determinadas microdeleciones llevaban a padecer azoospermia, de ahí que dichas microdeleciones se denominaron AZF (*Azoospermia factor*), pudiendo afectar a 3 segmentos (AZFa, AZFb, AZFc). Dependiendo de los segmentos afectados se produciría oligo o azoospermia. Posteriores y sucesivos trabajos indican que el 10-20% de los hombres con azoospermia u oligozoospermia severa idiopática presentan distintas deleciones en la parte distal del brazo largo del cromosoma Y^(6,7). Aún no se conoce qué gen concreto es el responsable de la infertilidad. Estos estudios apuntan al gen DAZ (*deleted in azoospermia*), esencial para la función normal testicular y al gen YRRM (*Y chromosome RNA recognition motif*), como los mejores candidatos. Otros estudios⁽⁸⁾ indican que el gen DBY tiene la mayor acción en la espermatogénesis y que su deleción es más frecuente que la de otros genes en pacientes con alteraciones de la espermatogénesis.

Las alteraciones en el cromosoma Y dan lugar a una mayor probabilidad de presentar tumores de células germinales. No se conoce exactamente la razón, si bien Page⁽⁹⁾ en 1987, propuso la existencia de un gen en el cromosoma Y

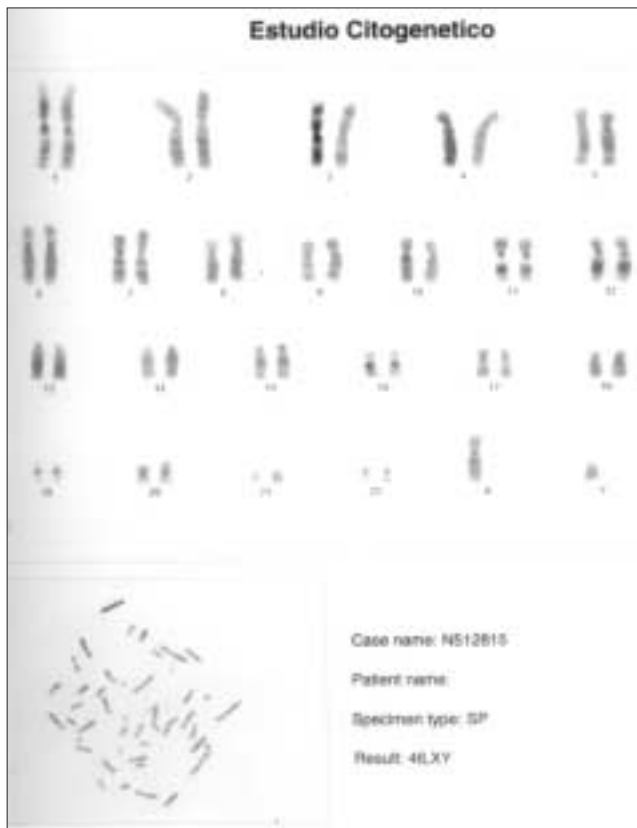


FIGURA 1. Cariotipo en sangre periférica (cultivos de linfocitos 72 horas estimulados con fitohemaglutinina) con bandas G, muestra dos líneas celulares, una de 46, XY en 6 metafases, y otra de 46, X, der. (Y) en 21 metafases. Se aprecia un cromosoma Y de menor tamaño.

que es normalmente suprimido por el gen SRY y que en ausencia de éste promueve la formación de tumores de células germinales. Lo llamó locus del gonadoblastoma en el cromosoma Y (gen GBY) y lo localizó cerca del centrómero o en el brazo largo del cromosoma Y. No obstante, se precisan de otros factores para que se desarrolle el tumor en estos pacientes predispuestos por la alteración cromosómica.

En cuanto a la disgenesia gonadal, podemos considerar que bajo este término se incluyen diversas patologías en las que el desarrollo de la gónada fetal es anormal. Su causa es una alteración en el número o estructura de los cromosomas sexuales, lo que llevaría a la producción de una serie de malformaciones⁽¹⁰⁾. La disgenesia gonadal mixta incluye pacientes con anomalías del desarrollo gonadal por alteración cromosómica que involucra al cromosoma Y. Por lo general se trata de mosaicos con fórmulas 45X/46XY debido a la pérdida del cromosoma Y por no disyunción en la mitosis en etapa temprana⁽¹¹⁾. Otras veces se trata de microdeleciones en la que encontramos restos de cromosomas Y⁽¹²⁾. Es importante tener en cuenta que el cariotipo debe realizarse en sangre y en varios tejidos, ya

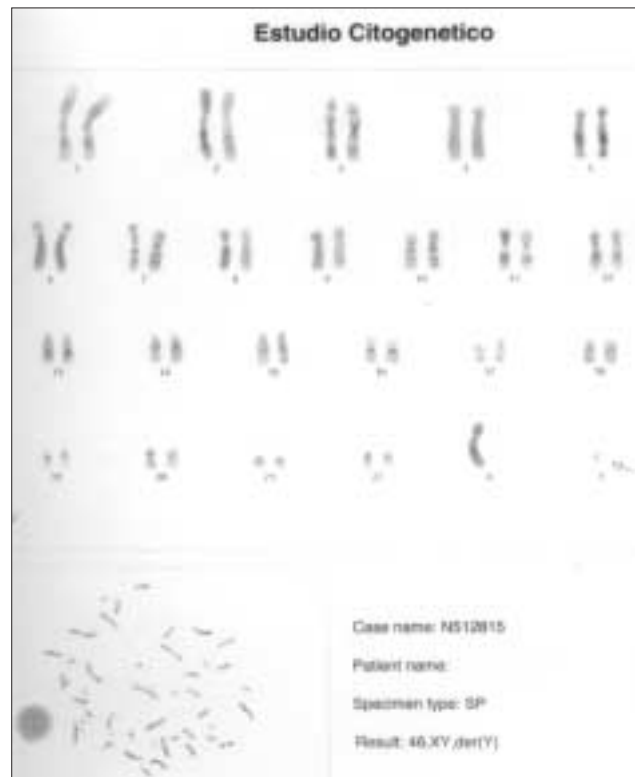


FIGURA 2. Estudio de hibridación *in situ* en sangre periférica (FISH): se ha aplicado la técnica de hibridación *in situ* fluorescente con la sonda del cromosoma Y, para confirmar que el cromosoma Y diagnosticado mediante bandas G procede del Y.

que la ausencia de alteración o de mosaico en sangre no excluye su presencia en otros tejidos y, al contrario, la proporción de mosaico en sangre no refleja su proporción en otros tejidos^(13,14). Nuestro caso confirma la existencia mayoritaria de un mosaicismo en las alteraciones cromosómicas del Y.

La mayoría de los pacientes (90-95%) presentan genitales externos totalmente masculinos y, cuando existe ambigüedad genital, ésta se manifiesta por microfalo, criptorquidia uni o bilateral e hipospadias. Muchos pacientes presentan talla baja y un fenotipo especial, que en algunos casos recuerda al Turner⁽¹⁵⁾. No hemos encontrado en la literatura revisada más alteraciones fenotípicas por lo que tiene interés nuestro caso pues, sin ser un fenotipo significativo, nos hace ratificar que cuando un niño presente algunos estigmas malformativos debemos realizar cariotipo para el diagnóstico precoz ante el porvenir de algunas cromosopatías como las relacionadas con el cromosoma Y⁽¹⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arms. Hum Genet 1976; 34: 119-24.

