

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**  
*Clínica e Investigación*

*Sumario*

- PUESTA AL DÍA**  
 407 **El informe Delphi sobre “El futuro de la salud infantil y la pediatría en España”:** comentarios y reflexiones  
*J. González de Dios*
- ORIGINALES**  
 424 **Primera crisis convulsiva afebril. Conducta en urgencias y evolución en un año**  
*J. Llevadías Jané, Y. Fernández Santervás, A.I. Curcoy Barcenilla, M. Pineda Marfá*  
 430 **Áreas temáticas de estudio en los congresos de la Asociación Española de Pediatría**  
*J. González de Dios, C. Paredes Cencillo*  
 445 **Apneas y episodios aparentemente letales. Revisión de nuestra casuística**  
*A. Pertierra Cortada, W. Fasheh Youssef, C. Luaces Cubells*
- REVISIONES**  
 451 **Aspectos actuales de las distrofias musculares congénitas**  
*M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, E. Pintos Martínez, M.O. Blanco-Barca, J. Eirís-Puñal*  
 468 **Prevención y tratamiento de las infecciones en el paciente oncológico pediátrico**  
*M.S. Maldonado*
- 482 **Formas incompletas de enfermedad de Kawasaki**  
*S. Vidal Micó, G. Cabezuelo Huerta, P. Frontera Izquierdo*
- COMUNICACIÓN BREVE**  
 487 **Absceso retrofaríngeo**  
*A. Carcavilla, J. Corbatón, N. Dedieu, M. Martín, C. Camarero*
- 490 **CRÍTICA DE LIBROS**  
 491 **AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS**  
 492 **AGRADECIMIENTOS**  
 493 **ÍNDICE DE AUTORES**  
 495 **ÍNDICE DE MATERIAS**

Revista Española de  
**PEDIATRÍA**  
Clínica e Investigación

Noviembre - Diciembre 2004

Volumen 60 - Número 6

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

A E Cedrato (Buenos Aires)  
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)  
M<sup>a</sup> 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 Aristegui 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  
Ángel Ferrández Longás  
José Ferris Tortajada  
Manuel Fontoira Suris  
Jesús Fleta Zaragoza  
José M<sup>a</sup> 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 Martín Sánchez  
José M<sup>a</sup> Martín Sánchez  
Luis A Moreno Aznar  
Manuel Moro Serrano  
Manuel Nieto Barrera  
Ángel Nogales Espert  
José Luis Olivares López  
Alfonso Olivé Pérez  
José M<sup>a</sup> 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**

Ángel 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](mailto:suscripciones@ergon.es)

**Correspondencia Científica**

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

## *Sumario*

### **PUESTA AL DÍA**

- 407 **El informe Delphi sobre “El futuro de la salud infantil y la pediatría en España”:** comentarios y reflexiones  
*J. González de Dios*

### **ORIGINALES**

- 424 **Primera crisis convulsiva afebril. Conducta en urgencias y evolución en un año**  
*J. Llevadías Jané, Y. Fernández Santervás, A.I. Curcoy Barcenilla, M. Pineda Marfá*
- 430 **Áreas temáticas de estudio en los congresos de la Asociación Española de Pediatría**  
*J. González de Dios, C. Paredes Cencillo*
- 445 **Apneas y episodios aparentemente letales. Revisión de nuestra casuística**  
*A. Pertierra Cortada, W. Fasheh Youssef, C. Luaces Cubells*

### **REVISIONES**

- 451 **Aspectos actuales de las distrofias musculares congénitas**  
*M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, E. Pintos Martínez, M.O. Blanco-Barca, J. Eiris-Puñal*
- 468 **Prevención y tratamiento de las infecciones en el paciente oncológico pediátrico**  
*M.S. Maldonado*
- 482 **Formas incompletas de enfermedad de Kawasaki**  
*S. Vidal Micó, G. Cabezuelo Huerta, P. Frontera Izquierdo*

### **COMUNICACIÓN BREVE**

- 487 **Absceso retrofaríngeo**  
*A. Carcavilla, J. Corbatón, N. Dedieu, M. Martín, C. Camarero*

490 **CRÍTICA DE LIBROS**

491 **AGENDA DE REUNIONES Y CONGRESOS**

492 **AGRADECIMIENTOS**

493 **ÍNDICE DE AUTORES**

495 **ÍNDICE DE MATERIAS**

*Revista Española de*  
**PEDIATRÍA**

*Clínica e Investigación*

November - December 2004

Volume 60 - Number 6

*Contents*

UP-DATING

- 407 **Delphi report about "The future of childhood health and pediatrics in Spain": commentaries and reflections**  
*J. González de Dios*

ORIGINAL ARTICLES

- 424 **First apyretic seizure. Behavior in the Emergency Service and course in one year**  
*J. Llevadías Jané, Y. Fernández Santervás, A.I. Curcoy Barcenilla, M. Pineda Marfá*
- 430 **Thematic areas of study in Congresses of Asociación Española de Pediatría**  
*J. González de Dios, C. Paredes Cencillo*
- 445 **Apnea and apparent life threatening events. A review of our cases**  
*A. Pertierra Cortada, W. Fasheh Youssef, C. Luaces Cubells*

REVIEWS

- 451 **Present features of congenital muscular dystrophies**  
*M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, E. Pintos Martínez, M.O. Blanco-Barca, J. Eiris-Puñal*
- 468 **Prevention and treatment of infections in pediatric oncology patient**  
*M.S. Maldonado*
- 482 **Incomplete Kawasaki disease**  
*S. Vidal Micó, G. Cabezuelo Huerta, P. Frontera Izquierdo*

SHORT COMMUNICATION

- 487 **Retropharyngeal abscess**  
*A. Carcavilla, J. Corbatón, N. Dedieu, M. Martín, C. Camarero*

490 BOOKS

491 MEETINGS CALENDAR AND CONGRESS

492 ACKNOWLEDGEMENTS

493 AUTHORS' INDEX

495 SUBJECTS' INDEX

# El informe Delphi sobre “El futuro de la salud infantil y la pediatría en España”: comentarios y reflexiones

J. González de Dios

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

## LOS MÉTODOS DE CONSENSO EN EL ENTORNO SANITARIO

Los problemas relacionados con la salud o, particularmente, con la gestión sanitaria, no siempre pueden resolverse mediante aproximaciones cuantitativas. La necesidad de tomar decisiones, aun careciendo de suficiente información formal, ha producido un incremento de reuniones de trabajo convencionales que pretenden alcanzar algún acuerdo entre los miembros del grupo reunido para reducir, en la medida de lo posible, la incertidumbre que caracteriza estas situaciones<sup>(1)</sup>.

Todo ello condujo al desarrollo y uso de algunos métodos cualitativos de consenso, como instrumentos de acuerdo sobre una cuestión, con los siguientes fines: detectar necesidades, analizar prioridades, elaborar protocolos, diseñar estrategias, elaborar previsiones, afrontar problemas en materia de salud y administración sanitaria y tomar decisiones informadas en la práctica clínica. Las indicaciones de los métodos de consenso son principalmente de dos tipos:

1. Cuando no existe información explícita ni estructurada.
2. En problemas complejos, cuyo elemento central es la falta de acuerdo o el conocimiento insuficiente sobre la naturaleza del problema o de los componentes de la solución<sup>(2)</sup>.

En el entorno sanitario se emplean principalmente tres métodos de consenso que, por orden de aparición, son el método Delphi, la técnica de grupo nominal y las confe-

rencias de consenso. Los tres utilizan, en procesos muy formalizados, técnicas de reflexión individual y generación de ideas, algún tipo de exposición y aclaración en el grupo de las ideas generadas, y la combinación de juicios individuales para obtener un juicio de grupo. Las reuniones de profesionales por los métodos de consenso son claramente superiores a las reuniones no estructuradas, tal como se expone en la tabla 1.

El **método Delphi** es una técnica de consenso estructurada dirigida a conocer la opinión sobre una cuestión. Se basa en la consulta individual a un grupo de participantes (panel de “expertos”, seleccionados en función de su profesión, situación jerárquica, interés, implicación, etc.), que habitualmente no se conocen entre sí, por medio de un cuestionario escrito. El cuestionario no sólo consta de preguntas, sino que provee a los participantes información, argumentos y opiniones de otros miembros del grupo. Su finalidad es identificar opiniones, conocimientos, pronósticos, análisis... sobre una o más cuestiones, y permitir un consenso creciente, dado que éste se obtiene por un procedimiento matemático de agregación de juicios individuales. Las ventajas del método Delphi son: anonimato, tiempo para la reflexión individual, interacción, reduce la influencia de otros participantes, requiere pocos recursos estructurales, evita desplazamientos, aporta información de grupos heterogéneos, no son precisas habilidades oratorias y de convicción. Por el contrario, los inconvenientes del método Delphi son: tiempo de elaboración, habilidad para la redacción escrita en el caso de preguntas abiertas, no es posible realizar aclaraciones a las ideas, es necesario que los participantes tengan mucho interés en el tema, porcentaje de respuesta, subjetividad del coordinador (en la elección del panel de “expertos” y elaboración de resúmenes)<sup>(3)</sup>.

A diferencia del anterior, en la Técnica del grupo nominal los participantes se reúnen y, de un modo sumamente formalizado, fijan individualmente sus puntos de vista y discuten sus diferencias, y el consenso se obtiene también

*Palabras Clave:* Informe Delphi; Pediatría; Salud infantil.

*Correspondencia:* Javier González de Dios. C/ Prof. Manuel Sala, 6 3º A. 03003 Alicante  
e-mail: gonzalez\_jav@gva.es  
*Recibido:* Octubre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(6):407-423

**TABLA 1.** Características de las reuniones no estructuradas y los métodos de consenso

	Reuniones no estructuradas	Grupo nominal	Método Delphi	Conferencia de consenso
<b>Participantes</b>				
Minimización de influencias entre participantes	No	Alta	Muy alta	No
Da iguales oportunidades de participación	No	Sí	Sí	No
Buen funcionamiento con grupos heterogéneos	No	Sí	Sí	Sí
Garantiza la representatividad de participantes	No	No	No	Algo
Necesidad de habilidades de comunicación verbal	Sí	Mínima	No	Sí
Necesidad de habilidades de comunicación escrita	No	No	Elevada	No
Sensación de manipulación	Escasa	Alta	Alta	Media
<b>Resultados</b>				
Capacidad de obtención de consenso	Escasa	Alta	Alta	Alta
Capacidad de generación de nuevas ideas	Escasa	Muy alta	Alta	Media
Aportación de perspectivas distintas	Escasa	Muy alta	Alta	Muy alta
Integración de información diversa	A veces	Muy alta	Muy alta	Muy alta
Exploración de más de un problema a la vez	Sí	No	Sí	No
Dificultad en la interpretación de resultados	Alta	Media	Media	Baja
<b>Operatividad</b>				
Pérdida de opiniones extremas	No	Siempre	Siempre	A veces
Fácil realización	Sí	Sí	No	No
Esfuerzo en la preparación	Bajo	Medio	Alto	Alto
Duración	Corta	Corta	Larga	Media
Necesidad de reunir miembros	Sí	Sí	No	Sí

*Tomada de ref. 1.*

por procedimientos matemáticos de suma de votos<sup>(4)</sup>. Las Conferencias de consenso consisten en la evaluación, por expertos, de las pruebas científicas disponibles sobre algún procedimiento ante un jurado constituido por expertos y no expertos (médicos no necesariamente especialistas en el campo que se evalúa, consumidores, economistas, etc.), y constituyen el método de consenso más utilizado en el sector sanitario actualmente<sup>(5,6)</sup>.

De los métodos de consenso se espera que, si son correctamente utilizados, permitan la mejor información disponible para proponer soluciones más acertadas, válidas y de mayor credibilidad, ante temas controvertidos o sobre los que existe un alto grado de incertidumbre. Pero asocian intrínsecamente algunos problemas, entre otros, el tipo y nivel de acuerdo alcanzado, la selección de expertos, el papel de los organizadores y del moderador, la calidad de la información que sustenta el consenso y el impacto real en la toma final de decisiones en la práctica clínica<sup>(1)</sup>. En el método Delphi y en la Técnica del grupo nominal, además, el consenso está subordinado a la simple adición matemática de juicios individuales.

#### EL INFORME DELPHI SOBRE “EL FUTURO DE LA SALUD INFANTIL Y LA PEDIATRÍA EN ESPAÑA”: CARACTERÍSTICAS FORMALES

El Informe “El futuro de la Salud Infantil y la Pediatría en España” ha sido publicado en el primer trimestre del año 2000, cuyo texto íntegro en formato PDF es accesible a través de Internet<sup>(7)</sup>. El Informe recoge las valoraciones, deseos y pronósticos de un panel de médicos generales, pediatras, especialistas, gestores, diplomados universitarios de enfermería y miembros de asociaciones de usuarios acerca de la tendencia evolutiva de la Pediatría en el futuro inmediato, lo que va a tener una destacada influencia en el conocimiento de las necesidades de desarrollo personal, desde la infancia a la edad adulta, de una parte muy relevante de la población española, así como para la actualización y configuración de la Pediatría en el futuro inmediato (próximos 12 años).

El **objetivo** del informe es identificar consensos y diferencias en relación con los siguientes grupos de cuestiones:

- Necesidades sanitarias y sociales, así como los rasgos emergentes de los nuevos patrones epidemiológicos.
- Cambios en la especialización pediátrica.

**TABLA 2.** Paneles de expertos en el Informe Delphi.

---

Panel 1:	Pediatras que ejercen en hospitales generales
Panel 2:	Pediatras que ejercen en hospitales infantiles
Panel 3:	Pediatras que ejercen en centros de atención primaria y extrahospitalaria
Panel 4:	Cirujanos pediátricos
Panel 5:	Directores y gerentes de centros sanitarios
Panel 6:	Médicos de familia
Panel 7:	Profesionales de otras especialidades médicas próximas a la pediatría: ginecología, psiquiatría infantil, radiología, ORL, ...
Panel 8:	Enfermeras especializadas en pediatría
Panel 9:	Representantes de asociaciones de pacientes y allegados

---

*Los paneles 1 a 4 agrupan a médicos que ejercen la Pediatría o alguna de sus subespecialidades, mientras que los paneles 5 a 9 agrupan al resto de participantes.*

---

- Transformación previsible de la gestión clínica.
- Desarrollo de los derechos y valores éticos.
- Signo de la innovación organizativa y de la gestión.
- Trayectoria del nuevo Sistema Nacional de Salud tras las transferencias del INSALUD.
- Evolución de los ciclos de formación y de la investigación biomédica.
- Opciones de desarrollo e incentivos profesionales.

Los resultados de este Informe constituye una aportación útil para la comprensión y la defensa de los derechos de la infancia y la juventud en el diseño de la Política Sanitaria, así como en el proceso de renovación del compromiso profesional de la Pediatría con la sociedad española.

Los **procedimientos y métodos** que se han utilizado para la elaboración del Informe son los siguientes:

- *Metodología del consenso Delphi*: ya hemos visto que es un método de consenso prospectivo utilizado en la investigación sobre servicios sanitarios, cuyo propósito es realizar consultas en rondas sucesivas, de manera que van siendo seleccionadas las contestaciones más frecuentes, para suscitar algún tipo de “acuerdo” en el seno de un grupo de expertos (panelistas). Es un método que presenta ciertas limitaciones y cuya validez y fiabilidad no está claramente definida, pero que se emplea con frecuencia en la detección de necesidades de salud en la comunidad.

Se ha empleado una secuencia de dos cuestionarios estructurados, que preserva la identidad del encuestado; al concluir la primera ronda, los resultados han sido analizados y devueltos en la segunda ronda a cada consultado. A efectos de interpretación de resultados, las respuestas se agrupan del modo siguiente:

- Unanimidad: todo el colectivo consultado efectúa idéntica predicción
  - Consenso: al menos 8/10
  - Mayoría: entre al menos 2/3 y menos de 8/10
  - Discrepancia: menos de 2/3
- *Cuestionarios y datos*: ocho ámbitos temáticos, que han dado lugar a 20 apartados que encabezan una serie de 254 preguntas con respuestas de elección múltiple.

- *Participantes*: Grupo promotor, Grupo director y Grupo asesor e interlocutores institucionales, quienes invitaron a participar a un grupo de expertos divididos en 9 paneles (Tabla 2). Se contabilizan un total de 263 participantes, el 60% de los cuales residen entre Cataluña, Asturias y Madrid.

En 136 de las cuestiones planteadas (55%) se ha alcanzado unanimidad –en 4– o consenso –en 132– de, al menos, un 80% de los panelistas.

## ÁMBITOS TEMÁTICOS DEL INFORME DELPHI SOBRE “EL FUTURO DE LA SALUD INFANTIL Y LA PEDIATRÍA EN ESPAÑA”: COMENTARIOS A SU CONTENIDO

La importancia del contenido incluido en el documento sobre “El futuro de la Salud Infantil y la Pediatría en España” merece su divulgación y análisis, y éste es el objetivo del presente artículo. La investigación se inició en diciembre de 2000 y se concluyó en marzo de 2002 con la redacción de este Informe, que incluye ocho ámbitos temáticos principales (Tabla 3), que a continuación pasamos a analizar. En cada ámbito temático se resumen los principales resultados del Informe Delphi, incorporando algunos comentarios que consideramos oportunos para reflexionar sobre el futuro de la salud infantil y la pediatría en nuestro país.

### 1. Demografía y problemas de salud emergentes

#### 1.1 Características demográficas

Unanimidad de que será la tasa de natalidad de la población emigrante la principal variable explicativa de una eventual recuperación de la tasa general de la natalidad; consenso sobre el aumento en el número de niños con padres separados y familias desestructuradas.

#### 1.2 Dimensiones sanitarias y epidemiológicas

Consenso acerca del aumento de los años de vida de los niños discapacitados y los enfermos crónicos, del incremento de las enfermedades mentales en la infancia, de la emergencia de nuevas patologías infecciosas causadas por el desarrollo de resistencia a antibióticos y de la disminución del VIH; consenso del aumento de las interrupciones voluntarias del embarazo y de los problemas del comportamiento alimentario en adolescentes; tendencia alcista en la recomendación de la lactancia materna.

**TABLA 3.** Ámbitos temáticos en el Informe Delphi.

- 
1. Demografía y problemas de salud emergentes
    - 1.1 Características demográficas
    - 1.2 Dimensiones sanitarias y epidemiológicas
  2. Estructura y especificidad de la Pediatría
    - 2.1 Oportunidades de desarrollo de la especialidad
    - 2.2 Amenazas potenciales al desarrollo de la especialidad
  3. Gestión clínica y garantía de calidad
    - 3.1 Gestión de patologías
    - 3.2 Calidad asistencial
    - 3.3 Estándares profesionales de buena práctica
  4. Derecho, ética y valores
    - 4.1 Conflictos de interés y valores
    - 4.2 Derechos y deberes en la práctica asistencial e investigación biomédica
  5. Organización asistencial y autogestión
    - 5.1 Organización asistencial
    - 5.2 Autonomía de gestión
  6. Política sanitaria y evolución del Sistema Nacional de Salud
    - 6.1 El futuro del Sistema Nacional de Salud
    - 6.2 Participación de las asociaciones en la política sanitaria
  7. Formación e investigación
    - 7.1 Formación continuada
    - 7.2 Formación de la especialidad MIR
    - 7.3 La investigación en Pediatría
    - 7.4 Líneas de investigación prioritarias
  8. Desarrollo profesional y fórmulas retributivas
    - 8.1 Modelos de desarrollo profesional
    - 8.2 Evolución de la especialidad
    - 8.3 Modelo retributivo
- 

#### *Comentarios:*

La pirámide de población en España es característica de un país desarrollado con envejecimiento progresivo de la población y estrechamiento de la base, sobre todo en el grupo de edad de 0 a 14 años, debido a la importante reducción de la fecundidad en los últimos años. Los valores del índice de Sundberg corroboran la idea del envejecimiento de nuestra población, pues la proporción del grupo de edad  $\geq 50$  años es mayor que el grupo de 0 a 15 años, indicando el carácter regresivo de la población.

Durante los últimos 30 años ha habido un aumento de la población española del 17%. La tasa de natalidad ha ido disminuyendo desde los años 70, estabilizándose a partir de 1993 en unas cifras alrededor del 9,5‰. La tasa de fecundidad ha ido disminuyendo desde los años 80, sobre todo en los grupos de edad entre los 20 y 30 años, y se aprecia un desplazamiento de la maternidad hacia edades más tar-

días. También ha disminuido el número de nacimientos en madres  $< 20$  años, lo que se ha acompañado de un aumento de la abortividad. El índice sintético de fecundidad se ha estabilizado alrededor de 1,2 en los últimos 5 años, siempre por debajo del nivel de reemplazo generacional (2.1).

Respecto al movimiento de la población se percibe un importante movimiento de inmigración: la mayoría proviene del continente americano (Ecuador, Colombia, Argentina, etc.), pero también del continente africano (principalmente Marruecos) y Europa (en especial desde países de la Unión Europea y países del Este de Europa). La inmigración ha supuesto un rebrote en la natalidad de nuestro país, y también conlleva a reconsiderar los recursos de los servicios de obstetricia y pediatría, perdidos a causa de la previa baja natalidad y de la pirámide de edad de la población autóctona. Según estudios realizados en nuestro país, se ha comprobado que dos terceras partes de las altas hospitalarias de inmigrantes tienen que ver con la patología materno-infantil, mientras que para la población autóctona ésta no representa más que el 20%; también se confirma un mayor uso por parte de los inmigrantes de la sanidad pública y de los servicios de urgencias hospitalarias<sup>(8)</sup>.

## **2. Estructura y especificidad de la pediatría**

### **2.1 Oportunidades de desarrollo de la especialidad**

Consenso sobre el impacto positivo que va a suponer la adopción generalizada de la tecnología de la información (Internet y telemedicina) para los profesionales, sobre la mayor demanda de los padres de que sus hijos sean atendidos por pediatras en el Centro de Salud, sobre el desarrollo de la neonatología y cirugía perinatal merced a los avances tecnológicos; amplía mayoría cree en el desarrollo de la subespecialidad pediátrica enfocada a la adolescencia, y se aceptará profesional y socialmente la posición de la Asociación Americana de Pediatría sobre la edad de la atención pediátrica hasta los 21 años (aunque se piensa que es difícil que ocurra).

#### *Comentarios:*

Según la Comisión Nacional de la Especialidad de Pediatría y sus Áreas Específicas (Real Decreto 127/1984, de 11 de enero) se define la Pediatría como la medicina integral del período evolutivo de la existencia humana desde la concepción hasta el final de la adolescencia, época cuya singularidad reside en el fenómeno de crecimiento, maduración y desarrollo biológico, fisiológico y social que, en cada momento, se liga a la íntima interdependencia entre el patrimonio heredado y el medio ambiente en el que el niño se desenvuelve. En la práctica se atiende en la edad pediátrica desde el nacimiento hasta los 14 años, si bien en muchas ocasiones se supera esta edad (principalmente en pacientes crónicos). La Asociación Española de Pediatría recomienda la extensión de la edad pediátrica hasta los 18



años, y la Asociación Americana de Pediatría hasta los 21 años, pero parecen retos difíciles de conseguir en base a la actual estructura del sistema sanitario.

Una de las revoluciones en la investigación médica es el auge de la documentación científica, y la necesidad de crear sistemas eficaces para recuperar esta información. Se puede hablar de cuatro momentos históricos en el ámbito de la información: el invento de la imprenta, la aparición de los primeros ordenadores, la aparición de los discos ópticos o CD-ROM y, actualmente, Internet<sup>(9)</sup>.

Desde el punto de vista de la teoría de la comunicación pueden describirse tres círculos de difusión: el primer círculo es a nivel personal, que en medicina se realiza mediante sesiones clínicas; el segundo círculo es el área local, que en medicina se realiza mediante charlas, congresos y revistas de ámbito regional o nacional; el tercer círculo es el que enlaza cada comunidad con el resto del mundo, introduciendo el motivo de “aldea global”. Y en este tercer círculo es donde ha aparecido Internet<sup>(10)</sup>. Los contenidos depositados en la red Internet son ya, por su volumen, accesibilidad, variedad y coste, el recurso de información más importante en medicina, al aprovechar sus ventajas: permite un acceso y actualización inmediata de la información, facilita el intercambio de opiniones y críticas sobre la información recogida y “democratiza” el acceso a esa información (pues sólo se precisa una conexión a Internet y una serie de conocimientos esenciales en búsqueda bibliográfica para tener las mismas oportunidades, sea cual sea nuestro lugar de trabajo: atención primaria, hospital, departamento universitario, etc.). No todos son ventajas en Internet, y cabe considerar los problemas inherentes a este medio de comunicación: el exceso de información puede provocar un caos informativo (millones de páginas web disponibles, con un crecimiento estimado superior al 100% anual; la mayoría de las sedes son de contenido comercial, y dedicadas a la salud sólo el 1-2% del total), el riesgo de encontrar demasiado ruido en la red (ante la “webmanía” del todo podemos crear nuestra página web, o por la mensajería inconsistente), la volatilidad de la información (elevado porcentaje de enlaces no activos, desactualización de los recursos, desorganización intrawebs,...) y la información oculta (se considera que el Internet visible es aproximadamente un 25% del total, y el resto se reparte entre un 25% de Internet restringido –p. ej., revistas electrónicas– y un 50% de Internet invisible –p. ej., datos no indexables, bases de datos, pasarelas de la información, recursos no http, etc.). Los recursos que proporciona Internet son fundamentales para llevar a cabo una práctica pediátrica basada en las mejores pruebas científicas: para estar actualizados en Pediatría será necesario conocer las herramientas disponibles y los sistemas más eficientes de recuperación de la información<sup>(9,11-16)</sup>.

Los sistemas de salud no pueden permanecer ajenos a los importantes cambios en los procesos tecnológicos, que

necesitarán un rediseño de las relaciones médico-paciente que a partir de ahora deberán basarse en la colaboración. Los pacientes disponen de más información, lo que ha obligado a los médicos a estar más formados para poder satisfacer la continua demanda de conocimientos<sup>(17)</sup>. Ya se puede hablar de la primera generación de *e-patients*, que se caracteriza por saber manejar Internet de manera fluida y por disponer de más información sanitaria, si bien se ha alertado de los posibles riesgos derivados de un mal uso de los recursos disponibles en la red<sup>(18)</sup>. Asimismo, el nuevo campo de la telemedicina ocupará un lugar importante para mejorar la atención pediátrica<sup>(19)</sup>.

## 2.2 Amenazas potenciales al desarrollo de la especialidad

Consenso respecto al rechazo de que tanto la disminución de la natalidad como la mejora progresiva de la salud infantil vayan a reducir el campo de acción y actividad de la Pediatría, así como rechazo de que la práctica asistencial de la salud infantil sea absorbida por la Medicina de Familia y la enfermería de Atención Primaria, y a que el desarrollo de especialidades próximas a la pediatría (p. ej., obstetricia, cirugía, psiquiatría infantil,...) vayan a reducir la especificidad de la Pediatría.

### Comentarios:

La asistencia médica en la edad pediátrica sigue distintos modelos en los diferentes países. Frente al modelo español, con una atención primaria del niño que se defiende que deba ser llevada a cabo principalmente por pediatras, nos encontramos con otros modelos, como el británico, en el que esta actividad es asumida por el médico general, de forma que el pediatra pasa a ser un especialista consultor. La polémica está servida sobre cuál se considera el modelo más eficiente para el sistema sanitario, y hay defensores y detractores de cada uno de estos modelos. Sólo argumentos de calidad asistencial e investigadora justificarán la presencia del pediatra de atención primaria, como un profesional clave en el sistema sanitario (en íntima conexión con el pediatra de atención especializada) y consolidarán su labor, ante la presencia de otros profesionales (médicos de familia y/o enfermería). Es necesario un cambio de mentalidad por parte del pediatra que debe iniciarse durante el período de formación MIR: conocer la pediatría de atención primaria para no infravalorarla, formarse en técnicas propias de esta especialidad, en metodología de investigación y en evaluación de programas son asignaturas pendientes del programa de formación de los pediatras<sup>(20)</sup>.

## 3. Gestión clínica y garantía de calidad

### 3.1 Gestión de patologías

Consenso sobre la necesidad de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica para la toma de la

mayoría de decisiones clínicas y de que esto no será una moda pasajera, y una gran mayoría apoyan que estas guías se basen en criterios de coste-efectividad.

#### *Comentarios:*

Las guías de práctica clínica (GPC) son recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para ayudar a los médicos y a los pacientes a decidir sobre la atención sanitaria más apropiada en circunstancias clínicas concretas, y que contribuyen a disminuir la variabilidad en la práctica clínica. Son documentos elaborados por iniciativa de organismos sanitarios e instituciones oficiales, quienes nombran un equipo de trabajo (expertos en metodología, personal sanitario, gestores, representantes de los usuarios,...), y se basan en una amplia revisión y valoración crítica de la literatura médica sobre un problema sanitario concreto<sup>(21-23)</sup>.

Los criterios que debe cumplir una buena y eficaz GPC son:

1. Asegurar de que se maneja la evidencia correcta (información científico-técnica evaluada y contrastada)
2. Tener en cuenta las condiciones de uso más frecuentes en la práctica clínica (para que una GPC sea efectiva debe ser percibida por los médicos como algo de relevancia local, no sólo internacional)
3. Considerar los factores que influyen en la adopción de nuevas tecnologías.

Existen tres métodos para el desarrollo de GPC (la opinión de los expertos, los métodos de consenso y los métodos basados en la evidencia), aunque lo mejor es la combinación de los tres métodos. No debe olvidarse que el modelo de desarrollo más deseable de una GPC es un procedimiento basado en la evidencia, al que se suman métodos de consenso, y en el que los expertos desempeñan un papel importante.

El desarrollo de una GPC en Pediatría (al igual que en cualquier otra especialidad médica) puede ser beneficioso para los pacientes, los médicos, los gestores y los políticos, con una disminución de la iatrogenia, una mejora de la eficiencia, unas actuaciones médicas basadas en la racionalidad científica que puedan servir de defensa frente a las reclamaciones legales, una facilitación en la toma de decisiones, etc. Si bien es difícil encerrar la variabilidad clínica en esquemáticos algoritmos de decisiones, cada vez nos acercamos más a un convencimiento clave: la variabilidad clínica no justifica la arbitrariedad clínica. El objetivo de una GPC nunca debe ser imponer criterios, y es difícil aceptar cómo la suma de las incertidumbres individuales de los expertos puede desembocar en una propuesta final que satisfaga a todos. Una GPC debe ser, ante todo, un modelo de medida, aunque esto no impida recomendar lo “evidentemente” recomendable y rechazar lo “evidentemente” rechazable<sup>(24,25)</sup>.

### **3.2 Calidad asistencial**

Deseo unánime de consolidación de la interconsulta intrahospitalaria entre especialidades complementarias y en-

tre pediatras de distinto nivel asistencial –atención primaria y hospital-; consenso sobre la mejora de la hostelería y el *comfort* de los centros asistenciales, así como las mejoras del acceso a la asistencia de pacientes remotos mediante tecnologías de la información.

#### *Comentarios:*

El pediatra ejerce un gran poder de decisión con un impacto económico directo, al decidir la prueba diagnóstica, el tratamiento a seguir, la necesidad de hospitalización, etc. Por tanto, el pediatra se ve convertido en un verdadero gestor de los servicios prestados, pero antes de gestionar es imprescindible planificar<sup>(26,27)</sup>.

El término “Medicina gestionada” se refiere a la medicina que, basándose en la mejor evidencia científica disponible, orienta la práctica asistencial de los profesionales de una organización asistencial, proponiendo e incentivando el uso sistemático de guías y protocolos con la finalidad de reducir la variabilidad de la práctica clínica, mejorar los resultados de las intervenciones, realizar un uso eficiente y equitativo de los recursos disponibles, y elevar la calidad del servicio.

Como respuesta a estas preocupaciones se han ido impulsando diversas iniciativas, y la confluencia de éstas ha facilitado la emergencia de una asistencia sanitaria basada en pruebas<sup>(28-30)</sup>, cuya piedra angular es la creciente producción de revisiones sistemáticas y/o metaanálisis sobre la eficacia de las intervenciones y la efectividad en la práctica clínica (cabe destacar el papel de la Colaboración Cochrane, la labor de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la relevancia de las GPC), así como el creciente interés por la valoración crítica de documentos (en este papel cabe destacar el programa CASP –*Critical Appraisal Skills Programme* o Programa de Lectura Crítica de Documentos– y los bancos CAT –*Critically Appraised Topics* o Temas Valorados Críticamente)<sup>(31,32)</sup>.

El principal interés por la calidad en la atención sanitaria varía en función del agente implicado: a los profesionales sanitarios les interesa la calidad científico-técnica (o calidad asistencial); a los pacientes, la adecuación de los recursos sanitarios (o calidad percibida); al gestor le importa la eficiencia (o calidad de gestión)<sup>(33-35)</sup>:

– Calidad científico-técnica: se trata de enunciar los principales problemas y oportunidades de mejora de la calidad, en base a conceptos de eficacia (capacidad de producir el efecto deseado en condiciones ideales) y efectividad (capacidad de producir el efecto deseado en condiciones habituales en la práctica clínica), pero también la seguridad;

– Calidad relacional-percibida: complementa al anterior desde la perspectiva del paciente, para identificar el grado de satisfacción, aceptabilidad e información, así como los métodos de respuesta a quejas y reclamaciones;

– Calidad organizativo-económica: complementa a los anteriores con consideraciones de organización general y se

basa en la optimización de recursos y eficiencia del servicio (es el logro del objetivo con el menor coste posible); también valora accesibilidad y equidad.

Dentro de la Gestión de Calidad Total dirigida a la mejora continua de la calidad asistencial nos encontramos con la Gestión por Procesos, que pretende ser una forma sencilla de abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente, en los profesionales que prestan los servicios y en el proceso asistencial en sí mismo (a través de guías y vías clínicas), cuyo objetivo es la identificación, evaluación y mejora de prácticas asistenciales que se conozcan o sospechen como deficitarias<sup>(36,37)</sup>.

Debe existir un compromiso hacia la Gestión de Calidad Total, cuyo camino a la excelencia implica que se cumplan las expectativas de todos los agentes implicados en la atención sanitaria, siendo el objetivo principal la satisfacción de los clientes, tanto externos (usuarios o pacientes) como internos (profesionales y gestores). Se debe incentivar y motivar hacia los conceptos de calidad en el Servicio de Pediatría, conociendo los sistemas de calidad estandarizable, como la *Joint Commission for Accreditation of Healthcare Organizations*, ISO, EFQM (*European Foundation for Quality Management*), etc.<sup>(38,39)</sup>.

### 3.3 Estándares profesionales de buena práctica

Consenso sobre el deseo de que se implante estándares profesionales de buena práctica cuyo cumplimiento sea imprescindible para obtener –y mantener– la acreditación docente y asistencial de las unidades de pediatría, así como sobre el deseo de que el paciente y familiares participen en el control de la calidad asistencial, teniendo en cuenta sus valores y preferencias (“apoderamiento” o *empowerment*).

#### Comentarios:

En las dos últimas décadas el sistema sanitario español ha pasado por un proceso de profunda transformación, con dos elementos clave: la reforma de la Atención Primaria y la construcción de nuevos Hospitales, ambos con la finalidad de promover la equidad en el acceso a los sistemas sanitarios. Se ha promovido la cultura de derechos de los ciudadanos (siguiendo modelo de países anglosajones): a un nivel micro, los derechos se expresan bajo los conceptos de usuario o consumidor más que de enfermo o paciente, y a un nivel macro se determinan dentro de los conceptos de cliente o ciudadano.

Estas transformaciones están promoviendo la aparición de un nuevo modelo de usuario, que podríamos denominar “usuario informado”. Los aspectos que más valoran los usuarios son fundamentalmente relacionales, y desean una información clara y comprensible; la relación médico-paciente en España aún sigue un modelo paternalista, de forma que conceptos como concordancia o *patient empowerment* (es decir, la consideración central de los valores, preferencias y autodeterminación del paciente o de sus re-

presentantes legítimos en la toma de decisiones que afectan a su salud e integridad) son nuevos en el sistema sanitario español.

El paradigma de pensamiento conocido como Medicina basada en pruebas ha modificado la relación médico-paciente, de forma que el tradicional modelo paternalista (el paciente es pasivo y obediente, autoridad del profesional médico con asimetría del conocimiento), se ha transformado en un modelo científico-elitista (el paciente es activo con exceso de información no siempre validada, y el médico se apoya en la evidencia científica, según los principios de la medicina basada en la efectividad y la eficiencia) y, más actualmente, en un modelo deliberativo (el paciente es consciente y con interés, y el médico se apoya en la comunicación y el respeto, según los principios de la medicina basada en la afectividad)<sup>(40,41)</sup>.

## 4. Derecho, ética y valores

### 4.1 Conflictos de intereses y valores

Alto consenso en el pronóstico del fortalecimiento del respeto a los Derechos del Niño en las actividades y procesos de investigación y experimentación biomédica, y en la observación de las limitaciones éticas en relación con el desarrollo de la biomedicina; crecimiento de las situaciones conflictivas relacionadas con terapias génicas y con la pediatría paliativa y el mantenimiento artificial de la vida de los pacientes.

### 4.2 Derechos y deberes en la práctica asistencial e investigación biomédica

Unanimidad en el deseo de aplicación sin restricciones de los Derechos del Niño aprobados por la Asamblea General de las Naciones Unidas.

#### Comentarios:

Existe un movimiento de renovación y mejora de la calidad asistencial a través de la bioética, que en España se halla en un momento crucial, según se ha propuesto el Instituto de Bioética de la Fundación de Ciencias de la Salud, al iniciar su programa de Bioética para clínicos<sup>(42)</sup>. Toda la teoría de la deliberación, la prudencia, el término medio, el razonamiento probable, la toma de decisiones en situación de incertidumbre, etc. se aplica por igual a la clínica y a la ética<sup>(42,43)</sup>. El análisis crítico de casos bioéticos debe constar siempre de unos pasos básicos, que son los siguientes:

1. Presentación del caso por la persona responsable de tomar la decisión
2. Discusión de los aspectos médicos de la historia
3. Identificación de los problemas morales que presenta
4. Elección por la persona responsable del caso del problema moral que a él le preocupa o quiere discutir
5. Identificación de los cursos de acción posibles
6. Deliberación del curso de acción óptimo

## 7. Decisión final

8. Argumentos en contra de la decisión y argumentos en contra de esos argumentos, que estaríamos dispuestos a defender públicamente.

La toma de decisiones bioéticas en el paciente menor de edad plantea algunos problemas añadidos<sup>(44)</sup>: cómo determinar el grado de madurez del adolescente, cómo definir el grado de desarrollo moral que puede considerarse “normal”, qué sucede cuando la adquisición de ese desarrollo no coincide con la mayoría de edad jurídica, cuánta madurez se requiere para que alguien pueda tomar decisiones que redunden en perjuicio o beneficio propio, quién puede o debe definir qué es perjuicio o qué es beneficio, cuál es la función de los padres o tutores en todo este proceso, cuál es la función del juez, qué criterio debe utilizar el sustituto que decide por un menor, etc.

## 5. Organización asistencial y autogestión

### 5.1 Organización asistencial

La mayor congruencia entre el deseo y el pronóstico de ocurrencia real se refiere al elevado grado de acuerdo acerca del desarrollo de la enfermería pediátrica y a la creciente integración de los niveles asistenciales pediátricos –primario y especializado– en los próximos 12 años; se simultaneará el ejercicio de la pediatría pública y privada.

#### *Comentarios:*

La interrelación Atención Primaria-Especializada en Pediatría viene determinada por la adopción de una serie de medidas: mejora de los sistemas de información; mejora del proceso asistencial (gestión de citas, circuitos de comunicación,...); mejora en la adecuación en la utilización de los recursos (protocolos de uso racional de medios diagnósticos y terapéuticos, prescripción de genéricos,...); comisiones paritarias de Área Primaria/Especializada a través de programas de educación médica continuada, planificación de líneas de investigación, evaluación de la calidad asistencial, etc.

### 5.2 Autonomía de gestión

Aspectos ambiguos que apuntan hacia una reflexión colectiva acerca de sus consecuencias profesionales, existiendo deseo acerca de la implantación de la autonomía de gestión y la responsabilización de los profesionales en la organización, flujo de pacientes y programación asistencial.

#### *Comentarios:*

En las próximas décadas se van a establecer alternativas a los modelos de gestión clínica que sustituirán el paradigma actual, en el que debemos aprender a priorizar el uso creciente de nuestros recursos<sup>(45)</sup>. Las fórmulas de autogestión por áreas sanitarias se apuntan como un modelo organizativo atrevido, moderno y eficaz, en el que se establecen los siguientes objetivos:

– Implicación de los profesionales sanitarios en la gestión de los recursos del área en que se integran; descentralización en la toma de decisiones y exigencia de responsabilidad.

– Implantación de una nueva forma de trabajo enfocada hacia la gestión de los procesos, a la autoevaluación y a la mejora continua de los mismos.

– Desarrollo de un nuevo modelo de organización que, en lugar de estructurarse en los servicios clásicos, contempla el proceso en su totalidad y gire en torno al paciente.

Los cambios también conllevan a un concepto diferente de Hospital Pediátrico: la calidad total, el desarrollo tecnológico y las áreas de autogestión clínica parecen formar parte del nuevo paradigma hospitalario para el siglo XXI, en el que será imperativo trabajar dentro del engranaje que supone la asistencia extrahospitalaria-intrahospitalaria y la implicación de los profesionales y los clientes en el diseño del modelo.

## 6. Política sanitaria y evolución del Sistema Nacional de Salud

### 6.1 El futuro del Sistema Nacional de Salud

Existe consenso sobre la continuidad de la universalidad, la financiación pública y el aseguramiento obligatorio que definen el actual Sistema Nacional de Salud; una importante mayoría pronostica el aumento del copago actual en la prestación farmacéutica y en la corresponsabilidad en el coste de la dispensación de prótesis y accesorios paliativos; se extenderá el seguro sanitario privado como complementario del público; se alcanza consenso en desear que se aborde con prioridad la respuesta a las desigualdades sociales de salud, y a la especificidad de la población emigrante, las minorías étnicas y las nuevas formas de exclusión social.

#### *Comentarios:*

El Plan de Salud del Sistema Nacional de Salud se basa en tres valores básicos: la salud como derecho fundamental, la equidad en la salud y la participación y responsabilidad de todos en el desarrollo de la salud. El objetivo es hacer realidad un sistema sanitario basado en principios como la universalidad, la calidad y la eficiencia.

Los modelos de sanidad en todo el mundo son objeto de análisis y reflexión: en un extremo estaban los modelos controlados por el Estado, de gestión centralizada y financiados con los impuestos, como los de la Unión Soviética y los países del Este, emulados de forma menos severa por los gobiernos británico y neozelandés; en el otro extremo estaba Estados Unidos, con un sistema privatizado en el que médicos y hospitales cobraban una cuota por servicio realizado. La gran macrotendencia ha sido la búsqueda de un terreno intermedio: en el antiguo bloque del Este se han ido adoptando medidas de mercado, mientras que en Estados

Unidos la medicina gestionada (*managed care*) ha visto cómo médicos y hospitales han pasado a cobrar una cantidad fija por tratar a sus pacientes con el fin de mejorar la prevención, reducir la sobreutilización de servicios y conseguir que los médicos compartan parte del riesgo financiero de tratar a los pacientes. Cuando los sistemas sanitarios intentan buscar los medios para persuadir a los médicos de que proporcionen un cuidado más coste-eficiente siempre se utiliza el argumento de fondo de racionar el cuidado médico, además de las presiones sobre el gasto que ocasiona una población cada vez más anciana y los avances médicos<sup>(46)</sup>.

Asimismo se ha generalizado el establecimiento de protocolos y guías de actuación para una buena utilización de los recursos; la descentralización, transfiriendo competencias a regiones o departamentos territoriales u otorgando una mayor autonomía a instituciones y centros sanitarios como los hospitales, dándoles la responsabilidad de servicios y presupuestos, y el establecimiento de guías y protocolos de actuación y de criterios clínicos comunes para el tratamiento de ciertos problemas de salud. Estas reformas marcan una evolución que va de un sistema sanitario público a un modelo más flexible en el que coexisten la sanidad pública y la privada, tanto a nivel de la gestión como de la provisión de los servicios, e incluso de la financiación.