2. Ron JT, Van Golde, Alex MM, Wetzels Ruurd de Graaf, Joep HAM Tuerlings, Didi DM, et al. Decreased fertilization rate and embryo quality after ICSI in oligozoospermic men with microdeletions in the azoospermia factor c region of the Y chromosome. *Hum Reprod* 2001; 16: 289-92.
3. Lezzoni J, VonHerr C, Golden W, Saffey M. Gonadoblastomas in 45, X/46,XY mosaicism. Analysis of Y chromosome distribution by fluorescence in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 197-201.
4. Page D. Hypothesis: a Y chromosome gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. *Development* 1987; 101(Suppl): 154-5.
5. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 25: 191-218.
6. Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brow LG, Rosenberg M, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995; 10: 383-95.
7. Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Nolten WE, Meisner L, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N. Engl J Med* 1997; 336: 534-9.
8. Peschka B, Leygraaf J, Van der Ven K, Montag M, et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999; 14: 2257-63.
9. Page D. Hypothesis: a Y chromosome gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. *Development* 1987; 101 (Suppl): 154-5.
10. Job JC, Canlorbe P. The Sex Glandein job Jc, ed. *Pediatric Endocrinology* 1981. p. 347-476;
11. Rennie D, Glass R. Structuring abstracts to make them more informative. *JAMA* 1991. p. 266.
12. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arms. *Hum Genet* 1976; 34: 119-124.
13. Migeon C, Berkovitz G, Broen T. Sexual differentiation and ambiguity. En: Kappy M, Blizzard R, Migeon C, eds. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. p. 573-716.
14. Lezzoni J, Vonherr C, Golden W, Gaffey M. Gonadoblastomas in 45,X/46, XY mosaicism. Analysis of Y chromosome distribution by fluorescence in situ hybridization. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 197-201.
15. Relman AS. Changes in the journal. *N. Engl Med* 1990; 322: 1003-4.
16. Mulrow CD, Thacker SB, Pugh JA. A proposal for more informative abstracts of review articles. *Ann Intern Med* 1998; 108: 613-5.

Hipernatremia como causa de corea y rabiomiólisis

A. Pérez Palomino, N. Ramos Sánchez, C. Pérez-Caballero Macarrón, J.L. Vázquez Martínez, E. Otheo de Tejada, I. Martos Sánchez, P. Ros Pérez

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

RESUMEN

La hipernatremia severa asocia un estado de hiperosmolaridad que puede producir rabiomiólisis y consecuentemente desencadenar un fracaso renal agudo. La aparición de corea transitoria es una rara complicación de la hipernatremia. Presentamos un caso de un lactante de nueve meses con hipernatremia por una intoxicación salina que presentó rabiomiólisis con fracaso renal agudo y corea transitoria.

Palabras Clave: Hipernatremia; Mielinólisis extrapontina; corea; Rabiomiólisis.

ABSTRACT

Severe hypernatremia associates an hyperosmolarity state which can cause rhabdomyolysis and resulting desenclenante acute renal failure. Transient chorea is a rare side-effect related to hypernatremia. We report a case of a nine-month-old boy with rhabdomyolysis leading to acute renal failure and transient chorea following hypernatremia due to salt poisoning.

Key Words: Hypernatremia; Extrapontine myelinolysis; Choreia; Rhabdomyolysis.

INTRODUCCIÓN

La presencia de hipernatremia puede dar lugar a multitud de signos y síntomas, como pueden ser: alteración del estado de consciencia que puede ir desde la obnubilación al

coma, irritabilidad, convulsiones, paresia, alteraciones del tono muscular y de los reflejos osteotendinosos (hipo o hipertonia y hipo o hiperreflexia), meningismo, fiebre o taquipnea.

Dentro de las múltiples causas de hipernatremia en la edad pediátrica, las más importantes por su frecuencia son la intoxicación salina y la deshidratación hipernatémica, que en nuestro medio suelen aparecer en el contexto de gastroenteritis.

La rabiomiólisis es una rara complicación de la hipernatremia severa pero es importante diagnosticarla a tiempo ya que un tercio de las rabiomiólisis originan necrosis tubular aguda con fracaso renal agudo⁽¹⁾. La aparición de corea transitoria en la recuperación de una hipernatremia severa se ha descrito en muy pocas ocasiones en la literatura. Podría ser una manifestación de una mielinólisis extrapontina (MEP), aunque estos casos se observan con más frecuencia en la rápida corrección de hiponatremias y la clínica neurológica suele persistir. Nuestro caso es de particular interés ya que a pesar de una correcta corrección de la hipernatremia en el tiempo, el paciente presentó ambas raras complicaciones. Aprovechamos este caso para revisar las diversas explicaciones fisiopatológicas de estas complicaciones.

CASO CLÍNICO

Lactante de 9 meses que acude a urgencias por disminución del nivel de consciencia. Desde hace 24 horas, fiebre, vómitos y diarrea con abundantes deposiciones líquidas. Le administraron suero de rehidratación oral de preparación casera. A la exploración presenta aspecto deshidratado (deshidratación del 15%), con mal relleno capilar, obnubilación importante, sin respuesta a estímulos, mirada fija con miosis (Glasgow 3) y fontanela a nivel. Se realiza analítica que muestra acidosis metabólica (pH 7,08, PCO₂ 21,3 mmHg, HCO₃ 6,5 mMol/L, EB -21 mMol/L), y una importante hipernatremia con datos de insuficiencia

Correspondencia: Alfonso Pérez Palomino. C/ Adelfas 18, 1°C. 28007 Madrid

Recibido: Octubre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(5):388-390

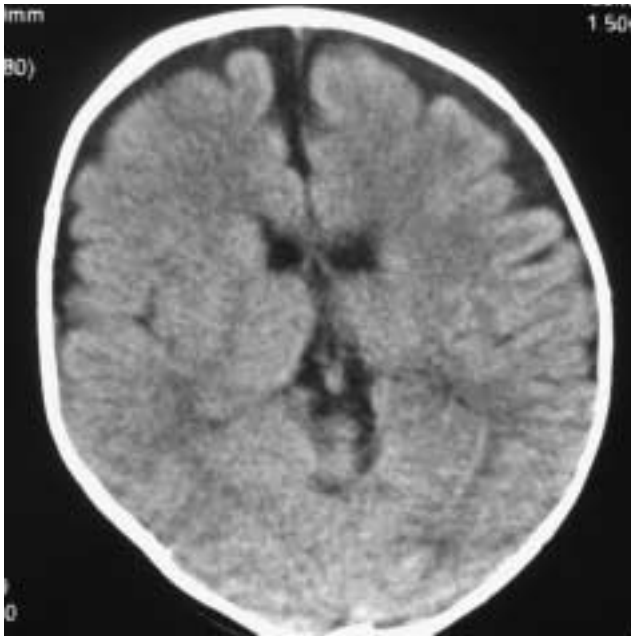


FIGURA 1. TAC cerebral: atrofia cortical de predominio frontal y temporal.

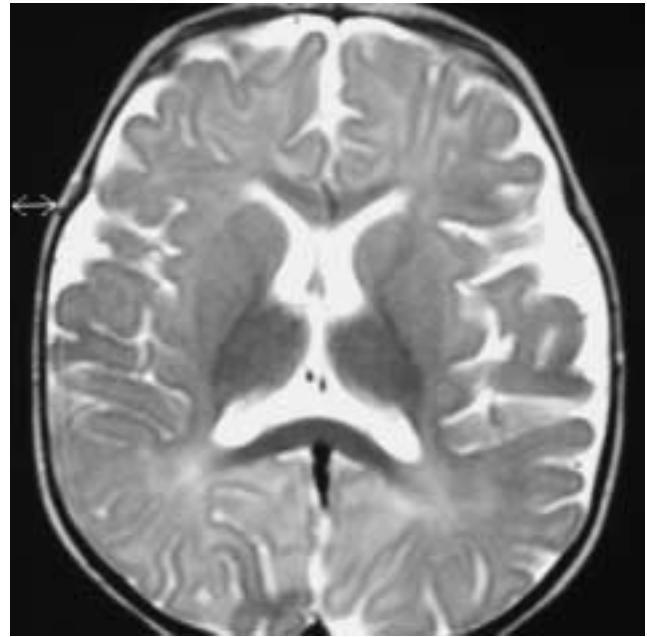


FIGURA 2. RNM cerebral: mielinólisis extrapontina.

renal prerrenal (Cr 1,92 mg/dL, Urea 119 mg/dL, Na 172 mEq/L, Osm 371 mOsm/L, amilasa 430 U/L, lipasa 2,9 U/L). El hemograma y la coagulación son normales. Se procede a intubación nasotraqueal y se inicia ventilación mecánica. Se inicia fluidoterapia corrigiendo acidosis metabólica y se inicia una lenta corrección de la hipernatremia con un descenso de 15 mEq/L/día en las primeras 24 horas, descenso de 9 mEq/L/día en las siguientes 24 horas, alcanzando normalidad electrolítica a las 96 horas. Se realiza EEG que muestra discreto sufrimiento cortical difuso y un TAC craneal que muestra adelgazamiento cortical con aumento de LCR en lóbulos frontales y temporales (Fig. 1). Presenta empeoramiento de la función renal con creatinina máxima de 2,2 mg/dL a las 48 horas de su ingreso, con datos de rabdomiólisis como elevación de CPK (cifra máxima 10641 U/L), elevación de transaminasas y mioglobina (cifra máxima 1832 mg/L) y pigmentación da la orina. Tanto la función renal como la rabdomiólisis mejoran progresivamente con la fluidoterapia. Presenta mejoría progresiva del nivel de conciencia. Se extuba al tercer día. Al sexto día, estando asintomático y con normalidad analítica inicia movimientos coreicos de extremidades superiores con hipotonía axial. Se realizan potenciales evocados de tronco (PEAT) que son normales, EEG que no muestra cambios respecto al previo y RNM que muestra atrofia cortical y signos de mielinólisis extrapontina (Fig. 2). El cuadro coreico desaparece progresivamente a lo largo de la siguientes 2 semanas, encontrándose asintomático en la actualidad.

DISCUSIÓN

El primer caso en la literatura en niños de hipernatremia como causa de rabdomiólisis y secundariamente fracaso renal agudo, fue descrito en 1977 por Opas y cols.⁽²⁾. La rabdomiólisis puede ser producida por múltiples causas como son la hipertermia, isquemia, traumatismo, ejercicio intenso, drogas, toxinas, cetoacidosis diabética, intoxicación por monóxido de carbono, defectos del metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos y las poliomiocitis.

El principal mecanismo fisiopatológico por el que la hipernatremia provoca rabdomiólisis es el déficit de actividad de la bomba Na/K ATP-asa, que provoca un acúmulo de sodio intracelular disminuyendo el intercambio sodio-calcio, acumulándose calcio a nivel intracelular. El incremento de calcio a nivel celular provoca la estimulación enzimática de proteasas que destruyen las miofibrillas y provocan la liberación de mioglobina. El déficit de actividad de la bomba Na/K ATP-asa no sólo se explica por la hipernatremia. También influye la acidosis y la diuresis osmótica que provocan una hipokaliemia relativa y la hipofosfatemia y la hipoinsulinemia que provocan un déficit energético celular⁽¹⁾. La mioglobina puede ser metabolizada por el hígado y el sistema retículo endotelial pero la mayor parte se excreta por orina. La orina se pigmenta cuando la cifra de mioglobinemia supera los 1000 mg/L. El radical ferrihemato (hematina) de la mioglobina provoca el daño tubular que provoca la necrosis tubular aguda. Además de este factor tubular existen otros factores que contribuyen en el deterioro de la función re-

nal como son la hipovolemia por la deshidratación y la hiperuricemia que se provoca por la rotura muscular.

El tratamiento de la rabdomiólisis incluye la alcalinización urinaria, la administración de grandes cantidades de líquidos para forzar diuresis e incluso se pueden usar diuréticos como el manitol o la furosemida para evitar el fracaso renal oligúrico. En algunos casos es necesaria la hemodiálisis.

La asociación de hipernatremia y corea fue descrita por primera vez en 1969 por Trevor P. Mann⁽³⁾ que presentó los casos de dos hermanos que como en nuestro caso tuvieron una intoxicación salina por una fórmula de rehidratación inadecuada utilizada en el tratamiento de una gastroenteritis.

La corea como complicación de una hipernatremia en niños tiene una duración variable (días-meses) pero en los pocos casos descritos siempre ha sido transitoria no quedando secuelas. En los casos fatales de hipernatremia en los que se ha realizado estudio anatomopatológico se ha observado la presencia de capilares dilatados y hemorragias parenquimatosas⁽⁴⁾. Estos cambios parecen estar derivados de la hiperosmolaridad vascular que provoca deshidratación celular por salida del agua intracelular originando dilatación capilar y un parénquima cerebral adelgazado apareciendo las hemorragias parenquimatosas por roturas de los capilares dilatados e incluso hematomas subdurales por rotura de vasos de mayor tamaño. En los casos de corea transitoria no tenemos datos anatomopatológicos que confirmen una similar histología a la encontrada en los casos fatales de hipernatremia que cursaron con otra sintomatología. Por esta razón estudios funcionales como la PET o sPECT pueden ser de utilidad para localizar la lesión ya que en muchos de estos casos las pruebas de imagen pueden ser normales. En nuestro caso existen datos en la RNM de MEP lo que confirma que no sólo los trastornos del sodio por déficit son causa de esta grave complicación, y aunque más raros y de evolución más favorable, también pueden deberse a hipernatremia⁽⁵⁾. Esto parece confirmar que se deba más a la hiperosmolaridad relativa que a los propios trastornos del sodio⁽⁶⁾. Por esta razón es más correcto llamar a esta entidad mielinólisis osmótica. Otros autores más recientemente han postulado que la causa sea la hipofosfatemia⁽⁷⁾. La aparición de la corea en los trastornos del sodio suele ser tardía, ge-

neralmente cuando las cifras de sodio se han normalizado⁽⁸⁾. Existen varias hipótesis que pueden explicar este hecho como el desarrollo de supersensibilidad de receptores por denervación, la aparición de circuitos previamente inhibidos, la aparición de nuevas sinapsis por reorganización neuronal (*Sprouting*) o que la clínica esté oculta por la paresia inicial de algunos cuadros o por la afectación talámica, como en aquellos pacientes con parkinsonismo a los que se les realiza una talamotomía y mejora su clínica⁽⁹⁾.