Conseguir una mejor gestión de la sanidad para racionalizar el gasto y paralelamente prestar asistencia más efectiva es, pues, la preocupación prioritaria de todos los responsables sanitarios. En Cataluña, hace casi cuarenta años que funciona un sistema, el cooperativismo sanitario, basado en la libre elección de médico y el pago por acto facultativo, la cogestión de las empresas por los propios socios y la falta de ánimo de lucro. Y en este modelo, algunos elementos del *managed care* están presentes desde hace años como ejemplo el dinamismo para incentivar a los facultativos y atraer a los usuarios finales. El futuro pasa por la complementariedad de los sectores público y privado, pues con un sistema sanitario exclusivamente público ya no será posible hacer frente a todas las necesidades de los usuarios.

Las entidades de seguros médicos son la alternativa más razonable a la sanidad pública, ya que cuentan con una importante red de infraestructuras y gozan de un fuerte arraigo entre un amplio sector de la población. En el futuro, las aseguradoras sanitarias, no sólo deberían intervenir en la gestión de experiencias piloto, sino también coparticipar con el sistema público y asumir responsabilidades en la gestión pública y privada y también ofreciendo una extensa cartera de servicios, paralela y complementaria a la que proporcionan los sistemas nacionales de salud<sup>(47)</sup>.

Son muchas, complejas y variadas, las cuestiones sobre la modernización y la reforma del sistema sanitario que hay que plantear más allá del debate del copago: ¿para cuándo unas retribuciones salariales dignas de nuestros profesionales, pero que incorporen el cumplimiento de unos ob-

jetivos concretos y, por lo tanto, que puedan ser variables?, ¿cómo arbitrar una mayor implicación de estos profesionales en la gestión?, ¿por qué no buscar una mayor colaboración entre la sanidad pública y la privada, más allá de la actual complementariedad o de las buenas palabras?, ¿o entre la sanidad pública y las mutuas patronales y de enfermedades profesionales, que tiene actualmente la responsabilidad sobre el pago de la incapacidad laboral, duplicando en algunos casos la oferta asistencial?, ¿cómo debe financiarse la formación continuada de los profesionales, hoy por hoy básicamente auspiciada por la industria farmacéutica, a menudo blanco de nuestras críticas sobre la evolución del gasto?, ¿es válido y equitativo el actual sistema de copago en farmacia?<sup>(48)</sup>.

## 6.2 Participación de las asociaciones en la política sanitaria

Consenso acerca de la disposición y expectativas de las asociaciones profesionales a participar en la elaboración de los Planes Generales de Salud y programas específicos de salud pediátrica.

### Comentarios:

Sirva como ejemplo la elaboración del Plan de Salud de la Comunidad Valenciana, que establece los siguientes pasos de trabajo<sup>(49)</sup>:

1. Análisis del estado de salud e identificación de los problemas de salud: a) indicadores sanitarios; b) estudio de la opinión de la población para identificar los problemas de salud más importantes (método de consenso Delphi): la población es consultada sobre la cuestión planteada en sucesivas rondas, de manera que van siendo seleccionadas las contestaciones más frecuentes, lográndose al final del proceso un consenso; c) estudio de la opinión de los profesionales sanitarios para identificar los problemas de salud más importantes (técnica de grupo nominal): se identificaron los problemas de salud más importantes, según distintos criterios: problemas de salud más importante por incidencia/prevalencia, por abordaje sociosanitario, por pronóstico, por sintomatología, por enfermedad crónica, por rechazo social, por coste emocional, por tratamientos no efectivos, por tiempo de diagnóstico, por herencia/ etiología, por coste económico, etc.

2. Establecimiento de prioridades por la Comisión Técnica (técnica Hanlon).

3. Fijación de los objetivos generales, específicos y operacionales: a) determinación de prioridades por la Comisión Técnica ampliada; b) determinación de objetivos de grupos de expertos para cada área priorizada (técnica de grupo nominal); c) posteriormente se constituyeron grupos de trabajo, formados por expertos representantes de las diferentes Sociedades Científicas, con la finalidad de obtener las líneas prioritarias de intervención de cada área priorizada. Se plantean objetivos generales, objetivos específicos,

objetivos del Plan de Salud, y líneas de actuación (con indicadores de evaluación y agente implicado) para cada área priorizada.

4. Puesta en marcha del programa.

5. Ciclo evaluativo.

## 7. Formación e investigación

### 7.1 Formación continuada

Consenso en el requerimiento a los profesionales para que demuestren su capacidad, conocimiento y experiencia en el uso de guías de buena práctica clínica, y se considera inaplazable la inclusión de contenidos de Pediatría Preventiva y Social.

#### Comentarios:

La definición más aceptada de Formación Continuada es la que propuso la OMS en 1973: aquella formación que un médico sigue después de finalizar su instrucción médica básica (de licenciatura y/o especialización), cuyo objetivo es mejorar su competencia profesional, no obtener un nuevo título. El mundo de la formación médica continuada es muy complejo, y abarca distintos ámbitos, de los cuales el de la acreditación es el que más controversia genera, por la relativa ausencia de un sólida cultura de evaluación profesional, la coexistencia de diversos sistemas de acreditación, así como la indefinición de objetivos claros en la utilización de los productos de la acreditación (los créditos)<sup>(50)</sup>.

El sistema vigente se ha encontrado con problemas para compartir con sociedades científicas y colegios profesionales su capacidad de acreditación de forma aceptable para todas las partes. Se ha creado en 2003 el Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC), en el que participan el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos, la Federación de Asociaciones Científico-Médicas de España, la Conferencia de Decanos de Facultades de Medicina y el Consejo Nacional de Especialidades Médicas<sup>(51)</sup>. SEAFORMEC ha aprobado recientemente la primera normativa existente en España sobre la esponsorización de actividades de formación médica continuada, que viene a incidir en un campo lleno de dificultades en los momentos actuales, muy especialmente en función de la situación que atraviesa la industria farmacéutica, el principal financiador de la formación continuada. Con esta normativa, SEAFORMEC pretende dos objetivos: contribuir a clarificar el tema en nuestro país y posibilitar la homologación internacional del sistema de acreditación<sup>(52)</sup>.

Se están implantando nuevos sistemas de formación continuada en vista de mejorar el sistema de aprendizaje, de forma que el nuevo paradigma de Formación Continuada va sustituyendo al antiguo paradigma o sistema tradicional:

– Sistema tradicional de Formación Continuada: predominio de lecciones magistrales inconexas, mínima evi-

dencia de impacto en la práctica clínica, baja respuesta a las necesidades de los profesionales, orientada a la producción de cursos y obtención de créditos académicos, éxito basado en el número de asistentes.

– Nuevo paradigma de Formación Continuada: incremento del énfasis en lo que se aprende (más que en lo que se enseña), orientada a la mejora de los resultados de la asistencia, ligada a la gestión de calidad asistencial, basado en sistemas de aprendizaje relevantes para la práctica y colaborativos, integrada en el Sistema Sanitario.

### 7.2 Formación de la especialidad MIR

La mayoría no desean que aumente la tasa de acreditación y financiación de plazas de formación MIR en el futuro inmediato.

#### Comentarios:

En el MIR 2005 el número de plazas de Pediatría ofertadas ha sido de 315, constituyendo la especialidad médica con mayor número de plazas, sólo superada por Medicina Familiar y Comunitaria<sup>(53)</sup>. En la tabla 4 se expresa el número de plazas MIR ofertada para las distintas especialidades médicas, y en la tabla 5 el número de plazas MIR de Pediatría por Comunidades Autónomas. Actualmente la cifra media de MIR que se ofertan en todas las especialidades ronda los 5.000 (5.613 en la convocatoria 2005), cifra similar a la media anual de licenciados en medicina; por el contrario hace 20 años las cifras oscilaban en 1.500 plazas MIR para 17.000 alumnos de medicina.

Las especialidades que ofertan más plazas MIR en la última convocatoria son Medicina Familiar y Comunitaria (1682), Pediatría y sus Áreas específicas (315), Anestesiología y Reanimación (281), Medicina Interna (247), Obstetricia y Ginecología (205), Radiodiagnóstico (203), Psiquiatría (179), Cirugía Ortopédica y Traumatología (176), Oftalmología (146) y Medicina Intensiva (126).

El programa de formación MIR en Pediatría comprende los conocimientos clínico-asistenciales y teóricos que debe tener un médico residente en Pediatría al finalizar su período de formación, abarcando el conjunto de conocimientos, habilidades y actitudes que el residente debe haber alcanzado al término de su residencia para ser un pediatra general competente. La formación MIR resulta un tema de interés mantenido, tal como se refleja en la mesa redonda realizada en el último Congreso de la Asociación Española de Pediatría<sup>(54,55)</sup>.

### 7.3 La investigación en Pediatría

Consenso sobre el aumento en el número de pediatras que participarán en proyectos de investigación biomédica, sobre el aumento en la utilización por los profesionales de información sobre las bases científicas de la innovación diagnóstica y terapéutica, y sobre la práctica clínica basada en la mejor evidencia científica (papel central de las revisiones

**TABLA 4.** Plazas por especialidad MIR ofertadas en la convocatoria 2005.

Especialidad	Nº plazas MIR
Alergología	48
Análisis Clínicos	91
Anatomía Patológica	55
Anestesiología y Reanimación	281
Angiología y Cirugía Vascul ar	31
Aparato Digestivo	107
Bioquímica Clínica	68
Cardiología	111
Cirugía Cardiovascular	19
Cirugía General y del Aparato Digestivo	94
Cirugía Oral y Maxilofacial	25
Cirugía Ortopédica y Traumatología	176
Cirugía Pediátrica	14
Cirugía Plástica Estética y Reparadora	28
Cirugía Torácica	18
Dermatología Médico-Quirúrgica y Venerología	54
Endocrinología y Nutrición	51
Farmacia Hospitalaria	118
Farmacología Clínica	21
Geriatría	45
Hematología y Hemoterapia	66
Inmunología	26
Medicina Familiar y Comunitaria	1.682
Medicina Física y Rehabilitación	78
Medicina Intensiva	126
Medicina Interna	247
Medicina Nuclear	31
Medicina Preventiva y Salud Pública	57
Microbiología y Parasitología	79
Nefrología	83
Neumología	70
Neurocirugía	30
Neurofisiología Clínica	43
Neurología	98
Obstetricia y Ginecología	205
Oftalmología	146
Oncología Médica	76
Oncología Radioterápica	30
Otorrinolaringología	74
Pediatría y Áreas Específicas	315
Psicología Clínica	81
Psiquiatría	179
Radiodiagnóstico	203
Radiofarmacia	6
Radiofísica Hospitalaria	28
Reumatología	43
Urología	56
Total	5.613

**TABLA 5.** Plazas ofertadas de MIR de Pediatría en la convocatoria 2005 por Comunidades Autónomas

Comunidad Autónoma	Nº plazas MIR Pediatría
Andalucía	54
Aragón	14
Asturias	5
Baleares	5
Canarias	9
Cantabria	5
Castilla y León	20
Castilla-La Mancha	6
Cataluña	46
Extremadura	6
Galicia	13
Madrid	61
Murcia	6
Navarra	4
País Vasco	20
Rioja	2
Comunidad Valenciana	37

sistemáticas y la gestión del conocimiento justamente con el análisis de decisión).

*Comentarios:*

Se ha descrito que la investigación mejora la práctica clínica habitual del investigador al mejorar su formación, estimular su espíritu crítico, consolidar su actividad profesional, evitar el anquilosamiento y aumentar su motivación y satisfacción personal. La investigación tiene como objetivo aumentar el conocimiento sobre la práctica diaria y responder a las dudas que nos asaltan en la consulta. En conclusión, la investigación de calidad, lejos de restar tiempo para la tarea asistencial va unida a una mejora en la práctica clínica habitual, y es factible tanto en la pediatría de atención primaria como en la pediatría especializada, pero requiere ciertos esfuerzos por parte de los pediatras y del sistema sanitario<sup>(20)</sup>.

Es importante potenciar la investigación biomédica y la generación de conocimientos en base a la Medicina basada en pruebas en la formación MIR (y hacerlo extensible a la formación pregrado). Uno de los cambios factibles es plantear las sesiones bibliográficas como un modelo de lectura crítica de documentos y apoyar la creación de un archivo de temas valorados críticamente dentro del Servicio de Pediatría. Conocer correctamente las fuentes de investigación bibliográfica principales (secundarias y primarias), y adentrarse en el manejo de las mejores pruebas científicas (ensayo clínico, revisión sistemática, metaanálisis, guías de práctica clínica,...)<sup>(11,56-58)</sup>.

#### 7.4 Líneas de investigación prioritarias

Salud mental y trastornos del comportamiento (85%), Pediatría social: investigación en desigualdades de salud e incidencia de factores de riesgo (79%), Desarrollo de aplicaciones del cribaje genético (74%), Oncología: diagnóstico precoz y oncogenética (73%), Enfermedades infecciosas prevalentes y emergentes (70%).

##### Comentarios:

Las líneas prioritarias de investigación en las distintas áreas de la pediatría han sido analizadas por M Cruz, con las siguientes coincidencias<sup>(59)</sup>:

- Perspectivas en pediatría clínica: salud mental y trastornos del comportamiento, enfermedades infecciosas prevalentes y emergentes, incremento de la patología crónica pediátrica, oncogenética, responsabilidad en la medicina del adolescente, avances en peri y neonatología, aspectos bioéticos asociados a las nuevas patologías.

- Perspectivas en pediatría preventiva: avances en el estudio del genoma humano, desarrollo del cribaje genético.

- Perspectiva en pediatría social: investigación en desigualdades de salud e incidencia de factores de riesgo.

### 8. Desarrollo profesional y fórmulas retributivas

#### 8.1 Modelo de desarrollo profesional

Alta prioridad de que la valoración profesional dependa, en primer lugar, de los indicadores de salud obtenidos en la actividad desarrollada y, en orden decreciente y a bastante distancia, también de la complejidad clínica de la actividad, de las cualidades demostrables de liderazgo, capacidad de gestión y trabajo en equipo, y de los valores éticos y deontológico demostrados.

##### Comentarios:

Los Sistemas de Información Clínicos son instrumentos que permiten al pediatra medir los indicadores de salud, y tomar decisiones para realizar gestión clínica en base a esa información; se reconocen 3 tipos:

1. Sistemas de información sobre estructura: por ejemplo, camas instaladas y camas en funcionamiento, locales de consulta y horas disponibles, box de asistencia y camas de observación; etc. (se puede obtener de la Cartera de Servicios).

2. Sistemas de información sobre producción: se realiza a partir de los indicadores hospitalarios, siendo los siguientes los más comunes:

- De asistencia: nº de altas, nº de estancias, nº de interconsultas, índice de consultas sucesivas-primeras, frecuencia hospitalaria...

- De ocupación: índice de ocupación, índice de rotación, presión de urgencias...

- De calidad: estancia media, altas voluntarias, mortalidad hospitalaria, reingresos...

3. Sistemas de Información sobre actividad: la consideración del hospital como una empresa de servicios ha

puesto de manifiesto la necesidad de identificar su producción; en la producción hospitalaria podemos establecer dos grandes grupos: los productos finales (considerando como tales las altas hospitalarias, las urgencias no ingresadas, etc.) y los productos intermedios, tanto sanitarios (cuidados de enfermería, dispensación farmacéutica, etc.) como no sanitarios (servicios de hostelería).

El desarrollo de herramientas para la definición del producto hospitalario se ha centrado en el informe de alta, donde la aplicación del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) ha facilitado la utilización del CIE-9-MC, iniciándose un proceso de definición cualitativa del citado producto. Para medir y agrupar los diferentes tipos de productos finales existen clasificaciones de las distintas casuísticas o *case-mix* que gestiona unos productos hospitalarios (siendo los Grupos Relacionados con el Diagnóstico -GRD- los más utilizados).

Los GRD permiten estandarizar la estancia media por dos factores independientes: estancia media ajustada por funcionamiento (EMF) y estancia media ajustada por *case-mix* (EMCM). Así, el índice *case-mix* (ICM) (razón entre la EMF y la EM del estándar) informa de la complejidad de la casuística del servicio respecto al estándar (un valor ICM >1 indicará que el hospital trata a pacientes más complejos) y el índice funcional (IF) (razón entre la EMCM y la EM del estándar) informa sobre el patrón funcional del servicio respecto al estándar (un valor de IF <1 indicará que el hospital es más eficiente en tratar a pacientes que el estándar, pues precisa menos días de hospitalización para tratar la misma casuística). Es práctico utilizar el *Appropriateness Evaluation Protocol* a la hora de evitar ingresos y estancias inadecuadas<sup>(60,61)</sup>.

#### 8.2 Evolución de la especialidad

Consenso sobre la tendencia a que las mujeres ejerzan la pediatría de una forma hegemónica, a que aumente la carga asistencial en el sector público; una mayoría piensa que los jóvenes pediatras se verán más atraídos por las especialidades hospitalarias de tercer nivel que por la pediatría general o por la emergente pediatría preventiva y social.

##### Comentarios:

La Pediatría se desarrolla en dos grandes áreas: área clínica (pediatría clínica) y área de salud infantil (pediatría preventiva y social). A la Pediatría le incumbe cuanto se refiere a los modos de asistencia integral, total y continuada en el niño en estado de enfermedad –pediatría clínica–, los cuidados del niño sano –pediatría preventiva– y cuanto atañe al niño enfermo y sano en sus interrelaciones individuales y en la comunidad con el medio físico y humano en que se desarrolla –pediatría social–. La complejidad pediátrica actual obliga a actuaciones especializadas formativo-asistenciales a determinadas edades (p. ej., Neonatología, Medicina del Adolescente) y en áreas concretas de diversos sistemas



del organismo infantil y/o el empleo de procedimientos asistenciales específicos (p. ej., Gastroenterología, Cardiología, Neumología pediátrica, etc.), de ahí la denominación de la especialidad como “Pediatria y sus Áreas específicas”<sup>(62-64)</sup>. Es interesante reconocer la interacción entre la pediatria general y las especialidades pediátricas, concepto éste que se va afianzando en la última década, y que está adquiriendo especial relevancia en los últimos años con la solicitud de acreditaciones de especialistas en las distintas áreas específicas (ya concedido en Neonatología).

Recientemente ha sido reflejado en la prensa que la Pediatría es la especialidad MIR que es elegida por un mayor porcentaje de mujeres (cerca del 75%)

### 8.3 Modelo retributivo

Se acepta y espera la implantación de la incentivación financiera en la consecución de objetivos y programas asistenciales en el sistema público, y se desea que también se incentive económicamente la aplicación de guías de práctica clínica; mayoritariamente se rechaza la introducción del pago por acto médico.

#### Comentarios:

El acoso sufrido por la clase médica en la década de los ochenta para “proletizarlo” y nuestra escasa capacidad de respuesta ha desembocado en una pérdida de la calidad de vida y de la autoestima, mayor estrés profesional, una carrera profesional con horizontes indefinidos y muy estrechos, una despersonalización de la relación médico-paciente y, finalmente, el síndrome de *burn-out* (estar quemado)<sup>(65-67)</sup>. Este panorama se ensombrece con unos salarios desfasados para el grado de formación y responsabilidad de los médicos, de forma que la clase médica ha pasado a considerarse clase media desde el año pasado.

## REFLEXIONES A PARTIR DEL INFORME DELPHI SOBRE EL FUTURO DE LA SALUD INFANTIL Y LA PEDIATRÍA EN ESPAÑA: LA IMPORTANCIA DE LA GESTIÓN CLÍNICA Y CALIDAD ASISTENCIAL

Los métodos cualitativos de consenso en el entorno sanitario permiten, cuando son correctamente utilizados, disponer de información relevante ante temas controvertidos. El análisis del formato y contenido del Informe Delphi sobre “El futuro de la Salud Infantil y la Pediatría en España” permite recoger las valoraciones, deseos y pronósticos de un panel de profesionales relacionados con el entorno sanitario pediátrico acerca de la tendencia evolutiva de la Pediatría en el futuro inmediato, lo que va a tener una destacada influencia en la actualización y configuración de la Pediatría en el futuro inmediato.

Gestión clínica, calidad o excelencia son nuevos paradigmas que han surgido en los últimos años en los servicios sanitarios, y que han ido descubriendo al clínico cómo su

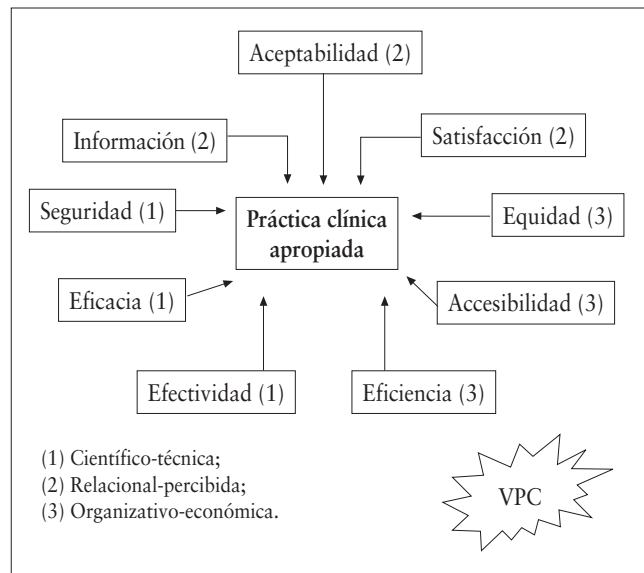


FIGURA 1. Componentes de la calidad asistencial necesarios para llevar a cabo una práctica clínica adecuada.

Una práctica clínica adecuada conlleva intentar mejorar los tres componentes de la calidad asistencial: calidad científico-técnica (eficacia, efectividad y seguridad), calidad relacional-percibida (información, aceptabilidad y satisfacción) y calidad organizativo-económica (eficiencia, accesibilidad y equidad). Y todo ello matizado por el concepto de variabilidad en la práctica clínica (VPC), en el que cabe diferenciar aquella VPC lícita (propia de considerar la medicina como un arte, y que depende de la experiencia clínica del médico, así como del estado clínico y preferencia de los pacientes, y que se debe respetar) respecto a la VPC ilícita (es decir, aquella que va en contra de las pruebas científicas y que es necesario evitar).

actividad puede ser modificada en términos de resultados (a través de indicadores) y cómo disponemos de conocimientos estructurados (herramientas de gestión y calidad) para ayudar a mejorar continuamente el resultado de las actividades clínicas. Ha llegado el momento de que los clínicos asuman el liderazgo que les corresponde en la mejora continua de la asistencia sanitaria, a través de la cultura de la gestión y de la calidad asistencial. Se debe motivar e incentivar hacia los conceptos de calidad en el Servicio de Pediatría, intentando una mejoría en los tres componentes de la calidad asistencial, con el objetivo de conseguir una práctica clínica adecuada (Fig. 1).

### Respecto a la calidad científico-técnica (o calidad asistencial)

#### Aspectos asistenciales

– La importancia de la inmigración en el contexto pediátrico, tanto por el rebrote de la natalidad como por el reconocimiento de nuevas patologías importadas.

– El interés de la Asociación Española de Pediatría de ampliar la edad pediátrica al total de la adolescencia (incluso hasta los 18 años).

– La importancia de la tecnología de la información (Internet y telemedicina) en los aspectos asistenciales, docentes y de investigación. Los recursos que proporciona Internet son fundamentales para llevar a cabo una práctica pediátrica basada en las mejores pruebas científicas (Asistencia sanitaria basada en pruebas), cuyas piedras angulares se basan en las fuentes secundarias de información bibliográfica (principalmente a través de la Colaboración Cochrane, Guías de práctica clínica e Informes de evaluación de tecnologías sanitarias) y la valoración crítica de documentos científicos.

– La tendencia actual es que el trabajo fundamental en pediatría se desarrolle en consultas externas (hospitalarias y de atención primaria), de forma que se utilizará la hospitalización cuando es precisa y durante el menor tiempo necesario. La consulta externa aporta ventajas al paciente (comodidad y menor entorpecimiento en la vida familiar) y al sistema sanitario (menores costes). Para potenciar este hecho cabe plantear mejoras en el Área de hospitalización (destacar el desarrollo de alternativas como las unidades de corta estancia y la hospitalización domiciliaria) y en el Área de consultas externas (destacar el desarrollo de alternativas como la consulta única o de alta resolución).

#### **Aspectos docentes**

– Generación de conocimientos en base a la Medicina basada en la evidencia (o en pruebas) en la formación postgrado, y hacerlo extensivo a la formación pregrado.

– La implantación de un sistema de acreditación o recertificación (requerimiento profesional necesario para revalidar la licencia de la práctica profesional periódicamente) sensato puede representar para la Formación Médica Continuada lo que la introducción del sistema MIR representó para la formación de especialistas, ya que permite una adecuación periódica, llenando el vacío entre lo aprendido en el pasado y las necesidades reales del presente.

#### **Aspectos de investigación**

– Potenciar la investigación biomédica en la formación pre y posgrado, apoyando el conocimiento de las siguientes materias: epidemiología clínica, bioestadística, informática médica, investigación básica, lectura crítica de documentos, redacción de artículos biomédicos, bioética, legislación sanitaria, economía de la salud, etc.

– Permitir que un período de formación MIR esté dedicado únicamente a la investigación (*research fellow* del modelo de EE.UU.)

#### **Aspectos administrativos**

– La excelencia de un servicio de Pediatría debe buscar los mejores indicadores hospitalarios, tanto desde el pun-

to de vista cuantitativo como cualitativo. Se debe plantear el objetivo de conseguir correctos indicadores de salud hospitalarios:

- Estancia media lo más reducida posible; estrategias para reducirlo: alta precoz, evitar ingreso y hospitalización innecesarios (uso de consultas externas), evitar reingresos (derivar a unidades de día).
- Intentar índice de ocupación en valores óptimos (en torno al 80%); si < 50% sale caro por infrautilización y si > 90% significa que ha habido en algún momento un colapso de los recursos.
- A través de esos dos indicadores se consigue tener un índice de rotación medio adecuado.

– Poner hincapié en disponer de historias clínicas de calidad: el esfuerzo empleado en la mejora de la documentación repercutirá, no sólo en una mejor gestión clínica y calidad asistencial, sino en una superior protección del profesional e instituciones sanitarias en caso de verse involucrado en un proceso judicial. Bajo el acrónimo PLEITOS (precisos, legibles, explicativos, identificativos, tempranos, objetivos y sistemáticos) se describen las características principales para la historia clínica sea un instrumento válido que ratifique el testimonio de un profesional sobre su conducta clínica, facilite la valoración pericial y su defensa jurídica.

– Informe de alta, con correcta descripción de los diagnósticos y procedimientos (principales y secundarios), como herramienta clave de gestión clínica a la hora de definir el producto hospitalario.

#### **Aspectos de coordinación**

– Conviene tener en cuenta los aspectos para mejorar la coordinación entre Atención Especializada-Primaria en Pediatría: creación de un informe de alta informatizado que incluya ítems de recomendaciones al alta y seguimiento ambulatorio; reuniones conjuntas entre pediatras de Especializada y Primaria para la revisión conjunta de la evidencia de la literatura y fijar protocolos de tratamiento y criterios de derivación; establecer circuitos prácticos de consulta o tránsito de información, apoyándose en las nuevas tecnologías (correo electrónico, videoconferencias); etc.

– La razón de ser de la Pediatría de Atención Primaria se justificará sólo a partir de argumentos de calidad asistencial e investigadora, como un profesional clave en el sistema sanitario (en íntima conexión con el pediatra de Atención Especializada) y consolidará su labor, ante la presencia de otros profesionales (médicos de familia y enfermería).

– Mejorar la coordinación con servicios centrales, a través de la evaluación de circuitos, que consisten en el seguimiento de todas las etapas en el desarrollo de pruebas diagnósticas o terapéuticas (análisis de solicitudes, de actividad, de recepción y de incidencias), para detectar las situaciones susceptibles de mejora.

## Respecto a la calidad relacional-percibida

### *Aspectos de satisfacción de los profesionales*

– Promover la satisfacción del pediatra en el desempeño de todas sus funciones, utilizando las herramientas de calidad diseñadas para tal fin (encuestas, diagramas, etc.).

### *Aspectos de información*

– La falta de información es uno de los principales aspectos que desencadenan las reclamaciones del paciente, por lo que se deben desarrollar documentos que mejoren la información (consentimiento informado, folletos informativos, formularios, encuestas de satisfacción, etc.).

– Cambios en la relación médico-paciente, de forma que el tradicional modelo paternalista se ha transformado en un modelo científico-elitista y, más actualmente, en un modelo deliberativo, en el que tienen un papel importante los conceptos de usuario informado y *patient empowerment*.

– El importante desarrollo de la bioética en los últimos 30 años se ha convertido en referente fundamental para la práctica de la medicina, sustentado además por el apoyo legal que han encontrado sus cuatro principios: de no maleficencia y de beneficencia, bajo las formas de daño/lesión, imprudencia o negligencia y el concepto de pérdida de oportunidad; de autonomía, bajo la forma del derecho a la información y del consentimiento informado; y de justicia, al admitirse la utilización de protocolos basados en el uso racional de los recursos sanitarios como criterio de buena praxis.

## Respecto a la calidad organizativo-económica (o calidad de gestión)

### *Aspectos de eficiencia*

– Conseguir el mejor servicio al menor coste, lo que puede ser medido a través de distintos estudios (minimización de costes, estudios de coste-efectividad, de coste-beneficio...).

– Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para mejorar la toma de decisiones en la práctica clínica, como una disminución de la iatrogenia, una mejora de la eficiencia, unas actuaciones médicas basadas en la racionalidad científica, y que contribuyen a disminuir la variabilidad en la práctica clínica. Más allá de las guías encontramos los algoritmos y vías de práctica clínica, que constituyen la esencia de los Programas de gestión de enfermedades, que se desarrolla en base a las siguientes etapas: elección del proceso -> revisión de la bibliografía -> creación de un grupo de trabajo -> diseño -> ensayo piloto y análisis de efectividad, eficiencia, seguridad y satisfacción -> revisión -> implantación.

### *Aspectos de accesibilidad*

– El pediatra debe participar con la institución en la mejora de la citación de consultas, horario de atención (puntualidad), y gestión eficiente de las listas de espera.

El objetivo final es hacer realidad un sistema sanitario basado en principios como la universalidad, la calidad y la eficiencia en el entorno pediátrico. Las valoraciones, deseos y pronósticos del panel de expertos en el Informe Delphi analizado se enfocan en esta línea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peiró S, Portella E. El grupo nominal en el entorno sanitario. Quaderns de salut pública i administració de serveis de salut 1, Valencia: Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut, 2003.
2. Varela J. Los métodos de consenso en el sector sanitario. Gac Sanit 1991; 5 : 114-7.
3. Pill J. The Delphi method : substance, context, a critique and a annotated bibliograpy. Socio-Econ Plan Sci 1971; 3: 57-71.
4. Van de Ven AH, Delbecq AL. The nominal group as a research instrument for exploratory health studies. Am J Public Health 1972; 62: 337-42.
5. Banegas JR. Las conferencias de consenso llegan a nuestro país. Un instrumento racional para la evaluación y difusión de las tecnologías médicas. Rev San Hig Publ 1989; 63: 7-14.
6. Peiró S, Portella E. No todo es acuerdo en el consenso. Gac Sanit 1993; 7: 294-300.
7. El futuro de la Salud Infantil y la Pediatría en España. [en línea] [fecha de consulta: 13-X-2004]. URL disponible en: [http://www.fundsis.org/Actividades/pediatría\\_fundsis/informe%20en%20pdf](http://www.fundsis.org/Actividades/pediatría_fundsis/informe%20en%20pdf).
8. Fernández C. La inmigración obliga a recuperar los recursos de materno-infantil. Diario Médico 10 diciembre 2002. p. 3.
9. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (I): «infoxicación» e Internet. Rev Esp Pediatr 2003; 59: 246-58.
10. Belmonte Serrano MA. Internet en la medicina del 2000. Med Clin (Barc) 1995; 104: 744-52.
11. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (II) : fuentes de información secundarias y primarias. Rev Esp Pediatr 2003; 59: 259-73.
12. Casanovas Lax J, Aguayo Maldonado J. Recursos de interés pediátrico en Internet. An Esp Pediatr 1998; 48: 4-10.
13. Bravo Acuña J, Merino Moína M. Pediatría e Internet. Aten Primaria 2001; 27: 574-8.
14. Ávila de Tomás JF, Calleja López S. Actualidad pediátrica en la red. Sistemas de búsqueda en pediatría. Ped Rur Ext 2000; 30: 12-8.
15. Díaz Vázquez CA. Buscar en Internet (1): buscar páginas web. Calidad de la información. Bol Pediatr 2002; 42: 53-6.
16. Ávila de Tomás JF, Portillo Boyero BE, Pajares Izquierdo JM. Calidad de la información biomédica existente en Internet. Aten Primaria 2001; 28: 674-9.
17. Jadad A, Delamothe T. What next for electronic communication and health care? BMJ 2004; 328: 1143-4.
18. Fergusson T, Frydman G. The first generation of e-patients. BMJ 2004; 328: 1148-9.
19. Spooner SA, Gotlieb EM, and the Steering Comite on Clinical Information Technology and Comite on Medical Liability. Telemedicine: pediatric applications. Pediatrics 2004; 113: e639-e643

20. Díez Domingo. J. Investigación en pediatría de Atención Primaria: la asignatura pendiente. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 289-91
21. Browman G, Gómez de la Cámara A, Haynes B, Jadad A, Gabriel R. Herramientas para la práctica de la medicina basada en la evidencia (II). Desarrollo de guías de práctica clínica basadas en la evidencia: de abajo-arriba. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 267-70.
22. Guerra Romero L, Del Río del Busto A. Guías de práctica clínica: ¿merece la pena su desarrollo? *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 257-60.
23. Garrigues Gil V, Ponce García J, Del Val Antoñana A. Guías para la práctica clínica. ¿Una solución para la incertidumbre de las decisiones clínicas? *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 219-23.
24. Martín Muñoz P, Ruiz-Canela Cáceres J, Guerra de Hoyos JA, Rivas Aguayo L. Guías de práctica clínica en Internet: cómo separa el grano de la paja. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2003; 5: 73-88.
25. Aymerich M, Sánchez M. Del conocimiento científico de la investigación clínica a la cabecera del enfermo: las guías de práctica clínica y su implementación. *Gac Sanit* 2004; 18: 326-34.
26. Sánchez González E. Conceptos actuales sobre gestión clínica, calidad y excelencia en los servicios sanitarios. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Supl 6): 275-81.
27. Mayayo Dehesa, García Mata JR. Gestión clínica y modelo europeo de excelencia en un servicio de pediatría. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Supl 6): 283-8.
28. Buñuel Álvarez JC. Medicina basada en la evidencia: una nueva manera de ejercer la pediatría. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 440-52.
29. 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.
30. Del Llano Señaris JE, Meneu de Guillerna R. Asistencia sanitaria basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Supl 1): 90-6.
31. González de Dios J. Valoración crítica de documentos científicos. Los programas CASP y los bancos CAT. *Pediatr Integral* 2001; 6: 350-6.
32. González de Dios J. Lectura crítica de documentos científicos. *An Pediatr Contin* 2003; 1: 51-5.
33. Aranaz Andrés JM, Bolumar Montrull F, Vitaller Burillo J. La calidad asistencial de la teoría a la práctica. En: La calidad: Un objetivo de la asistencia, una necesidad de la gestión sanitaria. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, 2002. p. 19-28.
34. Rodríguez Marín J, Mira JJ. La organización sanitaria y su influencia en la calidad. En: La calidad: Un objetivo de la asistencia, una necesidad de la gestión sanitaria. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, 2002. p. 29-41.
35. Arcelay A. Gestión clínica y calidad asistencial. En: La calidad: Un objetivo de la asistencia, una necesidad de la gestión sanitaria. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, 2002. p. 87-95.
36. Lorenzo S, Álvarez F, Altamore G, Pombo N. Hacia la gestión de la calidad total. En: La calidad: Un objetivo de la asistencia, una necesidad de la gestión sanitaria. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, 2002. p. 127-34.
37. Peiró S. La medicina basada en la evidencia y la calidad asistencial. En: La calidad: Un objetivo de la asistencia, una necesidad de la gestión sanitaria. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, 2002. p. 79-85.
38. Medrano Heredia J. La formación de los profesionales ante los nuevos retos de la calidad. En: La calidad: Un objetivo de la asistencia, una necesidad de la gestión sanitaria. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, 2002. p. 97-108.
39. Mira JJ. La gestión de la calidad orientada hacia el paciente. En: La calidad: Un objetivo de la asistencia, una necesidad de la gestión sanitaria. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, 2002. p. 159-67.
40. Gálvez Ibáñez M. Adquisición de habilidades técnicas para gestionar la evidencia: oportunidades y necesidades actuales. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(Supl 3): 7-12.
41. Gracia D. Los cambios en la relación médico-paciente. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 100-02.
42. Grupo Técnico del Proyecto de Bioética para Clínicos del Instituto de Bioética de la Fundación Ciencias de la Salud. Bioética para clínicos: una necesidad, una iniciativa, una propuesta. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 16-7.
43. García Pérez MA. El triángulo bioético: una aproximación intuitiva a la ética de la práctica clínica. *Aten Primaria* 2004; 33: 510-5.
44. Gracia D, Jarabo Y, Martín Espíldora N, Riso J, para el Proyecto de Bioética para Clínicos del Instituto de Bioética de la Fundación Ciencias de la Salud. Toma de decisiones en el paciente menor de edad. *Med Clin (Barc)* 2001; 17: 179-90.
45. Guerrero Fernández M. La calidad en las nuevas modalidades de gestión. En: La calidad: Un objetivo de la asistencia, una necesidad de la gestión sanitaria. Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, 2002. p. 185-93.
46. Este y Oeste buscan un terreno neutral. *Diario Médico*, 15 julio 1998. [en línea] [fecha de consulta: 13-X-2004]. URL disponible en: <http://www.diariomedico.com/sanidad/san150798comtris.html>.
47. Orce Satrústegui I. Aseguradoras y gestión sanitaria. [en línea] [fecha de consulta: 13-X-2004]. URL disponible en: <http://www.ciencia.vanguardia.es/ciencia/opinio/o351.html>.
48. Rius E. El debate de la financiación sanitaria ni empieza ni acaba con el copago. *Diario Médico*; 2004. p. 6.
49. Plan de Salud de la Comunidad Valenciana [2001-2004]. Conselleria de Sanidad, Generalitat Valenciana, 2001.
50. Pardell H, Oriol-Bosch A, en nombre de la Comisión Permanente del Consejo Catalán de la Formación Médica Continuada. Sobre la acreditación de la formación médica continuada en España. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 261-4.
51. Castejón Casado M. Sistemas de acreditación de formación continuada de profesionales sanitarios en España. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 224-9.
52. Pardell H. Patrocinar la formación continuada. *Diario Médico*, 2004. p. 10.
53. Redacción. El próximo examen MIR será el 22 de enero. *Diario Médico*, 2004. p. 8.
54. Crespo Hernández M, Crespo Marcos D. El sistema tutorial y rotatorio en la formación postgrado. Estado actual y perspectivas de futuro. *An Pediatr* 2004; 60 (Supl 4): 395-402.

55. Colomer Revuelta. Rotación del MIR en atención primaria. *An Pediatr* 2004; 60 (Supl 4): 406-9.
56. González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (I): el ensayo clínico. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 157-65.
57. González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (II): la revisión sistemática. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 250-6.
58. González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (III): el metaanálisis. *Rev Esp Pediatr* 1999; 55: 368-76.
59. Cruz M. Horizontes pediátricos ante el nuevo milenio. Libro de Actas del Congreso Extraordinario de Pediatría, Málaga. 1998; 2: 651-9.
60. Gertman PM, Restuccia JD. The Appropriateness Evaluation Protocol: a technique for assessing unnecessary days of hospital care. *Med Care* 1981; 19: 855-71.
61. González de Dios J, Mateos Hernández MA, González Casado I. Hospitalización inapropiada: un marcador de calidad asistencial. *An Esp Pediatr* 1997; 46: 521-4.
62. Sánchez Villares E. Importancia de las especialidades pediátricas en la evolución de la pediatría española de los últimos 50 años. *Acta Ped Esp* 1992; 50: 724-32.
63. Ballabriga A. Child health and pediatric care in Spain: were are we going? *Arch Dis Child* 1992; 67: 751-6.
64. Crespo M. Áreas específicas de la pediatría: necesidad de su reconocimiento (¿Solución o problema?) *An Esp Pediatr* 1998; 48: 116-21.
65. Martínez-Almoyna Rullán CM. Crisis profesional y responsabilidad civil del médico. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 298-300.
66. Labay Matías M. La medicina actual: ¿la servidumbre del miedo? *An Esp Pediatr* 1994; 41: 59-60.
67. González de Dios J. La insoportable levedad de ser médico y joven. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 155-6.

# Primera crisis convulsiva afebril. Conducta en urgencias y evolución en un año

J. Llevadías Jané, Y. Fernández Santervás, A.I. Curcoy Barcenilla, M. Pineda Marfá<sup>1</sup>

*Sección de Urgencias. Servicio de Pediatría. <sup>1</sup>Servicio de Neurología. Unidad Integrada. Hospital Universitari Sant Joan de Déu-Clínic. Barcelona*

## RESUMEN

**Objetivo.** Estudio retrospectivo de pacientes con una primera crisis convulsiva afebril, identificando las de origen epiléptico con un seguimiento de 12 meses. Evaluar su relación con los resultados electroencefalográficos (EEG), el inicio de tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) y el control de los pacientes.

**Resultados.** Se recogen 79 pacientes. Edad entre 8 meses y 17 años (mediana de 6 años). El 60% son varones. Un 6,3% tienen antecedentes de convulsión febril (CF) y un 30,4% antecedentes familiares de epilepsia. La prueba más utilizada en urgencias para determinar la etiología no comicial es la glucemia (38%), seguida del hemograma con ionograma y glucemia (34,2%). Se realiza EEG a todos los pacientes siendo normal en el 44% y neuroimagen al 44,3% detectándose anomalías en un 22,6%, todas de etiología crónica. Se instaura FAE en un 50,1% (41 casos). Seguimiento de 12 meses, de forma completa en 66 pacientes. Se observan nuevas crisis en un 39,4% (26 pacientes). De estos, el 51,5% (17 pacientes) no llevaban FAE. Un 25,5% de los pacientes que no habían iniciado tratamiento no recidivan. El 69,2% de las recaídas son durante los 3 primeros meses posteriores al primer episodio.

**Conclusiones.** Al año recaen un 39,4%. La decisión de iniciar FAE debe realizarse de forma individualizada atendiendo al tipo de crisis, EEG y la realización, si es preciso, de una neuroimagen.

**Palabras Clave:** Primera convulsión afebril; Epilepsia; Electroencefalograma; Neuroimagen; Recidivas; Fármacos antiepilépticos.

*Correspondencia:* Judit Llevadías Jané. Sección de Urgencias. Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)  
*Recibido:* Septiembre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(6):424-429

## ABSTRACT

**Aim.** Retrospective study of patients with an initial afebrile seizure, and identification of convulsions of epileptic origin over 12 months of follow-up, with the objective of determining appropriate patient care.

**Results.** Results were obtained for 79 patients, 60% of whom were male, aged 8 months to 17 years (average age 6 years). In 6.3% there was a prior febrile convulsion, and 30.4% had a family history of epilepsy. The test most frequently used in the emergency room to determine non-epileptic etiology was blood sugar level (38%), followed by hemogram with ionogram and blood sugar (34.2%). EEG was performed on all patients, and normal results obtained for 44%, and neuroimaging on 44.3%. Anomalies were detected in 22.6%, all of chronic etiology. Antiepileptic drug treatment was started in 50.1% (41 cases). For 66 patients there was complete follow-up over 12 months. Subsequent seizures were observed in 26 patients (39.4%), of whom 51.5% (17 patients) were not receiving antiepileptic drug treatment. Of the patients not treated, 25.5% did not experience further seizures. Most of the relapses (69.2%) occurred within the first three months following the initial episode.

**Conclusions.** At the end of one year, 39.4% of the patients experienced a relapse. The decision to initiate antiepileptic drug treatment should be made on a case-by-case basis, taking into account the type of seizure, EEG results, and, if indicated, the results of neuroimaging.

**Key Words:** Initial afebrile seizure; Epilepsy; Electroencephalogram; Neuroimaging; Relapse; Antiepileptic drugs.

## INTRODUCCIÓN

Se entiende por primera crisis epiléptica o crisis epiléptica aislada/única, la primera manifestación paroxística de naturaleza epiléptica, es decir, aquella cuya sintomatología

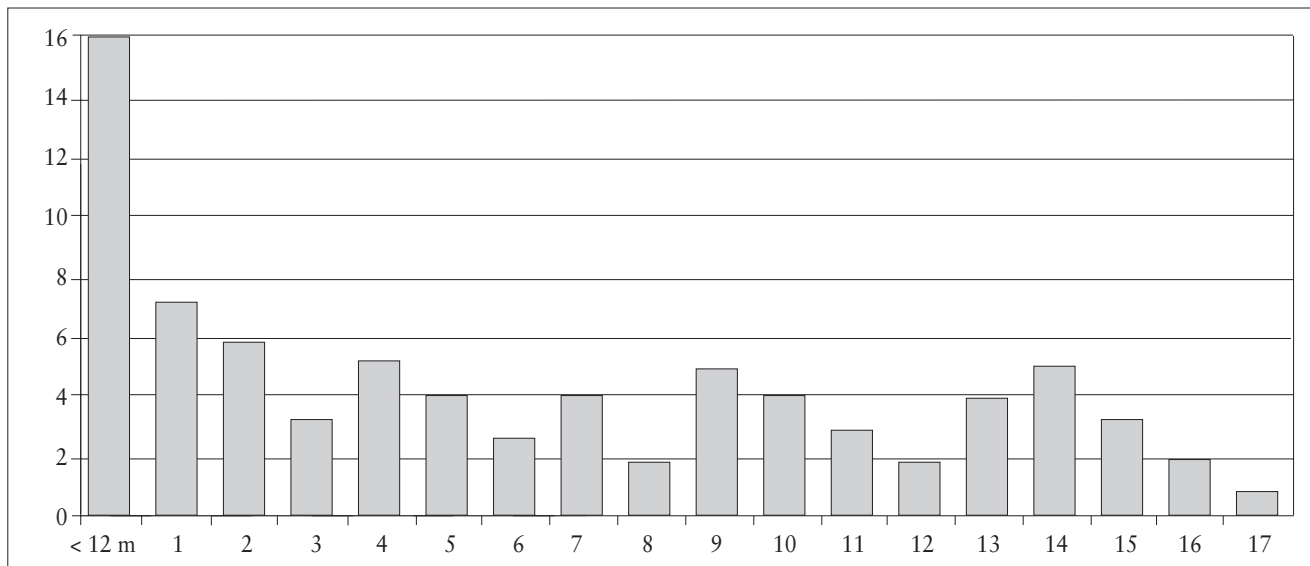


FIGURA 1. Gráfica por edades.

matología clínica tiene como origen una alteración paroxística de la actividad neuronal. Se entiende por epilepsia a la recurrencia de crisis epilépticas con dos o más episodios<sup>(1)</sup>.

Una convulsión es un motivo de consulta que genera una gran angustia familiar. Su expresión clínica es alarmante, siendo posible que la familia considere que la vida del niño está en peligro o que puede originar secuelas. Constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes de origen neurológico en los Servicios de Urgencias Hospitalarias. Se trata de una verdadera urgencia médica y puede comprometer seriamente el futuro del paciente; por ello, siempre representa un reto, tanto para el pediatra de urgencias, como para el neurólogo o el intensivista pediátrico.

El Hospital Infantil Sant Joan de Déu, de Barcelona, es un centro sanitario monográfico materno-infantil que atiende anualmente unas 75.000 visitas en Urgencias de Pediatría, de las cuales unas 650 visitas anuales son crisis convulsivas. Corresponden a unas 410 convulsiones febriles y el resto, alrededor de 250 consultas, a crisis epilépticas afebriles, la gran mayoría descompensación de una epilepsia previa y el resto (unas 80 anuales) representan un primer episodio convulsivo.

El objetivo de nuestro estudio es el análisis clínico-epidemiológico de los pacientes que se presentan en urgencias con un primer episodio convulsivo, el protocolo de actuación y terapéutica aplicada en urgencias. Se evalúa el seguimiento durante 1 año en consultas externas de Neurología para registrar las recaídas que se producen; su relación con los resultados electroencefalográficos previos o con el hecho que se haya o no iniciado tratamiento con FAE.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisan retrospectivamente las historias de todos los pacientes entre 1 mes y 18 años, que acuden a Urgencias de nuestro Hospital durante un año, por haber presentado un cuadro convulsivo compatible con primera crisis comicial.

Se excluyen los pacientes menores de 1 mes, las convulsiones febriles, las crisis de origen metabólico, los trastornos paroxísticos no epilépticos, las secundarias a procesos con hipertensión endocraneal y las de origen postraumático.

Se revisan datos demográficos del paciente, antecedentes familiares de epilepsia o convulsiones febriles, la semiología de la crisis descrita por los familiares o por lo observado en urgencias, y la exploración física. Se hace una primera clasificación de las crisis en parciales (simples o complejas y parciales secundariamente generalizadas) y generalizadas (tónicas, tónico-clónicas, atónicas, mioclónicas y espasmos infantiles).

Se analiza el tratamiento aplicado en urgencias para controlar la convulsión, así como los exámenes complementarios practicados tanto en urgencias como durante el ingreso, la instauración o no de FAE y el seguimiento durante 1 año incidiendo en la presencia de recaídas.

Los datos obtenidos de las historias clínicas se han almacenado y procesado en una base de datos de Microsoft Access® creada para este estudio. Se han tabulado las variables cuantitativas y categóricas. Posteriormente se han analizado los datos con el programa estadístico SPSS 9.0® aplicando básicamente pruebas para el estudio de distribución de datos (Kolmogorov-Smirnov), de comparación de datos cuantitativos (t de Student, U de Mann-Whitney) y cualitativas (Chi-cuadrado, tabla de contingencia), y de correlación simple (pruebas de Pearson y Spearman).

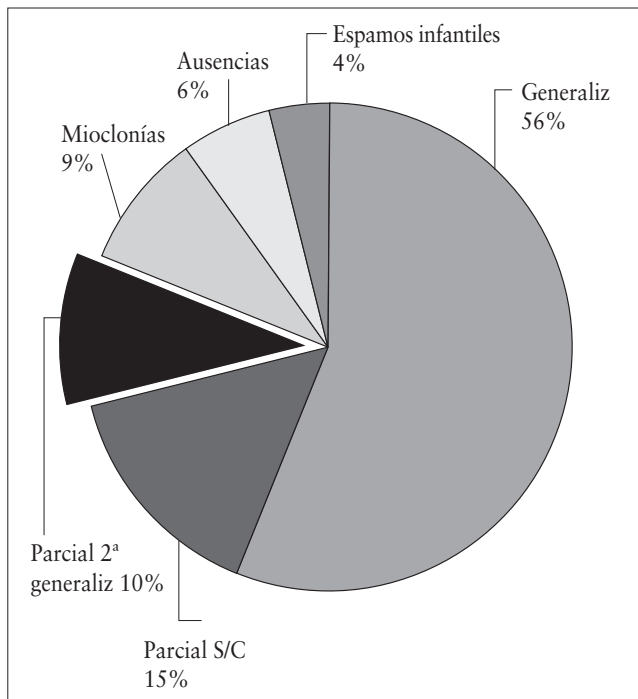


FIGURA 2. Formas de presentación de las crisis convulsivas.

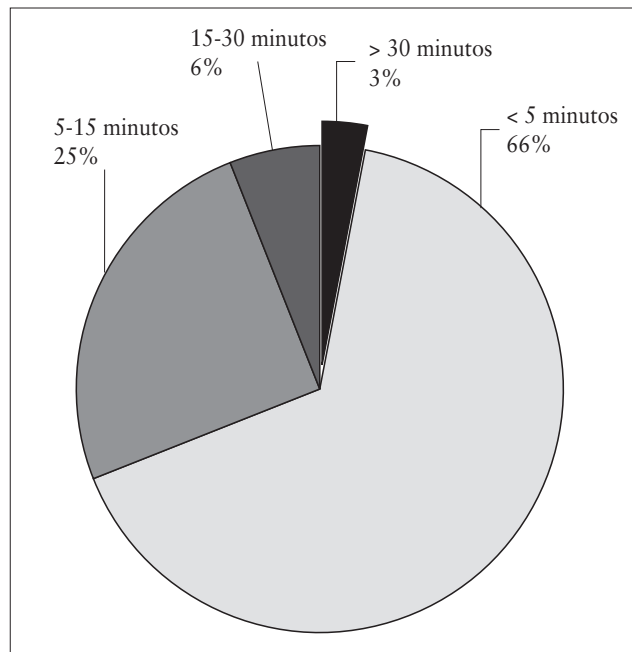


FIGURA 3. Duración de las crisis convulsivas.

## RESULTADOS

Se realiza el estudio con 79 pacientes que cumplen los criterios establecidos.

Un 60% de los pacientes son de sexo masculino. La edad de estos pacientes oscila entre 8 meses y 17 años con una media de 6 años y 7 meses y una mediana de 6 años (Fig. 1). En 24 pacientes (30,4%) se registran antecedentes familiares de epilepsia.

En la anamnesis se constatan antecedentes personales de CF en 5 casos (6,3%), sufrimiento perinatal en 5 casos (6,3%) y 22 casos (27,8%) presentan episodios previos similares no filiados. En 54 pacientes (68,4%) la crisis se presentó en vigilia y en los restantes, al iniciar el estado de sueño o al despertar del mismo.

Las formas de presentación de la crisis epilépticas, según los datos recogidos al realizar la anamnesis del episodio a los familiares o por lo observado en urgencias, son las siguientes (Fig. 2): crisis parciales (CP) en 20 casos (25%), de los cuales 12 casos (15%) son CP simples o complejas, y en 8 casos (10%) son CP secundariamente generalizadas; crisis generalizadas en 44 casos (56%), mioclonías en 7 casos (9%), ausencias simples en 5 casos (6%) y espasmos infantiles en 3 casos (4%).

La duración de la crisis (sin tener en cuenta el estado post-crítico) es, en la mayoría de los casos, corto, observando en un 65% una duración menor a 5 minutos, en un 25% entre 5 y 15 minutos, en 6,3% oscila entre 15 y 30 minutos. Tan sólo en 2 pacientes la duración es mayor a 30 minutos precisando ingreso en UCIP por *status* epiléptico (Fig. 3).

En la mayoría de los casos la convulsión cede espontáneamente antes de su llegada al Servicio de Urgencias. Por ello no reciben ningún fármaco el 93,5% de los casos (71 pacientes). Se administra una única dosis de diazepam rectal para controlar el estado crítico en 5 pacientes y en 3 de ellos se precisa terapéutica endovenosa (en 1 se administra 1 dosis de diazepam, y los otros 2 con *status* requieren ingreso en UCIP precisando diazepam, valproato sódico, fenitoína y, finalmente, clonazepam).

Se realizan exploraciones complementarias en urgencias en el 45,6%, siendo la más realizada la glucemia capilar en 30 casos (38%), seguido de un hemograma con ionograma y glucemia en 27 casos (34,2%). Todas las exploraciones realizadas son normales. No se realiza ninguna neuroimagen en Urgencias.

El 90% ingresan en la Unidad de Estancia Corta derivando el resto a Consultas Externas de Neurología.

Se realiza EEG con privación de sueño en las primeras 48 horas al 100% de los pacientes, logrando registro en sueño a la gran mayoría. Presentan un EEG normal el 44% de los pacientes (35 casos). El registro EEG muestra anomalías en forma de puntas, polipuntas y puntas-ondas, focales en 31 casos (39%), generalizadas en 13 casos (16,8%), y en un caso, trazado hipsarrítmico.

Se realizan estudios por neuroimagen durante el ingreso en el 44,3% (35 pacientes), siendo en 13 casos una TC craneal y en los 22 restantes una RM craneal. Se encuentran anomalías en 7 pacientes (22,6%) que consisten en: trastornos de migración en un caso, atrofia cerebral en 4 ca-



**TABLA 1.** Relación entre número de recaídas, tratamiento y registro EEG.

	Tratamiento		No tratamiento		Total
	EEG alterado	EEG normal	EEG alterado	EEG normal	
Recidiva a	7	2	5	12	26
No recidiva	18	5	5	12	40
Total	25	7	10	24	66

sos y leucomalacia en dos casos. Todas ellas corresponden a lesiones de etiología crónica y no se observa ninguna lesión aguda.

Se instaura tratamiento con FAE en el 50,1% (41 casos). Los fármacos más empleados son valproato sódico en 19 pacientes y la carbamazepina en 12 pacientes. En los espasmos infantiles se inicia tratamiento con vigabatrina. El resto se tratan con diversos fármacos. No se aplica ningún FAE a 10 pacientes de los 44 con anomalías electroencefalográficas. Se inicia tratamiento a 7 pacientes con EEG normal por el tipo de crisis que presentan y por presentar factores de riesgo.

El tiempo de seguimiento es de 12 meses aunque sólo se completa en 66 casos. De éstos se produce recidiva tras la primera crisis en el 39,4% (26 pacientes), siendo en 18 casos (69,2%) en los 3 primeros meses tras la primera crisis y los 8 restantes, entre los 3 y 12 meses.

Como se observa en la tabla 1, de los 26 pacientes que recaen, 17 de ellos (65,3%) no llevaban tratamiento y se inicia (12 habían tenido EEG normal y 5, EEG alterado). En 9 casos (34,7%) la recaída ocurre en el periodo de introducción del fármaco o por no haber alcanzado los niveles terapéuticos, por lo que se procede a aumentar la dosis. Tan sólo en un caso (3,8%) se añade un segundo fármaco.

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo hemos encontrado una distribución por sexos que no muestra diferencias estadísticamente significativas (1,5:1), al igual que lo descrito por otros autores<sup>(2,3)</sup>. La existencia de antecedentes familiares de epilepsia en un 30,4% de nuestra serie es muy similar al 29% hallado en un estudio realizado en nuestro Centro en 1995<sup>(2)</sup>.

Es conocida la predisposición a presentar las crisis en relación con el sueño o en el período de cambio de sueño a vigilia y viceversa, pero en nuestro estudio hallamos una mayor incidencia en vigilia (68,4%).

Aunque se han realizado estudios analíticos para descartar otra etiología de la convulsión, no los consideramos indicados de rutina en un paciente que ha tenido una crisis convulsiva de probable origen comicial y llega a Urgencias totalmente asintomático o en período postcrítico del cual se recupera en poco tiempo.

Podría valorarse, en casos señalados por la historia clínica, la realización de bioquímica y determinación de electrolitos, si hay una clínica previa de vómitos o problemas gastrointestinales o si la crisis es refractaria a los FAE habitualmente utilizados para ceder la convulsión.

En cuanto a las exploraciones de neuroimagen (NI), la más realizada es la TC craneal, por su mayor facilidad de acceso desde nuestro Centro, aunque tampoco ha de ser de rutina dada la baja incidencia de alteraciones significativas que requieran una actuación urgente, a diferencia de los adultos donde una primera crisis epiléptica puede ser el primer signo de una lesión vascular o un tumor cerebral. Esta diferencia nos permite mantener en urgencias una actitud expectante, sin necesidad de pruebas de NI, si realizamos una buena historia clínica y tenemos un examen físico que muestre una total recuperación sin objetivar focalidad neurológica persistente<sup>(4)</sup>.

En nuestro estudio se realiza una prueba de NI a todos aquellos pacientes que presentan una crisis parcial y a la mayoría de los que presentan un EEG muy patológico. Una vez pasada la fase aguda, la RMN craneal es la técnica de NI de elección pues se identifican mejor las lesiones cerebrales, aunque sean lesiones mínimas de la sustancia gris como trastornos en la migración cerebral, malformaciones, lesiones vasculares, etc. En un estudio publicado recientemente por Sharma<sup>(5)</sup>, éste considera necesaria una exploración de NI si el paciente cumple criterios de alto riesgo o presenta una exploración neurológica patológica. Estos autores<sup>(5)</sup> han realizado NI en 475 de 500 niños con una crisis epiléptica afebril y en el 92% obtienen una NI normal o con hallazgos no significativos. Sólo un 8% muestran hallazgos valorables presentando hemorragias, alteraciones vasculares, tumores, esclerosis tuberosa, quiste aracnoideo, hidrocefalia, displasia cortical, cisterocosis y encefalomielitits diseminada aguda. Sólo 3 casos precisaron una actuación quirúrgica inmediata. Este autor define dos criterios de riesgo para tener una NI patológica: padecer una crisis de tipo focal con edad < 33 meses o que presenten una condición predisponente (drepanocitosis, trastornos de la coagulación, enfermedad vascular cerebral, infección por VIH-1, hemiparesia, hidrocefalia o viaje a zona endémica de cisticercosis).

En nuestro Centro se ha establecido realizar una TC craneal en Urgencias en una convulsión afebril, sólo en los siguientes condiciones que son consideradas factores de riesgo:

- Si hay signos o síntomas de hipertensión endocraneal
- Crisis epiléptica en el contexto de un traumatismo craneoencefálico
- Focalidad neurológica persistente
- Pacientes sin historia previa de crisis epilépticas y que presentan una crisis muy prolongada o varias crisis en corto período de tiempo

En nuestro estudio se han realizado técnicas de NI a 35 pacientes por el tipo de crisis que ha presentado o por factores de riesgo asociados anteriormente mencionados. Se encuentran anomalías en 7 de ellos, siendo en todos los casos lesiones antiguas. La mayoría se encuentran en lactantes al igual que en otros autores, ya que son epilepsias sintomáticas producidas por lesiones orgánicas de origen pre/perinatal<sup>(2,6-8)</sup>.

El EEG es el examen complementario útil para definir el tipo de epilepsia y diferenciar las crisis epilépticas de otros eventos no epilépticos. También ayuda en el pronóstico y riesgo de recurrencias. En un servicio de urgencias, cuando está disponible, se realiza en los Estados de Mal Convulsivo, síndrome de West o convulsiones que no ceden con los FAEs utilizados para detener la convulsión. Según *The Quality Standards Subcommittee*<sup>(9)</sup>, el EEG puede influir en la necesidad de realización de exploraciones de NI (sobre todo si aparece una lentificación focal). Sin embargo, John M. Freeman<sup>(10)</sup> cuestiona la conveniencia de realizar un EEG en la primera crisis afebril dado que el inicio del tratamiento no va a depender de los hallazgos encontrados. Considera que una convulsión generalizada tónico-clónica puede producir unos cambios en el EEG que pueden llevar a error en un primer momento (por lentificaciones focales o generales). En nuestro Centro realizamos un EEG a todos los pacientes en las primeras 48 horas pues el encontrar anomalías en el EEG que nos diagnostiquen un síndrome de West o una epilepsia mioclónica juvenil nos llevará a iniciar tratamiento con FAE ya en una primera crisis<sup>(11)</sup>. Las lentificaciones electroencefalográficas iniciales secundarias a la crisis pensamos que pueden ser fácilmente reconocibles en manos de un buen electrofisiólogo.

El EEG no ha sido determinante para iniciar un tratamiento con FAE. La selección de pacientes a los que se inicia tratamiento se realiza según los siguientes criterios: por el tipo de crisis, edad del paciente y tipo de anomalía detectada en el EEG (de los 44 con anomalías electroencefalográficas, se instaura tratamiento en 34 [77%]). También se ha tenido en cuenta la presencia de antecedentes perinatales y antecedentes familiares de epilepsia.

La decisión de tratar a un paciente que ha presentado una primera crisis convulsiva es cada vez más controvertida. En la literatura<sup>(12-16)</sup> no existe unanimidad ni una regla

fija sobre cuándo iniciar tratamiento. Sí existe consenso en qué terapia administrar en función del tipo de crisis, edad de presentación y las características del EEG. En las crisis parciales se inicia con carbamazepina u oxcarbamazepina, en las crisis generalizadas con valproato sódico o lamotrigina y en los espasmos infantiles con vigabatrina. Antes de iniciar un tratamiento hay que tener en cuenta que no son inocuos y producen efectos secundarios, por lo que la decisión de iniciarlo debe ser individualizada en relación a los beneficios médicos y consensuada con la familia.

Hemos hallado un riesgo de recurrencia tras una primera convulsión del 39,4%. Tal y como se aprecia en la tabla 1, en cuanto a la relación entre resultado electroencefalográfico, tratamiento aplicado y recaída de las crisis, se observa que de los que no iniciaron tratamiento 5 casos que tenían el EEG alterado recidivan y 5 no y de los que tenían el EEG normal, 12 recidivan y 12 no. De los que sí iniciaron tratamiento con FAE, 23 casos no recidivan frente a 9 que sí lo hacen. Nos parece un dato interesante que un 25,5% de los pacientes que no habían iniciado tratamiento no recaen por lo que se ha evitado un tratamiento largo y no exento de efectos secundarios. Se observan diferencias estadísticamente significativas entre tener un EEG normal y el no iniciar tratamiento.

El riesgo de recidiva tras una primera crisis epiléptica espontánea es un dato importante en el tratamiento de estos pacientes. Está demostrado que, en la ausencias, los espasmos infantiles y las crisis mioclónicas es prácticamente del 100%, por lo que se les inicia FAE y para los restantes tipos es variable. En un estudio realizado por I. Onsurbe<sup>(17)</sup> observó recidiva en el 73%, con un máximo en el primer mes posterior a la crisis, a pesar de iniciar tratamiento FAE con cumplimiento correcto. Comprobó un mayor riesgo para los pacientes con etiología secundaria (91%) comparado con aquellos con etiología idiopática (69%). Al revisar los principales estudios publicados<sup>(2,18,19)</sup> se observan unos márgenes muy amplios, desde un 21 a un 78% en función de varios factores o variables del estudio (procedencia de la muestra, criterios de inclusión, edad de los pacientes, diseño prospectivo). En nuestra serie han sido 26 pacientes (39,4%) los que han recidivado, la mayoría también en los primeros 3 meses. Al igual que en otros estudios<sup>(2,3,20)</sup>, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los grupos respecto a las variables sexo, edad, antecedentes familiares de epilepsia o el llevar tratamiento instaurado.

El hecho de disponer de medicación anticonvulsiva para dar a las familias en la presencia de una nueva convulsión (diazepam rectal), con el tríptico impreso de las normas de uso, nos permite tranquilizar a las familias y dar seguridad sin tener que iniciar una medicación antiepiléptica que no es imprescindible en algunas ocasiones en una primera convulsión.

## CONCLUSIONES

En un seguimiento durante 12 meses, se confirma etiología epiléptica en un 39,4% de los casos. Un 25,5% (17/66) que no reciben tratamiento no sufren recaídas independientemente del EEG. El valor de la neuroimagen de Urgencias está delimitado a pacientes que cumplen criterios de riesgo. Por ello creemos que la decisión de iniciar tratamiento debe hacerse de forma individualizada e intentar no caer en el error de tratar crisis aisladas que quizá nunca evolucionen hacia una epilepsia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arteaga R, Herranz JL. Factores pronósticos y actitud terapéutica tras la primera crisis epiléptica. Actualización de las epilepsias II. Barcelona: EDIDE; 1993. p. 63-80.
2. Pineda Marfá M, Youssef Fasheh W, Ruiz García-Diego S, Beneitez Lázaro MA, Roca Martínez J, Sanmartí Vilaplana FX. Debut epiléptico en la infancia: Estudio de 71 casos atendidos en urgencias. *Rev Esp Pediatr* 1995; 51: 510-6.
3. Nieto Barrera M. Neuroepidemiología de las epilepsias. *An Esp Pediatr* 1988; 29 (supl 33): 59-63.
4. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: a community based study. *Pediatrics* 2000; 106: 527-32.
5. Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, Baskin MN. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics* 2003; 111: 1-5.
6. Jeavons PM. Non epileptic attacks in childhood. En: *Reserch Progress in epilepsy*. London: Pittman Books 1983. p. 224-230.
7. Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders of the first year of life: Etiologic factors. *Epilepsia* 1977; 18: 489-98.
8. Sindvall R, Heijbel J, Blomquist HK, Nyström L, Forsgren L. An incident case-control study of first unprovoked afebrile seizures in children. A population based study of pre and perinatal risk factors. *Epilepsia* 2001; 42: 1261-5.
9. Hirtz D, Ashwal S, Berg A. Practice parameter: evaluating a first non-febrile seizure in children: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 616-23.
10. Freeman JM. Less testing is needed in the emergency room after a first afebrile seizure. *Pediatrics* 2003; 111: 194-6.
11. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352: 1007-11.
12. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P. Practice parameter. Treatment of the child with a first unprovoked seizure. *Neurology* 2003; 60: 166-75.
13. Camfield P, Camfield C, Smith S, Dooley J, Smith E. Long term outcome is unchanged by Antiepileptic drug treatment after a first seizure. A 15 year follow up from a randomized trial in childhood. *Epilepsia* 2002; 43: 662-3.
14. Campistol J. Cuando debe iniciarse el tratamiento antiepileptico crónico. *Rev Neurol* 1997; 25: 350-5.
15. Camfield C, Camfield P, Gordon K. Outcome of childhood epilepsy: a population based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122: 861-8.
16. Camfield PR, Camfield CS, Dooley J. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989; 39: 851-2.
17. Onsurbe I, Marco J, Sánchez A. Primera crisis epiléptica espontánea en la infancia. Riesgo de recidiva y factores pronósticos. *Rev Neurol* 1999; 28: 761-5.
18. Berg QT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure. A quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965-72.
19. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JA, Fung T, Garner B. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1985; 35: 1657-60.
20. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly-diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 1999; 40: 445-52.

# Áreas temáticas de estudio en los congresos de la Asociación Española de Pediatría

J. González de Dios, C. Paredes Cencillo<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup>*Departamento de Pediatría. Hospital Clínico de Valencia. Universidad de Valencia*

## RESUMEN

**Antecedentes.** Las áreas temáticas (o subespecialidades) en pediatría son una realidad en la práctica clínica en España. Los indicadores bibliométricos son herramientas importantes utilizadas para conocer la calidad de las publicaciones científicas, pero este tipo de estudio es infrecuente en el análisis de las comunicaciones a congresos. El objetivo de este artículo es analizar la dinámica de publicación de las diferentes áreas temáticas en el contexto de los congresos pediátricos.

**Material y métodos.** Se ha realizado un estudio bibliométrico de todas las comunicaciones publicadas en los congresos de la Asociación Española de Pediatría (AEP) durante cuatro años (1996-97 y 2000-01) (n= 2.677). La variable dependiente corresponde al área temática de estudio (25 subespecialidades) y las variables independientes son los restantes indicadores bibliométricos, clasificados en tres grupos: cuantitativos (productividad), cualitativos (accesibilidad estadística) y de evidencia científica.

**Resultados.** Las principales áreas temáticas fueron infectología (418 comunicaciones), neonatología (252), hemato-oncología (221), neurología (195) y endocrinología (176). El 95% de las comunicaciones eran firmadas por hospitales, con un papel destacado de los hospitales de Andalucía (Hospital Virgen del Rocío, Carlos Haya, Virgen Macarena, Clínico de Granada, Torrecárdenas, etc) y Madrid (Hospital Gregorio Marañón, Doce de Octubre, Niño Jesús, La Paz, etc.). Las provincias con mayor productividad científica son Madrid (710), Sevilla (288), Barcelona (227), Granada (126) y Valencia (108). Madrid es la provincia con

mayor productividad en todas las áreas temáticas, salvo en genética-dismorfología (Granada) y reumatología (Valencia). Detectamos indicadores bibliométricos positivos en las áreas de metabolismo-nutrición, endocrinología y neonatología, y negativos en las áreas de cirugía pediátrica y genética-dismorfología.

**Conclusiones.** El estudio bibliométrico de las áreas temáticas en los congresos de la AEP es un buen punto de partida para analizar la calidad de las comunicaciones científicas y discutir las posibles soluciones para limitar los aspectos negativos detectados y potencia los positivos como, por ejemplo, exigir la estructuración de las comunicaciones, mayor complejidad en la accesibilidad estadística, favorecer el uso de estudios analíticos y/o experimentales, así como el uso de conceptos metodológicos propios de la medicina basada en pruebas.

*Palabras Clave:* Áreas temáticas; Bibliometría; Congresos pediátricos; Medicina basada en la evidencia.

## ABSTRACT

**Background.** The thematic areas (or subspecialties) in Pediatrics is a reality in clinical practice in Spain. Bibliometric indicators are important tools used to determine the quality of scientific publications, but this type of study is infrequent in the analysis of free communications of congresses. The objective of this article is to analyze the dynamic of publication in the different thematic areas in the context of the congresses of pediatrics.

**Material and methods.** A bibliometric study of all the free communications published in the congresses of Asociación Española de Pediatría (AEP) during four years (1996-97 and 2000-01), was performed (n= 2.677). The dependent variable was thematic area of study (25 subspecialties) and independent variables were the other bibliometric indicators, classified in three groups: quantitative (productivity), qualitative (statistical accessibility) and scientific evidence.

*Correspondencia:* J. González de Dios. C/ Prof. Manuel Sala, 6 3ªA. 03003 Alicante  
e-mail: gonzalez\_jav@gva.es  
*Recibido:* Octubre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(6):430-444

**Results.** The main thematic areas were Infectology (418 communications), Neonatology (252), Hemato-oncology (221), Neurology (195) and Endocrinology (176). Ninety-five percent of communications were signed by hospitals, with a predominant role of the hospitals of Andalusia (hospital Virgen del Rocío, Carlos Haya, Virgen Macarena, Clínico de Granada, Torrecárdenas, etc) and Madrid (hospital Gregorio Marañón, Doce de Octubre, Niño Jesús, La Paz, etc). The provinces more scientific productive were Madrid (710), Sevilla (288), Barcelona (227), Granada (126) and Valencia (108). Madrid is the most productive province in all thematic areas, except Genetic-Dysmorphology (Granada) and Reumatology (Valencia). We found positive bibliometric indicators in the areas of Metabolism-Nutrition, Endocrinology and Neonatology, and negative ones in Pediatric Surgery and Genetic-Dysmorphology.

**Conclusions.** The bibliometric study of thematic areas in congresses of AEP is a good starting point for analyse the quality of their free communications, and discuss possible solutions for limited the negative aspects and favour the positive ones, by example more structured communications, more complex statistical accessibility, more analytical and/or experimental studies, and more use of epidemiological concepts in evidence-based medicine.

*Key Words:* Bibliometry; Evidence-based medicine; Pediatric congresses; Thematic areas.

## INTRODUCCIÓN

Un congreso científico tiene como objetivo ser el lugar de encuentro en el que se propicie un intercambio de comunicación entre los asistentes sobre aspectos relevantes y/o novedosos relacionados con la actividad científica, de investigación, profesional y docentes que se realiza dentro de un área del conocimiento (básica o aplicada) y una actividad profesional, en nuestro caso, la pediatría<sup>(1)</sup>.

Se han realizado algunas aproximaciones a la pregunta de qué se puede esperar de un congreso científico<sup>(1-4)</sup>, siendo algunos aspectos de interés los siguientes: formación (en su doble vertiente, teórica y práctica, de la asistencia sanitaria), actualización (íntimamente relacionada con la anterior, que nos permita “filtrar” los temas de más imperante actualidad en base a los avances científicos), reunión de profesionales (compartiendo experiencias desde los distintos lugares de trabajo: hospitales, centros de salud, departamentos universitarios, etc.) en el que es posible compaginar actos sociales (como un válvula de escape, complementaria y ética, en el contexto de los actos científicos), estrategias éticas de financiación (con el indudable apoyo de la industria farmacéutica) y calidad científica.

Posiblemente sea este último aspecto el que tiene mayor trascendencia a la hora de plantear una política racional de congresos médicos, pues debemos empezar a pensar en términos de calidad científica, aunque sea a consta de disminuir el número de congresos y de congresistas participantes<sup>(4)</sup>. Un aspecto básico en la calidad de un congreso lo constituye la calidad de sus ponencias, mesas redondas y comunicaciones científicas, siendo los valores más deseables el rigor científico, la pertinencia y la originalidad.

El debate sobre la calidad científica de los congresos no es nada nuevo en nuestro entorno<sup>(3,5-10)</sup>, sino un tema cíclico por su relevancia y falta de soluciones claras, y nosotros ya hemos planteado este debate en los congresos de la Asociación Española de Pediatría (AEP), en estudios previos, bien a través de una encuesta de opinión remitida a las juntas directivas de las distintas sociedades regionales y de especialidades pediátricas de la AEP<sup>(4)</sup> o bien a través del análisis bibliométrico de las comunicaciones científicas<sup>(11)</sup>.

En los últimos años el mundo de las publicaciones médicas ha experimentado también la llamada del control de calidad. La publicación es el producto final de la actividad científica, y cada vez preocupa más la calidad de lo que se publica, siendo ésta la razón de que los indicadores basados en las publicaciones (principalmente revistas), los bibliométricos, tengan una posición fundamental en los estudios cuantitativos<sup>(12,13)</sup>. Son habituales los estudios bibliométricos de las revistas biomédicas, que en nuestro país han tenido mayor relevancia a través de los estudios efectuados por JM López Piñero y ML Terrada<sup>(14-18)</sup> y los trabajos publicados a través del Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia (Universitat de Valencia-Consejo Superior de Investigaciones Científicas)<sup>(19-21)</sup>. Desde hace 10 años nuestro equipo ha adquirido experiencia en el campo de la bibliometría, principalmente a través del análisis documental de artículos científicos pediátricos publicados en Anales Españoles de Pediatría<sup>(22-31)</sup>, así como de las revisiones sistemáticas publicadas en la Colaboración Cochrane Neonatal<sup>(32-35)</sup>. No tenemos conocimiento de la existencia de estudios bibliométricos en el contexto de congresos científicos en pediatría, y menos aún en nuestro país, salvo el estudio previo comentado con anterioridad<sup>(11)</sup>.

Siguiendo el mismo esquema de trabajo<sup>(11)</sup>, en este artículo realizamos un análisis bibliométrico de las comunicaciones científicas de los Congresos de Pediatría de la AEP durante cuatro años (1996-97 y 2000-01), con el objetivo de conocer la dinámica de publicación de las diferentes áreas temáticas de estudio en pediatría, a través de un indicador bibliométrico multidimensional, basado en aspectos cuantitativos (de producción), cualitativos (procedimientos estadísticos) y de evidencia científica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Fuentes de estudio

Análisis bibliométrico de todas las comunicaciones científicas de los Congresos de Pediatría de la AEP correspondientes a los años 1996, 1997, 2000 y 2001, publicados en los correspondientes suplementos y libros de *abstracts* de la revista Anales Españoles de Pediatría.

Cada comunicación científica es revisada manualmente por el mismo autor (JGD); cada una de las comunicaciones recibió un código numérico de identificación y se efectuó la revisión de las variables sometidas a análisis según el número de orden asignado.

### Variables estudiadas en las comunicaciones científicas

Se ha considerado como **variable dependiente** el área temática de estudio en relación con las diversas secciones de subespecialidades pediátricas: Adolescencia, Alergia, Cardiología, Cirugía Pediátrica, Cuidados Intensivos, Dermatología, Endocrinología, Gastroenterología, Genética-Dismorfología, Hemato-Oncología, Infectología, Metabolismo-Nutrición, Nefrología, Neonatología y Medicina Perinatal, Neumología, Neurología, Oftalmología, Otorrinolaringología, Pediatría General, Pediatría Social, Psiquiatría, Radiología, Reumatología, Traumatología-Ortopedia, Urgencias pediátricas. El área temática de la comunicación científica generalmente viene especificada en diferentes secciones en los libros de *abstracts*; detectamos comunicaciones en las que puede existir alguna duda respecto a la clasificación temática y, en ese caso, la clasificación se ha basado también por el servicio/sección/unidad en el que trabajan los autores.

El resto de las variables se consideran como **variables independientes**, y se dividen, desde un punto de vista didáctico, en tres grupos de indicadores bibliométricos: cuantitativos, cualitativos y de evidencia científica.

### Indicadores bibliométricos cuantitativos

Para analizar la importancia cuantitativa se consideraron los indicadores bibliométricos de producción<sup>(16)</sup>. Para la confección de dichos indicadores se analizaron las siguientes variables en cada comunicación<sup>(22-24)</sup>:

– *Año de publicación*: el análisis se efectuó principalmente considerando los dos bienios (1996-97 y 2000-01).

– *Tipo de comunicación científica*: póster o comunicación oral.

– *Número de autores por comunicación científica*. Especial consideración a la colaboración de epidemiólogos y/o bioestadísticos, como potenciales artífices en el mejor diseño y análisis estadístico de un documento científico.

– *Tipo de institución firmante de la comunicación*: hospital, centro de salud, universidad, industria farmacéutica. Dentro de los estudios realizados en el hospital, se consideran los siguientes subgrupos de colaboración: interespe-

cialidades (cuando se especifican distintas especialidades pediátricas) e interhospitalario (colaborativo entre distintos hospitales).

– *Estructuración de la comunicación científica*: se considera presente si presenta una serie de apartados (introducción, metodología, resultados y conclusiones), que en el caso de los casos clínicos se esquematiza como introducción, caso clínico y comentarios.

– *Hospital firmante de la comunicación científica*: se considera el hospital principal (se corresponde con el lugar de trabajo del primer firmante del artículo). Dado que en el período de estudio algunos hospitales han cambiado de denominación, se reconocen, a efectos del presente estudio, con el nombre actual.

– *Provincia y Comunidad Autónoma*: se considera la correspondiente al primer firmante del artículo.

### Indicadores bibliométricos cualitativos

Para analizar la importancia cualitativa se analizaron los procedimientos estadísticos (reflejo indirecto de la complejidad del estudio) de todas las comunicaciones publicadas. Se analizaron básicamente las categorías estadísticas y la accesibilidad estadística según la metodología previamente expuesta en estudios previos<sup>(25)</sup>.

– *Categorías estadísticas*: para el estudio de los análisis estadísticos utilizados se utilizó un protocolo de revisión que incluyó 19 categorías estadísticas (Tabla 1). Esta lista es una adaptación de la que fue diseñada para evaluar los métodos estadísticos y la accesibilidad estadística de los artículos publicados durante 1978-79 en *The New England Journal of Medicine*<sup>(36)</sup>, y que también ha sido utilizada posteriormente en otros trabajos<sup>(11,26-31,37,38)</sup>.

– *Accesibilidad estadística*: categoría máxima de análisis estadístico utilizado en cada comunicación según el orden establecido de complejidad en las 19 categorías de la tabla 1. Es la cuantificación del repertorio estadístico que necesita un lector para comprender todos los análisis estadísticos empleados en el artículo (ejemplo: en una comunicación que utilice las categorías estadísticas 2,3,5 y 16, presenta una accesibilidad correspondiente a la categoría 16).

Respecto a la accesibilidad nos interesan dos puntos de corte:

1. Aquellos estudios que superaban el umbral de referencia situado en la regresión simple (accesibilidad > 7), para valorar el número de comunicaciones que efectúan únicamente técnicas bivariantes (contenido de un curso básico de bioestadística) respecto a los que contienen métodos más complejos y análisis multivariantes (contenido de un curso avanzado de bioestadística).

2. Aquellos estudios que no presentaban ningún contenido estadístico o sólo estadística descriptiva (accesibilidad < 2), con el propósito de identificar el número de comuni-

**TABLA 1.** Categorías y accesibilidad estadística.

0. Ningún estudio estadístico	
1. Sólo estadística descriptiva	Pej., porcentajes, medias, desviaciones típicas, errores estándar, histogramas,...
2. Prueba de la t de Student	
3. Tablas bivariantes	Prueba Chi Cuadrado, prueba de Fisher, prueba de McNemar
4. Pruebas no paramétricas	Prueba de los signos, U de Mann-Whitney, T de Wilcoxon
5. Estadísticos demoepidemiológicos	Riesgo relativo, <i>odds ratio</i> , medidas de asociación, sensibilidad, especificidad
6. Correlación lineal de Pearson	
7. Regresión simple	
8. Análisis de la variancia	Análisis de la varianza y covarianza, pruebas F
9. Transformación de variables	Uso de transformaciones (p. ej., logarítmicas)
10. Correlación no paramétrica	Rho de Spearman, Tau de Kendall, pruebas de tendencia
11. Regresión múltiple	Incluye la regresión polinómica y paso a paso
12. Comparaciones múltiples	Pruebas de Bonferroni, Scheffé, Duncan, Newman-Keuls
13. Ajuste y estandarización	Estandarización de tasas de incidencia y prevalencia
14. Tablas multivariantes	Procedimiento de Mantel-Haenszel, modelos log-lineales
15. Potencia y tamaño muestral	
16. Análisis de la supervivencia	Incluye tablas de vida (Kaplan-Meier), regresión de supervivencia (regresión logística, regresión de Cox) y otros (extensión de Breslow, de Kruskal-Wallis, <i>long rank test</i> , modelos de riesgos proporcionales)
17. Análisis coste-beneficio	
18. Otros análisis diversos	P. ej., análisis de sensibilidad, análisis de cluster, análisis discriminante, etc.

caciones que incluyen sólo análisis descriptivos en relación a los que contienen alguna técnica inferencial.

#### **Indicadores bibliométricos de evidencia científica**

Proponemos dos tipos de indicadores de evidencia científica en las publicaciones: a) primarios: nivel de calidad de la evidencia científica de los tipos de diseño; y b) secundarios: utilización de conceptos metodológicos apropiados en MBE.

– *Tipos de diseño*<sup>(39)</sup>: de acuerdo a la pregunta clínica estructurada que se plantee, podemos diferenciar diseños propios de la epidemiología descriptiva, analítica o experimental: estudio descriptivo (si la pregunta enunciada es cuánto, cuándo, dónde y quiénes), estudio caso-control (si la pregunta es qué exposición produce un determinado daño), estudio de cohorte (si la pregunta es qué daño produce determinada exposición), ensayo clínico (si la pregunta es cuánto disminuye el daño con la aplicación de un tratamiento), estudio sobre prueba diagnóstica (si se necesita evaluar la capacidad operativa de una prueba diagnóstica).

– *Niveles de calidad de la evidencia científica*: en función del rigor científico del tipo de diseño del estudio se han propuesto distintas escalas de gradación, si bien utilizamos

la propuesta por la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria del Servicio Catalán de Salud<sup>(40)</sup>. A partir del análisis y clasificación de la evidencia científica, pueden formularse tres grados de recomendaciones en torno a la idoneidad de las condiciones de adopción de un procedimiento médico o tecnología sanitaria<sup>(39-41)</sup>:

- *Buena (grado A)*: existe adecuada evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción del procedimiento médico, y las pruebas científicas proceden de metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados de muestra grande y ensayos clínicos aleatorizados de muestra pequeña (en enfermedad poco prevalente).
- *Regular (grado B)*: existe cierta evidencia científica (no concluyente) para recomendar o desaconsejar la adopción del procedimiento médico, y las pruebas científicas proceden de ensayos clínicos aleatorizados de muestra pequeña (en enfermedad prevalente), ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohortes y estudios de casos y controles.
- *Mala (grado C)*: existe insuficiente evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción

del procedimiento médico, y las pruebas científicas proceden de estudios transversales, series clínicas, casos únicos y comités de expertos.

Consideramos como evidencia “aceptable” de una publicación el conjunto de la evidencia de grado A y/o B.

– *Conceptos metodológicos apropiados en medicina basada en la evidencia (MBE)*: se utilizan para analizar la importancia de un artículo, dentro de lo que se conoce como valoración crítica de documentos.