La velocidad de corrección tanto en las hipernatremias como en las hiponatremias (más relacionado con éstas) parece jugar un papel fundamental en la aparición de la MEP y de la mielinólisis central pontina (MCP). Un ritmo máximo de reposición de 12 mmol/L/día es adecuado para evitar esta complicación⁽¹⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosa EC, Lopes AC, Liberatori Filho AW, Schor N. Rhabdomyolysis due to hyperosmolarity leading to acute renal failure. *Renal Failure* 1997; 19: 295-301.
2. Opas LM, Adler R, Robinson R. Rhabdomyolysis with severe hypernatremia. *J Ped* 1977; 90: 713-6.
3. Mann TP. Transient choreo-athetosis following hypernatremia. *Develop Med Child Neurol* 1969; 11: 637-40.
4. Sparacio RR, Anziska B, Schutta HS. Hypernatremia and chorea. A report of two cases. *Neurol* 1976; 26: 46-50.
5. Dobato JL, Barriga JA, Pareja L. Mielinólisis extrapontina causada por hipernatremia yatrogénica tras rotura de un quiste hidatídico hepático con síndrome amnésico secular. *Rev Neurol* 2000; 31: 1033-5.
6. McKee AC, Winkleman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients. Relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 1988; 38: 1211-7.
7. Peeters A, Van de Wyngaert F, Van Lierde M, Sindic CJ, Latte EC. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis induced by hyperemesis gravidarum. *Acta Neurol Belg* 1993; 93: 276-82.
8. Maraganore DM, Folger WN, Swanson JW. Movements disorders as sequelae of central pontine myelinolysis. Report of three cases. *Mov Disord* 1992; 7: 142-8.
9. Ezpeleta D, de Andres C, Gimenez-Roldan S. Movimientos anormales en un caso de mielinólisis extrapontina. Revisión de la literatura. *Rev Neurol* 1998; 26: 215-20.
10. Strerns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Eng J Med* 1986; 314: 1535-42.

Anemia hemolítica autoinmune refractaria: tratamiento con Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20

M. Mesa del Castillo Payá¹, M.S. Maldonado Regalado¹, M. Hernández-Jodrá², A. Muñoz¹

¹Sección de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

²Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune en la infancia se caracteriza, en ocasiones por un curso severo y refractario al tratamiento. En estos casos a veces es necesario realizar esplenectomía, lo que supone graves riesgos. Rituximab es un nuevo anticuerpo monoclonal anti CD20 que ya se ha utilizado con éxito en esta enfermedad. Presentamos un caso de un niño diagnosticado de AHAI que fue tratado con esteroides, gammaglobulina y al que se le practicó una esplenectomía sin éxito. Se le administró Rituximab a dosis de 375 mg/m²/semanal durante 4 semanas y, simultáneamente, se inició pauta de descenso corticoidea. A los tres meses del tratamiento con Rituximab presentó un ascenso de la cifra de Hb de 3,5 g/dl y un descenso de la cifra de reticulocito del 67%. En el seguimiento posterior, durante 14 meses, el paciente se ha mantenido asintomático sin tratamiento ninguno. El tratamiento con Rituximab es una alternativa para esos pacientes refractarios al tratamiento antes de contemplar la esplenectomía.

Palabras Clave: Anemia hemolítica autoinmune; Esplenectomía; Linfocito b.

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia (AHAI) in children is sometimes characterized by a severe course and the treatment is often unsatisfactory. In these cases, sometimes, a splenectomy had been performed with subsequent development of severe side effects. Rituximab is a chimeric monoclonal

antibody specific for the CD20 antigen. This antibody has induced a rapid in vivo depletion of B-lymphocytes. Some authors reported significant remissions in patients previously refractory to conventional treatment. We report a case in a patient with refractory AHAI steroid and gammaglobulin treatment. Splenectomy had been performed without any response. Rituximab was given, 375 mg/m²/dose once weekly for a total of 4 doses. At same time was started a decrease regime steroid therapy. Our patient showed a 3,5 g/dl increase of Hb and 67% reduction of absolute reticulocyte count after three months treatment. The child is now 14-month off-therapy and remained a complete remission. Rituximab is an alternative treatment to refractory therapy patients and it has been considered before splenectomy.

Key Words: Autoimmune hemolytic anemia, splenectomy; B-lymphocytes.

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) se debe a la producción de autoanticuerpos que unidos a los hematíes provocan su destrucción, bien en el compartimento intravascular si interviene el sistema del complemento ó en el extravascular. La AHAI se clasifica en función de la temperatura en la cual actúan los autoanticuerpos, objetivándose mediante el test de Coombs una inmunoglobulina IgM en el caso de anemias hemolíticas por anticuerpos fríos y una IgG en el caso de anticuerpos calientes. Estas inmunoglobulinas suelen policlonales producidas por clones de linfocitos B CD20 k⁺(1,2).

La AHAI en la infancia se caracteriza por su buen pronóstico. Sin embargo existen algunos casos crónicos resistentes a los tratamientos habituales, especialmente niños menores de 2 años y adolescentes⁽³⁾. El tratamiento convencional de la AHAI incluye en primera línea corticoides

Correspondencia: M. Mesa del Castillo Payá. Sección de Hemato-Oncología Pediátrica, Servicio de Pediatría.

Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid

Recibido: Octubre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(5):391-394

y gammaglobulina, en segunda línea inmunosupresores; en última instancia esplenectomía. La mayoría de los pacientes responden a estos tratamientos, pero existen algunos casos graves que desarrollan resistencia y/o dependencia principalmente corticoidea con importante repercusión sobre el crecimiento, la mineralización de los huesos, infecciones, etc. La mortalidad de estos niños, según Ware y cols.⁽³⁾, es del 10%.

En 1997, se comercializó Rituximab (Rituxan, Mabthera F. Hoffman- La Roche. Ltd. Basel, Switzerland) un anticuerpo monoclonal humanizado de ratón anti CD20, marcador que es expresado en la superficie de linfocitos pre-B y B maduros. Induce una rápida depleción de linfocitos B normales y células B en los linfomas. Su mecanismo in vivo no está aclarado: incluye activación del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos, inhibición de la proliferación del linfocito e inducción de apoptosis^(4,5). Se ha mostrado efectivo en el tratamiento de Linfomas no Hodgkin y de leucemias linfáticas crónicas B⁽⁶⁾. Por esta razón se propuso su uso en enfermedades autoinmunes sugiriendo que al disminuir los niveles de autoanticuerpos se produciría una mejoría de la enfermedad o incluso la curación.

Rituximab se ha utilizado con éxito en pacientes con AHAI refractaria al tratamiento.

Presentamos el caso de un niño diagnosticado de anemia autoinmune refractaria al tratamiento al que se le administró Rituximab con lo que se logró remisión clínica tras 14 meses de seguimiento.

CASO CLÍNICO

Niño de 12 años y 6 meses, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que en diciembre de 1998 acude al Servicio de Urgencias refiriendo astenia intensa, disminución del rendimiento escolar y orinas colúricas de un mes de evolución. En la exploración se objetivó palidez cutánea e ictericia conjuntival sin petequias ni signos de sangrado. Tampoco se objetivaron adenopatías significativas. En la palpación abdominal existía dolor a nivel de hipocondrio izquierdo donde se palpaba polo de bazo a aproximadamente 3 cm del reborde costal. El resto de la exploración se encontraba dentro de los límites de la normalidad. Como pruebas complementarias en la Urgencia se objetivó una hemoglobina de 7,1 g/dl, hematocrito de 21,6% y VCM de 118 siendo las demás series hematológicas normales. Como datos relevantes en la bioquímica presentaba unos niveles de bilirrubina total de 2,68 mg/dl (directa 0,42 mg/dl e indirecta de 2,26 mg/dl), LDH de 1011 mg/dl y haptoglobina de 1 mg/dl. Con el diagnóstico de probable anemia hemolítica ingresa en planta para estudio y tratamiento. No se indicó transfusión de concentrado de hemáties en primera instancia por no existir signos de inestabilidad hemodinámica. Se solicitó extensión de sangre periférica donde se visualizaron escasos esquistocitos siendo

los leucocitos y las plaquetas de morfología normal. Las serologías de VHB, VHC, VIH, VEB, CMV, Parvovirus y micoplasma fueron negativas. El estudio inmunológico de autoanticuerpos (ANA, Anti DNA, complemento e inmunoglobulinas) fue negativo. El test de Coombs directo mostraba positividad por autoanticuerpos IgG (4+), demostrados en el eluido, con especificidad autoanti-e más poliaglutinina y C₃; el test de Coombs indirecto también fue positivo. La ecografía abdominal resultó dentro de la normalidad excepto esplenomegalia de 3 cm. Con todas estas pruebas complementarias se diagnosticó al paciente de anemia Hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes primaria o idiopática.