En la valoración de publicaciones sobre tratamiento la medida de la fuerza de asociación se expresa mediante dos conceptos: *odds ratio* y riesgo relativo. Mayor valor en MBE tiene su expresión como medida de impacto en la práctica clínica: reducción de riesgo relativo, reducción de riesgo absoluto y, principalmente, como número de pacientes a tratar. En MBE todos estos estimadores deben expresarse con un cierto grado de precisión, lo que se expresa con el intervalo de confianza, que nos indica la magnitud y sentido de una diferencia (a diferencia de la *p*, claramente en desuso, que sólo nos indica diferencia significativa desde el punto de vista estadístico)<sup>(42,43)</sup>.

En la valoración de publicaciones sobre pruebas diagnósticas la MBE va más allá de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, siendo fundamental conocer el cociente de probabilidad, que nos permitirá calcular la probabilidad posprueba a partir de cualquier probabilidad preprueba, y la diferencia nos indicará la utilidad de la prueba diagnóstica (bien mediante cálculo matemático o por el nomograma de Fagan). La fiabilidad de una prueba diagnóstica viene determinada por la concordancia de sus mediciones (variaciones intra e interobservador), lo que se mide por el índice kappa<sup>(44,45)</sup>.

En este estudio consideramos conceptos metodológicos “fuertes” en MBE el número de pacientes a tratar, y los cocientes de probabilidad con probabilidad pre y posprueba; el resto los consideramos como conceptos “blandos”.

### Análisis estadístico

Se confeccionó la base de datos en el sistema D-BASE IV. El estudio estadístico se realizó a través del sistema informático EPIINFO. Se estimaron las medias con sus desviaciones estándar para las variables continuas y las proporciones para las variables categóricas. Para comparar las medias de las variables continuas se utilizó la prueba de la “*t*” de Student para datos paramétricos y Kruskal-Wallis para no paramétricos, utilizando un nivel de significación alfa del 5%, considerándose las diferencias de medias con un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativas. Para comparar la distribución de las variables categóricas se utilizó las pruebas de Chi cuadrado, aplicando la corrección de Yates y/o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesaria. Se estimaron los *odds ratio* (OR) asociados a cada variable con sus intervalos

TABLA 2. Áreas temáticas de estudio.

	Nº comunicaciones
Infectología	418
Neonatología	252
Hemato-oncología	221
Neurología	195
Endocrinología	176
Gastroenterología	158
Cirugía	143
Nefrología	119
Genética-dismorfología	118
Metabolismo-nutrición	114
Cardiología	114
Neumología	109
Pediatría general	94
Cuidados intensivos	92
Urgencias	84
Reumatología	76
Pediatría social	37
Radiología	31
Alergia	29
Adolescencia	25
Dermatología	24
Traumatología	20
Psicología-psiquiatría	19
ORL	7
Oftalmología	2

de confianza al 95% (IC95%), considerándose como estadísticamente significativos aquellos cuyo intervalo no incluya al valor nulo (OR= 1).

### RESULTADOS

Durante el período de estudio del presente estudio bibliométrico (bienios 1996-97 y 2000-01) se ha publicado un total de 2.677 comunicaciones científicas en los Congresos de la AEP, lo que constituye la muestra de estudio.

En la tabla 2 se expresan las 25 diferentes áreas temáticas reconocidas, según el orden de productividad. Doce áreas temáticas superan el centenar de comunicaciones, y abarcan el 80% del total de comunicaciones. Las princi-



pales áreas temáticas se corresponden a Infectología, Neonatología, Hemato-Oncología, Neurología y Endocrinología. Por sí sólo Infectología y Neonatología abarcan una cuarta parte del total de comunicaciones científicas.

A efectos del presente análisis bibliométrico sólo hemos considerado aquellas áreas temáticas pediátricas que hayan publicado más de 60 comunicaciones científicas en el período de estudio, lo que representa un total de 16 subespecialidades, tal como se refleja en la tabla 1.

### Indicadores bibliométricos cuantitativos

– *Año de publicación:* se constata una tendencia decreciente en cuanto al número de comunicaciones presentadas a los congresos: 928 en el año 1996, 681 en el año 1997, 560 en el año 2000 y 508 en el año 2001. Globalmente se han publicado 1.609 comunicaciones científicas en el bienio 1996-97 (60%) y 1.068 en el bienio 2000-01 (40%).

En el bienio 1996-97 se publicaron significativamente más comunicaciones de Traumatología (OR= 6,03, IC95% 1,35-37,66), Cuidados Intensivos (OR= 2,30, IC95% 1,37-3,89), Cirugía (OR= 1,76, IC95% 1,19-2,60), Metabolismo-Nutrición (OR= 1,74, IC95% 1,13-2,69), Gastroenterología (OR= 1,72, IC95% 1,19-2,49) y Nefrología (OR= 1,63, IC95% 1,07-2,48). En el bienio 2000-01 se publicaron significativamente más comunicaciones de Pediatría Social (OR= 2,82, IC95% 1,37-5,88), Urgencias (OR= 2,80, IC95% 1,74-4,52) y Genética-Dismorfología (OR= 1,65, IC95% 1,12-2,43). En el resto de las áreas temáticas no se detectaron diferencias significativas en ambos períodos de estudio.

– *Presentación de las comunicaciones científicas:* globalmente 1.538 (88%) se han publicado como póster y 211 (12%), como comunicación oral (sólo se han podido considerar las comunicaciones científicas de tres congresos, pues en las correspondientes a 1996 no había constancia del tipo de comunicación en cada caso).

En Neurología se publican significativamente más comunicaciones en formato póster (94,2%; OR= 2,33, IC95% 1,03-5,54) y en Cardiología se han publicado más en formato comunicación oral (31,5%; OR= 3,65, IC95% 2,10-6,27). En el resto de las áreas temáticas no se encontraron diferencias significativas respecto a la media global (Tabla 3).

– *Número de autores:* el número de autores por comunicación es muy amplio (de 1 a 19), con una media de  $6,1 \pm 1,8$ ; un 85% de las mismas están firmadas entre 4 y 8 autores. En todas las áreas temáticas la mediana de autores se encontraba en 6 autores/comunicación, salvo Hemato-Oncología (5) y Cirugía (7). Hasta un 34% del total de comunicaciones superan la cifra, poco razonable, de 7 o más autores.

El porcentaje de comunicaciones con  $\geq 7$  autores oscila entre el 18,2% (Pediatría General) y el 45,6% (Cardiología). Encontramos diferencias estadísticamente significa-

tivas en el mayor porcentaje de comunicaciones con  $\geq 7$  autores en las áreas temáticas de Cardiología (45,6%), Cirugía (45,4%), Urgencias (43,0%) y Cuidados Intensivos (42,4%), y menor porcentaje en las áreas temáticas de Pediatría General (18,2%), Reumatología (21,0%) y Endocrinología (25,4%) (Tabla 3).

Pero, más importante que los aspectos cuantitativos en la autoría, son los aspectos cualitativos y, principalmente, la colaboración de epidemiólogos y/o bioestadísticos en la elaboración de la comunicación: sólo se constata en 22 casos (0,8%), destacando las comunicaciones de Metabolismo-Nutrición y de Neonatología, con cuatro colaboraciones en cada una de ellas.

– *Tipo de institución:* el 95% de las comunicaciones son firmadas por clínicos hospitalarios, con las siguientes colaboraciones: 256 interservicios, 142 interhospitalarias, 51 en colaboración con centros de salud y 36 en colaboración con la universidad. Sólo un 3,2% han sido firmadas exclusivamente por centros de salud, y 0,1% por la industria farmacéutica.

La distribución por institución es similar en todas las áreas temáticas, con un predominio de comunicaciones (> 90%) firmadas por clínicos hospitalarios. Sólo encontramos una desviación a esta norma, referida al área temática de Pediatría General, en la que un 53% de las comunicaciones están firmadas por pediatras de centros de salud. El área temática con mayor diversificación de autores, según lo expuesto en el apartado Material y métodos, es el de Metabolismo-Nutrición.

– *Estructuración de la comunicación científica:* las diferencias estadísticamente significativas respecto a la media global (86,2%) se detectan en el mayor porcentaje de comunicaciones estructuradas en Neonatología (92,9%, OR=1,98, IC95% 1,19-3,35) y en el menor porcentajes de comunicaciones estructuradas en Genética-Dismorfología (62,7%; OR=3,90, IC95% 2,59-5,86) y Cirugía (76,2%; OR=1,56, IC95% 1,04-2,34) (Tabla 3).

– *Hospitales máximos productores:* se reconocen un total de 131 hospitales de nuestro país como firmantes de alguna comunicación científica. En la tabla 4 se enumeran, en orden decreciente, los hospitales con una productividad de más de 20 comunicaciones científicas en los cuatro años de estudio: el conjunto de estos 40 hospitales son responsables del 80% del total de comunicaciones científicas. El hospital con mayor productividad científica es el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla (183 comunicaciones), seguido a distancia por el Hospital Gregorio Marañón (120) y Doce de Octubre de Madrid (111). Estos 40 hospitales máximos productores se distribuyen en 21 provincias distintas, con una distribución claramente asimétrica: 10 de estos hospitales pertenecen a la provincia de Madrid, 3 a Sevilla, 3 a Barcelona, 2 a Granada, 2 a La Coruña, 2 a Valencia, 2 a Zaragoza y 2 a Navarra.

**TABLA 3.** Indicadores bibliométricos cuantitativos.

	≥ 7 autores	Comunicaciones orales	Comunicaciones estructuradas
Infectología	38,0%	10,7%	89,0%
Neonatología	33,4%	8,7%	92,9%*
Hemato-oncología	39,8%	10,6%	88,2%
Neurología	31,2%	5,8%**	84,6%
Endocrinología	25,4%**	12,7%	89,8%
Gastroenterología	30,4%	6,3%	91,8%
Cirugía	45,4%*	13,8%	76,2%**
Nefrología	27,9%	18,3%	88,2%
Genética-dismorfología	26,2%	7,9%	62,7%**
Metabolismo-nutrición	25,7%	13,6%	84,2%
Cardiología	45,6%*	31,5%*	86,0%
Neumología	40,7%	13,1%	89,0%
Pediatría general	18,2%**	6,8%	91,5%
Cuidados intensivos	42,4%*	17,3%	83,7%
Urgencias	43,0%*	5,6%	91,6%
Reumatología	21,0%**	18,9%	85,5%
Media comunicaciones de los Congresos AEP	34,0%	12,0%	86,2%

\*= diferencia significativa mayor que la media de las comunicaciones de los Congresos AEP; \*\*= diferencia significativa menor que la media de las comunicaciones de los Congresos AEP; AEP= Asociación Española de Pediatría.

Referimos los tres hospitales máximos productores en cada una de las áreas temáticas, lo que nos permitirá realizar un “mapeo” de la productividad científica por áreas temáticas (*clusters*).

1. Infectología (n= 418): Virgen del Rocío (38 comunicaciones), Doce de Octubre (31) y Gregorio Marañón (31).

2. Neonatología (n= 252): Virgen del Rocío (20 comunicaciones), Puerto Real (13) y San Juan de Alicante (12).

3. Hemato-Oncología (n= 221): Torrecárdena (26 comunicaciones), Clínica Universitaria de Navarra (19) y Virgen del Rocío (16).

4. Neurología (n= 195): Carlos Haya (14 comunicaciones), Niño Jesús (12) y Virgen del Rocío (11).

5. Endocrinología (n= 176): La Paz (15 comunicaciones), Clínico de Granada (12) y Niño Jesús (10).

6. Gastroenterología (n=158): La Fe (17 comunicaciones), Ramón y Cajal (10), Doce de Octubre (9) y Virgen Macarena (9).

7. Cirugía (n= 143): Gregorio Marañón (18 comunicaciones), Doce de Octubre (17) y Juan Canalejo (14).

8. Nefrología (n= 119): General de Asturias (12 comunicaciones), Miguel Servet (10) y Niño Jesús (7).

9. Genética-Dismorfología (n= 118): Virgen de las Nieves (14 comunicaciones), Virgen del Rocío (11) e Infanta Cristina (9).

10. Metabolismo-Nutrición (n= 114): Gregorio Marañón (9 comunicaciones), Doce de Octubre (9) y Clínico de Granada (8).

11. Cardiología (n= 114): Gregorio Marañón (20 comunicaciones), Virgen del Rocío (19) y La Paz (10).

12. Neumología (n= 109): Carlos Haya (10 comunicaciones), Severo Ochoa (6), Cruces (5), Niño Jesús (5), Son Dureta (5) y Virgen Macarena (5).

13. Pediatría General (n= 94): Clínico Granada (5 comunicaciones), San Juan de Dios (5), Niño Jesús (3), Son Dureta (3) y Virgen del Rocío (3).

14. Cuidados Intensivos (n= 92): Virgen del Rocío (14 comunicaciones), La Paz (10), Niño Jesús (9) y General de Galicia (9).

15. Urgencias (n= 84): Cruces (22 comunicaciones), Doce de Octubre (6), Niños Jesús (5) y Móstoles (5).

**TABLA 4.** Hospitales con máxima productividad ( $n \geq 20$  comunicaciones)

H. Virgen del Rocío (Sevilla)	183
H. Gregorio Marañón (Madrid)	120
H. Doce de Octubre (Madrid)	111
H. Niño Jesús (Madrid)	98
H. Carlos Haya (Málaga)	97
H. La Paz (Madrid)	92
H. San Juan de Dios (Barcelona)	87
H. Virgen Macarena (Sevilla)	78
H. Clínico de Granada (Granada)	70
H. Cruces (Vizcaya)	69
H. General de Galicia (La Coruña)	66
H. Torrecárdenas (Almería)	57
H. San Carlos (Madrid)	52
H. General de Asturias (Asturias)	50
H. Infanta Cristina (Badajoz)	48
H. Ramón y Cajal (Madrid)	47
H. Clínico de Salamanca (Salamanca)	44
H. Severo Ochoa (Madrid)	44
H. Virgen de las Nieves (Granada)	44
H. La Fe (Valencia)	43
H. Valle de Hebrón (Barcelona)	43
H. Miguel Servet (Zaragoza)	42
H. Reina Sofía (Córdoba)	41
Clínica Universitaria (Navarra)	38
H. Clínico de Zaragoza (Zaragoza)	37
H. Virgen del Camino (Navarra)	37
H. Valdecilla (Cantabria)	36
H. Son Dureta (Palma de Mallorca)	35
H. Getafe (Madrid)	34
H. Móstoles (Madrid)	31
H. Juan Canalejo (La Coruña)	28
H. Donosti (Guipúzcoa)	27
H. Cristal Piñor (Orense)	26
H. Jaén (Jaén)	25
H. Puerta del Mar (Cádiz)	23
H. San Juan (Alicante)	21
H. Dr Peset (Valencia)	20
H. Príncipe de Asturias (Madrid)	20
H. Santa Cruz y San Pablo (Barcelona)	20
H. Valme (Sevilla)	20

16. Reumatología ( $n=76$ ): Dr Peset (12 comunicaciones), San Juan de Dios (7) y Carlos Haya (5).

– *Productividad por provincias*: las diez provincias máximas productoras son: Madrid (710 comunicaciones), Sevilla (288), Barcelona (227), Granada (126), Valencia (108), Málaga (102), La Coruña (95), Zaragoza (83), Navarra (80) y Vizcaya (77). Destacar que Madrid es responsable de más de una cuarta parte de las comunicaciones científicas, así como la representatividad de tres provincias andaluzas entre las diez máximas productoras (Tabla 5). Sólo dos provincias (Huesca y Soria) no figuran como responsables de alguna comunicación científica. Sólo hemos detectado tres comunicaciones producidas por autores extranjeros.

Referimos las tres provincias máximas productoras en cada una de las áreas temáticas, lo que nos permitirá realizar un “mapeo” de la productividad científica por áreas temáticas (*clusters*).

1. Infectología ( $n=418$ ): Madrid (148 comunicaciones), Barcelona (53) y Sevilla (48).

2. Neonatología ( $n=252$ ): Madrid (45 comunicaciones), Sevilla (38), Barcelona (21) y Cádiz (21).

3. Hemato-Oncología ( $n=221$ ): Madrid (51 comunicaciones), Navarra (27) y Almería (26).

4. Neurología ( $n=195$ ): Madrid (47 comunicaciones), Sevilla (23) y Málaga (14).

5. Endocrinología ( $n=176$ ): Madrid (65 comunicaciones), Granada (17) y Sevilla (11).

6. Gastroenterología ( $n=158$ ): Madrid (46 comunicaciones), Valencia (22) y Sevilla (16).

7. Cirugía ( $n=143$ ): Madrid (48 comunicaciones), La Coruña (24) y Cantabria (13).

8. Nefrología ( $n=119$ ): Madrid (27 comunicaciones), Asturias (13) y Barcelona (12).

9. Genética-Dismorfología ( $n=118$ ): Granada (17 comunicaciones), Sevilla (16) y Madrid (11).

10. Metabolismo-Nutrición ( $n=114$ ): Madrid (29 comunicaciones), Sevilla (15), Barcelona (8), Granada (8) y Zaragoza (8).

11. Cardiología ( $n=114$ ): Madrid (48 comunicaciones), Sevilla (23) y Barcelona (9).

12. Neumología ( $n=109$ ): Madrid (22 comunicaciones), Barcelona (15) y Málaga (11).

13. Pediatría General ( $n=94$ ): Madrid (17 comunicaciones), Valencia (13) y Barcelona (9).

14. Cuidados Intensivos ( $n=92$ ): Madrid (32 comunicaciones), Sevilla (14) y La Coruña (10).

15. Urgencias ( $n=84$ ): Madrid (26 comunicaciones), Vizcaya (23) y Barcelona (7).

16. Reumatología ( $n=76$ ): Valencia (15 comunicaciones), Madrid (13) y Barcelona (8).

– *Productividad por Comunidades Autónomas*: las cinco Comunidades Autónomas máximas productoras son: Andalucía (716 comunicaciones), Madrid (710), Cataluña

TABLA 5. Productividad por provincias.

Nº comunicaciones		Nº comunicaciones	
La Coruña	95	Teruel	2
Lugo	1	Barcelona	227
Orense	27	Tarragona	20
Pontevedra	14	Lérida	5
Asturias	62	Gerona	11
Cantabria	39	Castellón	5
Vizcaya	77	Valencia	108
Guipúzcoa	32	Alicante	54
Álava	10	Murcia	23
León	20	Toledo	12
Zamora	2	Ciudad Real	1
Salamanca	53	Cuenca	3
Valladolid	27	Guadalajara	1
Palencia	2	Albacete	1
Burgos	4	Palma de Mallorca	34
Soria	0	Tenerife	22
Segovia	9	Palmas de Gran Canaria	9
Ávila	2	Huelva	6
Cáceres	5	Sevilla	288
Badajoz	51	Córdoba	47
Madrid	710	Cádiz	58
Logroño	3	Málaga	102
Navarra	80	Granada	126
Zaragoza	83	Jaén	29
Huesca	0	Almería	60

(263), Comunidad Valenciana (167) y Galicia (137). En el otro extremo cabe destacar la baja productividad de La Rioja (3 comunicaciones) y Castilla-La Mancha (18) (Tabla 6).

Referimos las tres Comunidades Autónomas máximas productoras en cada una de las áreas temáticas, lo que nos permitirá realizar un “mapeo” de la productividad científica por áreas temáticas (*clusters*).

1. Infectología (n= 418): Madrid (148 comunicaciones), Andalucía (91) y Cataluña (62).

2. Neonatología (n= 252): Andalucía (88 comunicaciones), Madrid (44) y Cataluña (26).

3. Hemato-Oncología (n= 221): Andalucía (69 comunicaciones), Madrid (51) y Navarra (27).

4. Neurología (n= 195): Andalucía (60 comunicaciones), Madrid (47) y Cataluña (15).

5. Endocrinología (n= 176): Madrid (65 comunicaciones), Andalucía (52) y Galicia (12).

6. Gastroenterología (n=158): Madrid (45 comunicaciones), Andalucía (38) y Comunidad Valenciana (24).

7. Cirugía (n= 143): Madrid (48 comunicaciones), Galicia (25) y Cantabria (13).

8. Nefrología (n= 119): Madrid (27 comunicaciones), Andalucía (21) y Asturias (13).

9. Genética-Dismorfología (n= 118): Andalucía (45 comunicaciones), Madrid (11), Galicia (10) y Extremadura (10).

**TABLA 6.** Productividad por comunidades autónomas.

	Nº comunicaciones
Andalucía	716
Madrid	710
Cataluña	263
Comunidad valenciana	167
Galicia	137
País Vasco	119
Castilla y León	119
Aragón	85
Navarra	80
Asturias	62
Extremadura	56
Cantabria	39
Baleares	34
Canarias	31
Región de Murcia	23
Castilla-La Mancha	18
La Rioja	3

10. Metabolismo-Nutrición (n= 114): Andalucía (32 comunicaciones), Madrid (29) y Aragón (9).

11. Cardiología (n= 114): Madrid (47 comunicaciones), Andalucía (29) y Cataluña (13).

12. Neumología (n= 109): Andalucía (32 comunicaciones), Madrid (22) y Cataluña (16).

13. Pediatría General (n= 94): Andalucía (24 comunicaciones), Madrid (17), Cataluña (13) y Comunidad Valenciana (13).

14. Cuidados Intensivos (n= 92): Madrid (32 comunicaciones), Andalucía (32) y Galicia (10).

15. Urgencias (n= 84): Madrid (26 comunicaciones), País Vasco (25) y Andalucía (14).

16. Reumatología (n= 76): Andalucía (19 comunicaciones), Comunidad Valenciana (16) y Madrid (12).

#### Indicadores bibliométricos cualitativos

*Accesibilidad estadística:* al considerar los dos puntos de corte, encontramos un exceso de comunicaciones científicas con accesibilidad < 2 (ausencia de estudios estadísticos inferenciales= 86,0 %) y escasa presencia de comunicaciones con accesibilidad > 7 (análisis estadísticos superiores a la técnica bivariable = 2,9%).

En la tabla 7 se refieren los porcentajes de comunicaciones con accesibilidad < 2 y > 7 en cada una de las áreas temáticas. Encontramos mayor porcentaje de comunicaciones con accesibilidad estadística >7, de forma estadísticamente significativa, en Metabolismo-Nutrición (OR=3,61,

IC95% 1,75-7,24) y Endocrinología (OR=2,47, IC95% 1,25-4,78).

#### Indicadores bibliométricos de evidencia científica

– *Tipo de estudio:* en la tabla 8 se especifica el tipo de diseño del estudio en cada una de las 2.677 comunicaciones científicas publicadas en los cuatro años de estudio. Una gran mayoría (90%) de los estudios son descriptivos, destacando que más de la mitad de las comunicaciones se basan en la descripción de casos clínicos (como caso clínico aislado o casuística), lo que se reflejará en la calidad de la evidencia científica. Entre el resto de los tipos de estudios destacan los estudios de cohortes (7,1%), pues todos los demás tienen una muy escasa representatividad.

Los estudios analíticos y experimentales oscilan entre el 0% (Genética-Dismorfología) y el 21,9% (Metabolismo-Nutrición).

– *Calidad de la evidencia científica:* en base a la escala de graduación de la evidencia, según el nivel de calidad del tipo de diseño, en las comunicaciones científicas de los Congresos de Pediatría estudiadas sólo un 1% presentaban una evidencia buena (grado A), el 9% una evidencia regular (grado B) y el resto una evidencia mala (grado C).

La calidad de la evidencia “aceptable” (grado A y/o B) en el global de las comunicaciones es de un 10%, si bien oscila en un amplio intervalo, en relación con el apartado anterior, entre el 0% (Genética-Dismorfología) y el 21,9% (Metabolismo-Nutrición).

En la tabla 7 se refieren los porcentajes de comunicaciones con calidad de la evidencia “aceptable” en cada una de las áreas temáticas. Las áreas temáticas con un porcentaje menor, y estadísticamente significativo, de evidencia “aceptable” (A+B) respecto a la media global son Genética-Dismorfología (0%; OR=indefinido), Neurología (3,1%; OR=0,28; IC95% 0,11-0,67), Cirugía (3,5%; OR= 0,32, IC95% 0,12-0,82), Hemato-Oncología (3,6%; OR= 0,34, IC95% 0,15-0,71) e Infeccioso (6,5%, OR= 0,62, IC95% 0,40-0,95). Las áreas temáticas con un porcentaje mayor, y estadísticamente significativo, de evidencia “aceptable” (A+B) respecto a la media global son Metabolismo-Nutrición (21,9%; OR= 2,51, IC95% 1,54-4,07), Neonatología (21,4%; OR= 2,44, IC95% 1,74-3,42), Neumología (19,3%; OR= 2,14, IC95% 1,27-3,58) y Endocrinología (16,4%; OR= 1,77, IC95% 1,14-2,73).

– *Conceptos metodológicos apropiados en MBE:* sólo lo utilizaron 51 comunicaciones científicas (1,9% del total), principalmente los conceptos *odds ratio*, riesgo relativo e intervalo de confianza; no constatamos ningún concepto metodológico clasificado como “fuerte”.

En la tabla 7 se refieren el porcentaje de conceptos metodológicos apropiados en MBE en cada una de las áreas temáticas. Encontramos mayor porcentaje, de forma estadísticamente significativa, en Pediatría General (6,4%,

TABLA 7. Indicadores bibliométricos cualitativos.

	AE <2	AE >7	Calidad "evidencia" A+B	Conceptos MBE
Infectología	91,9%	1,4%	6,5% **	2,8%
Neonatología	75,4%	4,8%	21,4% *	3,2%
Hemato-oncología	93,2%	1,8%	3,6% **	1,4%
Neurología	96,9%	0,5%	3,1% **	1,5%
Endocrinología	76,7%	6,8% *	16,4% *	2,8%
Gastroenterología	89,9%	3,2%	8,2%	0,6%
Cirugía	95,8%	0,0%	3,5% **	0,0%
Nefrología	81,5%	2,5%	10,1%	1,7%
Genética-dismorfología	100,0%	0,0%	0,0% **	0,0%
Metabolismo-nutrición	60,5%	9,5% *	21,9% *	5,3% *
Cardiología	82,5%	2,6%	8,8%	0,9%
Neumología	74,3%	3,7%	19,3% *	2,8%
Pediatría general	81,9%	4,3%	5,3%	6,4% *
Cuidados intensivos	88,0%	2,2%	9,8%	0,0%
Urgencias	76,2%	1,2%	15,4%	2,4%
Reumatología	96,0%	0,0%	5,3%	0,0%
Media comunicaciones de los Congresos AEP	86,0%	2,9%	10,0%	1,9%

\*= diferencia significativa mayor que la media de las comunicaciones de los Congresos AEP; \*\*= diferencia significativa menor que la media de las comunicaciones de los Congresos AEP; AE= accesibilidad estadística. AEP= Asociación Española de Pediatría. MBE= medicina basada en la evidencia.

OR=3,51, IC95% 1,32-8,80) y Metabolismo-Nutrición (5,3%, OR= 2,86, IC95% 1,08-7,13).

## DISCUSIÓN

Las áreas específicas (o subespecialidades) pediátricas constituyen uno de los hechos que mejor caracterizan a la Pediatría en los últimos años en nuestro país. La repercusión de este hecho, con sus ventajas e inconvenientes, ha sido ya planteado por reconocidas figuras de la pediatría en nuestro país<sup>(46-49)</sup>, pero es una realidad en nuestra práctica clínica. Esto conlleva al reconocimiento de las áreas de capacitación específica en pediatría, siendo una de las premisas para su reconocimiento oficial el "que exista interés asistencial y científico suficiente y una dedicación significativa de un grupo de especialistas"<sup>(50)</sup>.

En este sentido, la bibliometría constituye una valiosa herramienta para cuantificar y evaluar la actividad científica en las distintas áreas de trabajo, por medio del cómputo y análisis de las distintas facetas de la cuantificación escrita<sup>(12-17)</sup>. El análisis bibliométrico es un método documental cuyos objetivos fundamentales son:

1. El estudio del tamaño, crecimiento y distribución de los documentos científicos.

2. La indagación de la estructura y dinámica de los grupos que producen y consumen dichos documentos y la información que contienen.

En este sentido, ya hemos realizado el análisis bibliométrico de los artículos científicos publicados en varias áreas temáticas (subespecialidades) en la revista Anales Españoles de Pediatría durante el período 1984-1996, concretamente en Neonatología<sup>(28)</sup>, Neuropediatría<sup>(30)</sup>, Cirugía pediátrica<sup>(27)</sup>, Genética-Dismorfología<sup>(31)</sup> y Hemato-Oncología<sup>(29)</sup>. El presente artículo complementa un estudio simultáneo realizado sobre aspectos bibliométricos en los Congresos de la AEP<sup>(11)</sup>, y el objetivo es analizar la dinámica de publicación de las diferentes áreas temáticas de estudio en Pediatría a través de sus comunicaciones científicas.

## Limitaciones del estudio

Todo análisis que pretenda objetivar el valor de la ciencia y de las publicaciones está sometido a una serie de li-

**TABLA 8.** Tipo de estudio en las comunicaciones científicas.

	Nº comunicaciones
Caso clínico	1.038
Casuística	379
Descriptivo (retrospectivo)	415
Descriptivo (prospectivo)	182
Descriptivo (?)	394
Caso-Control	30
Cohorte	189
Experimental no controlado	12
Ensayo clínico controlado	8
Experimentación animal	6
Pruebas diagnósticas	22
Revisión sistemática	1
Revisión no sistemática	1

mitaciones<sup>(13)</sup>, que pude agruparse en tres aspectos fundamentales, ya comentados en artículos similares<sup>(11,24,26)</sup>:

1. Limitación respecto a los indicadores cuantitativos utilizados, si bien se baraja un indicador compuesto de las comunicaciones científicas, basado en aspectos cuantitativos, cualitativos y de evidencia científica, intentando ofrecer una visión multidimensional.

2. Limitación respecto a la fuente de estudio: los congresos anuales de la AEP referidos a un período de cuatro años. No se han considerado las comunicaciones de las especialidades pediátricas, ni las de ámbito internacional. Es un hecho reconocido que las mejores comunicaciones se suelen reservar para congresos internacionales, pero consideramos que los documentos analizados son los que tienen una mayor probabilidad de reflejar la producción científica global en los congresos pediátricos de nuestro país.

3. Limitación respecto al revisor, si bien los posibles sesgos y errores de interpretación que hayan podido ocurrir se habrán podido distribuir de forma equiparable en los diferentes congresos analizados.

### **Análisis bibliométrico de las áreas temáticas de estudio en los Congresos de la AEP**

#### *Respecto a los indicadores bibliométricos cuantitativos*

El número de comunicaciones presentadas en los últimos años en la AEP sigue una línea descendente (928 en el año 1996, 681 en el año 1997, 560 en el año 2000 y 508 en el año 2001), posiblemente como resultado de las normas del Comité Científico de los Congresos de la AEP aplicadas en el segundo bienio de estudio, según hemos analizado en nuestro estudio anterior<sup>(11)</sup>.

Respecto a las áreas temáticas principales de estudio, encontramos que se repite el patrón temático ya hallado en relación con los artículos científicos de pediatría publicados en *Anales Españoles de Pediatría* en un estudio bibliométrico previo<sup>(22)</sup>: preponderancia constante de las áreas temáticas de Infectología y Neonatología, y destacado papel de las áreas de Hemato-Oncología, Neurología y Gastroenterología. Entre las 10 áreas temáticas principales encontramos algunas diferencias respecto al mayor número de comunicaciones de Endocrinología y menor de Cirugía pediátrica, respecto al encontrado en artículos científicos<sup>(22)</sup>. También se constatan en el bienio 2000-01 algunas diferencias significativas respecto a las áreas temáticas de estudio: mayor presencia de comunicaciones de Urgencias, Pediatría Social y Genética-Dismorfología.

La media y mediana de autores es de 6 por comunicación científica, algo superior a los 5 que encontramos en la autoría de artículos científicos pediátricos nacionales<sup>(22, 24)</sup>. Es deseable que los criterios de autoría científica también se apliquen a este tipo de documento científico, por lo que consideramos excesivo, y poco razonable, que más de una tercera parte del total de comunicaciones científicas estén firmadas por 7 o más autores; este exceso de autorías es especialmente significativo en algunas áreas temáticas: Cardiología, Cirugía, Urgencias y Cuidados Intensivos.

Al igual que comprobamos en el estudio bibliométrico sobre artículos científicos pediátricos<sup>(22)</sup>, volvemos a constatar el excesivo predominio de la investigación en el contexto de hospitales (95% del total), con escasa representatividad de centros de salud y universidad. Una excepción la constituye el área de Pediatría General, en donde predominan las comunicaciones firmadas por pediatras de centros de salud.

Se está generalizando el uso de la comunicación estructurada (86,2% del total), lo que se ha confirmado en nuestro estudio que se relaciona con mejores criterios de calidad, como una mayor accesibilidad estadística > 7 y diseños científicos con calidad de la evidencia científica “aceptable”<sup>(11)</sup>. Destacamos favorablemente en este sentido el área temática de Neonatología (92,9% de sus comunicaciones son estructuradas) (Tabla 3).

Del análisis de la distribución geográfica de las comunicaciones y de los hospitales más productivos detectamos importantes diferencias respecto a la productividad encontrada en el estudio bibliométrico sobre artículos pediátricos nacionales<sup>(22)</sup>: los máximos productores en el estudio previo sobre artículos científicos (Hospitales La Paz, Valle Hebrón y Cruces) ocupan ahora unas discretas posiciones, mientras que detectamos el preponderante lugar ocupado por hospitales andaluces (Hospitales Virgen del Rocío, Carlos Haya, Virgen Macarena, Clínico de Granada, Torrecárdenas, etc.) y madrileños (Hospitales Gregorio Marañón, Doce de Octubre, Niños Jesús, etc.). Es-

ta distinta distribución por hospitales se refleja también en la productividad por provincias y Comunidades Autónomas, en la que cabe destacar el papel de las provincias andaluzas.

Es posible realizar un “mapeo” de la productividad científica por áreas temáticas en nuestro país respecto a hospitales, provincias y Comunidades Autónomas.

Los hospitales con mayor productividad global en comunicaciones científicas (Tabla 4) son, lógicamente, los que tienen más posibilidades de ser los máximos productores en determinadas áreas temáticas: el Hospital Virgen del Rocío en cuatro áreas (Infectología, Neonatología, Genética-Dismorfología, y Cuidados Intensivos), y el Hospital Gregorio Marañón en tres (Cirugía, Metabolismo-Nutrición y Cardiología). También cabe resaltar la máxima productividad, bastante significativa, de ciertos hospitales en otras áreas temáticas: Hospital Carlos Haya (Neurología y Neumología), Torrecárdenas (Hemato-Oncología), La Paz (Endocrinología), La Fe (Gastroenterología), General de Asturias (Nefrología), Cruces (Urgencias) y Dr. Peset (Reumatología).

Respecto a la productividad por provincias (Tabla 5), ocupa un lugar preponderante Madrid como la máxima productora en todas las áreas temáticas, salvo en Genética y Dismorfología (Granada) y Reumatología (Valencia). Sevilla y Barcelona se encuentran entre las tres provincias máximas productoras en nueve áreas temáticas, Granada y Valencia en tres, Málaga y La Coruña en dos.

Derivado del anterior análisis, obtenemos el “mapeo” de productividad por Comunidades Autónomas (Tabla 6): la máxima productividad en áreas temáticas se reparte, de forma equivalente, entre Madrid (en ocho áreas temáticas: Infectología, Endocrinología, Gastroenterología, Cirugía, Nefrología, Cardiología, Cuidados Intensivos y Urgencias) y Andalucía (en ocho áreas temáticas: Neonatología, Hemato-Oncología, Neurología, Genética-Dismorfología, Metabolismo-Nutrición, Neumología, Pediatría General y Reumatología). La Comunidad Autónoma de Madrid se encuentra entre las tres máximas productoras de todas las áreas temáticas, Andalucía en todas menos en Cirugía pediátrica, Cataluña en seis, Galicia en cuatro y la Comunidad Valenciana en tres. También cabe resaltar la productividad, bastante significativa, de ciertas Comunidades Autónomas en otras áreas temáticas: País Vasco (Urgencias), Aragón (Metabolismo-Nutrición), Navarra (Hemato-Oncología), Asturias (Nefrología), Extremadura (Genética-Dismorfología) y Cantabria (Cirugía).

### **Respecto a los indicadores bibliométricos cualitativos**

Considerando como tal el uso de procedimientos estadísticos (categorías y accesibilidad estadísticas), se aprecia en las comunicaciones científicas de la AEP un mínimo uso de análisis estadísticos superiores a la técnica bivariante (2,9%) y una abusiva ausencia de estudios estadísticos inferenciales (86%), con una clara y peyorativa diferencia

respecto a los procedimientos estadísticos detectados en los artículos pediátricos originales<sup>(16)</sup>: 25 y 42,1% respectivamente.

Por áreas temáticas, destaca la mejor accesibilidad > 7 de Metabolismo-Nutrición y Endocrinología (Tabla 7).

### **Respecto a los indicadores bibliométricos de evidencia científica**

Sólo un 10% de las comunicaciones científicas presentan una calidad de la evidencia científica “aceptable” (grado A= 1% y grado B= 9%), lo que es reflejo de la distribución de los tipos de estudios (Tabla 8): abrumadora presencia de estudios descriptivos (principalmente como caso clínico aislado o casuística), escasos estudios analíticos (principalmente estudios de cohortes) y anecdótica presencia de estudios experimentales. El panorama que observamos en los artículos pediátricos originales no era tampoco excesivamente favorable, pero la evidencia aceptable era de un 27,1% del total (grado A = 1,7% y grado B = 25,7%)<sup>(24)</sup>. Por áreas temáticas, destaca la mejor evidencia científica “aceptable” de Metabolismo-Nutrición, Neonatología, Neumología y Endocrinología (Tabla 7).

Igualmente, sólo en el 1,9% de las comunicaciones se constató la utilización de conceptos apropiados en MBE, siendo todos conceptos “blandos” (*odds ratio*, riesgo relativo e intervalo de confianza), también muy inferior al 19,7% detectado en el análisis bibliométrico de los artículos pediátricos originales<sup>(24)</sup>. Por áreas temáticas, destaca el mayor uso de conceptos apropiados en MBE de Pediatría General y Metabolismo-Nutrición (Tabla 7).

### **Comentarios finales**

Del análisis bibliométrico de las áreas temáticas de estudio en los Congresos de Pediatría de la AEP sobresalen, de forma significativa, los siguientes aspectos positivos y negativos en las comunicaciones científicas.

– Como *aspectos positivos* destacamos, respecto a las restantes áreas temáticas de estudio:

- Metabolismo-Nutrición: mayor utilización de accesibilidad estadística > 7, mejor clasificación de la evidencia como “aceptable” y mayor uso de conceptos metodológicos apropiados en MBE.
- Endocrinología: mayor utilización de accesibilidad estadística > 7, mejor clasificación de la evidencia como “aceptable” y menor uso de hiperautorías en la firma de las comunicaciones ( $\geq 7$  autores).
- Neonatología: mayor estructuración de las comunicaciones y mejor clasificación de la evidencia como “aceptable”.

– Como *aspectos negativos* destacamos, respecto a las restantes áreas temáticas de estudio:

- Cirugía: más uso de hiperautorías en la firma de las comunicaciones, menor estructuración de las co-



municaciones y escasa clasificación de la evidencia como “aceptable”.

- Genética-Dismorfología: menor estructuración de las comunicaciones y escasa clasificación de la evidencia como “aceptable”.

Sea nuestro objetivo, para mejorar la calidad de las comunicaciones científicas a los Congresos de Pediatría, el potenciar los aspectos positivos y el limitar los negativos detectados en el presente análisis bibliométrico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Zurro A. Congresos científicos. ¿Qué esperamos de ellos? FMC 1998; 5: 283-4.
2. Guijarro Jiménez A, Ávila de Tomás JF, Portugal Ramírez A, Espejo Pareja I, López Gómez C. Cursos y congresos de pediatría. Una difícil selección o cómo elegir un curso o congreso que a la vez forme, informe, instruya y, ¿por qué no?, divierta. Ped Rural 1998; XXVIII: 220-4.
3. Simó Miñana J. Comunicaciones científicas a congresos científicos: algunas propuestas de mejora. Atenc Primaria 1999; 23: 371-5.
4. Paredes Cencilla C, González de Dios J. ¿Es posible racionalizar el número de congresos de Pediatría? An Pediatr (Barc) 2004; 60 (Supl 4): 48-53.
5. Pareja Bezares A. La calidad científica de los congresos. FMC 1998; 5: 321-4.
6. Gómez de la Cámara A. Los aspectos científicos en la organización de congresos. El comité científico. Aten Primaria 1995; 16: 511-2.
7. Comité Organizador del XII Congreso semFYC de La Coruña. Se invita a la reflexión sobre congresos. Aten Primaria 1994; 14: 763-4.
8. Anónimo. El congreso de la AEP y su capacidad integradora. Pediatría Información, 2004; febrero: 1.
9. Muñoz López F. Too many congresses? Allergol Immunopathol 1999; 27: 129-30.
10. Negro Álvarez JM, Hernández García J, Pascual Camús A. Notas sobre la organización de un congreso. Med Clin (Barc) 1990; 95: 621-6.
11. González de Dios J, Paredes Cencillo C. Congresos de la Asociación Española de Pediatría: debate a partir de su análisis bibliométrico. An Pediatr (Barc) (en prensa).
12. Sancho R. Indicadores bibliométricos utilizados en la evaluación de la ciencia y la tecnología. Revisión bibliográfica. Rev Esp Doc Cient 1990; 13: 842-65.
13. González de Dios J, Moya M, Mateos MA. Indicadores bibliométricos: características y limitaciones en el análisis de la actividad científica. An Esp Pediatr 1997; 47: 235-44.
14. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica (I). Usos y abusos de la bibliometría. Med Clin (Barc) 1992; 98: 64-8.
15. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica (II). La comunidad científica en las distintas áreas de las ciencias médicas. Med Clin (Barc) 1992; 98: 101-6.
16. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica (III). Los indicadores de producción, circulación y dispersión, consumo de la información y repercusión. Med Clin (Barc) 1992; 98: 142-8.
17. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica (IV). La aplicación de los indicadores. Med Clin (Barc) 1992; 98: 384-8.
18. López Piñero JM, Terrada ML. El consumo de información nacional y extranjera en las revistas médicas españolas: un nuevo repertorio dedicado a su estudio. Med Clin (Barc) 1994; 102: 104-12.
19. Aleixandre R, Giménez Sánchez JV, Terrada ML, López Piñero JM. Análisis del consumo de información en la revista Medicina Clínica. Med Clin (Barc) 1994; 103: 246-51.
20. Aleixandre R, Giménez Sánchez JV, Terrada ML, López Piñero JM. Análisis del consumo de información en la revista Anales Españoles de Pediatría. An Esp Pediatr 1995; 43: 399-406.
21. Aleixandre R, Giménez Sánchez JV, Terrada ML, López Piñero JM. Análisis del consumo de información en la revista Atención Primaria. Aten Primaria 1996; 17: 321-5.
22. González de Dios J, Moya M. Estudio bibliométrico de Anales Españoles de Pediatría (década 1984-1993) I. Análisis de los artículos publicados. An Esp Pediatr 1995; 42: 2-10.
23. González de Dios J, Moya M. Estudio bibliométrico de Anales Españoles de Pediatría (década 1984-1993) I. Análisis de las referencias bibliográficas. An Esp Pediatr 1995; 42: 11-8.
24. González de Dios J. Anales Españoles de Pediatría 2001: evolución de los indicadores bibliométricos de calidad científica. An Esp Pediatr 2002; 57: 141-51.
25. González de Dios J, Moya M. Evaluación del uso de procedimientos estadísticos en los artículos originales de Anales Españoles de Pediatría: comparación de dos períodos (1989-90 y 1994-95). An Esp Pediatr 1996; 45: 351-60.
26. González de Dios J. Valoración del nivel de calidad de la evidencia científica en de Anales Españoles de Pediatría. An Esp Pediatr 2001; 54: 380-9.
27. González de Dios J, Martínez A. Modelo de análisis bibliométrico sobre la producción científica en Cirugía Pediátrica: período 1984-1996. Cir Pediatr 1998; 11: 139-46.
28. González de Dios J, Moya M. Análisis bibliométrico de las publicaciones sobre Neonatología en Anales Españoles de Pediatría (período 1984-1996). RELAN 1998; 1: 12-25.
29. González de Dios J, Martínez A, Cruz JJ. Modelo de análisis bibliométrico sobre la producción científica en Hemato-Oncología pediátrica: período 1984-1996. Oncología 1999; 22: 9-18.
30. González de Dios J, Moya M. La Neuropediatría en el contexto de las subespecialidades pediátricas: análisis a través de la bibliometría. Rev Neurol (Barc) 1999; 28: 463-71.
31. González de Dios J, Pérez-Aytes A. Genética y dismorfología en el contexto de las subespecialidades pediátricas. An Esp Pediatr 1999; 51: 222-9.
32. González de Dios J. Análisis bibliométrico de las revisiones sistemáticas en la Colaboración Cochrane Neonatal: importancia en la toma de decisiones basada en pruebas en Neonatología. An Pediatr (Barc) 2004; 60: 417-27.