A partir del ingreso se instauró tratamiento con prednisona a una dosis de 2 mg/kg/día con lo que a los 5-10 días se recuperaron los niveles de hemoglobina hasta un máximo de 13,9 g/dl. Durante los tres años de evolución necesitó continuamente ciclos corticoideos con dosis que oscilaban entre 2 mg/kg y 0,5 mg/kg/día o en días alternos. Los intentos de supresión corticoidea no tuvieron éxito debido a la reaparición de signos y síntomas de hemólisis. En tres ocasiones se administró Gammaglobulina IV a una dosis única de 0,8 mg/kg no obteniéndose respuesta. Al año del diagnóstico el niño presentaba un síndrome de Cushing muy acusado con alteración psicológica y de la conducta. Tras dos años de seguimiento, en abril de 2003 se realizó esplenectomía ante los efectos secundarios corticoideos y la mala respuesta a la gammaglobulina. Permaneció estable y sin ningún tratamiento durante dos meses tras lo que recidivó con una crisis hemolítica y aparición de hepatomegalia, lo que sugería que la hemólisis hubiera asentado en el tejido hepático. De nuevo se indicó tratamiento corticoideo a dosis de (2 mg/kg/día).

A los tres meses de la esplenectomía se decidió la administración de Rituximab a una dosis de 375 mg/m² dosis IV única semanal durante 4 semanas; y, se inició pauta de descenso de corticoides. En el curso de su evolución no recibió trasfusiones de concentrados de hemáties.

La determinación de inmunoglobulinas antes de la infusión del anticuerpo resultaron dentro de la normalidad.

Durante la infusión del anticuerpo monoclonal no presentó sintomatología alguna. En la figura 1 se muestran los niveles de Hb desde el diagnóstico hasta la actualidad. Se puede observar como las concentraciones de Hb se encuentran estables aún con la suspensión del tratamiento corticoideo. Actualmente, 14 meses después de la última dosis se encuentra estable y libre de síntomas, no precisando tratamiento alguno y totalmente recuperado del síndrome de Cushing que presentaba. Hasta la fecha no ha presentado ninguna complicación infecciosa y los recuentos de linfocitos B CD 20 y CD 19 se encuentran por encima de la normalidad representando el 43% de los linfocitos y el 13,4% de los leucocitos totales. No se disponen de contajes de CD20

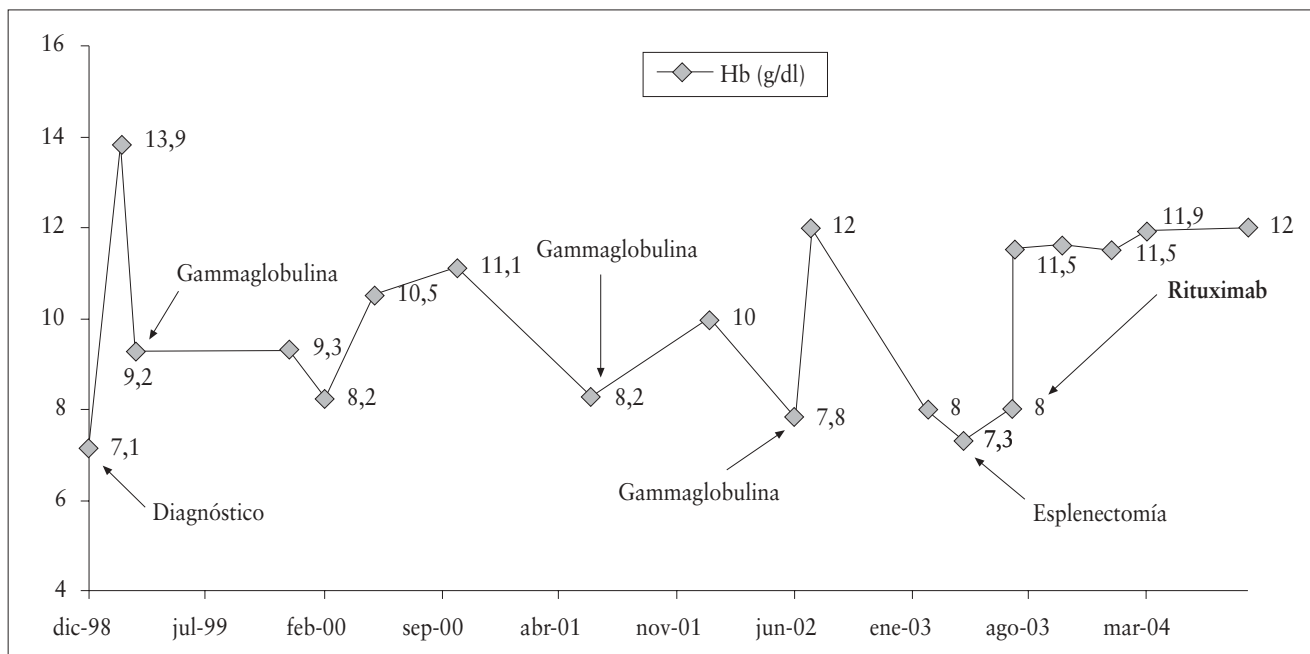


FIGURA 1. Concentraciones de Hb durante la evolución desde el diagnóstico hasta la actualidad.

y de CD19 inmediatas a la administración de anticuerpo debido a las características del paciente.

Durante el seguimiento y tras la administración de Rituximab los test de Coombs han permanecido siendo positivos con títulos de antiglobulina de 1/512 con Anti-IgG y 1/128 con anti- C3d, títulos similares a los del diagnóstico.

DISCUSIÓN

Rituximab se ha utilizado con éxito en pacientes con AHAI refractaria. En el 2001 Quartier y cols.⁽⁵⁾ comunicaron 6 casos (edad entre 7 y 35 años) de AHAI refractaria a tratamiento con inmunosupresores y esplenectomía a los que se les administró cuatro dosis de Rituximab (375 mg/m²/semanal). Al igual que nuestro paciente en el mes siguiente de su administración se normalizaron los niveles de Hb y reticulocitos. Tanto la terapia corticoidea como los demás fármacos fueron suspendidos, con lo a los 21 meses de seguimiento se mantenían asintomáticos. Los contajes de linfocitos CD20 se normalizaron entre 6 y 13 meses tras la administración de Rituximab.

Recientemente Zecca y cols.⁽⁷⁾ publican quince casos pediátricos (10 con AHAI y 5 con Síndrome de Evans) a los que se les administró tres o cuatro dosis de Rituximab (375 mg/m²/semanal). De los quince pacientes, dos (AHAI) fueron clasificados como no respondedores por no cumplir criterios de buena respuesta (incremento de la concentración de Hb de 1,5 g/dl y la reducción del 50% de la cifra de reticulocitos observada 2 meses antes de la infusión del Anticuerpo). Los trece restantes quedaron libres de signos y síntomas de hemólisis tras 4 meses de la primera administración,

con un incremento en la concentración de Hb una media de 4 g/dl, si bien tres pacientes (dos con síndrome de Evans y uno AHAI) recidivaron a los 7,8 y 10 meses de seguimiento, respectivamente. A estos se le administró un segundo ciclo de Rituximab, permaneciendo asintomáticos a los trece meses de seguimiento. En nuestro caso la Hb se incrementó en 3,5 g/dl a los tres meses de la administración del Rituximab y el conteo de reticulocitos descendió en un 67% por lo que siguiendo los criterios de Zecca⁽⁶⁾ presentó una buena respuesta. Es interesante destacar que en esta serie solo en 6 pacientes se negativizó el test de Coombs directo; esto podría sugerir que la existencia de anticuerpos unidos al hematíe no se correlacione con el grado de hemólisis, o bien que estos anticuerpos detectados no sean los responsables de la hemólisis. En este sentido varios estudios^(8,9), sobre otras enfermedades autoinmunes, no observaron correlación entre la concentración de anticuerpos y la respuesta al Rituximab ni sobre la concentración de Igs.

El mecanismo de acción del Rituximab no está esclarecido. Se destruyen por igual todos los linfocitos CD20, sin embargo no se destruyen las células plasmáticas, ya que no presentan CD20, ante este hecho Virgolini y cols.⁽⁵⁾ sugieren que al destruir los linfocitos B estos no podrían convertirse en células plasmáticas y con el tiempo disminuiría la producción de anticuerpos. En otra línea se ha demostrado, *in vitro* y en ratones, que la presencia de complemento es esencial para la acción del Rituximab y que su presencia induce la muerte celular del linfocito B⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, las células B unidas al Rituximab son retiradas por el sistema retículo endotelial (SRE), de forma que

los macrófagos cuantitativamente no fueran suficientes para eliminar los hematíes con autoanticuerpos lo que, según Hegde UP y cols.⁽¹¹⁾, produciría una desviación cuantitativa del sistema reticulo endotelial hacia los linfocito B y no hacia los hematíes. En algunos estudios^(12,13), se muestra una linfopenia B tras la administración de Rituximab que posteriormente vuelve a la normalidad. En nuestro caso el conteo de CD20 y CD19 tras 14 meses de la administración del anticuerpo se encuentra elevada. Este hecho podría sugerir que en un principio existiera uno o varios clones de linfocitos B CD20 productores de anticuerpos anómalos y que estos clones hayan sido destruidos completamente hasta el presente. En cualquier caso no está esclarecido como el Rituximab es efectivo en las enfermedades autoinmunes.

En conclusión presentamos un caso de AHAI refractaria al tratamiento en el que se administró con éxito Rituximab. Debemos destacar sus ventajas respecto a los otros tratamientos inmunosupresores: si bien no debe indicarse en todos los casos sino en aquellos en los que fracasa el tratamiento convencional y la esplenectomía representa el último recurso. En la edad pediátrica los efectos secundarios, derivados de la esplenectomía, pueden ser importantes: sepsis fulminante por bacterias Gram positivas encapsuladas, por lo que el Rituximab debe ser tenido en cuenta antes de la decisión quirúrgica. Señalamos que son necesario estudios más amplios que evalúen la respuesta de forma significativa.

BIBLIOGRAFÍA

- Berentsen S, Bo K, Shemmas FV, Myking AO, Ulvestad E. Chronic cold agglutinin disease of the "idiopathic" type is a premalignant or low-grade malignant lymphoproliferative disease. *APMIS* 1997; 105: 354-62.
- Ulvestad E, Berentsen S, Bo K, Shemmas FV. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol* 1996; 63: 259-66.
- Ware RE, Rose WF. Autoimmune haemolytic anaemia. En: Nathan DG, Orkin SH eds. *Nathan and Oski's. Haematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia, PA: Saunders; 1998. p. 499-522.
- Quatier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with Rituximab. *Lancet* 2001; 358: 1511-3.
- L. Virgolini, V.Marzocchi.. Rituximab in autoimmune diseases. *Biomedicine&Pharmacotherapy* 2004; 58: 299-309.
- Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63: 803-43.
- Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola, Rosito P, Jankovic M, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003; 101: 3857-61.
- Edwards JEW, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001; 40: 205-11.
- Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amafori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 98: 952-7.
- Di Gaetano N, Cittera E, Nota R, Vecchi A, Grieco V, Sacanziani E, et al. Complement activation determines the therapeutic activity of Rituximab in vivo. *J Immunol* 2003; 171: 1581-7.
- Hegde UP, Wilson WH, White T, Cheson BD. Rituximab treatment of refractory fludarabine-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 2260-2.
- Treon SP, Anderson KC. The use of Rituximab in the treatment of malignant and non-malignant plasma cells disorders. *Semin Oncol* 2000; 27: 79-85.
- Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1484-92.

ESTUDIOS DE ADECUACIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA A LA EVIDENCIA CIENTÍFICA EN LA BRONQUIOLITIS: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Sr. Director:

En la práctica clínica se ha consagrado el uso de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que no han probado su eficacia en estudios científicos, lo que ocasiona una injustificada variabilidad en la práctica médica. En un intento de reducir la variabilidad y mejorar la idoneidad de nuestra práctica clínica, ha surgido en los últimos años un nuevo paradigma de pensamiento científico, conocido como Medicina basada en la evidencia (MBE) o en pruebas, cuya originalidad principal es la de proporcionar al clínico fuentes de información para ayudar a implementar las mejores pruebas científicas (sustentando su validez, importancia y aplicabilidad a través de la valoración crítica) en la práctica clínica⁽¹⁾.

Para comprobar la adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica podemos utilizar estudios con distintos tipos de diseño⁽²⁾: estudios descriptivos transversales (nos facilitan información de cómo es el proceso asistencial en un momento dado), auditorías clínicas (se somete a comprobación el cumplimiento de unos determinados criterios previamente fijados, que llevan implícitos unos estándares de calidad) y estudios de in-

tervención (valoración de los cambios producidos por la implantación de una guía clínica o programa de calidad en relación con controles históricos o concurrentes).

En el estudio publicado recientemente por Canalejo González y cols.⁽³⁾ se realiza un estudio descriptivo transversal retrospectivo de la bronquiolitis en pacientes hospitalizados. Un objetivo del artículo ha consistido en el estudio de evaluación de la práctica clínica a la evidencia científica respecto al manejo diagnóstico (detección VRS en el exudado nasofaríngeo, radiografía de tórax, analítica, gasometría-SaO₂, etc.) y terapéutico (salbutamol, corticoides, adrenalina, etc.), apoyándose, entre otros, en artículos publicados en nuestro país⁽⁴⁻⁶⁾. El interés añadido de este trabajo es que existen pocos trabajos sobre adecuación de la práctica clínica en la bronquiolitis, como el estudio de intervención publicado por Perlstein y cols.⁽⁷⁾ sobre el manejo de la bronquiolitis en menores de un año, y en el que detectaron pequeños cambios en el manejo antes y después de la implementación de una guía de diseño propio.

La conclusión del estudio de Canalejo González y cols. es que “actualmente existe la necesidad de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos para establecer protocolos de actuación, tanto en urgencias como en pacientes hospitalizados, y así evitar el uso inadecuado de pruebas complementarias y de tratamiento farmaco-

lógico. En la actualidad la mejor arma de que disponemos frente a esta enfermedad es la prevención”⁽³⁾. Apoyamos estas conclusiones respecto a la necesidad de adecuar el manejo diagnóstico-terapéutico de la bronquiolitis a la evidencia científica, pero queremos profundizar en el tema de la prevención, dado que en el artículo se comenta que “nuestros esfuerzos deben dirigirse a la prevención, mediante la educación de la población sobre las medidas higiénicas necesarias para evitar el contagio y el uso de anticuerpos monoclonales en pacientes de alto riesgo”, basándose en las recomendaciones propuestas por la Asociación Americana de Pediatría^(8,9) y la Sociedad Española de Neonatología^(10,11).