33. González de Dios J. Áreas temáticas de estudio y grupos de investigación en la Colaboración Cochrane Neonatal. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 194-210.
34. González de Dios J. Toma de decisiones en Neurología neonatal a través de las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. *Rev Neurol (Barc)* (en prensa).
35. González de Dios J. Toma de decisiones en Cardiología neonatal a través de las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane. *Rev Esp Cardiol* (en prensa).
36. Emerson JD, Colditz GA. Use of statistical analysis in *The New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med* 1983; 309: 709-13.
37. Mora Ripoll R, Ascaso Terren C, Sentis Vilalta J. Tendencias actuales en la utilización de la estadística en medicina. Estudio de los artículos originales publicados en *Medicina Clínica* (1991-1992). *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 444-7.
38. Mora Ripoll R, Ascaso Terren C, Sentis Vilalta J. Uso actual de la estadística en investigación biomédica: una comparación entre revistas de medicina general. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 451-6.
39. González de Dios J. Niveles de calidad de la evidencia científica. *Pediatr Integral* 1999; 4: 108-13.
40. Jovell AJ, Navarro Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 740-3.
41. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 377-82.
42. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guide to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 59-63.
43. González de Dios J. Revisión crítica de publicaciones sobre tratamiento. *Pediatr Integral* 2002; 6: 455-62.
44. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. User's guide to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 703-7.
45. González de Dios J. Revisión crítica de publicaciones sobre pruebas diagnósticas. *Pediatr Integral* 2002; 6: 551-6.
46. Sánchez Villares E. Importancia de las especialidades pediátricas en la evolución de la pediatría española en los últimos 50 años. *Act Pediatr Esp* 1992; 50: 724-32.
47. Ballabriga A. Child health and pediatric care in Spain: were are we going? *Arch Dis Child* 1992; 67: 751-6.
48. Crespo M. La formación de especialistas en pediatría. Reflexiones en torno al sistema español. *An Esp Pediatr* 1997; 97 (Supl): 13-7.
49. Crespo M. Áreas específicas de la pediatría: necesidad de su reconocimiento, (¿solución o problema?). *An Esp Pediatr* 1998; 48: 116-21.
50. Consejo Nacional de Especialidades Médicas. Acta del Pleno de 30.06.95. Madrid.

# Apneas y episodios aparentemente letales. Revisión de nuestra casuística

A. Pertierra Cortada, W. Fasheh Youssef, C. Luaces Cubells

*Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona*

## RESUMEN

**Objetivos.** Revisar epidemiología, factores de riesgo, características de los eventos, exploraciones complementarias realizadas y diagnósticos finales de los pacientes ingresados con sospecha de APNEA/Episodio Aparentemente Letal (EAL).

**Material y Métodos.** Estudio retrospectivo de pacientes menores de 1 año ingresados en la Unidad de Estancia Corta (UEC) de nuestro Hospital en los cuales el motivo de consulta fue APNEA/EAL.

**Resultados.** De los 82 pacientes, el 74% eran menores de dos meses. Los episodios de pausa respiratoria sucedían habitualmente con el paciente despierto (69,5%), sin factor desencadenante (51,2%) y con cambio de coloración (81,1%). En un 94% se hallaron síntomas acompañantes, destacando: síntomas respiratorios de vías altas (41%), cambio de tono muscular (30%), vómitos/regurgitación (20,7%) y desviación ocular y/o movimientos anormales (18,3%). La exploración física sólo detectó alteraciones en el 28% de los casos, siendo los síntomas cardio-pulmonares los más frecuentes (14,6%). La mayoría de las exploraciones complementarias aportaron escasa información. En un 8% se detectaron apneas reales con la monitorización.

**Conclusiones.** La incidencia de estos eventos es máxima en menores de 2 meses. La primera actuación recomendable en urgencias sería la monitorización. Los exámenes complementarios deben ser dirigidos según sintomatología y exploración física, y sólo someter a protocolos completos a aquellos pacientes con apneas reales durante la monitorización.

**Palabras Clave:** Apnea; Episodio aparentemente letal (EAL); Monitorización hospitalaria; Reflujo gastroesofágico; Atragantamiento.

## ABSTRACT

**Objective.** To review the epidemiology, risks factors, characteristics of the events, evaluation procedures and final diagnoses of the patients admitted to hospital under suspicion of apparent life-threatening event (ALTE).

**Material and methods.** Retrospective study of infants under 1 year of age admitted to our hospital in short stay medical unit whose reason for attendance was APNEA/ALTE.

**Results.** 82 patients were recruited. 74% younger than 2 months; 56.1% boys. Most respiratory pauses occurred while awake (69.5%), without apparent trigger (51.2%) and with skin colour changes (81.1%). Associated symptoms were observed in 94% of patients: mostly upper respiratory symptoms (41%), change in muscle tone (30%), vomit/regurgitation (20.7%) and limb or eye abnormal movements (18.3%). Abnormal findings in physical examination were found in 28% of the cases; being cardiopulmonary signs the most frequent (14.6%). Most of the evaluation procedures did not offer useful information in most cases. Real apneas during monitorization were detected in 8% of cases.

**Conclusions.** This type of events are more frequent among under 2 months of age. The first recommended procedure in the emergency department should be patient's monitoring. Evaluation procedures should be done according to event history and physical examination. A complete apnea protocol should only be offered to infants presenting with real apneas during monitorization.

**Key Words:** Apnoea; Apparent life-threatening event (ALTE); Apnea Monitoring; Gastrointestinal reflux; Choking.

*Correspondencia:* Dra. A. Pertierra Cortada. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. P.º Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)  
E-mail: africa.pertierra@terra.es.  
*Recibido:* Diciembre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(6):445-450

## INTRODUCCIÓN

Se define como apnea aquella pausa respiratoria de 20 segundos o más o bien de inferior duración asociada a bradicardia, cianosis, palidez y/o hipotonía marcada<sup>(1,2)</sup>. Otro término relacionado con el de apnea es episodio aparentemente letal (EAL) que es aquel episodio que asusta al observador y se caracteriza por alguna combinación de apnea, cambio de coloración, cambio marcado en el tono muscular (sobre todo hipotonía), atragantamiento y/o náuseas<sup>(3-6)</sup>. Estos episodios se denominaban hace unos años síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL) abortada<sup>(3,6,7)</sup>; actualmente, existe la tendencia a desterrar este término para evitar la asociación con el SMSL ya que sólo el 5-10% de los niños/as que presentaron un SMSL había sufrido un episodio previo de EAL<sup>(4,8,9)</sup>.

Es habitual que a un servicio de urgencias pediátricas acudan padres angustiados porque su bebé ha efectuado un episodio ambiguo de pausa respiratoria o cianosis que muchas veces no saben definir. En estos casos, el pediatra se ve obligado a ingresar al paciente para observación o estudio. Con el objetivo de conocer mejor el perfil de estos pacientes y cómo se deben manejar, hemos hecho esta revisión de la epidemiología, factores de riesgo, características de los episodios, exploraciones complementarias realizadas y diagnósticos finales de los episodios presentados por los pacientes ingresados en la Unidad de Estancia Corta con sospecha de APNEA/EAL.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes menores de 1 año ingresados en la Unidad de Estancia Corta (UEC) de un hospital de tercer nivel del área metropolitana de Barcelona, durante los últimos 11 años, en los cuales el motivo de consulta fue el de APNEAS/EAL. Englobamos en el estudio a todos aquellos pacientes el motivo de consulta de los cuales fue el de una pausa respiratoria más o menos prolongada considerada anormal por los observadores y también aquellos en los que ha existido una coloración cianótica en domicilio según lo relatado por los acompañantes. No limitamos el estudio a los pacientes que cumplen estrictamente la definición aceptada internacionalmente como la de apnea ya que en muchas ocasiones el relato es confuso y de la explicación de los acompañantes no se pueden extraer todos los datos necesarios, sobre todo en los primeros momentos después de haber presenciado el episodio. Es por eso que nos referiremos a este evento como “pausa respiratoria” a lo largo de la exposición de nuestros resultados y sólo hablaremos de “apnea” cuando la pausa respiratoria cumpla los criterios aceptados por la comunidad internacional.

Consideramos como atragantamiento la presencia de cualquier material (p. ej., mucosidad o material refluído) a nivel faríngeo o esofágico que haya provocado una pau-

sa respiratoria ya sea por obstrucción o bien por reflejo vagal.

Dentro del diagnóstico de apnea del lactante se engloban a todos aquellos pacientes de los que exista franca sospecha de haber realizado una pausa respiratoria considerada no fisiológica, aunque no se haya repetido el episodio durante el período de hospitalización.

Se analiza la anamnesis, los datos extraídos de las exploraciones físicas en el servicio de Urgencias (UCIAs) y las exploraciones complementarias realizadas durante su ingreso; también se recoge el diagnóstico con el que se dio de alta al paciente tanto en lo referente al evento de la pausa respiratoria que motivó la consulta como de la patología subyacente favorecedora de la misma si la había.

Es importante remarcar que no a todos los pacientes se les han realizado todas las exploraciones complementarias que se incluyen en el protocolo completo de apnea ya que es el pediatra responsable del paciente quien escoge según anamnesis y criterio personal las exploraciones complementarias a realizar y la necesidad o no de monitorización así como el modo utilizado para la misma.

## RESULTADOS

Se incluyen 82 pacientes. El 46% de éstos se encuentran en el período neonatal; el 26% tienen más de 2 meses de edad cuando tiene lugar el episodio (Fig. 1).

En nuestra serie encontramos un 56,1% de niños y un 43,9% de niñas.

Existen antecedentes familiares de apnea en 6 pacientes (7,3%). Los antecedentes del embarazo encontrados son los que se detallan a continuación: amenaza de parto prematuro 9 casos (11%), embarazo gemelar 5 casos (6%), diabetes gestacional 4 casos (5%) y toxemia gravídica 2 casos (2,4%). En cuanto a los antecedentes personales destacar la ictericia neonatal (9 pacientes / 11%), alto riesgo de infección (8 pacientes / 9,7%), bajo peso al nacimiento (7 pacientes / 8,5%), prematuridad (6 pacientes / 7,3%), síndrome de distrés respiratorio neonatal (6 pacientes / 7,3%) y cardiopatía (5 pacientes / 6%).

El 36,6% tomaban lactancia materna, 18,3% lactancia mixta y 40,2% lactancia artificial.

El inicio de la apnea suele darse con el paciente despierto (69,5%) y sin desencadenante objetivado en el 38,5%. Cuando el paciente duerme (30,5%), la falta de desencadenante es más patente, hallándose en el 80% de los casos (Tabla 1). En nuestra serie, de los 11 niños en los que el síntoma desencadenante fue la tos, 9 (81%) presentaban una patología respiratoria de base relacionada con el episodio, desde tos ferina a infección respiratoria de vías altas. Del mismo modo, de los 18 episodios que se relacionaban con la alimentación, 11 (61%) se catalogaron como atragantamiento.

En el 44% de los casos, los observadores de la pausa respiratoria refieren una duración del episodio superior a 20

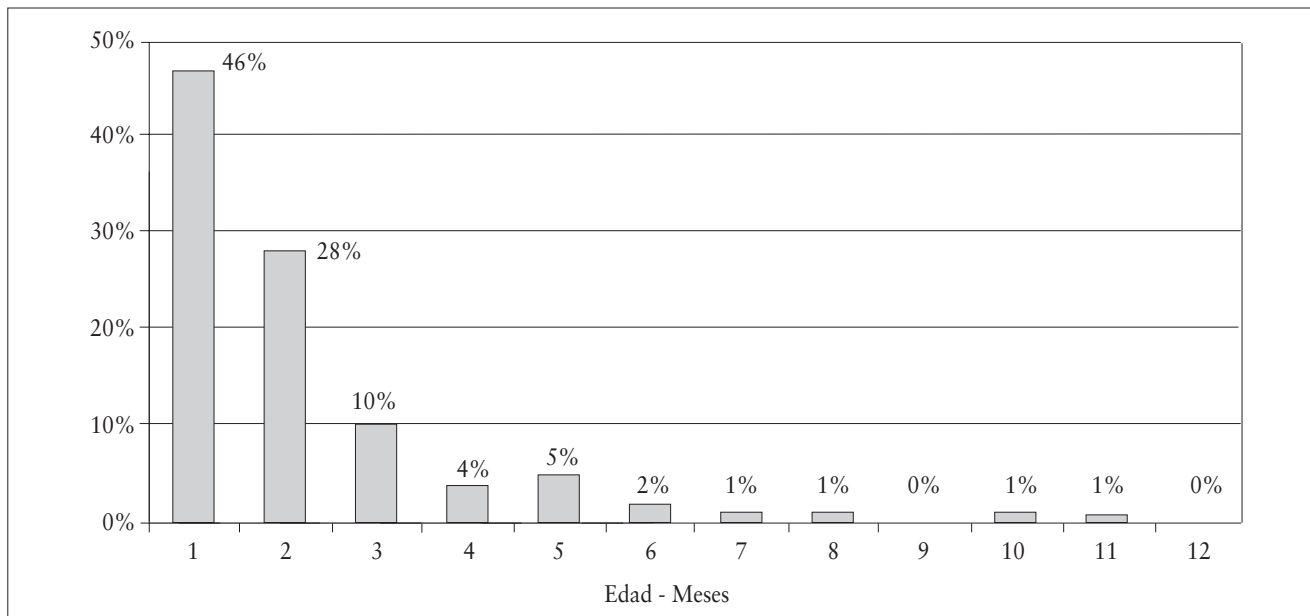


FIGURA 1. Distribución de los pacientes por edades.

TABLA 1. Desencadenantes de las apneas.

	n 82 (%)	Despierto	Dormido
No desencadenante	42 (51,2)	22	20
Alimentos	18 (22)	16	2
Tos	11(13,4)	10	1
Llanto	6 (7,3)	6	0
Vómito/regurgitación	5 (6,1)	3	2

segundos, el 32% no lo saben precisar. En el 57,3% de las ocasiones, los progenitores intervinieron estimulando al paciente para acelerar su recuperación.

En el 77% de los casos, los observadores referían un estado posterior al evento totalmente normal. Un 12% relataban somnolencia posterior.

Los síntomas asociados se detallan en la tabla 2.

La exploración física fue estrictamente normal en el 72% de los casos. Los síntomas respiratorios (crepitantes, roncus, sibilantes, estridor inspiratorio) fueron los más frecuentes (19,5%); de los pacientes con esta sintomatología, el 56% fue diagnosticado de alguna patología respiratoria posible causante de la pausa respiratoria. Le sigue en frecuencia (5%) el hallazgo de un soplo cardíaco durante la exploración.

Múltiples exploraciones complementarias se realizaron a lo largo de los ingresos hospitalarios (Fig. 2), siendo la más frecuentemente practicada la radiografía de tórax, que solamente resultó alterada en una ocasión (se objetivó

TABLA 2. Síntomas asociados al episodio apneico.

	n 82 (%)
Mucosidad nasal y/o tos	34 (41,4)
Vómito/regurgitación	17 (20,7)
Fiebre	3 (3,6)
Desviación mirada / movimientos anormales	15 (18,3)
Cambio tono muscular	25 (30,4)
Hipotonía	17 (20,7)
Hipertonía	8 (9,7)
Cambio coloración	
Cianosis	37 (45)
Plétora	15 (18)
Palidez	15 (18)

una neumonía). El tránsito esófago-gastro-duodenal (TEGD) se realizó en 38 pacientes, confirmando el diagnóstico de reflujo gastroesofágico (RGE) y/o insuficiencia velopalatina en 16 (42%). En 3 pacientes se detectó en aspirado nasofaríngeo la presencia del virus respiratorio sincitial (VRS) y en 2 antígeno de Bordetella.

Se monitorizaron 63 pacientes (77%), de los cuales en 47 (75%) se utilizó un monitor de apneas para valorar posibles pausas respiratorias y los demás fueron controlados con monitor de saturación de hemoglobina y cardíaco. En un 8% se detectaron alteraciones en la monitorización compatibles con la definición de apnea (2 afectos de tos ferina, 1 afecto de bronquiolitis VRS positiva y 2 en los que no se halló diagnóstico final).

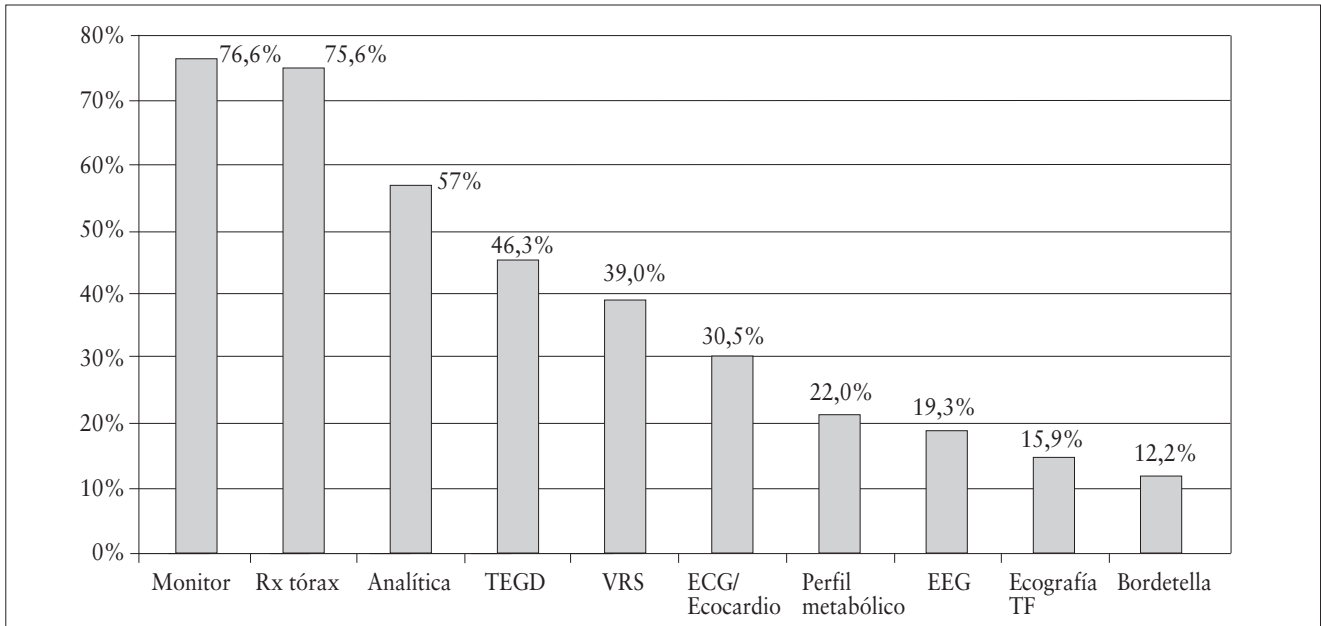


FIGURA 2. Exploraciones complementarias.

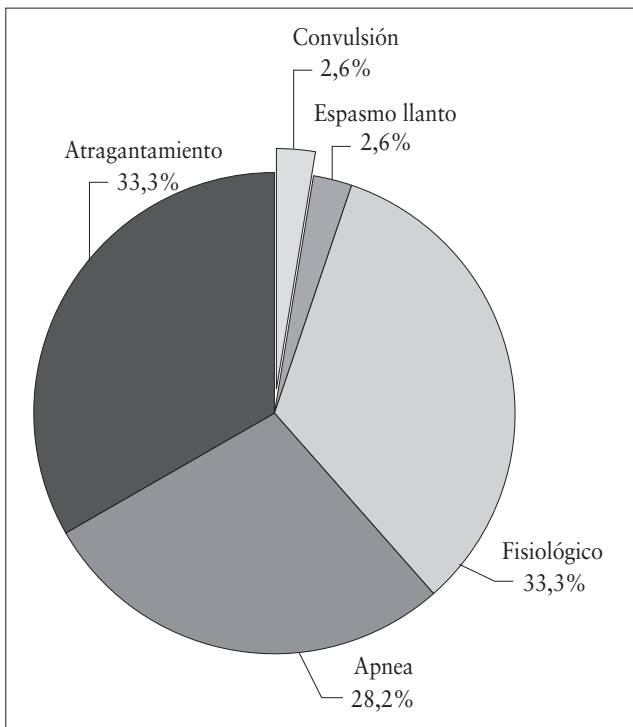


FIGURA 3. Diagnóstico del episodio.

El 28,2% de los eventos fueron etiquetados como apnea del lactante, en el 77% de éstos no se pudo constatar mediante monitorización u observación clínica la existencia real de pausas compatibles con apnea. El resto de diagnósticos del evento se recogen en la figura 3.

En la figura 4 se presentan los diagnósticos de base de los pacientes relacionados con las pausas respiratorias.

La estancia media fue de 5,5 días. Un 13% fueron dados de alta a domicilio con monitor de apneas.

## DISCUSIÓN

En nuestra serie se observa que los episodios de posibles apneas tienen un pico de incidencia en los primeros 2 meses de la vida lo que concuerda con la literatura donde el rango de edad de los pacientes que presentan este tipo de episodios está entre la primera semana y los 2 meses de vida<sup>(11)</sup>; ya en edades más avanzadas (entre los 2 años y los 6) podemos encontrar otro pico de apneas de tipo obstructivo por hipertrofia amigdalar<sup>(12)</sup>. Aunque en algunas publicaciones<sup>(3,5)</sup> se considera factor de riesgo el sexo masculino (2:1), nosotros no hemos hallado esta tendencia, con una igualdad en el número de episodios entre los dos sexos, con cifras similares a las publicadas por Stratton y cols.<sup>(5,19)</sup>.

Debido a las múltiples etiologías relacionadas con esta patología, es muy importante para la orientación diagnóstica hacer una anamnesis detallada, empezando por los antecedentes obstétricos de la madre (buscando principalmente abortos anteriores) y también de las posibles incidencias durante el periodo gestacional. En nuestra serie, al igual que en la literatura consultada, no se ha hallado ninguna patología materna durante el embarazo que se correlacione con un aumento de incidencia en la aparición de apneas. Factores de riesgo conocidos<sup>(4,7,20)</sup> como madre fumadora o adicta a drogas y/o alcohol durante la gestación y edad materna joven tampoco han sido hallados en nuestra serie.

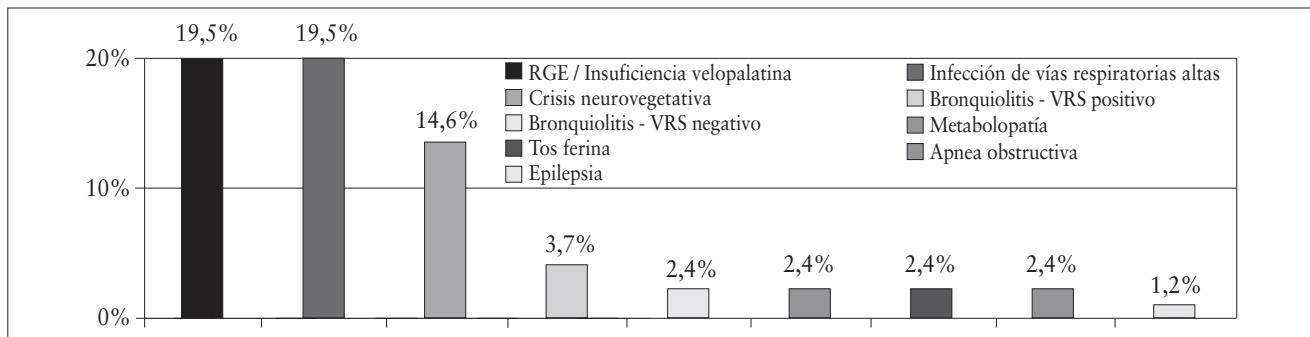


FIGURA 4. Diagnóstico de enfermedad subyacente relacionada con el episodio apneico.

Clásicamente se ha considerado un factor protector la lactancia materna, tendencia que se halla en nuestra serie ya que, entre los pacientes con lactancia artificial exclusiva y los de lactancia mixta, suman un total de 60%<sup>(4)</sup>.

Al analizar lo descrito por otros autores en referencia al momento de inicio del episodio y posibles factores desencadenantes, vemos que lo más frecuente es que el paciente esté despierto<sup>(1,11)</sup>, lo que respalda lo hallado en nuestra revisión. El hecho de hallar un factor desencadenante puede guiarnos sobre la etiología como hemos visto en un elevado número de nuestros pacientes, lo que aconseja que las exploraciones diagnósticas realizadas en urgencias se realicen sólo a aquellos pacientes con una historia clínica que sugiera posible etiología, sobre todo si es compatible con la exploración física del paciente a su llegada al hospital<sup>(5)</sup>.

El porcentaje de progenitores que refieren una duración superior a 20 segundos hallado en nuestra serie es similar al que reportan Davis y Grupta en su estudio<sup>(11)</sup>, aunque ellos presentan un mayor porcentaje (78% aproximadamente) de pacientes que precisaron estimulación. Se debe tener en cuenta que a veces es difícil de valorar la veracidad de la información sobre la intensidad y/o duración del evento dada por los observadores ya que suelen hallarse en un importante estado de angustia<sup>(16)</sup> y eso puede sesgar la visión de lo sucedido<sup>(6)</sup>.

La importancia de la clínica asociada al episodio creemos que se hace patente si tenemos en cuenta algunos datos como, por ejemplo, que del total de los pacientes que presentaban aumento de mucosidad y/o tos, dos tercios presentaron una patología respiratoria subyacente o que de los que presentaban vómitos o regurgitación, un tercio fue etiquetado de reflujo gastro-esofágico. No es una casualidad que la clínica asociada predominante sean estos 2 cuadros si tenemos en cuenta el grupo de edad del grupo seleccionado. La gradación de sintomatología encontrada en nuestra serie es similar a la hallada en otras series<sup>(11)</sup>, con alguna diferencia en cuanto a la aparición de alteración del tono muscular, menos frecuente en nuestro estudio.

Como ya se ha comentado, la normalidad es el hallazgo predominante en la exploración física, seguido de la auscultación pulmonar patológica y los soplos cardíacos, al igual que ocurre en la literatura consultada<sup>(3,5,11)</sup>.

En cuanto al estado posterior al episodio, se debe tener en cuenta que no suele ser concluyente a la hora de orientar hacia un diagnóstico certero ya que, aunque el paciente no haya realizado una apnea franca o una convulsión, el simple hecho de realizar un sobreesfuerzo por algún motivo (p. ej., atragantamiento) puede alterarlo.

La mayoría de las exploraciones complementarias realizadas no aportan datos que ayuden al diagnóstico etiológico de la apnea. La prueba que más frecuentemente resultó alterada fue el TEGD pero debemos tener en cuenta que la mayoría de pacientes son neonatos o lactantes pequeños en los que la existencia de un RGE leve o una insuficiencia velopalatina entra dentro del espectro de normalidad; por eso, se deberían realizar otras exploraciones complementarias como la polisomnografía con pHmetría propuesta en otros estudios como método de elección para diferenciar los RGE "fisiológicos" de los que no lo son<sup>(18,21)</sup>. El tipo de protocolo de estudio es similar al de otras fuentes<sup>(17)</sup> y los resultados y porcentajes de realización de cada prueba difieren según la patología predominante en cada medio y el número de casos de los estudios<sup>(3-6)</sup>.

Así pues, el hecho de que la mayoría de las exploraciones complementarias no aporten luz sobre el posible diagnóstico hace que la monitorización de estos pacientes adquiera una gran importancia en el estudio de las pausas respiratorias, porque sirve para demostrar que en muy pocos casos existen apneas reales<sup>(5,7,11,20)</sup> y, por lo tanto, pocos pacientes necesitarían iniciar un protocolo de estudio largo y costoso.

Por último, remarcar el porcentaje bajo de recidivas (< 5%) que hallamos en comparación con algunos autores (50%)<sup>(18)</sup>. En dos de estos pacientes se había realizado todo el protocolo de estudio sin hallarse causa objetivable; uno de ellos precisó múltiples ingresos por persistencia de apneas y monitorización domiciliaria (primer reingreso a los 15 días del alta), el otro sólo precisó monitorización domi-

ciliaria con controles ambulatorios. El tercer paciente había sido diagnosticado de epilepsia y no precisó controles post-alta por parte de Pediatría. El último sufría apneas obstructivas por hipertrofia amigdalal que obligaron al reingreso para intervención quirúrgica por incremento de las mismas.

## CONCLUSIONES

La incidencia de este tipo de eventos es máxima en lactantes menores de 2 meses, sin predominio por ninguno de los sexos. En la mayoría de los casos, nos hallaremos ante un neonato/lactante aparentemente sano sin signo clínico alguno, por lo que la anamnesis minuciosa cobra gran relevancia. La primera actuación recomendable en UCIA sería la monitorización del paciente. Los exámenes complementarios deben ser dirigidos según los síntomas asociados y la exploración física, y sólo someter a los protocolos de apnea completos a aquellos pacientes que presenten apneas reales durante la monitorización.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Apnea, sudden infant death syndrome, and Home monitoring. *Pediatrics* 2003; 111: 914-7.
2. Matiz A, Roman EA. Apnea. *Pediatrics in Review* 2003; 24: 32-4.
3. King BR. *Pediatrics*, apnea. 21 may 2001. <http://www.emedicine.com>
4. Campbell DK. Update on sudden infant death syndrome. *Current opinion in Paediatrics* 2004; 16: 227-32.
5. De Piero AD, Teach SJ, Chamberlain JM. Evaluation on infants after an apparent life threatening event. *Am J Emerg med* 2004; 22: 83-6.
6. Kahn A. Recommended clinical evaluation of infants with an apparent-life threatening event. Consensus document of the European Society for the study and prevention of infant death, 2003. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 108-15. Epub 3 Dec 2003.
7. Comités de la SAP. Grupo de trabajo en la muerte súbita del lactante. Recomendación sobre los eventos de aparente amenaza de vida (ALTE). *Arch Argent Pediatr* 2001; 99: 57-63.
8. American Academy of Pediatrics. Task force on prolonged infantile apnea. Prolonged infantile apnea. *Pediatrics* 1985; 76: 129-31.
9. Franks CI, Watson JB, Brown BH, Foster EF. Respiratory patterns and risk of sudden unexpected death in infancy. *Arch Dis Child* 1980; 55: 595-9.
10. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, Lister G, Tinsley LR, Baird T, et al; Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001; 285: 2199-207.
11. Davies F, Grupta R. Apparent life threatening events in infants presenting to an emergency department. Accident and Emergency department, Royal London Hospital. London, UK. *Emerg Med J* 2002; 19: 11-6.
12. Crovetto de la Torre MA, Arístegui Fernández J. Enfermedades de las amígdalas y vegetaciones en la infancia. España. Ed. Prous Science. 2002.
13. Hickson GB, Alteimer WA, Martin ED, Campbell PW. Parental administration of chemical agents: a cause of apparent life-threatening events. *Pediatrics* 1989; 83: 772-6.
14. Southall DP, Plunkett M, Banks MW, Falkov AF, Samuels MP. Covert video recordings of life-threatening child abuse: lessons for child protection. *Pediatrics* 1997; 100: 735-59.
15. Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998; 102: e69 (electronic article).
16. Gibb SM, Waite AJ. The management of apparent life-threatening events. *Current Paediatrics* 1998; 8: 152-6.
17. Sociedad Española de Pediatría. Programa de monitorización cardiorrespiratoria domiciliaria de la población de riesgo: sus características y desarrollo. Murcia; 1993.
18. Camarasa F. Grupo de trabajo para el estudio y la prevención de la muerte súbita infantil de la AEP. Síndrome de la muerte súbita del lactante. Libro blanco. España: Ergon; 1996.
19. Stratton SJ, Taves A, Lewis RJ, Clements H, Henderson D, Mc Collough M. Apparent life-threatening events in infants: high risk in the out-of-hospital environment. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 711-7.
20. Comités de la SAP. Grupo de trabajo en la muerte súbita del lactante. Qué es un evento de aparente amenaza a la vida (ALTE)? *Arch Argent Pediatr* 2001; 99: 77-9.
21. Armas H, Molina M, Peña L, Eizaguirre I, Juste M, Sánchez F, et al. Indicaciones actuales de la monitorización de la pHmetría esofágica en pediatría. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 49-56.



## Aspectos actuales de las distrofias musculares congénitas

M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, E. Pintos Martínez<sup>1</sup>, M.O. Blanco-Barca, J. Eirís-Puñal

*Departamento de Pediatría, Servicio de Neuropediatría. <sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela*

### RESUMEN

Las distrofias musculares congénitas (DMC) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares relativamente frecuentes y con herencia autosómica recesiva, que habitualmente debutan al nacimiento o en los primeros meses de vida por hipotonía, debilidad muscular, contracturas, electromiografía miopática y un patrón histológico muscular con hechos característicos de distrofia. Su gran diversidad clínica está determinada por el diferente grado de retraso en el desarrollo motor, por la discapacidad física, por la patología muscular específica subyacente y por la presencia o no de retraso mental. En los últimos años, al margen de haberse mapeado o identificado/caracterizado el gen en varias formas de DMC, se han definido los fundamentos clínicos y patológicos de un número no desdeñable de nuevos síndromes que cursan con DMC. Estas circunstancias han conducido a la elaboración de nuevas clasificaciones, fundamentándose unas en el conocimiento o no del respectivo gen, y otras en si cursan o no con retraso mental. Para su aproximación diagnóstica definitiva son fundamentales los siguientes hechos: a) existencia o no de participación del sistema nervioso central, en términos de un retraso mental grave y/o defectos cerebrales estructurales, o bien afectación ocular; b) conocer la expresión de la proteína denominada merosina a nivel muscular; c) valorar la existencia de rigidez de la columna, de hipertrofias musculares o de laxitud distal. En la presente revisión se describe inicialmente las DMC en las que no existe retraso mental, y posteriormente aquellas que cursan con participación del sistema nervioso central o bien con otros hechos asociados.

*Correspondencia:* Dr. M. Castro-Gago. Servicio de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. C/ La Choupana s/n. 15706 Santiago de Compostela. e-mail: pdcastro@usc.es  
*Recibido:* Noviembre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(6):451-467

*Palabras Clave:* Colágeno VI; Distrofia Muscular Congénita; Fukutina; Glicosilación de proteínas; Hipertrofia muscular; Integrina  $\alpha 7$ ; Laminina  $\alpha 2$ ; Merosina; Retraso mental.

### ABSTRACT

Congenital muscular dystrophies (CMD) are a heterogeneous group of muscular diseases relatively frequent, of autosomal recessive heredity, that usually make their debut at birth or in the first months of life with muscular weakness, hypotonicity, contractures, myopathic electromyography, and a histological muscular picture with characteristic features of dystrophy. Its great clinical variety is determined by various degrees of delay in the motive development, physical inability, specific underlying muscular pathology, and the presence or absence of mental retardation. In the last years, besides de mapping and identification of the responsible gen in various forms of CMD, it has been defined the clinical and pathological foundations of a significant number of new syndromes that present with CMD. These circumstances have lead to the drawing up of new classifications, based in the knowledge or ignorance of the respective gen, or if they have mental retardation or not. For they definitive diagnostic approach are essential the following facts: a) existence or absence of involvement of the central nervous system, in terms of severe mental retardation and/or structural cerebral defects, or eye defects; b) to know the expression of the protein merosine at muscular level; c) to assess the presence of spine rigidity, muscular hypertrophies, o distal hyperelasticity. In the present review are described firstly the CMD without mental retardation, and secondly those with involvement of the central nervous system or with other associated facts.

*Key Words:* Collagen VI; Congenital muscular dystrophy; Fukutine; Protein glycosilation; Muscular hypertrophy; Integrine  $\alpha 7$ ; Laminine  $\alpha 2$ ; Merosine; Mental retardation.

## INTRODUCCIÓN

Las distrofias musculares congénitas (DMC) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares con herencia autosómica recesiva, que habitualmente debutan al nacimiento o en los primeros meses de vida por hipotonía, debilidad muscular, contracturas, electromiografía miopática y un patrón histológico muscular con hechos característicos de distrofia<sup>(1-3)</sup>. Estas entidades presentan cierto solapamiento con las miopatías congénitas estructurales y con las distrofias musculares progresivas<sup>(1,3)</sup>. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que su incidencia y prevalencia son de  $4,65 \times 10^{-5}$  y de  $8 \times 10^{-6(4)}$ , constituyendo una de las enfermedades neuromusculares más frecuentes con este tipo de herencia.

Su gran diversidad clínica está determinada por el diferente grado de retraso en el desarrollo motor, por la discapacidad física, por la patología muscular y por la presencia de retardo mental. La clasificación propuesta recientemente se fundamenta en los grandes avances logrados en sus aspectos genéticos y en las reflexiones derivadas de reuniones de trabajo sobre la temática<sup>(2,5-9)</sup>. En el año 1994 el Consorcio Internacional para la DMC separaba tres formas de esta entidad con participación del sistema nervioso central (SNC) de la forma clásica o “pura” de DMC sin afectación del SNC<sup>(5)</sup>. Un avance significativo fue la ulterior subdivisión de la forma “pura” en deficiente en merosina y merosina positiva<sup>(8)</sup>. Sin embargo, ulteriormente se observó que en cada uno de estos grupos existía una amplia heterogeneidad, y un gran número de nuevas entidades fueron descritas. Posteriormente la clasificación ha sido adaptada según esté o no mapeado y/o identificado el correspondiente gen<sup>(2,10)</sup> (Tablas 1 y 2).

Para su aproximación diagnóstica definitiva son fundamentales los siguientes hechos:

1. Existencia de participación del SNC, en términos de un retraso mental grave y/o defectos cerebrales estructurales, o bien afectación ocular.
2. Conocer la expresión de la merosina a nivel muscular.
3. Valorar la existencia de rigidez de la columna, de hipertrofia muscular o de laxitud distal.

En la presente exposición, siguiendo la clasificación propuesta recientemente<sup>(2)</sup>, se describirán inicialmente las DMC en las que no existe retraso mental (Tabla 3), y posteriormente aquellas que cursan con participación del SNC o bien con otros hechos asociados (Tabla 4).

### DMC SIN RETRASO MENTAL SIGNIFICATIVO

#### DMC con ausencia de merosina, ligada al locus LAMA2

Esta entidad fue identificada en el año 1994 por un grupo de investigadores franceses al demostrar la ausencia de merosina en un alto porcentaje de pacientes con DMC sin retraso mental, conocida también por el nombre de forma

“pura” de DMC<sup>(11)</sup>. La merosina (laminina 2) es una proteína de membrana heterotrimérica que actúa como un ligando extracelular para el  $\alpha$ -dístroglicano. Se expresa en el músculo estriado, en las células de Schwann y en la placenta<sup>(12-14)</sup>. La disponibilidad de anticuerpos para los tres componentes de la laminina ha logrado demostrar que en estos pacientes está deficiente la cadena de laminina  $\alpha 2$ . Al margen, se han identificado otras diez variantes de laminina, que están compuestas de una cadena heterotrimérica alfa, beta y gamma, y que se expresan en diferentes tejidos. Las que predominan en el músculo son la laminina-2 ( $\alpha 2$ - $\beta 1$ - $\gamma 1$ ) y la laminina-4 ( $\alpha 2$ - $\beta 2$ - $\gamma 1$ ). Tanto la laminina-2 como la -4, que predomina en tendones y en la unión neuromuscular, se afectan por mutaciones en el gen para la laminina  $\alpha 2$ . Las lamininas influyen en la adhesión celular, en su diferenciación, crecimiento, aspecto y migración. La merosina es fundamental para la estabilidad de los miotúbulos y para prevenir la apoptosis<sup>(15)</sup>. La DMC deficiente en merosina representa aproximadamente el 40% de las DMC en Francia y Gran Bretaña<sup>(11,16)</sup>, aunque en otras latitudes, como ocurre en Italia, su incidencia es baja<sup>(2)</sup>.

Recientemente se ha demostrado que la distrofia cerebromuscular tipo occidental, descrita por nosotros en el año 1985<sup>(17,18)</sup>, y la DMC deficiente en merosina son la misma entidad<sup>(19,20)</sup>.

Los niños afectados de DMC deficiente en merosina invariablemente presentan al nacimiento o en los primeros meses de vida hipotonía, debilidad, dificultad respiratoria y para la alimentación<sup>(16)</sup>. También suelen existir contracturas (contracturas en flexión a nivel de las caderas, pies equinos), mientras que la inmovilidad fetal grave con artrogriposis es poco frecuente. La debilidad suele afectar más a las extremidades superiores que a las inferiores, en las que los movimientos antigravitatorios están conservados. En el período neonatal suele existir debilidad facial y prominencia de las pantorrillas. La CK sérica está siempre muy elevada, en general más de 10 veces por encima del límite normal, en especial en las fases precoces de la enfermedad. El desarrollo motor está muy retrasado, y la máxima capacidad motórica es la sedestación con apoyo, que generalmente se logra a la edad de 3 años, aunque algunos alcanzan la capacidad para la bipedestación con apoyo y, más raramente, la deambulación con ayuda. A pesar de que en la mayoría la capacidad muscular permanece estática, el aumento de las contracturas en caderas, rodillas, tobillos y codos, junto con la rigidez y escoliosis de la columna, incrementan las limitaciones funcionales (Figs. 1 y 2). Un signo clínico de ayuda para la distinción entre merosina-positivos y merosina-deficientes es la limitación para los movimientos oculares en el segundo grupo, de tal modo que la limitación de los movimientos oculares hacia arriba suele estar presente en la mayoría de los niños con DMC deficientes en merosina hacia el final de

**TABLA 1.** Distrofias musculares congénitas con locus génico identificado.

Nombre	Abreviación	Símbolo del gen	Localización	Proteína
DMC merosina (-)	MDC1A	LAMA2	6q2	Laminina $\alpha$ 2
DMC tipo Fukuyama	FCMD	FKT1	9q31-33	Fukutina
Deficiencia integrina $\alpha$ 7		ITGA7	12q	Integrina $\alpha$ 7
Enfermedad músculo-ojo-cerebro	MEB	POMGnT1	1p3	O-manosa $\beta$ -1,2-N-acetilglucosaminil-transferasa
Walker-Warburg (algunos pacientes: 5 de 15 familias testadas = 6 de 30 pacientes)	WWS	POMT1	9q34	O-manosiltransferasa
DMC 1D	MDC1D	LARGE	22q12.3-13.1	LARGE
DMC/síndrome espina rígida	RSMD1	?	1p36	SEPN1
DMC/hipertrofia muscular	MDC1B	?	1q4	?
DMC/hipertrofia muscular2	MDC1C	FKRP	19q1	FKRP
DMC/quistes cerebelosos*		FKRP	19q1	FKRP
Enfermedad de Ullrich	UCMD	COL6 (UCMD)	21q22/2q37	Colágeno 6 (A1,A2,A3)
DMC con epidermólisis bullosa		Plectina	8q24	Plectina

\*Alélica de la MDC1C

la primera década de la vida<sup>(21)</sup>. Evolutivamente suelen surgir problemas respiratorios, dificultad para la masticación y deglución, y retraso de crecimiento –presente en más del 80%–; estos hechos suelen requerir medidas terapéuticas oportunas, como son la ventilación con presión positiva no invasiva, en especial durante el sueño, y la alimentación a través de gastrostomía. A pesar de su gravedad, existe alguna observación con un fenotipo clínico más moderado, hecho que sugiere la participación de factores moduladores desconocidos<sup>(22)</sup>.