La bronquiolitis constituye el prototipo de enfermedad pediátrica en continuo debate, principalmente en relación con las controversias terapéuticas^(5,6). Pero las medidas profilácticas o de prevención han sido menos valoradas en nuestro entorno, al menos desde la perspectiva de la MBE, lo cual resulta algo paradójico, dado que la aparición de una novedad terapéutica de elevado coste (palivizumab: anticuerpos antiglicoproteína F monoclonales murinos humanizados) plantea siempre retos al médico (en términos de eficacia, seguridad y efectividad), al paciente (en términos de satisfacción y aceptabilidad) y al gestor (en términos de eficiencia, accesibilidad y equidad). A la hora de seleccionar los aspectos de la práctica clínica que deben ser eva-

luados, interesa establecer prioridades, dedicando una especial atención a aquellos cuya eficacia no esté contrastada, presenten resultados mejorables, sean muy frecuentes, comprometan gran consumo de recursos, tengan una variabilidad inexplicada o una relación coste-efectividad desfavorable^(2,12). En este sentido, la prevención de la bronquiolitis con un producto biotecnológico (palivizumab) cumple los requisitos previos de preferencia para estudiar su adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica⁽¹³⁾.

Tenemos presente que en el estudio de Canalejo González y cols.⁽³⁾ no se plantea como objetivo el estudio de la prevención de la bronquiolitis, pero consideramos que los argumentos basados en pruebas en que se basan sus comentarios respecto al manejo diagnóstico-terapéutico, no se corresponden con los comentarios respecto a la prevención. En los últimos tres años, distintos autores de nuestro país defienden la línea argumental de establecer un uso racional y coste-efectivo del palivizumab sólo en los subgrupos de mayor riesgo, bien en editoriales^(4,13,14), estudios originales^(15,16), estudios planteados como temas valorados críticamente⁽¹⁷⁾ o cartas al director⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Apoyamos la realización de estudios de adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica, pero es necesario considerar las patologías como un continuo (diagnóstico, tratamiento, prevención, rehabilitación, etc.), lo que constituye la filosofía de los programas de gestión de enfermedades, apoyándose en guías, algoritmos y vías de práctica clínica⁽²¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- González de Dios J. De la Medicina basada en la evidencia a la Evidencia basada en la medicina. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 429-39.
- Ochoa Sangrador C. Estudios de evaluación de la adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica. *An Esp Pediatr* 2003; 58 (Supl 4): 219-28.
- Canalejo González D, García Rodríguez ME, Navas López VM, Sánchez Valderrábanos E, Charlo Molina MT, Alonso Salas MT. Bronquiolitis aguda en pacientes hospitalizados. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 211-6.
- Bonillo Perales A. Bronquiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 297-9.
- Martinón Torres F, Rodríguez Núñez A, Martinón Sánchez JM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basado en la evidencia. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 345-54.
- González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 355-64.
- Perlstein PH, Kotagal UR, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrel MK, Gerhardt WE, et al. Sustaining the implementation of an evidence-based guidelines for bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 1001-7.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IVIG. *Pediatrics* 1998; 102: 1211-6.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003; 112: 1442-6.
- Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología y Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 372-4.
- Carbonell Estrany X, Quero Jiménez J y Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 334-6.
- De Llano Señaris JE, Meneu de Guillerna R. Asistencia sanitaria basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl 1): 90-6.
- González de Dios J, Ochoa C. Fármacos biotecnológicos, farmacoeconomía y asistencia sanitaria basada en pruebas. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 207-11.
- Dané Carreras I, Arnau de Bolós JM. Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 289-91.
- Grupo de Hospitales Benazuza. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 293-27.
- Lapeña López de Armentia S, Robles García MB, Martínez Baldás JP, Castañón Fernández L, Mallo Castaño B, Herrero Mendoza B, et al. Impacto potencial y análisis coste-eficacia de la profilaxis con palivizumab, en la prevención de la bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 328-33.
- González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab). Una panorámica a través de la Medicina basada en la evidencia. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 391-402.
- Ochoa Sangrador C, González de Dios J. Outcomes of severity in the Impact Study: statistics by admission [en línea] [fecha de consulta: 12-I-2004]. *Pediatrics* 2003; vol 112. URL disponible en: <http://pediatrics.aapublications.org/cgi/eletters/112/3/548>.
- Lapeña López de Armentia S, Castañón López L, Martínez Badás JP, Álvaro Iglesias E. Hospitalización por bronquiolitis aguda, edad de gestación y palivizumab. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 378.
- Salas Hernández S. Profilaxis con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial: ¿es necesario revisar sus indicaciones? *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 87-8.
- González de Dios J. Medicina basada en la evidencia, Investigación de resultados en salud y programas de gestión de enfermedades. Algo más que un rompecabezas. *Rev Esp Pediatr* 2002; 58: 205-211.

J. González de Dios

Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario San Juan.
Universidad Miguel Hernández.
Alicante

CARTA RÉPLICA

Sr. Director:

Hemos leído con interés la carta al Director del Dr. González de Dios, con comentarios sobre nuestro trabajo titulado *Bronquiolitis aguda en pacientes hospitalizados*⁽¹⁾. Esta carta viene a confirmar que la bronquiolitis aguda es una enfermedad en constante debate y revisión, debido a su impacto en la práctica clínica. La falta de consenso en relación a diversos aspectos de esta entidad, como son principalmente los criterios de ingreso, métodos diagnósticos y manejo terapéutico, favorece la aparición de continuos estudios científicos acerca de esta patología⁽²⁻⁴⁾. Uno de estos aspectos, de interés creciente en la actualidad, es la prevención. Los últimos estudios se han centrado en el uso de anticuerpos monoclonales contra el VRS (palivizumab), especialmente su eficacia y sus indicaciones en la población de riesgo. Incluyéndonos en esta tendencia, nuestro Hospital forma parte del Grupo de Hospitales Benazuza, cuyo principal objetivo es comprobar la morbilidad y mortalidad evitadas en Andalucía tras la administración de palivizumab en pacientes de alto riesgo (según las indicaciones de la Sociedad Española de Neonatología), así como determinar en qué grupo de recién nacidos esta quimioprofilaxis es más efectiva⁽⁵⁾.

Agradecemos al Dr. González de Dios el interés mostrado por nuestro artículo y estamos de acuerdo con sus argumentos. Consideramos que toda enfermedad debe ser analizada de forma global, incluyendo aspectos tan importantes como la prevención. Nuestro trabajo, como todo estudio retrospectivo, que utiliza como única fuente de información el historial clínico de los pacientes, presenta importantes dificultades técnicas, que en la mayoría de las ocasiones dificulta el análisis de los resultados de forma global. Al establecer el diseño del estudio

se establecieron como prioridades la evaluación de la práctica clínica, según la evidencia científica, respecto al manejo diagnóstico y terapéutico. Aunque no se planteó como objetivo del estudio la prevención, ello no es óbice para que no se realice un análisis de los aspectos preventivos de la enfermedad, dado que en los últimos años este aspecto ha sido tratado con profusión en la literatura científica de nuestro país, estableciéndose un uso racional de los anticuerpos monoclonales sólo en subgrupos de mayor riesgo^(6,7), como se cita en nuestro artículo.

A pesar de que actualmente el uso de anticuerpos monoclonales en la prevención de la bronquiolitis está bien definido para pacientes de alto riesgo, hoy en día las investigaciones se centran en estudios de coste-efectividad donde se plantea la posibilidad de ampliar su uso a otros pacientes⁽⁸⁾. Nos parece positivo que éste sea un tema en continuo análisis, especialmente si eso nos lleva a ampliar sus indicaciones y que un mayor número de pacientes se vean beneficiados con su uso. Pero, de la misma forma que la prevención de la bronquiolitis con un producto biotecnológico (palivizumab) cumple los requisitos previos de preferencia para estudiar su adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica, como señala el Dr. González de Dios, no debemos olvidar aspectos más sencillos y de igual magnitud en la prevención de la bronquiolitis, como es el uso de medidas higiénicas, tales como el lavado de manos antes de manipular al niño, evitar el humo de tabaco o situaciones de hacinamiento. El bajo coste que supone la promoción de estas medidas higiénicas entre los padres, junto a su alto nivel de eficacia y su fácil ejecución, son argumentos suficientes para que ocupen un lugar predominante en la prevención y se desarrollen estudios de adecuación de estas recomendaciones a la evidencia científica, sobre todo teniendo en cuenta que la aplicación de estas medidas

higiénicas va dirigida a toda la población, y no sólo a la de alto riesgo, como establece la indicación actual de los anticuerpos monoclonales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Canalejo González D, García Rodríguez ME, Navas López VM, Sánchez Valderrábanos E, Charlo Molina MT, Alonso Salas MT. Bronquiolitis aguda en pacientes hospitalizados. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 211-6.
2. González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 355-364.
3. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L Lohr KN. Diagnosis and testing in bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 119-26.
4. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 127-37.
5. Grupo de Hospitales Benazuza. Quimioprofilaxis con palivizumab en Andalucía. Resultados de la epidemia de VRS 2000-2001. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 293-7.
6. Danés Carreras I, Arnau de Bolós JM. Profilaxis de las infecciones por el virus respiratorio sincitial con palivizumab. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 289-291.
7. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J, Alomar Ribes A, Blanco Bravo D, Esqué Ruiz MT, Fernández Lorenzo JR, et al. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 334-6.
8. Barton LL, Grant KL, Lemen RJ. Respiratory Syncytial Immune Globulin: Decisions and Costs. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 20-8.

D. Canalejo González
M.E. García Rodríguez
V.M. Navas López
E. Sánchez Valderrábanos
*Hospital Infantil
Virgen del Rocío. Sevilla*

ENERO 2005

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
Curso sobre Función Pulmonar: principios y aplicaciones (5º Edición) con el patrocinio de la AEP	28-29	San Sebastian	Web oficial

MARZO 2005

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
Segundo Curso de Dermatología Pediátrica para Peditras y Dermatólogos	4	Barcelona	www.dermopediatrics.com

ASMA EN EL NIÑO Y ADOLESCENTE**Cano Garcinuño A., Díaz C.A., Monton Álvarez J.L.**

Madrid: Ergon; 2004.

Este libro es producto del trabajo del Grupo de Vías Respiratorias de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Sus editores han contado con la colaboración de 25 especialistas de toda España. Se trata de la segunda edición de una obra originalmente publicada en 2001. En el prólogo a la presente edición los editores se congratulan de las mejorías en el sistema asistencial que han observado en los últimos tres años, a lo que sin duda su trabajo ha colaborado en gran medida.

El libro se desarrolla lo largo de 17 capítulos en los que se abordan los aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos del asma. Se trata sin duda de un aspecto de la patología pediátrica de gran importancia. La elevada morbilidad de los procesos asmáticos y su marcado incremento convierten a este grupo de enfermedades en un reto de primera magnitud tanto para pediatras especialistas como generalistas.

La obra está redactada en forma clara y concisa, con una clara vocación didáctica. Se cierra con un capítulo dedicado a la organización de la asistencia al niño asmático que tiene un gran interés. Excelente la edición de Ergon. Obra sinceramente recomendable.

*A. Muñoz Villa***MEDICINA DE LA ADOLESCENCIA****Castellano Barca G., Hidalgo Vicario M.I.,****Redondo Romero A.M.**

Madrid: Ergon; 2004.

Los autores, en su presentación del libro, subrayan la importancia de la patología de la adolescencia, y su pro-

gresiva identificación e integración como área especializada. La fundación por el Dr. Taracena del Piñal, en 1997, de la Sociedad Española de Medicina del Adolescente (SEMA), supuso un paso fundamental. Dicha Sociedad ha sido la promotora del presente volumen, en el que sus autores han contado con la colaboración de más de 80 especialistas españoles y extranjeros.

El esfuerzo desarrollado ha sido grande y el resultado, excelente. El lector interesado tiene a su alcance una obra exhaustiva, en la que todos los aspectos de la patología del adolescente han sido estudiados con rigor y profundidad. Dentro del alto nivel del volumen me han atraído especialmente los capítulos dedicados a “Factores de riesgo cardiovascular. Prevención y tratamiento de las dislipemias” de las Dras. Alonso y Camarero, “El adolescente con diabetes” de la Dra. Barrio y “Límites entre lo normal y lo patológico en la adolescencia”, del Dr. Pedreira. La obra se completa con unos Anexos muy útiles. Impecable la edición de Ergon. Enhorabuena a todos.

*A. Muñoz Villa***INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA****Palencia Luaces R.**

Barcelona: Viguera, S.L.; 2003 (292 páginas)

Este libro, escrito íntegramente en su plena madurez profesional por el Dr. Rafael Palencia Luaces, Neuropediatra y Profesor Titular de Pediatría en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, constituye una grata novedad y establece un hito en la bibliografía pediátrica y neuropediátrica en lengua castellana, puesto que sin duda alguna cubre un amplio hueco existente en la neuropediatria hispánica.

La obra, prologada por el Prof. A. Blanco Quirós, está dividida en 18 capítulos que abarcan magistralmente

todos los aspectos más importantes y novedosos de la infectología neurológica pediátrica. Al margen de los clásicos capítulos (meningitis purulentas – aspectos generales, meningitis bacterianas en el recién nacido, meningitis meningocócica, otras meningitis purulentas, tratamiento y profilaxis de las meningitis purulentas en la infancia, meningitis tuberculosa, meningitis linfocitarias, virus y sistema nervioso central, etc.), es de resaltar la inclusión de temas de la máxima actualidad como la neuroborreliosis, las encefalopatías en pacientes inmunodeprimidos y las encefalopatías humanas por priones, entre otros. Por otra parte, al ser toda la obra de autoría única, se mantiene una gran unidad y proporción en su contenido. La amplia bibliografía de cada capítulo, dispuesta por orden alfabético, recoge las últimas novedades sobre la temática. Se completa con una selecta iconografía y con unas didácticas

tablas que enriquecen el texto, y concluye con un índice alfabético de materias.

El libro, escrito en un lenguaje científico correcto y asequible, es de fácil comprensión para el amplio grupo de profesionales que seguramente se beneficiarán de su lectura y / o de la puntual consulta clarificadora: neurólogos, pediatras y neuropediatras, residentes de pediatría y de neurología, y médicos en general.

La edición, a cargo de Viguera, S.L., está realizada y presentada con todo el esmero a la que este editor nos tiene acostumbrados, lo que añade un atractivo más a esta publicación de lectura obligada para todos los que estamos implicados en la atención de pacientes con este tipo de patología.

M. Castro-Gago

FE DE ERRATAS

En la *Revista Española de Pediatría* 2004; 60(4), en la página 286, tabla 2 “Índices antropométricos de obesidad y distribución de grasa corporal, antes y después de la intervención en los niños”, se ha omitido por error un valor medio del % grasa corporal, quedando así:

% Grasa corporal	24,57 (8,91)	22,09 (7,83)	0,000**	18,84 (7,74)	19,39 (8,55)	NS
------------------	-----------------	-----------------	---------	-----------------	-----------------	----