Los estudios mediante resonancia nuclear (RM) evidencian en este grupo de pacientes de forma invariable cambios a nivel de la sustancia blanca cerebral, en forma de aumento difuso en la intensidad de la señal en las imágenes en

T2, que semejan los hallazgos presentes en las leucodistrofias, afectando a ambos hemisferios cerebrales y respetando la cápsula interna, el cuerpo calloso, los ganglios de la base, el tálamo y el cerebelo<sup>(16,23-27)</sup> (Fig. 3); en general estos cambios son evidentes a partir de los 6 meses de edad<sup>(28)</sup>, aunque recientemente mediante spin echo se ha demostrado su presencia en el período neonatal<sup>(29)</sup>; este hecho demuestra que aparecen antes de su mielinización y que deben estar implicados otros procesos ajenos a la desmielinización. Las causas responsables de esta alteración permanecen desconocidas ya que, mientras que el estudio patológico de un paciente no detectó alteraciones significativas en la sustancia blanca<sup>(30)</sup>, en otro paciente mayor con esta entidad se observó espongirosis y edema en la sustancia

**TABLA 2.** Distrofias musculares congénitas sin locus génico identificado.

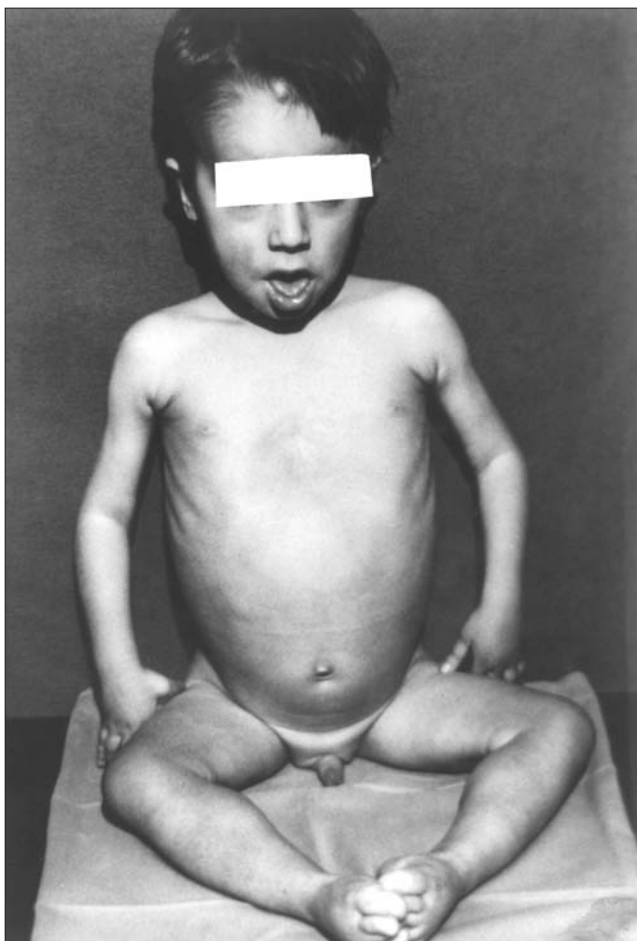
Nombre	Hechos clínicos	Gravedad	Estado de la merosina
<i>1. Sin retardo mental</i>			
Deficiencia secundaria en merosina	Hipertrofia muscular Elevación marcada de CK	Variable (moderado a grave)	Reducida
Con laxitud articular distal (colágeno normal)	Laxitud articular distal CK normal	Mediano a moderado	Normal
<i>2. Con retardo mental</i>			
Síndrome de Walker-Warburg (gran parte de los pacientes)	Lisencefalia tipo II (Cobblestone), CK elevada Disgenesia ocular	Fatal (lactancia)	Normal
Microcefalia/hipertrofia pantorrillas	Hipoplasia cerebelosa megacisterna magna CK elevada	No deambulación	Reducida
Microcefalia	Retardo mental grave RM cerebral normal	No deambulación	Normal
Con hipoplasia cerebelosa	Aislada hipoplasia cerebelo CK normal o lig. elevada	Variable	Normal
Microcefalia, paquigiria, neuropatía periférica	Hipoplasia pontocerebelosa, paquigiria occipital	No deambulación	Reducida
Con cataratas	Cataratas en el primer año CK normal o elevada	Si deambulación	Normal
Con dedo pulgar aducido	Retardo mental Oftalmoplejía	Si deambulación	Normal
Con talla baja, contracturas proximales y laxitud distal	Retardo mental moderado, talla baja, contracturas proximales, fracaso respiratorio, columna rígida, laxitud distal. CK elevada	No deambulación	Normal

**TABLA 3.** Distrofias musculares congénitas sin retraso mental significativo.

- DMC con ausencia de merosina, ligada al locus LAMA2, 6q2, (MDC1A)
- DMC con merosina reducida: a) deficiencia primaria, ligada al locus LAMA2, 6q2; b) deficiencia secundaria (MDC1B, ligada al locus 1q42; MDC1C, ligada al locus 19q1)
- DMC con merosina normal y rigidez de la columna (RSMD1), ligada al cromosoma 1p
- DMC con merosina normal y laxitud articular distal (enfermedad de Ullrich), en algunos ligada al locus para el colágeno 6, 21q22/2q37
- Deficiencia en integrina  $\alpha 7$ , ligada al locus 12q
- Otras formas: a) asociada a epidermólisis bullosa, ligada al locus 8q24 (plectina); b) forma pura merosina positiva

**TABLA 4.** Distrofias musculares congénitas con retraso mental grave o moderado

1. DMC tipo Fukuyama, ligada al locus 9q31-33
2. Enfermedad músculo-ojo-cerebro (MEB), ligada al locus 1p3
3. Síndrome de Walker-Warburg, en algunos ligado al locus 9q34
4. DMC 1D (MDC1D), ligada al locus 22q12.3-13.1
5. DMC con hipoplasia cerebelosa
6. DMC con microcefalia, hipertrofia muscular e hipoplasia cerebelosa
7. DMC con quistes cerebelosos, ligada al locus 19q1
8. DMC con microcefalia y sin alteraciones estructurales cerebrales
9. DMC con microcefalia, paquigiria y neuropatía periférica
10. DMC con cataratas
11. DMC con dedos pulgares aducidos
12. DMC con talla baja, contracturas proximales y laxitud distal



**FIGURA 1.** Niño de 4 años edad diagnosticado en el año 1983 de una distrofia muscular congénita. Dada la macrocefalia asociada, las contracturas en caderas, rodillas y codos, así como la presencia en el TC cerebral de un patrón de leucodistrofia, fue catalogado con el sobrenombre de distrofia cerebromuscular tipo occidental.

blanca<sup>(31)</sup>. Al margen, en algunos pacientes se observaron cambios estructurales, incluyendo agiria occipital<sup>(30,32-34)</sup> e hipoplasia cerebelosa<sup>(35)</sup>.

En general las funciones cognitivas son normales, excepto en los pacientes con agiria occipital o con hipoplasia de cerebelo<sup>(26,36)</sup>. Los potenciales evocados visuales y los somatoestésicos generalmente están alterados en los niños deficientes en merosina, mientras que los potenciales evocados tronculares son normales<sup>(24)</sup>. La epilepsia puede estar presente en el 30% de estos pacientes<sup>(37)</sup>, y una forma peculiar de epilepsia (espasmos periódicos) está descrita en los pacientes con agiria occipital<sup>(33)</sup>, aunque no constituye un hecho constante<sup>(32)</sup>.



**FIGURA 2.** Niña de 18 meses de edad, hermana del niño de la figura anterior, que presenta macrocefalia, contracturas en ambas rodillas e hipotonía. En esta niña se estableció el diagnóstico de distrofia muscular congénita deficiente en merosina.

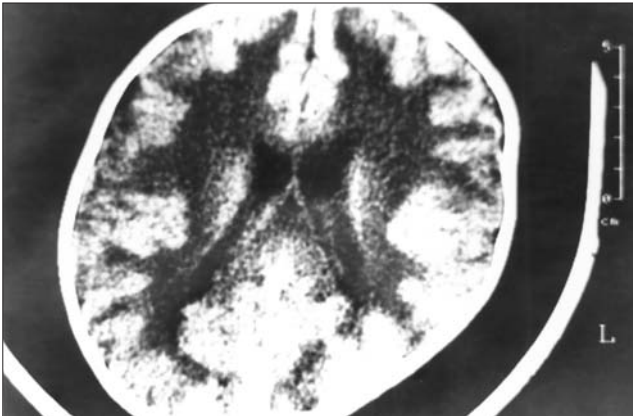


FIGURA 3. TC cerebral de la niña de la figura anterior a los 18 meses de edad. Se observa la presencia de un patrón de radiolucencia bilateral y simétrico de la sustancia blanca.

Como consecuencia de la ausencia de merosina en las células de Schwann, los pacientes con DMC deficiente en merosina presentan una neuropatía desmielinizante, que se manifiesta por una disminución de la velocidad de conducción nerviosa motora, mientras que los nervios sensitivos permanecen intactos<sup>(38)</sup>, hecho semejante al que acontece en el modelo animal *dy/dy* de DMC deficiente en merosina.

Algunos pacientes con DMC deficiente en merosina presentan una hipoquinesia cardíaca moderada, mientras que en los pacientes con DMC merosina-positiva la función cardíaca es normal<sup>(39)</sup>.

En la biopsia muscular se observan los clásicos hechos compatibles con distrofia, como variación en el tamaño de las fibras e incremento del tejido conectivo endomisial y del adiposo<sup>(11,40)</sup>. Las técnicas de inmunofluorescencia y/o *western blot* demuestran la reducción o ausencia de la cadena de laminina  $\alpha 2$  (Fig. 4). En la mayoría de los pacientes esta cadena de laminina está ausente o sólo muestra trazas. La preservación de la lámina basal se puede demostrar mediante el estudio de otras cadenas de merosina ( $\gamma 1$  y  $\beta 1$ )<sup>(41)</sup>. Por otra parte, la sobreexpresión en las fibras musculares no regeneradas de la laminina  $\alpha 5$  constituye un buen marcador secundario para la deficiencia en merosina. La expresión de la laminina  $\alpha 2$  también se puede demostrar en la piel, a nivel de la unión dérmico-epidérmica, y poder así establecer el diagnóstico cuando no se dispone de músculo, aunque en las deficiencias parciales su interpretación suele resultar difícil<sup>(42)</sup>.

El gen de la laminina  $\alpha 2$  se ha mapeado en el cromosoma 6q22-23 (gen LAMA2)<sup>(14)</sup>. Mediante mapeo de homocigosidad y análisis de ligamiento, Hillaire et al.<sup>(43)</sup> demostraron que el locus para la DMC deficiente en merosina se sitúa en el cromosoma 6q2, en la región del gen LAMA 2. Éste está compuesto por 64 exones, con un transcrito de 9.4 kb. Están descritas diferentes mutaciones, la mayoría consisten en sustitución de nucleótidos, pequeñas dele-

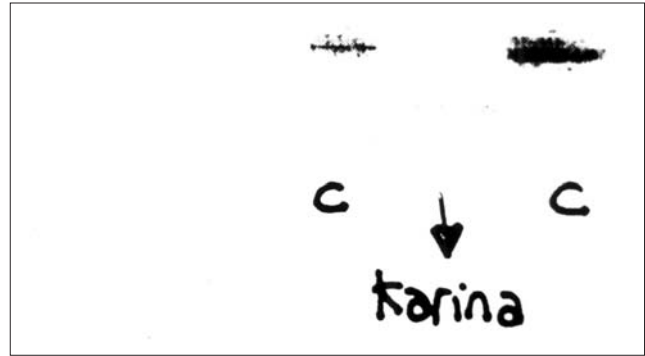


FIGURA 4. Técnica de Western blot para la proteína muscular merosina realizada en la niña de la figura anterior en comparación con dos controles (c). Se observa en la probando la ausencia de la citada proteína.

ciones o inserciones, que condicionan cambios en el *splicing* o bien sin sentido<sup>(44-49)</sup>. También se ha observado la presencia de grandes deleciones y sustituciones nucleótidas *de novo*<sup>(50)</sup>. Dado el gran tamaño del gen resulta difícil o imposible identificar todas las mutaciones<sup>(49)</sup>. Los análisis de ligamiento combinados con la inmunohistoquímica son fundamentales para demostrar una afectación primaria del gen LAMA2, y para el diagnóstico antenatal<sup>(51)</sup>. Como la merosina se expresa en el trofoblasto, es posible realizar un estudio directo de ella siempre que se disponga de material procedente de una biopsia corial<sup>(13,52,53)</sup>.

#### DMC con inteligencia normal y merosina reducida

Estos pacientes pueden dividirse en dos grupos, los ligados al gen LAMA2 y los no ligados a este gen. En ambos grupos existe reducción de merosina mediante inmunohistoquímica o *western blot*. La detección de la cadena de laminina  $\alpha 2$  en los casos con expresión parcial puede depender de los anticuerpos usados. Como ocurre en las distrofinopatías, es fundamental valorar todos los pacientes con DMC con más de un anticuerpo para la cadena de laminina  $\alpha 2$ . Esta cadena es procesada en dos fragmentos, de 80 y 300 kDa, y los anticuerpos disponibles sólo reconocen uno u otro fragmento. En los pacientes con deficiencia parcial el inmunomarcaje es diferente según el anticuerpo usado, y en general la reducción se observa con el anticuerpo de 300 kDa<sup>(40,42,54)</sup>. La mayoría de los casos en los que no existe expresión de la proteína con el anticuerpo para el fragmento globular de 80 kDa también muestran su ausencia con los otros anticuerpos, aunque existe la excepción de un paciente que presentaba una mutación en la región globular<sup>(7)</sup>. La sobreexpresión de la laminina  $\alpha 5$  en las fibras no regeneradas constituye una información adicional, aunque en un paciente con una deficiencia parcial primaria no se observó sobreexpresión de esta proteína<sup>(55)</sup>. También

la expresión de la laminina  $\alpha 2$  puede ser de ayuda para el diagnóstico, ya que suele estar reducida en las deficiencias parciales o totales de merosina<sup>(56)</sup>.

En sus aspectos clínicos los pacientes con deficiencia primaria suelen presentar un fenotipo moderado en comparación con los que presentan ausencia de merosina. En general suelen alcanzar la capacidad para la deambulaci3n independiente, y en algunos los sntomas se retrasan hasta la segunda d3cada de la vida<sup>(51,57-62)</sup>. Tambi3n est3n descritos algunos pacientes con un fenotipo indistinguible del cl3sico con ausencia de merosina<sup>(58,63)</sup>. En estos pacientes existe una deficiencia moderada con el anticuerpo de 80 kDa y una depleci3n grave o ausencia con el anticuerpo de 300 kDa. Los pacientes con deficiencia parcial y un fenotipo grave presentan a menudo mutaciones (con sentido u otras mutaciones que son compatibles con una expresi3n residual de la prote3na) en dominios altamente funcionantes, como en el dominio G (globular), que interactúa con el  $\alpha$ -dístroglicano<sup>(2)</sup>. En algunos pacientes con fenotipo moderado se ha observado la presencia de una deleción homocigota *in frame* en el gen LAMA2, y el estado heterocigoto compuesto entre un alelo nulo y varias mutaciones de *splicing*<sup>(50,57,64)</sup>.

En estas formas de deficiencia primaria en merosina los hallazgos electrofisiol3gicos perif3ricos y los de RM cerebral son superponibles a los que se observan en los pacientes con ausencia de esta prote3na, así como los ocasionales trastornos en la migraci3n neuronal (paquigiria occipital y polimicrogria cerebelosa)<sup>(55)</sup>.

En cuanto a su pron3stico, es necesario tener presente que pueden presentar un curso evolutivo grave, aunque en las formas moderadas su inicio puede retrasarse y simular una distrofia de cinturas. En cuanto a la incidencia de epilepsia (crisis parciales) suele ser tan frecuente como en la forma cl3sica de deficiencia en merosina<sup>(58)</sup>.

#### **DMC 1B (MDC1B): hipertrofia muscular y deficiencia secundaria en merosina, ligada al cromosoma 1q42**

Esta forma, descrita inicialmente en una familia de los Emiratos Árabes Unidos y en otra de Alemania, se caracteriza por retraso en el desarrollo motor con adquisici3n de deambulaci3n independiente<sup>(65,66)</sup>. La debilidad muscular es de predominio proximal con un manifiesto componente axial y debilidad facial. El único dato sugerente de progresi3n consistió en la presencia de fracaso respiratorio en una de las familias. Existe una hipertrofia muscular generalizada asociada a atrofia de los músculos del cuello. La CK sérica est3 elevada, y en la biopsia de músculo existe deficiencia parcial de merosina. Los estudios genéticos han situado su gen en el cromosoma 1q42 en ambas familias<sup>(65)</sup>. Al margen de la deficiencia parcial en merosina, tambi3n existe deficiencia en otras prote3nas de la matriz extracelular, incluyendo la integrina  $\alpha 7$  y  $\beta 1D$ , así como el  $\alpha$ -dístroglicano.

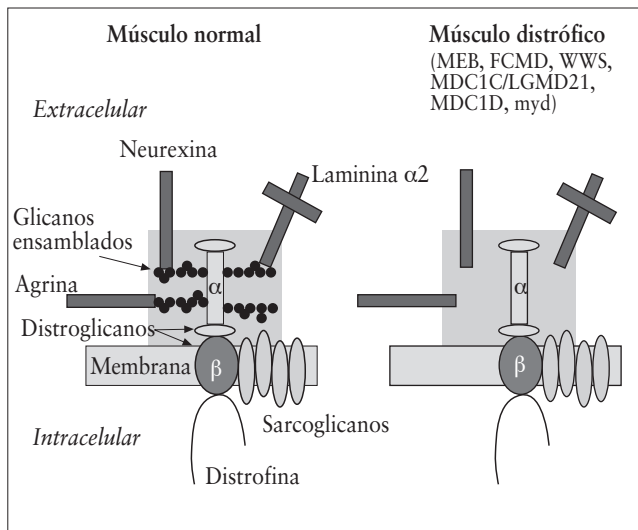
#### **DMC 1C (MDC1C): hipertrofia muscular y deficiencia secundaria en merosina, ligada al cromosoma 19q1**

Constituye un grupo heterog3neo en el que su defecto primario radica en el cromosoma 19q1 “gen para una prote3na relacionada con la fukutina, una glicosil-transferasa putativa, gen FKRP”<sup>(67)</sup>. A pesar de ser una entidad rara, sus aspectos clínicos y patol3gicos pueden confundirla con la DMC deficiente en merosina. Su fenotipo incluye casos graves con incapacidad para lograr la deambulaci3n y otros con un curso más benigno. Los pacientes con el fenotipo grave se caracterizan por escasos logros funcionales, problemas serios para la alimentaci3n, elevaci3n marcada de la CK sérica, y una distribuci3n y gravedad de la debilidad muscular semejante a la que se observa en los pacientes con DMC deficientes en merosina ligada al cromosoma 6q. Tambi3n est3 descrita la presencia de hipertrofia muscular a nivel de las pantorrillas, macroglosia, deformidad de los dedos en flexi3n y fracaso respiratorio precoz. Ayudan a establecer su diagnóstico diferencial la normalidad de la velocidad de conducci3n nerviosa motora y de la RM cerebral. Estos últimos hechos diferencian esta entidad de la DMC tipo Fukuyama, de la enfermedad MEB (*muscle-eye-brain*), y de otras formas de DMC con deficiencia parcial en merosina, RM cerebral anormal y retardo mental<sup>(68)</sup>. Esta forma de distrofia muscular congénita es al3lica de la LGMD2I “distrofia de cinturas tipo 2I”<sup>(67,69,70)</sup>.

En la biopsia muscular se observa una marcada depleci3n de varias prote3nas de la matriz extracelular, incluyendo la laminina  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  y  $\gamma 1$ , y ausencia de  $\alpha$ -dístroglicano. En la piel est3n reducidas la laminina  $\alpha 2$  y  $\beta 1$ . La ausencia de  $\alpha$ -dístroglicano es secundaria a un defecto en su glicosilaci3n, y por ello se incluye esta entidad entre los trastornos debidos a un defecto en la glicosilaci3n de las prote3nas (Fig. 5)<sup>(69,70)</sup>.

#### **DMC con rigidez de la columna y merosina normal: RSMD1, ligada a 1p**

El locus para este tipo de DMC se ha mapeado en el cromosoma 1p35-p36<sup>(71)</sup>. Originalmente se describieron cinco pacientes procedentes de tres familias de Marruecos, Turquía e Ir3n. Posteriormente se describieron otras observaciones<sup>(72,73)</sup>. Los hechos clínicos más consistentes son la temprana rigidez de la columna y un síndrome respiratorio restrictivo. Habitualmente presentan una hipotonía y debilidad moderada en los primeros meses de la vida, con mejoría hacia el final del primer aío, alcanzando la marcha independiente hacia los 18 meses de edad. La capacidad muscular permanece bastante estable en el curso de los aíos o bien sólo muestra una moderada reducci3n en los músculos axiales, a pesar de existir una atrofia progresiva de los músculos evidenciable mediante RM<sup>(72)</sup>. La rigidez de la columna y las contracturas del tend3n de Aquiles son hechos constantes a partir de los 5-6 aíos, mientras que la esco-



**FIGURA 5.** Complejo distrofina-glicoproteínas (DGC) en las distrofias musculares. En el músculo normal los glicanos ensamblados con el  $\alpha$ -distroglicano enlazan el DGC con las proteínas de la matriz extracelular (agrina, neurexina y la laminina  $\alpha 2$ ). La pérdida de la glicosilación del  $\alpha$ -distroglicano en las distrofias musculares interrumpe el enlace con estas proteínas de la matriz extracelular. MEB = enfermedad músculo-ojo-cerebro; FCMD = distrofia muscular congénita tipo Fukuyama; WWS = síndrome de Walker-Warburg; MDC1C = distrofia muscular congénita tipo 1C; LGMD2I = distrofia de cinturas tipo 2I; MDC1D = distrofia muscular congénita tipo 1D; myd = ratón miodistrófico. Adaptado y actualizado de Muntoni et al<sup>(69)</sup>.

liosis es frecuente. El fracaso respiratorio es precoz, y requiere soporte ventilatorio nocturno en la segunda década de la vida. La concentración sérica de CK es normal o mínimamente elevada.

En la biopsia de músculo se aprecian cambios distróficos, que varían en gravedad según la edad de los pacientes y el músculo seleccionado. La expresión de merosina es normal. En el aspecto genético molecular están descritas mutaciones en el gen para la selenoproteína N1 (SEPN1) (cromosoma 1p36)<sup>(74)</sup>.

#### DMC con laxitud articular distal y merosina normal (enfermedad de Ullrich)

Esta entidad fue descrita por Ullrich en el año 1930 en dos niños con debilidad, contracturas proximales precoces y laxitud articular distal. Posteriormente se comunicaron otras observaciones<sup>(75)</sup>. Estos niños suelen presentar contracturas e hipotonía desde el nacimiento, y algunos alcanzan la capacidad para la marcha independiente. Su curso es estático o lentamente progresivo, pudiendo presentar la pérdida de su capacidad para deambular. Todos los pacientes desarrollan rigidez de la columna, asociada con frecuencia a escoliosis, retraso de crecimiento y fracaso respiratorio. La CK sérica es normal así como la expresión

de merosina. Estudios recientes han demostrado deficiencia del colágeno VI en músculo y piel, así como mutaciones recesivas en su gen<sup>(76,77)</sup>, aunque cabe la posibilidad de que exista heterogeneidad genética, ya que no todos los pacientes con esta entidad presentan deficiencia o ligamiento con el locus para el colágeno VI<sup>(78)</sup>. Existe una correlación entre el grado de deficiencia en colágeno VI y su gravedad clínica<sup>(79)</sup>, así como la posibilidad de diagnóstico prenatal en células coriales<sup>(80)</sup>.

#### Deficiencia en integrina $\alpha 7$

Recientemente se han descrito en tres pacientes japoneses la presencia de mutaciones en el gen para la integrina  $\alpha 7$  situada en el cromosoma 12q13<sup>(81)</sup>. El desarrollo motor estaba retrasado en los tres niños, y uno presentaba además un retraso global. La debilidad muscular era moderada y de predominio proximal. La CK sérica estaba elevada. En la biopsia muscular existía variación en el tamaño de las fibras y reemplazamiento graso, y en uno de los pacientes datos compatibles con degeneración y regeneración. La RM cerebral fue normal. A pesar de que la integrina  $\alpha 7$  es un ligando para la laminina  $\alpha 2$ , la expresión de esta última era normal, en contraste con la reducción secundaria del complejo de la integrina  $\alpha 7/\beta 1D$  cuando la laminina  $\alpha 2$  es deficiente.

#### Otras formas

Está descrita la asociación de epidermólisis bullosa con DMC<sup>(82)</sup>, y su gen, que codifica la proteína denominada plectina, se localiza en el cromosoma 8q24<sup>(83,84)</sup>. En cuanto a la DMC forma "pura" merosina positiva, es necesario tener presente que constituye una entidad muy heterogénea, aunque en general predominan los siguientes hechos: debilidad muscular e hipotonía generalizada al nacimiento con un curso evolutivo bastante benigno, CK sérica normal o ligeramente aumentada, inteligencia normal, siendo normales la neuroimagen cerebral y la velocidad de conducción nerviosa motora<sup>(85)</sup>.

#### DMC CON RETRASO MENTAL GRAVE

Entre algunas de estas entidades existe cierto solapamiento, como ocurre entre varios subtipos caracterizados por afectación del cerebelo, y probablemente los estudios genéticos confirmarán si se trata o no de variantes de un mismo proceso. Sin embargo, las diferencias en la expresión de merosina, junto con la gran variedad en la afectación del SNC y periférico, sugieren que puedan tratarse de entidades diferentes.

#### DMC tipo Fukuyama (FCMD)

Es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por distrofia muscular asociada a retraso mental grave<sup>(86)</sup>. Constituye la segunda distrofia muscular más frecuente en Japón



después de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), con una incidencia de 7-12/100.000<sup>(87)</sup>. La impresión inicial de que esta entidad era extremadamente rara fuera de Japón ha sido confirmada recientemente tras las investigaciones genéticas realizadas una vez conocido el gen responsable.

Tiene un inicio precoz y grave, con hipotonía y dificultad para succionar en el período neonatal. La debilidad muscular es generalizada y afecta a la musculatura facial con pseudohipertrofia de las mejillas, condicionando un aspecto típico. Es frecuente la hipertrofia de las pantorrillas y de los antebrazos. El desarrollo motor está extremadamente retrasado, una minoría de pacientes no alcanzan la capacidad para sentarse o incluso el control cefálico, aunque la mayoría logran la sedestación, y el máximo desarrollo motor se alcanza entre los 2 y los 8 años<sup>(87)</sup>, siendo raros los pacientes que alcanzan la deambulación independiente. Con el tiempo progresan la debilidad y las contracturas, condicionando una pérdida de las capacidades adquiridas. La mayoría de los niños pierden la movilidad hacia la edad de 10 años, y suelen fallecer en la edad escolar tardía<sup>(87)</sup>. La CK sérica está elevada en las fases precoces de la enfermedad y tiende a disminuir con la edad<sup>(5,87)</sup>.

Aunque el grado de retardo mental no es uniforme, en general es grave. Fukuyama reconoció tres subtipos según el nivel mental; el primero caracterizado por un retraso mental grave con ausencia de lenguaje; el segundo por un retraso mental moderado y la adquisición de un vocabulario limitado, generalmente inferior a 20 palabras; el tercero por un retraso mental leve con lenguaje limitado a la construcción de frases cortas<sup>(88)</sup>. Los pacientes con una función mental mejor suelen presentar una menor limitación motórica.

La epilepsia es frecuente. En una serie de 83 casos, el 44% no presentaron crisis, el 37% padecieron convulsiones febriles, y el 20%, crisis sin fiebre<sup>(88)</sup>.

Algunos pacientes muestran hipodensidad de la sustancia blanca cerebral y, dado que mejora con la edad, se acepta que es debida a un retraso en la mielinización<sup>(87,89,92)</sup>. En ocasiones se observa dilatación ventricular, probablemente secundaria a atrofia cerebral, mientras que la hidrocefalia progresiva es rara<sup>(87,90)</sup>. Mediante RM se ha demostrado la presencia de polimicrogiria, macrogiria y agiria<sup>(87,92)</sup>. Hechos confirmados en los estudios necrópsicos, observando una corteza desorganizada con pérdida de la clásica estratificación cortical y proliferación gliovascular, separando a las neuronas corticales en nidos aislados<sup>(87,89,93)</sup>. Con frecuencia, debido a la intensa proliferación fibrogliar leptomeníngea, existe fusión de los hemisferios cerebrales. También se ha comunicado una reducción de neuronas a nivel del tronco del encéfalo<sup>(94)</sup>.

En general la afectación ocular, presente en el 60-70% de los pacientes, no es un hecho constante y grave. La alteración más frecuente es la miopía<sup>(95)</sup>. Otras alteraciones oculares más graves, como atrofia del nervio óptico, cata-

ratas y alteraciones retinianas, aunque han sido descritas, son raras<sup>(87,95-97)</sup>.

En cuanto a los hallazgos histológicos, existen siempre cambios típicos de distrofia muscular. En la inmunohistoquímica muscular se observa reducción de las glicoproteínas asociadas a la distrofina, reducción o ausencia de  $\alpha$ -dístroglicano y en la expresión de merosina<sup>(98,99)</sup>. Estos hechos evidencian un defecto grave en la lámina basal<sup>(9)</sup>.

Su gen está localizado en el cromosoma 9q31-33<sup>(100)</sup>, y su producto se denomina fukutina<sup>(101)</sup>, se trata de una glicosil-transferasa putativa, cuya deficiencia condiciona un trastorno en la glicosilación del  $\alpha$ -dístroglicano (Fig. 5), circunstancia que puede causar una interrupción crucial de la unión molecular transmembrana, motivo por el que actualmente se incluye esta entidad en el grupo de los trastornos en la glicosilación de las proteínas<sup>(69,70)</sup>. El mecanismo de la mutación en la mayoría de los pacientes es el resultado de la inserción de un antiguo retrotransposon en la región 3' del gen, que condiciona la codificación de una nueva proteína de 461 aminoácidos. La fukutina se localiza inicialmente en el aparato de Golgi y luego es secretada a la matriz extracelular. Está descrita una clara relación entre el fenotipo y el genotipo<sup>(102)</sup>.

#### Enfermedad músculo-ojo-cerebro (MEB, MOC)

Esta entidad fue descrita por Santavuori et al. en 1977 y 1978<sup>(103,104)</sup>. Excepto algunos casos, los demás proceden de Finlandia<sup>(105)</sup>. Se manifiesta en los primeros meses de la vida por una grave hipotonía, dificultad para succionar y retraso de crecimiento. Presentan unos rasgos faciales característicos (macrocefalia, frente prominente, facies plana, nariz y filtro corto). La debilidad muscular es generalizada, afectando a las extremidades y al tronco. Su desarrollo motor está muy retrasado, de tal modo que sólo una minoría logra la deambulación. Con el tiempo se hace más evidente la afectación del SNC, surgiendo espasticidad e hiperreflexia a nivel de las extremidades inferiores<sup>(105)</sup>. La concentración sérica de CK puede ser normal durante el primer año, aumentando entre los 5 y 15 años de edad<sup>(5,105)</sup>. El retraso mental grave es un hecho constante, de tal modo que sólo algunos logran un lenguaje muy limitado, y la epilepsia es muy frecuente<sup>(105)</sup>.

El proceso es progresivo, con pérdida gradual de los logros alcanzados, aunque el general no es tan grave como la tipo Fukuyama o el síndrome de Walker-Warburg, ya que el 85% sobreviven hasta la edad adulta<sup>(5,9,105)</sup>.

En todos los pacientes la RM cerebral pone de manifiesto graves alteraciones en la migración neuronal, en forma de paquigiria frontal, temporal y parietal, y polimicrogiria occipital. En muchos pacientes existe dilatación ventricular, hipoplasia del tronco del encéfalo y del cerebelo. También ocasionalmente pueden existir alteraciones en la sustancia blanca periventricular<sup>(8,9)</sup>. En los estudios



FIGURA 6. Niño con síndrome de Walker-Warburg. Se observa la presencia de una grave hipotonía y macrocefalia.

neuropatológicos se observa un cortex desorganizado sin la típica laminación horizontal.

La afectación ocular constituye un hecho constante<sup>(103-107)</sup>. Las alteraciones más frecuentes son la miopía y la hipoplasia retiniana, aunque se pueden observar otras alteraciones tales como glaucoma, nistagmus y cataratas<sup>(5,9,105)</sup>.

La biopsia muscular muestra cambios compatibles con distrofia. Inicialmente existe variación en el tamaño de las fibras con necrosis y fenómenos regenerativos, posteriormente aparece aumento del tejido conectivo y adiposo<sup>(107)</sup>. La merosina está reducida, mientras que existe sobreexpresión de la  $\beta 2$  laminina<sup>(107,108)</sup>, hechos que reflejan un trastorno primario de la membrana basal.

Su gen ha sido mapeado mediante ligamiento en el cromosoma 1p32-34<sup>(9,109)</sup>. Este gen codifica la proteína O-manosidil- $\beta 1,2$ -N-acetilglucosaminiltransferasa-1 (POMGnT1), y su deficiencia condiciona una alteración en la glicosilación del  $\alpha$ -dístroglicano (Fig. 5); esta circunstancia induce ausencia a nivel muscular de su fracción glicosilada, y por ello se incluye entre los trastornos en la glicosilación de proteínas<sup>(69,70)</sup>. Estudios recientes de genética molecular permiten establecer una relación entre la gravedad del cuadro clínico con la zona genética donde se localiza la mutación, de tal modo que los pacientes con la mutación cerca de la zona 5' del gen POMGnT1 muestran síntomas de afectación cerebral más graves que aquellos en los que la mutación es próxima a la zona 3'<sup>(110)</sup>. Se han observado mutaciones en el gen POMGnT1 en pacientes de Japón y Corea, y este hecho sugiere que la MEB tiene una prevalencia demográfica más amplia de la que se creía inicialmente<sup>(110)</sup>. Está descrito un paciente con este fenotipo y mutaciones en el gen para la FKR "proteína relacionada con la fukutina"<sup>(111)</sup>.



FIGURA 7. RM cerebral del niño de la figura anterior. Se aprecia la presencia de una lisencefalia tipo II.

### Síndrome de Walker-Warburg (WWS)

Constituye un raro trastorno con herencia autosómica recesiva, referido en diferentes nacionalidades y razas, que se manifiesta por alteraciones oculares, malformaciones cerebrales y distrofia muscular<sup>(112)</sup> (Fig. 6).

Inicialmente Walker describió un grave trastorno del desarrollo que asociaba hidrocefalia, alteración en la migración neuronal y displasia retiniana<sup>(113)</sup>, y posteriormente se puso en evidencia que la distrofia muscular era un dato más de esta entidad<sup>(113-118)</sup>. En 1989 Dobyns realizó una revisión de la literatura y delimitó su fenotipo, incluyéndolo en las distrofias musculares congénitas<sup>(112)</sup>.

Constituye el fenotipo más grave de los síndromes músculo-ojo-cerebro<sup>(117,118)</sup>. Son habituales la disminución de los movimientos fetales y el polihidroamnios. Con frecuencia requieren al nacimiento maniobras de reanimación, y un alto porcentaje son mortinatos o bien fallecen en el período neonatal. El tiempo medio de supervivencia es de 18 semanas, aunque del 5-10% sobreviven más de cinco años<sup>(112)</sup>. Los que sobreviven pueden alcanzar la capacidad para sentarse y rodar, aunque todos presentan retraso mental profundo y grave retraso motor. Es frecuente la epilepsia de difícil control. La concentración sérica de CK suele estar elevada, aunque durante el período neonatal puede ser normal<sup>(5,11,112)</sup>.

La RM cerebral pone de manifiesto graves trastornos en la migración neuronal, con agiria, macrogria y polimicrogria (lisencefalia tipo II). El cuerpo calloso y el septum pellucidum están ausentes o bien son hipoplásicos. Las leptomeninges pueden obliterar la fisura interhemisférica y el espacio subaracnoideo<sup>(112,116,117)</sup>. Microscópicamente la cor-

teza está gravemente desorganizada sin poder identificar capas neuronales. Es frecuente la dilatación ventricular, con o sin hidrocefalia progresiva (Fig. 7). El cerebelo es hipoplásico, en particular el vermis posterior, y el patrón de surcos de la corteza cerebelosa es anormal. Otras malformaciones descritas incluyen al síndrome de Dandy-Walker, meningoceles y encefaloceles<sup>(112)</sup>.

Los pacientes con esta entidad presentan un amplio espectro de alteraciones oculares. Las anomalías retinianas, de diferente grado, están presentes en todos los pacientes<sup>(112)</sup>. Las alteraciones más graves incluyen microftalmía, colobomas, displasias retinianas con desprendimiento secundario. Los cambios moderados consisten en vascularización retiniana, ausencia de la mácula, hipoplasia del disco óptico. En algunos existen malformaciones en la cámara anterior del tipo de cataratas, engrosamiento corneal, estrechamiento del ángulo iridocorneal, con o sin glaucoma<sup>(8,112)</sup>.

La biopsia muscular muestra un patrón distrófico, aunque está descrito que durante el primer mes de vida puede ser normal, y que con el tiempo aparecen las alteraciones típicas<sup>(5,112,116)</sup>. La expresión de merosina es normal<sup>(119)</sup>. Está descrito en un paciente de un año de edad reducción en la expresión de laminina  $\alpha 2$  y  $\beta 2$ <sup>(120)</sup>.

Estudios genéticos recientes han demostrado que la enfermedad MEB y el síndrome de Walker-Warburg son entidades distintas<sup>(7,8)</sup>. En un paciente turco con este síndrome se observó la translocación cromosómica 5q35:6q21 *de novo*. En algunos pacientes con esta entidad hay deficiencia de O-manosil-transferasa 1 putativa "POMT1", gen situado en 9q34<sup>(121)</sup>, una enzima que participa en la glicosilación del  $\alpha$ -dístroglicano (Fig. 5), por ello a nivel muscular suele existir deficiencia de la fracción glicosilada de este componente del complejo distrofina-glicoproteínas, eventualidad que indujo a incluirla en el grupo de los trastornos en la glicosilación de las proteínas<sup>(69,70)</sup>. Recientemente, en un niño turco con fenotipo concordante con el WWS, se observó la presencia de una mutación homocigota en el gen para la fukutina<sup>(122)</sup>, y en otro la presencia de una mutación en el gen para la FKRP "proteína relacionada con la fukutina"<sup>(111)</sup>. También están descritos dos pacientes con expresión anormal del  $\alpha$ -dístroglicano y sin mutaciones en los genes para la POMT1, para la FKRP "proteína relacionada con la fukutina" y para la fukutina<sup>(123)</sup>. Estos hallazgos indican que se trata de una entidad genéticamente heterogénea, y que posiblemente estén implicadas en su patogenia otras glicosiltransferasas desconocidas.

#### **Distrofia muscular congénita tipo 1D (MDC1D)**

Descrita recientemente en una adolescente de 17 años de edad con la asociación de distrofia muscular congénita, retardo mental profundo, alteraciones a nivel de la sustancia blanca cerebral, anomalías estructurales cerebrales sutiles en la neuroimagen "hipoplasia del tronco del encéfalo,

paquigiria moderada y localizada", y la existencia de una mutación missense (G1525A) en el exón 13 del gen LARGE "una glicosil-transferasa putativa", situado en 22q12.3-13.1, que condiciona en la posición 509 el cambio de ácido glutámico por lisina. Esta alteración genético-molecular induce un defecto en la glicosilación del  $\alpha$ -dístroglicano (Fig. 5)<sup>(124)</sup>.

Un aspecto importante es que en el ratón miodistrófico (*myd*) también existe deficiencia en la glicosil-transferasa putativa dependiente del "gen LARGE", que condiciona un defecto en la glicosilación del  $\alpha$ -dístroglicano (Fig. 5)<sup>(69,70)</sup>. Por otra parte, este ratón presenta un trastorno en la migración neuronal semejante al que se observa en la FCMD, en el MEB y en el WWS; estos hechos sugieren que la alteración en la migración neuronal pueda ser secundaria a un fallo en la unión a nivel del cerebro del  $\alpha$ -dístroglicano con la laminina y con la neurexina<sup>(69,70)</sup>.

#### **DMC con hipoplasia cerebelosa**

Descrita por Knubley y Bertorini en 1988<sup>(125)</sup> en un paciente con temblor e hipotonía neonatal, ulterior retraso motor y del lenguaje, ataxia y movimientos oculares aberrantes. La concentración sérica de CK estaba muy elevada y en la biopsia muscular se observó un patrón de distrofia. La TC y la RM confirmaron la hipoplasia cerebelosa. Posteriormente Echenne et al.<sup>(126)</sup> comunicaron otras cuatro observaciones. La expresión de merosina en músculo es normal.

#### **DMC con microcefalia, hipertrofia muscular e hipoplasia cerebelosa**

Entidad descrita por Villanova et al.<sup>(127)</sup> en cinco pacientes procedentes de cuatro familias italianas. Todos presentaban hipotonía, debilidad, contracturas articulares congénitas, retraso global, microcefalia e hipertrofia de las pantorrillas y del cuádriceps. Ninguno alcanzó la capacidad para deambular ni el lenguaje. En dos pacientes se observó miopía. En la RM cerebral se observó un grado variable de hipoplasia del vermis cerebeloso, agrandamiento de la cisterna magna y alteraciones la sustancia blanca periventricular. En la biopsia de músculo existía un patrón de distrofia con reducción de la laminina 2 y del  $\alpha$ -dístroglicano, y sobreexpresión de la laminina 5. Los estudios mediante ligamiento excluyeron los locus conocidos para las DMC.

#### **DMC con quistes cerebelosos**

Observada inicialmente en un paciente procedente de una familia turca consanguínea por Talim et al.<sup>(128)</sup>. Sus características clínicas incluyen hipotonía de inicio precoz, debilidad muscular generalizada con especial afectación de la musculatura del cuello, contracturas articulares y aumento de la CK sérica. El paciente no alcanzó la capacidad para deambular y su CI fue de 59. En la RM cerebral existen múl-

tiples quistes pequeños en el cerebelo, sin displasia cortical o cambios en la sustancia blanca. La biopsia de músculo evidencia cambios distróficos con deficiencia parcial de la laminina  $\alpha 2$ . Se excluyeron los locus responsables para la tipo Fukuyama, la deficiencia en LAMA2 y el MEB. Recientemente, tanto en el paciente original descrito por Talin como en otro con esta entidad, se demostró la presencia de mutaciones no descritas previamente en el gen para la FKR "proteína relacionada con la fukutina" situado en el cromosoma 19q1<sup>(129)</sup>, siendo por lo tanto alélica con la DMC 1C (MDC1C), y cursando con una alteración en la glicosilación del  $\alpha$ -dístroglicano. Un hecho semejante observaron Louhichi et al. en siete pacientes del norte de África, existiendo en cinco al margen de los quistes cerebelosos afectación de la sustancia blanca cerebral<sup>(130)</sup>.

#### **DMC con microcefalia y sin alteraciones estructurales cerebrales**

Comunicada por Topaloglu et al.<sup>(131)</sup> en dos hermanos con retraso mental, debilidad muscular, incapacidad para deambular, sin alteraciones estructurales cerebrales en la RM y deficiencia parcial de merosina. Fueron excluidos todos los locus conocidos para la DMC.

#### **DMC con microcefalia, paquigiria y neuropatía periférica**

Descrita por separado en dos familias<sup>(132,133)</sup>. Se caracteriza por hipotonía congénita, retraso mental grave, microcefalia, debilidad muscular generalizada con afectación de la musculatura facial, pseudohipertrofia de las pantorillas y contracturas articulares. Los estudios electrofisiológicos evidencian una neuropatía periférica desmielinizante. En la RM cerebral se aprecia hipoplasia pontocerebelosa, alteraciones operculares bilaterales, displasia cortical focal y mínimas alteraciones en la sustancia blanca periventricular. La expresión de merosina en el músculo distrófico usando los anticuerpos de 80 y 320 kDa fue normal. Los estudios genéticos moleculares excluyeron los locus para la FCMD, LAMA2 y MEB.

#### **DMC con cataratas**

Topaloglu comunicó tres niños procedentes de dos familias con DMC merosina-positiva, con retardo mental, cataratas bilaterales y RM cerebral normal<sup>(134)</sup>. Posteriormente se han comunicado otras observaciones con un fenotipo superponible<sup>(9,135)</sup>.

#### **DMC con pulgares aducidos**

Esta rara entidad caracterizada por pulgares aducidos, debilidad muscular y oftalmoplejía, fue observada por Kunze et al.<sup>(136)</sup> en una niña que falleció a los tres meses de edad. La paciente presentaba debilidad bulbar, dificultad para tragar, oftalmoplejía, hipotonía, arreflexia, múltiples contracturas articulares, camptodactilia y pulgares aducidos. Más reciente-

mente, Voit et al. describieron a dos hermanos de ambos sexos con un cuadro clínico muy parecido, consistente en retraso mental moderado, hipoplasia cerebelosa, debilidad generalizada que incluía la musculatura facial, oftalmoplejía, elevación moderada de la CK sérica, y un patrón distrófico a nivel muscular con expresión normal de laminina  $\alpha 2$ , laminina  $\beta 2$  y  $\alpha$ -dístroglicano y, en el aspecto genético molecular, ausencia de ligamiento con los locus 6q2, 9q31 y 1q32<sup>(137)</sup>.

#### **DMC con talla baja, contracturas proximales y laxitud distal**

Observada recientemente en cinco niños, dos familiares y tres esporádicos, que asociaban a la DMC la presencia de talla baja, contracturas proximales, rigidez de la columna, laxitud distal, fracaso respiratorio precoz, y retraso mental de grado moderado con neuroimagen normal<sup>(138)</sup>. Mediante la inmunohistoquímica muscular no se observó deficiencia de distrofina, de sarcoglicanos, de lamininas ( $\alpha 2$ ,  $\alpha 5$ ,  $\beta 1$  y  $\gamma 1$ ) y de colágeno VI.

#### **CONCLUSIONES**

De todo lo expuesto se deduce la gran complejidad diagnóstica y genética del amplio grupo de las relativamente frecuentes distrofias musculares congénitas, cuyo conocimiento se encuentra en continua expansión. Desde los dos mayores eventos del año 1994, el descubrimiento del gen para la forma de Fukuyama y la identificación de la deficiencia en merosina, se han realizado grandes progresos en su clasificación. A su vez, al margen de las formas en las que se ha mapeado o identificado el gen, se han descrito los fundamentos clínicos y patológicos de un número no desdeñable de nuevos síndromes. Otro aspecto importante es que, tanto la laminina  $\alpha 2$  como la integrina  $\alpha 7$  son proteínas abundantes en la matriz extracelular, y la deficiencia primaria o secundaria de estas proteínas, junto con la profunda depleción de  $\alpha$ -dístroglicano observada en algunas formas, incluidas las que condicionan un defecto en su glicosilación, son evidencias del papel que desempeña la matriz extracelular en su patogenia. Sin embargo, la conservación de estas proteínas en otras DMC, como ocurre en la RSMD1, sugiere que también pueden estar implicados otros mecanismos patogénicos, que probablemente se lleguen a clarificar una vez que se identifiquen y caractericen los genes responsables de todas las formas o variante de DMC<sup>(2,139)</sup>. Otro aspecto importante es que mutaciones en los genes para la POMT1, para la FKR y para la fukutina pueden condicionar un fenotipo de WWS, estos hechos sugieren que la MDC1C, la MEB y el WWS pueden formar parte de un único espectro de enfermedad, cuya gravedad va a depender del grado de disrupción que una mutación individual condicione en una determinada glicosiltransferasa<sup>(70)</sup>. Incluso los avances previamente citados han inducido recientemente la aproximación a su posible clasificación bioquímica, y en este sentido se habla de: DMC debidas a genes

que codifican proteínas estructurales de la membrana basal o de la matriz extracelular de las fibras musculares esqueléticas, que incluyen a los genes para el colágeno 6, para la laminina  $\alpha 2$  y para la integrina  $\alpha 7$ ; DMC debidas a genes que codifican una glicosiltransferasa putativa implicada en la glicosilación del  $\alpha$ -dístroglicano, como la POMT1, la POMGnT1, la fukutina, la proteína relacionada con la fukutina y el gen Large; DMC debidas a genes que codifican una proteína de función desconocida, como la seleproteína 1<sup>(140)</sup>. Por último, es necesario tener presente que en ocasiones otros tipos de distrofias musculares pueden remedar clínicamente a las DMC, como se ha observado recientemente en un niño que padecía la distrofia de cinturas denominada adhalinopatía o LGMD2D<sup>(141)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Castro-Gago M, Eiris Puñal J. Review of structural congenital myopathies. En: Sinha KK, Chandra P, eds. *Advances in Clinical Neurosciences*. Jharkand (India): The Catholic Press; 2001. p. 399-421.
2. Mercuri E, Muntoni F. Congenital muscular dystrophies. En: Emery AEH, ed. *The muscular dystrophies*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 10-38.
3. Castro-Gago M, Novo I, Rodríguez-Segade S. Aspectos actuales de las distrofias musculares progresivas. Referencia especial a la distrofia muscular tipo Duchenne y a la distrofia muscular congénita. *Rev Esp Pediatr* 1991; 47: 151-58.
4. Mostacciolo ML, Miorin M, Martinello F, Angelini C, Perini P, Trevisan CP. Genetic epidemiology of congenital muscular dystrophy in a sample from north-east Italy. *Human Genet* 1996; 97: 277-79.
5. Dubowitz V. 22nd ENMC sponsored workshop on congenital muscular dystrophy held in baarn, The Netherlands, 14-16 may 1993. *Neuromusc Disord* 1994; 4: 75-81.
6. Dubowitz V. 50th ENMC International workshop: congenital muscular dystrophy. 28 February 1997 to 2 March 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 539-47.
7. Dubowitz V. 68th ENMC international workshop (5th international workshop): On congenital muscular dystrophy, 9-11 April 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 446-54.
8. Dubowitz V, Fardeau M. Proceedings of the 27th ENMC Sponsored Workshop on Congenital Muscular Dystrophy. *Neuromusc Disord* 1995; 5: 253-58.
9. Muntoni F, Guicheney P. 85th ENMC international workshop (6th international CMD workshop): On congenital muscular dystrophy, 9-11 April 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 2002; 12: 69-78.
10. Kaplan J-C. Neuromuscular disorders: gene location. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 85-106.
11. Tome FM, Evangelista T, Leclerc A, Sunada Y, Manole E, Estournet B, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C.R. Acad Sci III* 1994; 317: 351-57.
12. Engvall E. Laminin variants: why, where and when? *Kidney International* 1993; 43: 2-6.
13. Voit T, Fardeau M, Tome FM. Prenatal detection of merosin expression in human placenta. *Neuropediatrics* 1994; 25: 332-33.
14. Vuolteenaho R, Nissinen M, Sainio K, Byers M, Eddy R, Hirvonen H. Human laminin M chain (merosin): complete primary structure, chromosomal assignment, and expression of the M and A chain in human fetal tissues. *J Cell Biol* 1994; 124: 381-94.
15. Vachon PH, Beaulieu JF. Extracellular heterotrimeric laminin promotes differentiation in human enterocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: G857-67.
16. Philpot J, Sewry C, Pennock J, Dubowitz V. Clinical phenotype in congenital muscular dystrophy: correlation with expression of merosin in skeletal muscle. *Neuromusc Disord* 1995; 5: 301-05.
17. Castro-Gago M, Díaz-Cardama I, Monasterio L, Fuster M, Pérez-Becerra E, Peña J. Congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement: an intermediate form? *Annals (Houston)* 1985; 7: 5-12.
18. Castro-Gago M, Peña Guitián J. Congenital muscular dystrophy of non-Fukuyama type with characteristic CT images. *Brain Dev* 1988; 10: 60.
19. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Pintos-Martínez E, Alonso-Martín A, Morales-Redondo R, Eiris-Puñal J. Western type cerebromuscular dystrophy and congenital merosin deficiency muscular dystrophy: two terms for a same disorder. *Rev Neurol* 1998; 27: 459-62.
20. Castro-Gago M. Occidental-type cerebromuscular dystrophy versus congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *Child's Nerv Syst* 1998; 14: 531.
21. Philpot J, Muntoni F. Limitation of eye movement in merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Lancet* 1999; 353: 297-98.
22. Prandini P, Berardinelli A, Fanin M, Morello F, Zardini E, Pichiecchio A, et al. LAMA2 loss-of-function mutation in a girl with a mild congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2004; 63: 1118-121.
23. Cook JD, Gascon GC, Haider A, Coates R, Stigsby B, Ozand PT, et al. Congenital muscular dystrophy with abnormal radiographic myelin pattern. *J Child Neurol* 1992; Suppl 7: S51-S63.
24. Mercuri E, Berardinelli A, Philpot J, Dubowitz V. Somatosensory and visual evoked potentials in congenital muscular dystrophy: correlation with MRI changes and muscle merosin status. *Neuropediatrics* 1995; 26: 3-7.
25. Mercuri E, Dubowitz L, Muntoni F, Berardinelli A, Pennock J, Sewry C, et al. Minor neurological and perceptuo-motor deficits in children with congenital muscular dystrophy: correlation with brain MRI changes. *Neuropediatrics* 1995; 26: 156-62.
26. Mercuri E, Gruter-Andrew J, Philpot J, Sewry C, Counsell S, Henderdson S, et al. Cognitive abilities in children with congenital muscular dystrophy: correlation with brain MRI and merosin status. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 383-87.
27. Philpot J, Topaloglu H, Pennock J, Dubowitz V. Familial concordance of brain magnetic resonance imaging changes in congenital muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1995; 5: 227-31.
28. Mercuri E, Pennock J, Goodwin F, Cowan F, Sewry D, Dubowitz V, et al. Sequential study of central and peripheral ner-

- vous system involvement in merosin-deficient CMD. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 425-29.
29. Mercuri E, Rutherford M, DeVile C, Counsell S, Sewry C, Brown S, et al. Early white matter changes on brain Magnetic Resonance Imaging in a newborn affected by merosin-deficient Congenital Muscular Dystrophy. *Neuromusc Disord* 2001; 11: 297-99.
  30. Taratuto AL, Lubieniecki F, Diaz D, Schultz M, Ruggieri V, Saccoliti M, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with abnormal cerebral cortical gyration: an autopsy study. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 86-94.
  31. Echenne B, Pages M, Marty-Double C. Congenital muscular dystrophy with cerebral white matter spongiosis. *Brain Dev* 1984; 6: 491-95.
  32. Brett FM, Costigan D, Farrell MA, Heaphy P, Thornton J, King MD. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy and cortical dysplasia. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2: 77-82.
  33. Pini A, Merlini L, Tome FM, Chevallay M, Gobbi G. Merosin-negative congenital muscular dystrophy, occipital epilepsy with periodic spasms and focal cortical dysplasia. Report of three Italian cases in two families. *Brain Dev* 1996; 18: 316-22.
  34. Sunada Y, Edgar TS, Lotz BP, Rust RS, Campbell KP. Merosin-negative congenital muscular dystrophy associated with extensive brain abnormalities. *Neurology* 1995; 45: 2084-89.
  35. Philpot J, Cowan F, Pennock J, Sewry C, Dubowitz V, Bydder G, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 81-5.
  36. Mercuri E, Anker S, Philpot J, Sewry C, Dubowitz V, Muntoni F. Visual function in children with merosin-deficient and merosin-positive congenital muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 399-401.
  37. Voit T. Congenital muscular dystrophies: 1997 update. *Brain Dev* 1998; 20: 65-74.
  38. Shorer Z, Philpot J, Muntoni F, Sewry C, Dubowitz V. Demyelinating peripheral neuropathy in merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *J Child Neurol* 1995; 10: 472-75.
  39. Spyrou N, Philpot J, Foale R, Camici PG, Muntoni F. Evidence of left ventricular dysfunction in children with merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Am Heart J* 1998; 136: 474-76.
  40. Sewry CA, Naom I, D'Alessandro M, Ferlini A, Philpot J, Mercuri E, et al. The protein defect in congenital muscular dystrophy. *Biochem Soc Transaction* 1996; 24: 281S.
  41. Sewry CA, D'Alessandro M, Wilson LA, Sorokin LM, Naom I, Bruno S, et al. Expression of laminin chains in skin in merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 1997; 28: 217-22.
  42. Sewry CA, Philpot J, Mahony D, Wilson LA, Muntoni F, Dubowitz V. Expression of laminin subunits in congenital muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1995; 5: 307-16.
  43. Hillaire D, Leclerc A, Faure S, Topaloglu H, Chiannikulchai N, Guicheney P, et al. Localization of merosin-negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1657-661.
  44. Guicheney P, Vignier N, Helbling-Leclerc A, Nissinen M, Zhang X, Cruaud C, et al. Genetics of laminin alpha2 chain (or merosin) deficient congenital muscular dystrophy: from identification of mutations to prenatal diagnosis. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 180-86.
  45. Guicheney P, Vignier N, Zhang X, He Y, Cruaud C, Frey V, et al. PCR based mutation screening of the laminin alpha2 chain gene (LAMA2): application to prenatal diagnosis and search for founder effects in congenital muscular dystrophy. *J Med Genet* 1998; 35: 211-17.
  46. Mendell JT, Panicker SG, Tsao CY, Feng B, Sahenk Z, Marzluf GA, et al. Novel compound heterozygous laminin alpha2-chain gene (LAMA2) mutation in congenital muscular dystrophy. Mutations in brief no. 159. *Hum Mutations* 1998; 12: 135.
  47. Nissinen M, Helbling-Leclerc A, Zhang X, Evangelista T, Topaloglu H, Gruaud C, et al. Substitution of a conserved cysteine-996 in a cysteine-rich motif of the laminin alpha2-chain in congenital muscular dystrophy with partial deficiency of the protein. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1177-184.
  48. Pegoraro E, Mancias P, Swerdlow SH, Raikov RB, Garcia C, Marks H, et al. Congenital muscular dystrophy with primary laminin alpha2 (merosin) deficiency presenting as inflammatory myopathy. *Ann Neurol* 1996; 40: 782-91.
  49. Pegoraro E, Marks H, Garcia CA, Crawford T, Mancias P, Connolly AM, et al. Laminin alpha2 muscular dystrophy: genotype/phenotype studies of 22 patients. *Neurology* 1998; 51: 101-10.
  50. Naom I, D'Alessandro M, Sewry CA, Jardine P, Ferlini A, Moss T, et al. Mutations in the laminin alpha2-chain gene in two children with early-onset muscular dystrophy. *Brain* 2000; 123: 31-41.
  51. Naom I, D'Alessandro M, Topaloglu H, Sewry C, Ferlini A, Helbling-Leclerc A, et al. Refinement of the laminin alpha2 chain locus to human chromosome 5q2 in severe and mild merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *J Med Genet* 1997; 34: 99-104.
  52. Muntoni F, Sewry C, Wilson L, Angelini C, Trevisan CP, Brambati B, et al. Prenatal diagnosis in congenital muscular dystrophy. *Lancet* 1995; 345: 591.
  53. Naom I, D'Alessandro M, Sewry C, Ferlini A, Topaloglu H, Helbling-Leclerc A, et al. The role of immunohistochemistry and linkage analysis in the prenatal diagnosis of merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Hum Genet* 1997; 99: 535-40.
  54. Sewry CA, Muntoni F. Invited review: Inherited disorders of the extracellular matrix. *Cur Opin Neurol* 1999; 12: 519-26.
  55. Pegoraro E, Fanin PM, Trevisan CP, Angelini C, Hoffman EP. A novel laminin alpha2 isoform in severe laminin alpha2 deficient congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2000; 55: 1128-134.
  56. Cohn RD, Herrmann R, Wewer UM, Voit T. Changes of laminin beta2 chain expression in congenital muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 373-78.
  57. Allamand V, Sunada Y, Salih MA, Straub V, Ozo CO, Al-Turki M, et al. Mild congenital muscular dystrophy in two patients with an internally deleted laminin alpha2-chain. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 747-52.
  58. Cohn RD, Herrmann R, Sorokin L, Wewer UM, Voit T. Laminin alpha2 chain-deficient congenital muscular dystrophy: variable epitope expression in severe and mild cases. *Neurology* 1998; 51: 94-100.

59. Herrmann R, Straub V, Mayer K, Khan T, Wagner M, Voit T. Congenital muscular dystrophy with laminin alpha2 chain deficiency: identification of a new intermediate phenotype and correlation of clinical findings to muscle immunohistochemistry. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 968-76.
60. Mora M, Moroni I, Uziel G, Di Blasi C, Barresi R, Farina L, et al. Mild clinical phenotype in a 12-year-old boy with partial merosin deficiency and central and peripheral nervous system abnormalities. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 377-81.
61. Sewry CA, Naom I, D'Alessandro M, Sorokin L, Bruno S, Wilson LA, et al. Variable clinical phenotype in merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with differential immunolabelling of two fragments of the laminin alpha2 chain. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 169-75.
62. Tan E, Topaloglu H, Sewry C, Zorlu Y, Naom I, Erdem S, et al. Late onset muscular dystrophy with cerebral white matter changes due to partial merosin deficiency. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 85-9.
63. Morandi L, Di Blasi C, Farina L, Sorokin L, Uziel G, Azan G, et al. Clinical correlations in 16 patients with total or partial laminin alpha2 deficiency characterized using antibodies against 2 fragments of the protein. *Arch Neurol* 1999; 56: 209-15.
64. Naom I, D'Alessandro M, Sewry CA, Philpot J, Manzur AY, Dubowitz V, et al. Laminin alpha2-chain gene mutation in two siblings presenting with limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 495-501.
65. Brockington M, Sewry CA, Herrmann R, Naom I, Dearlove A, Rhodes J, et al. Assignment of a form of congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency to chromosome 1q42. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 428-35.
66. Muntoni F, Taylor J, Sewry CA, Naom I, Dubowitz V. An early onset muscular dystrophy with diaphragmatic involvement, early respiratory failure and secondary alpha2 laminin deficiency unlinked to the LAMA2 locus on 6q22. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2: 19-26.
67. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2851-859.
68. Mercuri E, Sewry CA, Brown SC, Brockington M, Jungbluth H, DeVile C, et al. Congenital muscular dystrophy with secondary merosin deficiency and normal brain MRI: a novel entity? *Neuropediatrics* 2000; 31: 186-89.
69. Muntoni F, Brockington M, Blake DJ, Torelli S, Brown S. Defective glycosylation in muscular dystrophy. *Lancet* 2002; 360: 1419-421.
70. Muntoni F, Brockington M, Torelli S, Brown SC. Defective glycosylation in congenital muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 205-09.
71. Moghadaszadeh B, Desguerre I, Topaloglu H, Muntoni F, Pavsek S, Sewry C, et al. Identification of a new locus for a peculiar form of congenital muscular dystrophy with early rigidity of the spine, on chromosome 1p35-36. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1439-445.
72. Flanigan KM, Kerr L, Bromberg MB, Leonard C, Tsuruda J, Zhang P, et al. Congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome: a clinical, pathological, radiological, and genetic study. *Ann Neurol* 2000; 47: 152-61.
73. Moghadaszadeh B, Topaloglu H, Merlini L, Muntoni F, Estournet B, Sewry C, et al. Genetic heterogeneity of congenital muscular dystrophy with rigid spine syndrome. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 376-82.
74. Moghadaszadeh B, Petit N, Jaillard D, Brockington M, Roy SQ, Merlini L, et al. Mutations in SEPNI cause congenital muscular dystrophy with spinal rigidity and restrictive respiratory syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 17-18.
75. Nonaka I, Une Y, Ishihara T, Miyoshino S, Nakashima T, Sugita H. A clinical and histological study of Ullrich's disease (congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy). *Neuropediatrics* 1981; 12: 197-208.
76. Higuchi I, Suehara M, Iwaki H, Nakagawa M, Arimura K, Osame M. Collagen VI deficiency in Ullrich's disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 544.
77. Camacho-Vanegas O, Bertini E, Zhang RZ, Petrini S, Minosse C, Sabatelli P, et al. Ullrich scleroatonic muscular dystrophy is caused by recessive mutation in collagen type VI. *PNAS* 2000; 98: 7516-521.
78. Ishikawa H, Sugie K, Murayama K, Awaya A, Suzuki Y, Noguchi S, et al. Ullrich disease due to deficiency of collagen VI in the sarcolemma. *Neurology* 2004; 62: 620-23.
79. Demir E, Ferreiro A, Sabatelli P, Allamand V, Makri S, Echenne B, et al. Collagen VI status and clinical severity in Ullrich congenital muscular dystrophy: phenotype analysis of 11 families linked to the COL6 loci. *Neuropediatrics* 2004; 35: 103-12.
80. Brockington M, Brown SC, Lampe A, Yuva Y, Feng L, Jiménez-Mallebrera C, et al. Prenatal diagnosis of Ullrich congenital muscular dystrophy using haplotype analysis and collagen VI immunocytochemistry. *Prenat Diagn* 2004; 24: 440-4.
81. Hayashi YK, Chou FL, Engvall E, Ogawa M, Matsuda C, Hirabayashi S, et al. Mutations in the integrin alpha7 gene cause congenital myopathy. *Nat Genet* 1998; 19: 94-7.
82. Kletter G, Evans OB, Lee JA, Melvin B, Yates AB, Bock HG. Congenital muscular dystrophy and epidermolysis bullosa simplex. *J Pediatr* 1989; 114: 104-7.
83. Schara U, Morthier W, Rouan F, Pfendner E, Zillikens D, Bruckner Tuderman L, et al. Severe mucous membrane involvement in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy due to novel plectin gene mutation. *Neuromusc Disord* (Abstract) 2004; 14: 604.
84. Schara U, Tücke J, Mortier W, Nüblein T, Rouan F, Pfendner E, et al. Severe mucous membrane involvement in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy due to a novel plectin gene mutation. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 218-22.
85. Mahjneh I, Bushby K, Anderson L, Muntoni F, Tolvanen-Mahjneh H, Bashir R, et al. Merosin-positive congenital muscular dystrophy: a large inbred family. *Neuropediatrics* 1999; 30: 22-8.
86. Fukuyama Y, Kawazura M, Haruna H. A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. *Pediatr University Tokyo* 1960; 4: 5-8.
87. Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H. Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type – clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* 1981; 3: 1-29.
88. Fukuyama Y, Osawa M, Saito K (eds). *Congenital muscular dystrophies*. Tokyo: Elsevier; 1997.

89. Mukoyama M, Sobue I, Kumagai T. The brain pathology in Fukuyama type congenital muscular dystrophy-CT and autopsy findings. *Jap J Med* 1979; 18: 218-22.
90. Yoshioka M, Okuno T, Nakano Y, Honda Y. Computed tomography in congenital muscular dystrophy (Fukuyama type). *Prog Computed Tomography* 1980; 2: 341-48.
91. Yoshioka M, Saiwai S, Kuroki S, Nigami H. MR imaging of the brain in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Am J Neuroradiol* 1991; 12: 63-5.
92. Kamoshita S, Konishi Y, Segawa M, Fukuyama Y. Congenital muscular dystrophy as a disease of the central nervous system. *Arch Neurol* 1976; 33: 513-16.
93. Takada K, Nakamura H, Tanaka J. Cortical dysplasia in congenital muscular dystrophy with central nervous system involvement (Fukuyama type). *J Neuropathol Experimental Neurol* 1984; 43: 395-407.
94. Itoh M, Houdou S, Kawahara H, Ohama E. Morphological study of the brainstem in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 327-31.
95. Honda Y, Yoshioka M. Ophthalmological findings of muscular dystrophies: a survey of 53 cases. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978; 15: 236-38.
96. Chijiwa T, Nishimura M, Inomata H, Yamana T, Narazaki O, Kurokawa T. Ocular manifestations of congenital muscular dystrophy (Fukuyama type). *Ann Ophthalmol* 1983; 15: 921-28.
97. Yoshioka M, Kuroki S, Kondo T. Ocular manifestations in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* 1990; 12: 423-26.
98. Matsumura K, Nonaka I, Campbell KP. Abnormal expression of dystrophin-associated proteins in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Lancet* 1993; 341: 521-22.
99. Hayashi YK, Engvall E, Arikawa-Hirasawa E, Goto K, Koga R, Nonaka I, et al. Abnormal expression of laminin subunits in muscular dystrophies. *J Neurol Sciences* 1993; 119: 53-64.
100. Toda T, Segawa M, Nomura Y, Nonaka I, Masuda K, Ishihara T, Sakai M, et al. Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33. *Nat Genet* 1993; 5: 283-86.
101. Kobayashi K, Nakahori Y, Miyake M, Matsumura K, Kondo-Iida E, Nomura Y, et al. An ancient retrotransposon insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature* 1998; 394: 388-92.
102. Toda T, Kobayashi K, Takeda S, Sasaki J, Kurahashi H, Kano H, et al. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) and alpha-dystroglycanopathy. *Congenit Anom Kyoto* 2003; 43: 97-104.
103. Santavuori P, Leisti J, Kruus S, Raitta C. Muscle, eye and brain disease: a new syndrome. *Documenta Ophthalmologica* 1977; 17: 393-96.
104. Santavuori P, Leisti J, Kruus S. Muscle, eye and brain disease: a new syndrome. *Neuropädiatrie* 1978; 8: 553-58.
105. Santavuori P, Somer H, Sainio K, Rapola J, Kruus S, Nikitin T, et al. Muscle-eye-brain disease. *Brain Dev* 1989; 11: 147-53.
106. Raitta C, Lamminen M, Santavuori P, Leisti J. Ophthalmological findings in a new syndrome with muscle, eye, and brain involvement. *Acta Ophthalmol* 1978; 56: 465-72.
107. Auranen M, Rapola J, Pihko H, Haltia M, Leivo I, Soynila S, et al. Muscle membrane-skeleton protein changes and histopathological characterization of muscle-eye-brain disease. *Neuromusc Disord* 2000; 10: 16-23.
108. Haltia M, Leivo I, Somer K, Pihko H, Paetau A, Kivela T, et al. Muscle-eye-brain disease: a neuropathological study. *Ann Neurol* 1997; 41: 173-80.
109. Cormand B, Avela K, Pihko H, Santavuori P, Talim B, Topaloglu H, et al. Assignment of the muscle-eye-brain disease gene to 1p32-p34 by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 126-35.
110. Tanigushi K, Kobayashi K, Saito K, Yamanouchi H, Ohnuma A, Hayashi YK, et al. Worldwide distribution and broader clinical spectrum of muscle-eye-brain disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 527-34.
111. Beltrán Valero de Bernabé D, Voit T, Longman C, Steinbrecher A, Straub V, Yuva Y, et al. Mutation in the FKRP gene can cause Muscle-Eye-Brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Gen* 2004; 41: e61.
112. Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 1989; 32: 195-210.
113. Walker AE. Lissencephaly. *Arch Neurol Psychiatry* 1942; 48: 13-29.
114. Damska M, Wisniewski K, Sher J, Solish G. Cerebro-oculo-muscular syndrome: a variant of Fukuyama congenital cerebromuscular dystrophy. *Clin Neuropathol* 1982; 1: 93-8.
115. Castro-Gago M, Cervilla J, Curros MC, Ugarte J, Pérez-Becerra E, Varela-Durán J, et al. Distrofia muscular congénita asociada a meningocele occipital, hidrocefalia y malformaciones oculares. *Rev Esp Pediatr* 1983; 39: 57-62.
116. Towfighi J, Sassani JW, Suzuki K, Ladda RL. Cerebro-ocular dysplasia-muscular dystrophy (COD-MD) syndrome. *Acta Neuropathol* 1984; 65: 110-23.
117. Dobyns WB. Classification of the cerebro-oculo-muscular syndrome(s). *Brain Dev* 1993; 15: 242-44.
118. Dobyns WB, Kirkpatrick JB, Hittner HM, Roberts RM, Kretzer FL. Syndromes with lissencephaly II: Walker-Warburg and cerebro-oculo-muscular syndromes and a new syndrome with type II lissencephaly. *Am J Hum Genet* 1985; 22: 157-95.
119. Voit T, Sewry CA, Meyer K, Herman R, Straub V, Muntooni F, et al. Preserved merosin M-chain (or laminin- $\alpha$ 2) expression in skeletal muscle distinguishes Walker-Warburg syndrome from Fukuyama muscular dystrophy and merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 1995; 26: 148-55.
120. Villanova M, Sabatelli P, He Y, Malandrini A, Petrini S, Maraldi NM, et al. Immunofluorescence study of a muscle biopsy from a 1-year-old patient with Walker-Warburg syndrome. *Acta Neuropathol* 1998; 96: 651-54.
121. Beltran-Valero De Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, Van Beusekom E, Van Der Zwaag B, et al. Mutations in the O-Mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1033-43.
122. Silan F, Yoshioka M, Kobayashi K, Simsek E, Tunc M, Alper M, et al. A new mutation of the fukutin gene in a non-japanese patient. *Ann Neurol* 2003; 53: 392-96.



123. Jiménez-Mallebrea C, Toreli S, Brown SC, Feng L, Brockington M, Sewry CA, et al. Profound skeletal muscle depletion of alpha-dystroglycan in Walker-Warburg syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7: 129-37.
124. Longman C, Brockington M, Torelli S, Jiménez-Mallebrera C, Kennedy C, Khalil N, et al. Mutation in the human LAR-GE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2853-861.
125. Knubley WA, Bertorini T. Congenital muscular dystrophy with cerebellar atrophy. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 378-90.
126. Echenne B, Rivier F, Tardieu M, Brive M, Robert A, Pages AM, et al. Congenital muscular dystrophy and cerebellar atrophy. *Neurology* 1998; 50: 1477-480.
127. Villanova M, Mercuri E, Bertini E, Sabatelli P, Morandi L, Mora M, et al. Congenital muscular dystrophy associated with calf hypertrophy, microcephaly and severe mental retardation: A new CMD syndrome. *Neuromusc Disord* 2000; 10: 541-47.
128. Talim B, Ferreiro A, Cormand B, Vignier N, Oto A, Gogus S, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy with mental retardation and cerebellar cysts unlinked to the LAMA2, FCMD and MEB loci. *Neuromusc Disord* 2000; 10: 548-52.
129. Topaloglu H, Brockington M, Yuva Y, Talim B, Haliloglu G, Blake D, et al. FKRP gene mutations cause congenital muscular dystrophy, mental retardation, and cerebellar cysts. *Neurology* 2003; 60: 988-92.
130. Louhichi N, Triki C, Quijano-Roy S, Richard P, Makri S, Meziou M, et al. New FKRP mutations causing congenital muscular dystrophy associated with mental retardation and central nervous system abnormalities. Identification of a founder mutation in Tunisian families. *Neurogenetics* 2004; 5: 27-34.
131. Topaloglu H, Talim B, Vignier N, Helbling-Leclerc AH, Yetuk M, Afsin IE, et al. Merosin-deficient congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and normal cranial MRI: a report of two siblings. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 169-74.
132. Belpaire-Dethiou MC, Saito K, Fukuyama Y, Kondo Iida E, Toda T, Duprez T, et al. Congenital muscular dystrophy with central and peripheral nervous system involvement in a Belgian patient. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 251-56.
133. Ruggieri V, Lubieniecki F, Díaz D, Ferragut E, Saito K, Fukuyama Y, et al. Merosin positive congenital muscular dystrophy with mental retardation, microcephaly and brain abnormalities not linked to Fukutin gene. Report of 3 siblings. *Neuromusc Disord* 2001; 11: 570-78.
134. Topaloglu H, Yetuk M, Talim B, Akcoren Z, Caglar M. Merosin-positive congenital muscular dystrophy with mental retardation and cataracts: a new entity in two families. *Eur J Paediatr Neurol* 1997; 1: 127-31.
135. Reed UC, Tsanaclis AM, Vainzof M, Marie SK, Carvalho MS, Roisenblatt J. Merosin-positive congenital muscular dystrophy in two siblings with cataract and slight mental retardation. *Brain Dev* 1999; 21: 274-78.
136. Kunze J, Opark W, Hansen KH, Hanefeld F. Adducted thumb syndrome. Report of a new case and a diagnostic approach. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 122-26.
137. Voit Th, Parano E, Straub V, Schröder JM, Schaper J, Pavone P, et al. Congenital muscular dystrophy with adducted thumbs, ptosis, external ophthalmoplegia, mental retardation and cerebellar hypoplasia: a novel form of CMD. *Neuromusc Disord* 2002; 12: 623-30.
138. Mercuri E, Lampe A, Straub V, Yuva Y, Longman C, Wright M, et al. Congenital muscular dystrophy with short stature, proximal contractures and distal laxity. *Neuropediatrics* 2004; 35: 224-29.
139. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez M<sup>ª</sup>I, Blanco-Barca MO, Eiris-Puñal JM. Aspectos actuales de las miopatías congénitas estructurales. En: Tojo R, Pombo Arias M, Castro Gago M, Martínón JM, Pavón P, Leis R, eds. *Avances en Pediatría XII*. Santiago de Compostela: Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Santiago de Compostela, Novartis Consumer Health, SA; 2003. p. 65-118.
140. Muntoni F, Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 635-49.
141. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez M<sup>ª</sup>I, Pintos-Martínez E, Gallano P, Eiris-Puñal J. Early onset adhalinopathy (LGMD2D) mimicking congenital muscular dystrophy. *Rev Neurol* 2001; 32: 631-35.

# Prevención y tratamiento de las infecciones en el paciente oncológico pediátrico

M.S. Maldonado

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

## INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. Las alteraciones en las defensas del organismo, bien sean producidas por la propia enfermedad o bien por los tratamientos a los que son sometidos los pacientes, van a provocar un incremento significativo en el riesgo de sufrir infecciones. Son diversos los factores de riesgo que podemos hallar en los pacientes con cáncer, y cada uno de ellos pueden facilitar la acción de diferentes agentes infecciosos.

### Factores de riesgo

– *Alteración de las barreras cutáneo-mucosas:* la piel y las mucosas constituyen la primera barrera frente a las infecciones. Cualquier proceso que provoque una ruptura en su integridad significa un factor de riesgo de infección. Los tratamientos oncológicos, tanto la radioterapia como la quimioterapia, pueden producir como efecto secundario una mucositis, que supondrá una puerta de entrada para gérmenes que colonizan el tracto gastrointestinal. También el propio tumor puede, en su crecimiento, provocar ulceraciones cutáneas o mucosas que facilitarán el paso de gérmenes al torrente sanguíneo. Por último, algunos procedimientos diagnósticos o terapéuticos que impliquen punciones cutáneas y/o venosas también supondrán un riesgo de infección.

*Palabras Clave:* Neutropenia; Infección; Oncología pediátrica.

*Correspondencia:* M.J. Maldonado. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid

*Recibido:* Diciembre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(6):468-481

– *Alteración de la inmunidad celular y humoral:* tanto los linfocitos B, mediadores principales de la inmunidad humoral, como los linfocitos T, que son los primeros responsables de la inmunidad celular, pueden verse afectados por determinadas neoplasias y/o por su tratamiento (Tabla 1).

– *Disminución de la cifra y función de los leucocitos polimorfonucleares:* los granulocitos suponen la mayor defensa del organismo contra las infecciones por bacterias (grampositivas y gramnegativas) y hongos invasivos (*Candida* y *Aspergillus*). Una disminución en su número y/o función dará como resultado un incremento severo del riesgo de infecciones por estos gérmenes.

El factor aislado más importante en la susceptibilidad a infecciones por bacterias y hongos es el número absoluto de neutrófilos circulantes. La rapidez con la que se instaura la neutropenia, así como la duración de la misma, son también factores que se correlacionan con el riesgo de padecer infecciones<sup>(1)</sup>. Por último, la función de los neutrófilos puede verse también afectada tanto por el proceso oncológico (especialmente las leucemias agudas) como por el tratamiento antineoplásico, lo que condiciona un aumento de las infecciones oportunistas en estos pacientes<sup>(2)</sup>.

– *Alteraciones del bazo y sistema reticuloendotelial:* el bazo y el sistema reticuloendotelial actúan como un filtro mecánico y como un órgano efector inmune<sup>(3)</sup>. La esplenectomía da lugar a una serie de alteraciones inmunológicas como son una disminución de la producción de anticuerpos, un déficit de tuftsin y una disminución en los niveles de inmunoglobulinas IgM y properdina. Ello condiciona que los pacientes esplenectomizados tengan un alto riesgo de sufrir infecciones por gérmenes encapsulados, y que estas infecciones sean de gran virulencia.

– *Malnutrición:* la malnutrición se ha asociado a alteraciones de la función fagocítica, disminución de la movilidad de los macrófagos y disminución de la función de los linfocitos T y B<sup>(4)</sup>.

**TABLA 1.** Relación entre defectos específicos de las defensas del huésped, infecciones y microorganismos causales.

Defecto en las defensas	Microorganismos	Enfermedades causales
Alteración en la función de los anticuerpos	Neumococos <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B Meningococo Enterovirus	Neoplasias de células B Hipogammaglobulinemia congénita y adquirida SIDA
Defectos en el complemento	Neumococo <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B <i>Neisseria</i> spp	Estados de hipocomplementemia congénitos y adquiridos
Alteración en la inmunidad celular	Micobacterias <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Nocardia asteroides</i> Hongos: (incluyendo <i>Pneumocistis carinii</i> ) <i>Toxoplasma gondii</i> Virus: Herpes simple, <i>Varicella zoster</i> , Citomegalovirus y Epstein-Barr	Linfomas Terapia prolongada con corticoides Defectos congénitos

## INFECCIONES EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON CÁNCER

### Definición de fiebre y neutropenia

La presencia de neutropenia constituye uno de los principales factores de riesgo de infección en los pacientes con cáncer. En la mayoría de las ocasiones la neutropenia es consecuencia de la yatrogenia provocada por los tratamientos oncológicos.

La neutropenia es definida como un valor absoluto de neutrófilos inferior a  $500/\text{mm}^3$ , o bien se considerarán también pacientes neutropénicos aquellos con un recuento de neutrófilos inferior a  $1.000/\text{mm}^3$ , en los que se espera una rápida caída de estos valores<sup>(5)</sup>.

La fiebre en un paciente neutropénico se define como una única determinación superior a  $38,3^\circ\text{C}$ , o una temperatura mantenida de  $38^\circ\text{C}$  durante más de una hora<sup>(5)</sup>.

Sin embargo hay que tener en cuenta algunas circunstancias clínicas en las que un paciente neutropénico puede no desarrollar fiebre como son aquellos que reciben tratamiento con corticoides o los que presentan alguna infección no identificada asociada a hipotermia y/o hipotensión.

### Factores predisponentes de infección en el paciente neutropénico febril

En el análisis de los factores de riesgo de infección en un paciente neutropénico, no sólo es importante la intensidad de la neutropenia, sino también su duración. En neutropenias profundas ( $< 100$  neutrófilos), el riesgo de aparición de infecciones severas aumenta si la duración de la misma es superior a 7-10 días<sup>(6)</sup>.

Existen un gran número de trabajos que han intentado identificar factores de bajo riesgo de desarrollo de complica-

ciones infecciosas severas en los pacientes con fiebre y neutropenias (FN)<sup>(7-11)</sup>. Dichos factores se muestran en la tabla 2.

### Etiología de las infecciones en el paciente neutropénico

Frecuentemente en los pacientes neutropénicos con cáncer, la única evidencia de infección es la bacteriemia, que puede ser documentada en el 25% de los mismos, siendo este porcentaje inferior al 10% en el grupo de pacientes con NF clasificados como de “bajo riesgo”<sup>(10,12,13)</sup>. Aproximadamente el 80% de las infecciones documentadas son debidas a gérmenes de la flora endógena del paciente<sup>(14)</sup>.

La gran mayoría de las infecciones documentadas en el paciente neutropénico van a ser debidas a bacterias, especialmente del tipo de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos.

Los agentes causales de las infecciones han ido variando con los años. En la década de los 70 la mayoría de las infecciones eran debidas predominantemente a bacilos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* y *Escherichia coli*), y en menor medida a cocos grampositivos, (*Staphylococcus aureus* y especies de *Streptococos*). Sin embargo, en los años 80 se observó una progresiva inversión de estos gérmenes, pasando a ser los cocos grampositivos la causa predominante de los episodios infecciosos, y apareciendo como agentes causales gérmenes hasta entonces considerados como no infecciosos (*Staphylococcus epidermidis*, especies de *Corynebacterium*). Este cambio en los patrones de infección se ha correlacionado con el incremento en la utilización de catéteres venosos permanentes (Hickman-Broviac, Portacaths...), con la mucositis asociada a quimioterapia o a infecciones víricas, con la antibiotioterapia empírica con acción anti *Pseudomonas* y con la utilización fundamentalmente en los pacientes adultos de tratamiento profiláctico con quinolonas<sup>(15,16)</sup>.

**TABLA 2.** Factores que definen la situación de bajo riesgo en el niño neutropénico con fiebre.

---

Edad mayor de un año
Episodio extranosocomial
Fiebre menor de 39° C
Recuento de monocitos mayor de 100 mm <sup>3</sup>
Recuento de neutrófilos > de 100 mm <sup>3</sup>
Ausencia de foco clínico de riesgo: neumonía, celulitis perianal, gingivitis necrotizante, mucositis severa, enteritis, sepsis, SDRA
Ausencia de comorbilidad asociada: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sangrado incoercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento
Enfermedad de base controlada
Expectativa de neutropenia menor a 7 días
PCR cuantitativa < 0 = 90 mg/dl
Presencia de hemocultivos negativos

---

Las infecciones por bacterias anaerobias son infrecuentes en el paciente NF<sup>(16)</sup>, por lo que el tratamiento específico frente a anaerobios debería ser sólo indicado si hay evidencia de mucositis necrotizante, absceso sinusal o periodontal, infección pélvica o intraabdominal, tiftitis o bacteriemia por anaerobios.

Las infecciones por hongos en los pacientes neutropénicos generalmente se observan como infección secundaria, en situaciones de neutropenias prolongadas y tratamiento antibiótico asociado, así como en pacientes en tratamiento prolongado con esteroides y/o otros inmunosupresores<sup>(17,18)</sup>.

Por último infecciones virales, especialmente por virus herpes simple (VHS), son frecuentes en estos pacientes<sup>(19)</sup>.

#### ***Evaluación del paciente con fiebre y neutropenia: clínica y diagnóstico***

Un hecho importante a tener en cuenta en el manejo de los pacientes neutropénicos es que la fiebre va a constituir en la mayoría de los casos el único signo de infección. No podemos esperar poder objetivar los signos clásicos de infección (dolor, eritema, induración...) dado que, al no haber granulocitos circulantes, no existe en la mayoría de las ocasiones respuesta inflamatoria. Por otro lado, otras causas no infecciosas de fiebre como fármacos (bleomicina, arabinósico de citosina), administración de hemoderivados, reacciones alérgicas y el propio proceso oncológico, deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial.

La evaluación inicial de un paciente con NF requiere la realización de una historia clínica detallada y un examen físico completo y meticulado. Se deben explorar cuidadosamente la piel, los pulmones, el abdomen, la región perianal, la cavidad oral, los puntos de inserción y el trayecto de vías venosa, así como las posibles heridas quirúrgicas. La

reevaluación de síntomas y de la exploración clínica debe de realizarse diariamente.

Los estudios de laboratorio deben incluir la realización de un hemograma completo, con recuento y fórmula leucocitaria, bioquímica sanguínea con ionograma, transaminasas, bilirrubina, glucosa, creatinina y urea. Se deben de recoger un mínimo de dos hemocultivos y, en caso de que el paciente sea portador de varios accesos venosos, deberá recogerse un hemocultivo de cada uno de ellos, así como uno de sangre periférica. Es aconsejable efectuar un urocultivo. La realización de una punción lumbar sólo debe hacerse si existen síntomas y/o signos clínicos que sugieran la existencia de infección del sistema nervioso central. También debe efectuarse una recogida de muestras para cultivo de todos aquellos focos clínicamente sospechosos.

Aunque es debatida la utilidad de efectuar una radiografía de tórax en un paciente NF asintomático, ésta debe de ser realizada en todos los pacientes, para tener una base de comparación con exploraciones posteriores.

#### ***Tratamiento antibiótico empírico***

Un hecho fundamental en el manejo de las infecciones del paciente neutropénico febril lo constituyó la introducción por Pizzo y cols., en los años 70, del concepto de antibioticoterapia empírica<sup>(20)</sup>. Debemos recordar que en la década de los 60, cuando aún no se había establecido el tratamiento empírico en los episodios febriles de los pacientes neutropénicos, la mortalidad de los mismos superaba el 60% de los casos, mientras que hoy día apenas alcanza el 5%.

En la actualidad disponemos de un gran número de antibióticos de amplio espectro que nos cubren la mayoría de los agentes responsables de infecciones en estos pacientes. Dado que tanto bacterias grampositivas como bacilos gramnegativos pueden ser las causantes de la infección, el tratamiento empírico inicial debe de incluir antibióticos de amplio espectro con gran poder bactericida. Asimismo el régimen empleado debe ser lo menos tóxico y más fácil de administrar posible.

La gran virulencia de las bacterias gramnegativas y la emergencia de bacterias grampositivas resistentes a algunos de los nuevos betalactámicos son los principales problemas a los que nos enfrentamos a la hora de elegir el régimen antibiótico inicial.

Tradicionalmente la pauta antibiótica empírica ha estado formada por la asociación de un betalactámico y un aminoglucósido o de dos betalactámicos. Con ello se obtiene una amplia cobertura antibiótica para aquellos casos en los que pudiera aislarse un bacilo gramnegativo, especialmente *P. aeruginosa*, situaciones en las que es preciso la asociación para evitar el riesgo de aparición de resistencias.

Sin embargo, la aparición en la última década de antibióticos de muy amplio espectro (carbapenem, cefalosporinas

**TABLA 3.** Antimicrobianos más utilizados en el tratamiento de la fiebre neutropénica.

Grupo terapéutico	Fármacos/dosis (mg/kg/día) e intervalo(horas)	Comentarios
Cefalosporinas de tercera y cuarta generación	Ceftazidima 30-50 (8) Ceftriaxona 100 (24) Cefepima 100-150 (8 ó 12) Cefixima 8 (24)	Ceftriaxona no cubre adecuadamente <i>P. aeruginosa</i>
Penicilinas de amplio espectro	Piperacilina-Tazobactam 320-40 (6)	
Carbapenems	Meropenem 60 (8) Imipenem 40-60 (6 ó 8)	Si se aísla <i>P. aeruginosa</i> debe asociarse un aminoglucósido
Monobactams	Aztreonam 200 (6)	Sólo cubre gramnegativos
Glicopéptidos	Vancomicina 40-60 (6 ó 8) Teicoplanina 18 (12) x 3 dosis 6 (24)	Únicamente cubren grampositivos
Antifúngicos	AnfB deoxicolato 0,6-1 (24) AnfB complejo lipídico 5 (24) AnfB liposomal 3 (24) Fluconazol 6 (24)	

de tercera y cuarta generación), que nos proporcionan una adecuada cobertura tanto de gérmenes gramnegativos como de la mayoría de grampositivos y, en el caso de los carbapenem también de los anaerobios, ha motivado la introducción de la monoterapia en el tratamiento de los pacientes NF.

Varios estudios han demostrado que no existen diferencias sustanciales entre la utilización de monoterapia o de combinaciones de antibióticos para el tratamiento empírico de episodios no complicados de fiebre y neutropenia<sup>(21-25)</sup>.

Una cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepime) o un carbapenem (imipenem-cilastin o meropenem) pueden ser usados satisfactoriamente como monoterapia.

Las potenciales ventajas de la monoterapia serían el reducir el coste de antibióticos, la disminución de la toxicidad, al poder obviarse la administración de aminoglucósidos y la sencillez en su aplicación. Sin embargo el tratamiento antibiótico combinado tiene algunas ventajas frente a la monoterapia. Posee un mayor espectro de acción, alta actividad bactericida, efecto sinérgico frente a algunos gérmenes, es un tratamiento óptimo para *P. aeruginosa* y, en general, produce menos resistencias.

Entre las asociaciones para el tratamiento empírico combinado encontramos:

1. Cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) + aminoglucósido (amikacina).
2. Betalactámico antipseudomona (piperacilina-tazobactam) + aminoglucósido (amikacina).
3. 1 ó 2 + vancomicina.

4. Betalactámico antipseudomona (piperacilina-tazobactam) + cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) para obviar la toxicidad del aminoglucósido.

5. Aztreonam + vancomicina.

La utilización de la vancomicina en la pauta antibiótica empírica inicial debería considerarse en pacientes con signos clínicos de sepsis, con mucositis severa, en los que se objetiven lesiones clínicas sugerentes de infección del catéter o de la piel, y en aquellos con historia de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente. En la tabla 3 se detallan los principales grupos de antimicrobianos de que disponemos.

#### *Modificaciones a la pauta empírica y duración del tratamiento antibiótico*

Una vez instaurada la pauta antibiótica empírica inicial, las modificaciones a adoptar vendrán condicionadas por diversos factores, como son la duración de la neutropenia, la persistencia o reaparición de la fiebre, los hallazgos microbiológicos o determinadas circunstancias clínicas.

En los pacientes NF incluidos en el grupo de “bajo riesgo”, afebriles a las 48-72 horas de haber iniciado el tratamiento antibiótico, con infección no documentada y con cifra de neutrófilos igual o superior a 500/mm<sup>3</sup>, se puede considerar el suspender el tratamiento antibiótico o pasar a antibióticos orales. Existen dos estudios recientes que han analizado la eficacia, en pacientes pediátricos afebriles a las 48 horas, con cifra de neutrófilos igual o superior a 100/mm<sup>3</sup>, pertenecientes al grupo de “bajo riesgo” el cambio del tratamiento antibiótico empírico inicial intravenoso al uso de

cefixime oral. Dichos estudios demuestran que dicha modificación es tan efectiva como el tratamiento intravenoso continuado)<sup>(26,27)</sup>.

Sin embargo, a diferencia de con los adultos, no existen estudios en niños que analicen la seguridad del manejo ambulatorio de estos pacientes.

En el grupo de pacientes con NF e infección documentada (clínica o microbiológicamente), se ha de ajustar el tratamiento antibiótico a dicha infección, y continuar con el tratamiento empírico de amplio espectro por al menos 7 días, y suspender el tratamiento específico de la infección cuando los cultivos sean negativos y la situación clínica del paciente lo permita.

En los pacientes neutropénicos afebriles a las 48-72 horas del inicio de la pauta antibiótica empírica y que fueron considerados de “alto riesgo” (neutrófilos < 100/mm<sup>3</sup>, mucositis, signos de inestabilidad vital y/u otros factores de riesgo) la administración de la antibioticoterapia debería de continuar durante todo el periodo de la neutropenia. No obstante, en los pacientes con neutropenia prolongada en los que la recuperación de la misma no puede anticiparse, se podría considerar la suspensión de la antibioticoterapia empírica a los 14 días, si no se ha identificado infección y debiendo observar cuidadosamente al paciente.

En los pacientes que permanecen febriles al 3-5 día de iniciar la antibioticoterapia empírica y en los que no se ha identificado ni infección clínica ni germen responsable de la misma, nos obliga a pensar que el paciente pueda tener una infección no bacteriana, o una infección bacteriana resistente a los antibióticos o con lenta respuesta a los mismos, unos niveles tisulares bajos de antibióticos, fiebre por drogas o infecciones de un lugar no vascular (abscesos). En este grupo será obligado realizar una nueva valoración clínica, se recogerán nuevos cultivos (hemocultivos y cultivos de los sitios sospechosos de infección) y se efectuará una radiografía de tórax.

Si la fiebre persiste al quinto día del tratamiento y la anterior reevaluación no ha identificado la causa, se debe de plantear modificar la pauta antibiótica inicial y/o añadir nuevos antibióticos. Si el régimen antibiótico inicial fue monoterapia o tratamiento combinado con dos antibióticos sin vancomicina, ésta debe ser añadida. Si el régimen antibiótico incluía vancomicina, se podría plantear el suspender este antibiótico para evitar resistencias a este fármaco<sup>(28)</sup>.

El tercer planteamiento a realizar es asociar tratamiento antifúngico en estos pacientes. No existe acuerdo acerca del momento de iniciar dicho tratamiento, aunque la mayoría de los autores coinciden en que, si el paciente permanece febril a pesar de la administración de tratamiento antibiótico de amplio espectro, con neutropenia profunda el tratamiento antifúngico empírico debe iniciarse entre el 5º-7º día<sup>(29,30)</sup>. La anfotericina B continúa siendo el fármaco de elección. Existen estudios comparativos que han in-

dicado que formulaciones lipídicas de anfotericina B pueden ser usadas como alternativa a la anfotericina B deoxicolate en el tratamiento antifúngico empírico. Dichas formulaciones tienen el mismo potencial antifúngico y son mucho menos tóxicas<sup>(31)</sup>.

Recientemente se han publicado dos estudios prospectivos que han demostrado que el fluconazol es una alternativa aceptable a la anfotericina B en el tratamiento antifúngico empírico en aquellas instituciones en las que las infecciones por *Aspergillus* y algunas especies de *Candida* (*C. Krusei* y *glabrata*) son infrecuentes<sup>(30,32,33)</sup>. La utilización de itraconazol se ha mostrado igual de eficaz que la anfotericina B en el tratamiento antifúngico empírico<sup>(30,34)</sup>.

El tratamiento empírico con antifúngicos debe mantenerse hasta que se resuelva la neutropenia, excepto en aquellos pacientes en los que se haya encontrado evidencia clínica o microbiológica de infección fúngica.

Por último, comentar que el tratamiento empírico con fármacos antivirales no está indicado en el paciente NF. La utilización de antivirales sólo se haría si existe evidencia clínica o microbiológica de infección viral.

Las modificaciones a la pauta antibiótica inicial y su duración quedan resumidas en las figuras 1 y 2.

## INFECCIONES DOCUMENTADAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

### Infecciones del catéter endovenoso

El empleo de catéteres intravasculares y reservorios subcutáneos ha supuesto un gran avance en el manejo de los pacientes oncológicos, pero dicha práctica se asocia con determinados riesgos como trombosis, neumotórax e infección<sup>(35)</sup>.

En términos generales, los *estafilococos* coagulasa negativos, fundamentalmente el *Staphylococcus epidermidis*, constituyen los agentes más frecuentemente implicados en la infección en los catéteres intravenosos centrales (30 a 60% de los casos), seguidos por los *Staphylococcus aureus* (15 a 20%), los enterococos y otros estreptococos (10%), bacilos gramnegativos (*Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, con un 20 a 30%) y las especies de *Candida* (particularmente *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*, con un 5 a 20%). Otros microorganismos, como *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus* spp., hongos distintos de *Candida* o micobacterias de crecimiento rápido, son agentes etiológicos menos frecuentes<sup>(36)</sup>.

La infección clínica asociada a un catéter se inicia siempre con la llegada y asentamiento en éste del microorganismo que la va a causar. Los patógenos implicados pueden proceder de la piel del paciente, de las manos del personal que lo atiende o manipula el catéter, de los líquidos de infusión contaminados o de un lugar remoto a través del torrente circulatorio. En la práctica, la frecuencia de complicaciones infecciosas clínicamente significativas derivadas de

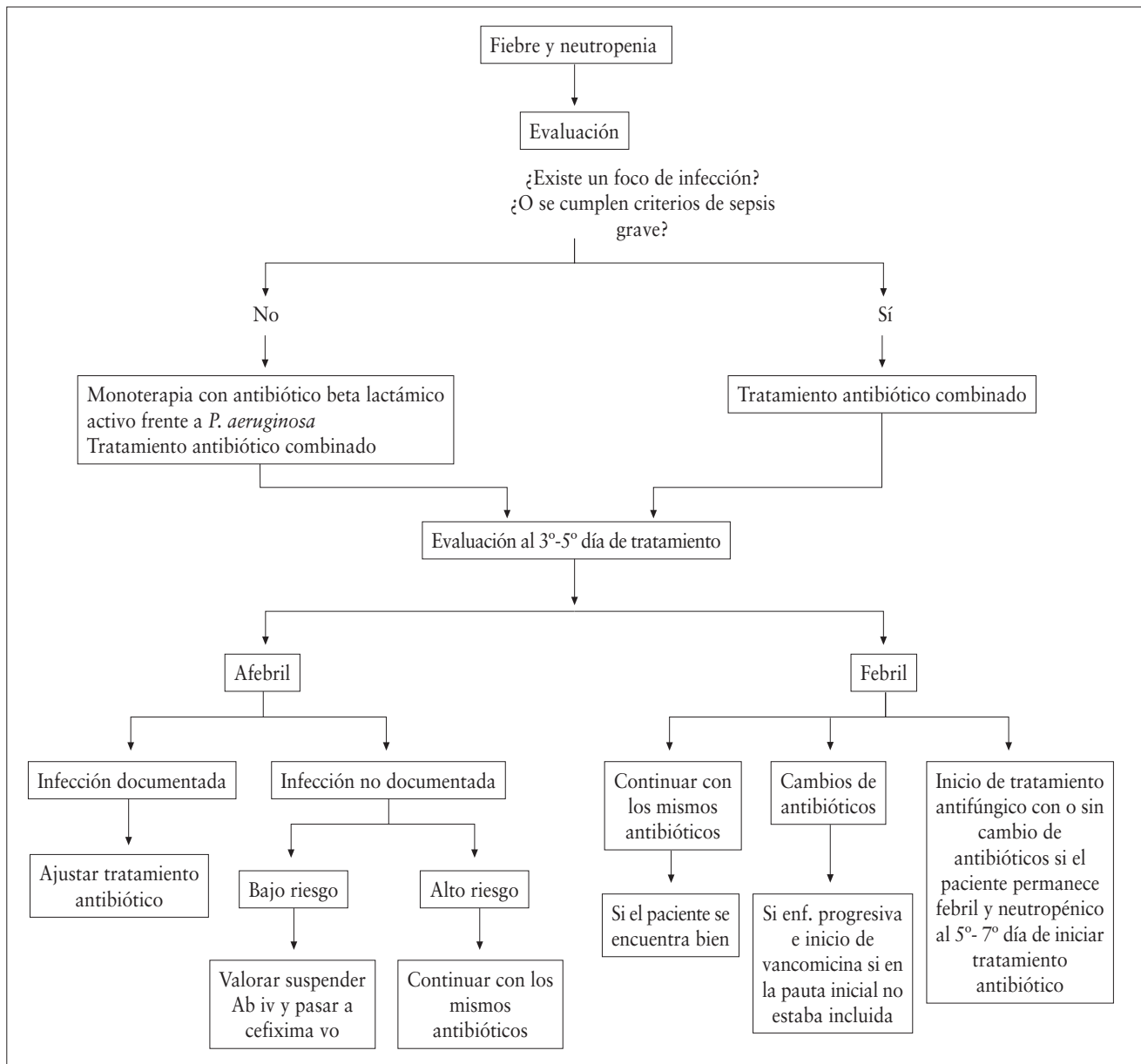


FIGURA 1. Manejo del paciente neutropénico con fiebre.

la utilización de catéteres intravenosos centrales es mucho menor que la tasa de colonización de éstos detectada por técnicas de cultivo o microscopia electrónica. La complicación más frecuente es la bacteriemia, que afecta al 3 a 4% de los catéteres centrales de corta duración, el 20% de los de duración prolongada<sup>(37,38)</sup>.

El diagnóstico de infección de un catéter intravenoso requiere, además de un síndrome clínico que sugiera la infección, algún tipo de evidencia de que el propio dispositivo está colonizado. Desde el punto de vista clínico los datos que sugieren infección son la existencia de inflamación, necrosis o supuración en el lugar de salida, del trayecto sub-

cutáneo (dispositivos tunelizados, **tunelitis**) o a nivel del reservorio. Por las discrepancia existente entre la eventual presencia de microorganismos en un catéter y el desarrollo de sintomatología clínica o bacteriemia, así como por la excelente correlación entre la bacteriemia y la concentración de microorganismos en el dispositivo, se acepta que para atribuir con certeza a un catéter el origen de la bacteriemia es necesario que el microorganismo aislado en la sangre se identifique también en el catéter en concentraciones significativas<sup>(39)</sup>.

La elevada incidencia de complicaciones derivadas de la infección de un catéter intravenoso de duración pro-

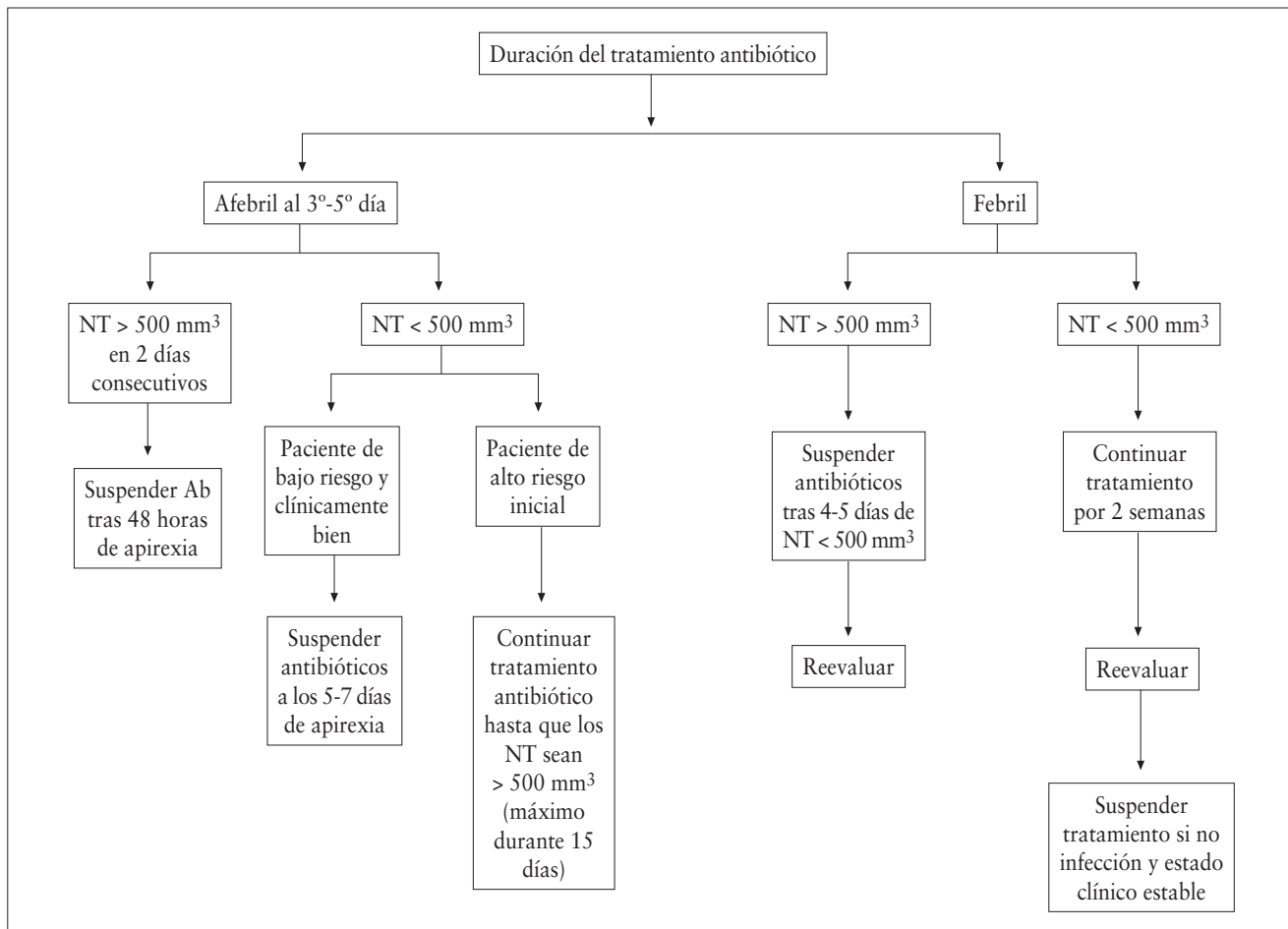


FIGURA 2. Duración del tratamiento en el paciente neutropénico febril.

longada hace recomendable que todo paciente oncológico no neutropénico con signos sistémicos de infección posiblemente relacionados con el catéter reciba tratamiento antibiótico empírico apropiado, con un régimen activo frente a estafilococos resistentes a oxacilina y bacilos gramnegativos incluido *P. aeruginosa*. Ante la documentación de bacteriemia procedente del catéter, el régimen empírico debe ajustarse y procederse inmediatamente al sellado intraluminal (o continuarlo si ya se había iniciado).

La técnica del sellado del catéter consiste en la exposición de cada una de las luces del catéter a una concentración de antibiótico capaz de ejercer una actividad bactericida o fungicida sobre todas las células que componen la biopelícula que coloniza el dispositivo, permitiendo suspender el tratamiento sistémico y proseguir con el sellado hasta completar 10-14 días<sup>(40,41)</sup>.

En el paciente oncológico neutropénico, como ya se ha comentado con anterioridad, la inclusión de un antibiótico específico frente a estafilococos coagulasa negativos (glu-

copéptido) puede demorarse sin riesgo para el paciente hasta que se haya documentado la existencia de bacteriemia o cuando persiste febril a las 48-72 horas tras el inicio de la cobertura antibiótica empírica<sup>(28)</sup>.

Varias circunstancias, como se muestra en la tabla 4, hacen recomendable la retirada del catéter, ya sea de forma inmediata o diferida (48 a 72 horas tras el inicio de síndrome febril o séptico)<sup>(36,42)</sup>.

### Infecciones del tracto respiratorio

La presencia de una infección pulmonar en un paciente con cáncer inmunodeprimido constituye una situación grave que se asocia a un alto índice de morbilidad<sup>(43)</sup>.

El manejo de un paciente inmunodeprimido, con fiebre y un infiltrado pulmonar, se ve dificultado por el hecho de que el diagnóstico etiológico, no sólo debe tener presente las causas infecciosas, sino que también debe contemplar causas no infecciosas como responsables del cuadro clínico. Así, la neumonitis por radiación, la linfangitis carcinomatosa, un embolismo pulmonar, una hemorragia pulmo-



**TABLA 4.** Indicaciones de retirada de catéter de larga duración con infección asociada.

---

**Indicaciones de retirada inmediata**

---

Flebitis o celulitis en el trayecto subcutáneo  
Criterios de sepsis grave  
Metástasis sépticas (embolia pulmonar, endocarditis, retinitis u otras  
Existencia de factores de riesgo de colonización endovascular

---

**Indicaciones de retirada diferida**

---

Persistencia de la sepsis o bacteriemia después de 48 horas de tratamiento antibiótico adecuado (incluyendo el sellado del catéter)  
Bacteriemia por microorganismos asociados a una tasa elevada de complicaciones metastásicas (*S. Aureus* o *Candida* spp) o sepsis grave (*P. aeruginosa*) o frente a los que puede no disponerse de un régimen de tratamiento antibiótico apropiado para sellar el catéter

---

nar, una reacción transfusional por leucoaglutininas o un edema pulmonar, pueden causar un cuadro clínico similar a una infección.

En el diagnóstico diferencial de un infiltrado pulmonar en un paciente oncológico con NF debe tenerse en cuenta una serie de factores, como la situación clínica y epidemiológica en que se produce, la velocidad de progresión de la enfermedad, el patrón radiológico a que da lugar, y las alteraciones gasométricas que produce. En relación a la historia epidemiológica, es importante saber si el paciente ha estado sometido a situaciones de riesgo, bien en su domicilio o durante su estancia hospitalaria.

Un factor fundamental a la hora de establecer el diagnóstico diferencial de fiebre e infiltrado pulmonar en un paciente oncológico lo constituye la extensión radiológica del proceso (infiltrados localizados frente a infiltrados difusos), el estado inmunológico del proceso (neutropénico o no neutropénico) y la velocidad de progresión del proceso pulmonar<sup>(44)</sup>.

Aunque todos los factores expuestos anteriormente van a ser de gran ayuda, es fundamental un rápido diagnóstico y un tratamiento adecuado de la fiebre y el infiltrado pulmonar, ya que de ello dependen en gran medida los resultados de la terapéutica. Es por tanto de gran importancia efectuar rápidamente todas aquellas exploraciones encaminadas a confirmar el diagnóstico etiológico. La técnica adecuada dependerá de la gravedad del paciente, de la rapidez de la progresión de la enfermedad, de la enfermedad subyacente y de la sensibilidad del test para el diagnóstico de sospecha. En los pacientes pediátricos en general y en los neutropénicos en particular es difícil de obtener muestras

de esputo adecuadas. La realización de frotis faríngeos encaminados a descartar infecciones víricas como *virus respiratorio sincitial*, *influenza*, *parainfluenza* y *adenovirus* puede ser de gran utilidad.

Hoy día la técnica más utilizada en el estudio diagnóstico de una infección pulmonar en el paciente oncológico la constituye la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL) o la recogida de muestras mediante catéter telescópado<sup>(45)</sup>.

Si no se llega a un diagnóstico con las técnicas menos invasivas, el siguiente paso es la realización de una biopsia pulmonar a cielo abierto. Es un procedimiento seguro con una alta sensibilidad y especificidad que puede ser realizado incluso en pacientes en estado crítico y en caso de trombocitopenia y coagulopatía si se da el soporte adecuado.

En las figura 3 se resume el manejo de los infiltrados pulmonares en pacientes con cáncer.

### **Infecciones del tracto digestivo**

La alteración de la mucosa gastrointestinal secundaria a la quimioterapia y/o radioterapia hace que el tracto gastrointestinal sea un sitio frecuente de infección en los pacientes oncológicos. Dichos tratamientos pueden producir una ulceración de la mucosa, que facilita el sobrecrecimiento de gérmenes habitualmente presentes en el aparato digestivo facilitando la infección local y la posible diseminación sistémica posterior.

#### **Mucositis y esofagitis**

Las ulceraciones de la mucosa oral observadas en los pacientes con cáncer pueden secundariamente sobreinfectarse fundamentalmente por *Candida albicans*, y menos frecuentemente por VHS o bacterias.

La **candidiasis orofaríngea** clínicamente se manifiesta por placas blanquecinas de bordes sobreelevados e indurados. El tratamiento debe incluir la administración de soluciones tópicas (como nistatina o cotrimazol). Si la terapia tópica no es efectiva la administración de fluconazol vía oral es altamente efectiva<sup>(30)</sup>.

La **estomatitis herpética** da lugar a lesiones vesiculosas a veces con distribución en racimo. Esta infección puede conllevar una elevada morbilidad al asociarse con dolor que compromete el estado nutricional del paciente y al facilitar la sobreinfección bacteriana. El tratamiento consiste en la administración de aciclovir oral o intravenoso en función del estado del paciente y de la facilidad para la ingesta oral.

La **enfermedad periodontal** (gingivitis y periodontitis) es poco frecuente en niños, sin embargo la presencia de una gingivitis necrotizante debida a una infección por anaerobios requiere de tratamiento activo frente a dichos gérmenes con clindamicina, metronidazol o imipenem.

La **esofagitis** infecciosa es una complicación frecuente en los pacientes neutropénicos. Los agentes etiológicos más fre-

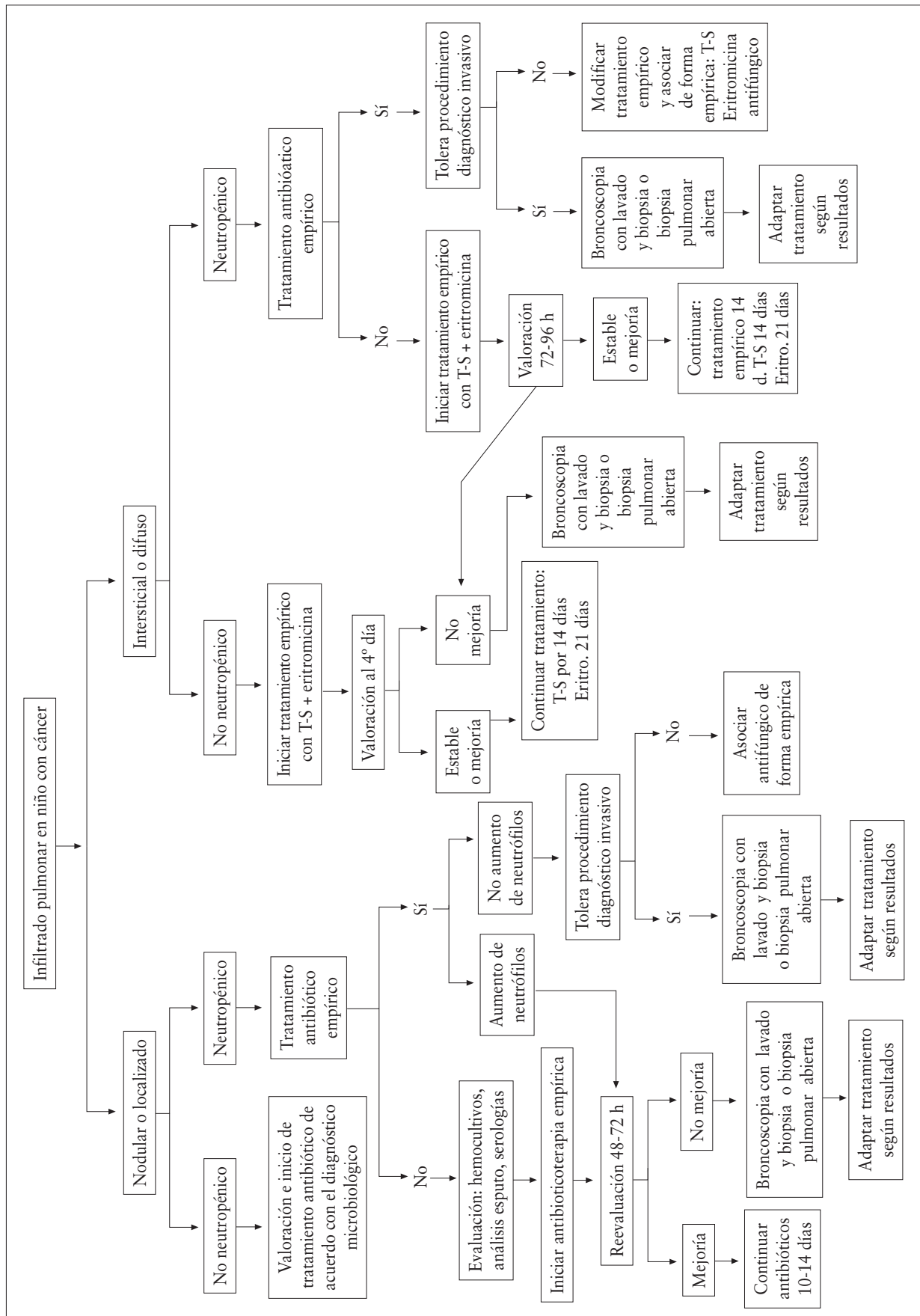


FIGURA 3. Manejo del niño con cáncer e infiltrado pulmonar (T-P: trimetropin-sulfometoxazol). Modificado de Alexandr SV, Walsh, Freifeld AG, Pizzo PA. Infectious Complications in Pediatric Cancer Patients. En: Pizzo AP, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, PA. 2002. p. 1239-84.

cuentas son la *C. albicans* seguida por el HSV, citomegalovirus (CMV) y bacterias (especialmente grampositivas)<sup>(46)</sup>. El diagnóstico etiológico requiere de la realización de una biopsia de la mucosa esofágica obtenida mediante esofagoscopia. Si la situación clínica del paciente contraindica la realización de la técnica (trombocitopenias severas) una buena opción sería el iniciar tratamiento empírico con flucanazol<sup>(30)</sup>. Si no se observa mejoría clínica a las 24-48 horas de su inicio, se instauraría tratamiento intravenoso con anfotericina B a dosis bajas (0,1- 0,5 mg/kg/día x 5 días). Si tras 48 horas del inicio de dicho tratamiento la clínica persiste hay que pensar en infección por VSH, CMV o bacterias, por lo que se indicaría tratamiento empírico con aciclovir (750 mg/m<sup>2</sup>/día en 3 dosis) que deberá mantenerse durante 5-7 días si se observa mejoría clínica.

### **Infecciones intraabdominales**

En los pacientes oncológicos las infecciones abdominales son frecuentes, como consecuencia no sólo de la supresión medular secundaria al tratamiento oncológico sino también secundarias al propio tumor (obstrucción) o por complicación de tratamientos de soporte (transfusiones o tratamiento antibiótico prolongado). El diagnóstico de dichas infecciones requiere un alto índice de sospecha ya que la neutropenia disminuye la expresión clínica de las infecciones, siendo la fiebre en muchas ocasiones el primer y único signo de infección.

La **colitis pseudomembranosa** puede observarse con relativa frecuencia, como consecuencia de tratamientos con antibióticos β-lactámicos de amplio espectro, clindamicina o ampicilina, que determinan una alteración de la flora intestinal produciéndose una colonización, la mayoría de las veces por *Clostridium difficile* con sobrecrecimiento bacteriano y producción de toxinas<sup>(47)</sup>. Clínicamente se manifiesta por diarrea acuosa con moco, dolor abdominal y fiebre. El diagnóstico requiere de la identificación de la toxina específica, no siendo suficiente la positividad del coprocultivo para *C. difficile*. El tratamiento se realiza con vancomicina oral o metronidazol. Los pacientes deben ser puestos en aislamiento entérico ya que existe riesgo de infección nosocomial.

La **tiflitis o enterocolitis necrotizante** es una infección muy poco frecuente, pero muy grave debida a una inflamación del ciego. Clínicamente cursa con un dolor abdominal agudo o subagudo que se inicia en fosa ilíaca derecha y que en pocas horas se generaliza, asociado a fiebre alta, diarrea y mal estado general. Los agentes etiológicos más frecuentes son anaerobios y bacilos gramnegativos, especialmente *P. aeruginosa*. Menos frecuentemente los clostridios pueden ser la causa de la infección. La ecografía abdominal, la TAC y/o RNM abdominal, son las técnicas diagnósticas más adecuadas. El tratamiento inicial debe incluir medidas generales de soporte (sonda nasogástrica, sue-

roterapia i.v.) y antibióticos de amplio espectro. La evidencia de perforación intestinal o de sepsis incontrolable es indicación de realizar cirugía con resección del segmento del intestino necrótico. A pesar del tratamiento adecuado la mortalidad del proceso es de un 30-50%<sup>(48,49)</sup>.

La **candidiasis hepatoesplénica** es una entidad infrecuente que puede observarse en pacientes que se están recuperando de un periodo prolongado de neutropenia<sup>(50)</sup>. Clínicamente se manifiesta por fiebre persistente a pesar de la recuperación de la neutropenia, dolor en hipocondrio derecho y aumento de la fosfatasa alcalina. La ecografía abdominal y la TAC pondrán de manifiesto imágenes características en “ojo de buey” que se corresponden con granulomas con centro necrótico rodeados de un anillo de inflamación y fibrosis. Sin embargo en las fases precoces de la infección y si el paciente continúa neutropénico las técnicas de imagen anteriormente mencionadas pueden no permitir su visualización, debido al pequeño tamaño de las lesiones. En estos casos la realización de una resonancia nuclear magnética con gadolinio puede ser de utilidad. El diagnóstico definitivo requiere confirmación histológica, siendo preferible la biopsia abierta.

El tratamiento de la candidiasis hepatoesplénica es prolongado y se recomienda iniciar con anfotericina B liposomal, debido a su menor toxicidad, asociada a 5-Fluorocitosina. Una vez que el paciente se quede afebril y se haya objetivado disminución del tamaño de las lesiones una buena opción terapéutica es un cambio de tratamiento a flucanazol hasta completar 6-12 meses<sup>(30,51-53)</sup>.

### **Infecciones perirrectales**

Los pacientes con neutropenia severa (< 100 NT7mm<sup>3</sup>) y prolongada tienen un alto riesgo de presentar **celulitis perirrectal**, especialmente si tienen mucositis perirrectal secundaria al tratamiento con quimioterapia o radioterapia local, fisuras anales o hemorroides. Habitualmente el dolor perineal y signos inflamatorios locales son los primeros datos de infección. Los agentes etiológicos responsables suelen ser bacilos gramnegativos (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*), enterococos y anaerobios intestinales. El tratamiento se deberá iniciar ante la mínima sospecha de infección, e incluirá antibióticos de amplio espectro asociados a anaerobios como clindamicina o metronidazol. La existencia de un absceso, o la progresiva afectación de la fosa isquiorrectal a pesar del tratamiento médico, sería indicación de tratamiento quirúrgico<sup>(54)</sup>.

### **Infecciones ORL**

Los niños con cáncer son susceptibles de presentar los mismos problemas infecciosos que los pacientes inmunocompetentes. Así, la **otitis media aguda** suele estar producida por los mismos agentes etiológicos (*Haemophilus influenzae*, *P. pneumoniae*), aunque otros gérmenes grampositivos

o gramnegativos pueden ser los responsables de la infección. La cobertura antibiótica de amplio espectro sólo estaría indicada si el paciente se encuentra neutropénico.

Las sinusitis del niño con cáncer no neutropénico suelen tener los mismos agentes etiológicos que los observados en los inmunocompetentes (*P. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*). Otros gérmenes como *S. aureus*, aerobios gramnegativos y anaerobios suelen ser mas frecuentemente responsables de cuadros de sinusitis crónica. El tratamiento de la sinusitis aguda en el paciente no neutropenico se realizará con amoxicilina-clavulánico o sulfametoxazol-trimetropin<sup>(55)</sup>. La sinusitis aguda de un paciente neutropénico que no mejora a las 72 horas de cobertura antibiótica de amplio espectro, requiere la realización de aspirado o biopsia del seno.

Las sinusitis por hongos (*Aspergillus* sp, *C. albicans*, *Mucor*) suelen observarse en niños con neutropenias severas y prolongadas. Son cuadros de gran agresividad. Su diagnóstico es difícil siendo necesario un alto índice de sospecha clínica, sobre todo en pacientes con neutropenia prolongada que presentan signos de congestión nasal o sangrado. En estos pacientes deberá realizarse estudios con TAC o RNM, aunque la radiografía simple de senos sea normal. La evolución del cuadro va a depender del hongo responsable, de la precocidad de instauración de tratamiento con anfotericina B y, fundamentalmente, de la recuperación de la neutropenia. Las sinusitis por *Aspergillus* y *Rhizopus* pueden atravesar la lámina cribiforme e invadir el SNC produciendo un síndrome rinocerebral. El tratamiento quirúrgico para la limpieza del seno es, a menudo, necesario<sup>(56)</sup>.

### Infecciones genitourinarias

Las infecciones urinarias, en general, son poco frecuentes en el paciente inmunocomprometido. Sin embargo, los pacientes con obstrucción de la vía urinaria por el tumor, los que presentan alteraciones neurológicas por compresión medular o fármacos (vincristina, narcóticos), los sometidos a procedimientos terapéuticos locales (radioterapia, cirugía o sondaje vesical) son susceptibles de desarrollar este tipo de infecciones. Los gérmenes más frecuentes son los gramnegativos (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *P. aeruginosa*) y enterococos.

Los criterios para instaurar tratamiento antibiótico en un paciente con bacteriuria son diferentes en los pacientes neutropénicos. Así, en este grupo de pacientes, la presencia de más de 10<sup>3</sup> colonias /ml de un solo germen en un paciente sintomático y de más de 10<sup>5</sup> colonias /ml en uno asintomático es indicación de iniciar tratamiento antibiótico.

La colonización urinaria por hongos es frecuente en pacientes portadores de sondas vesicales y en los que reciben antibióticos de amplio espectro. La presencia de candiduria en un paciente con fiebre y deterioro de la función renal es indicación de tratamiento con anfotericina B i.v. La candiduria

asintomática es indicación de tratamiento con fluconazol. Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden presentar un cuadro de cistitis hemorrágica, en cuya etiología se encuentran fundamentalmente implicados los adenovirus y los poliomavirus. En general dichas infecciones suelen ser localizadas, aunque en alguna ocasión pueden conducir a una infección sistémica por adenovirus. El tratamiento antivírico con rivavirina, vidarabina o ganciclovir ha mostrado su eficacia en algunos pacientes<sup>(57-59)</sup>.

### Infecciones del sistema nervioso central (SNC)

Los pacientes con dispositivos de derivación intraventriculares o con reservorios de Ommaya tienen predisposición a infecciones por gérmenes que colonizan la piel, como *estafilococos* o *corinebacterium* sp.

Las meningitis en los niños con cáncer son raras, pero cuando se presentan se asocian con una elevada morbimortalidad. El factor de riesgo más frecuente de desarrollo de meningitis es la manipulación neuroquirúrgica. En los pacientes neutropénicos que desarrollan meningitis, los agentes etiológicos responsables son los mismos que los asociados a bacteriemia<sup>(60,61)</sup>.

Las encefalitis son cuadros raros, generalmente causados por el HSV y el HZV.

### PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES

En un paciente inmunodeprimido la prevención de las infecciones puede plantearse a cuatro niveles.

1. Reducir o evitar aquellos procedimientos que provoquen una ruptura de las barreras anatómicas.
2. Intentar mejorar los defectos inmunitarios que presente el paciente.
3. Reducir la adquisición de patógenos potenciales.
4. Suprimir aquellos organismos que formen parte de la flora del paciente y que puedan ser causa de infección.

### Reducir o evitar los procedimientos invasivos

La correcta indicación de los procedimientos invasivos, evitando aquellos que no sean absolutamente necesarios, es un buen sistema para evitar complicaciones infecciosas.

Debe tenerse presente que las sondas urinarias prácticamente siempre son colonizadas por gérmenes y representan un foco posible de infección en pacientes de riesgo.

Los catéteres endovenosos permanentes (Hickman, Broviac o reservorios subcutáneos tipo *portacath*) deben ser colocados en condiciones estériles, y su manipulación debe ser muy cuidadosa.

### Mejorar los defectos inmunitarios

La introducción de los factores estimulantes de colonias (CSF) ha supuesto un gran avance en la prevención de las infecciones en los pacientes en tratamiento quimioterápico, al reducir de forma significativa la duración de la neutro-

penia y por tanto el periodo de riesgo de infecciones<sup>(62)</sup>. Sin embargo su uso en la profilaxis de las infecciones en el paciente con NF debe de circunscribirse a aquellas situaciones en que exista una clara relación coste-beneficio.

La Sociedad Americana de Oncología ha publicado recientemente las recomendaciones para la utilización de los factores estimulantes de colonias<sup>(63)</sup>.

Los CSF estarían indicados como *profilaxis primaria* en pacientes con alto riesgo de desarrollar infección, esto es, en pacientes con más de un 40% de riesgo estadístico de presentar NF después de un tratamiento quimioterápico determinado.

La utilización de CSF como *profilaxis secundaria* se realizaría en pacientes con al menos un ingreso hospitalario previo por un episodio de NF secundario a la misma quimioterapia e intensidad de dosis.

Pacientes afebriles y neutropénicos que no están en los dos grupos anteriores no tendrían indicación de recibir CSF.

Por último, los CSF no deberían de usarse de forma rutinaria en los pacientes NF, excepto si presentan neutropenia severa (NT < 100/mm<sup>3</sup>), neumonía, hipotensión, sepsis, infección fúngica invasiva o cáncer no controlado.

### Reducir la adquisición de patógenos potenciales

Más del 50% de las infecciones en los pacientes inmunodeprimidos son debidas a organismos que adquieren durante los periodos de hospitalización<sup>(14)</sup>. Las principales vías de transmisión son las manos del personal sanitario, la comida, el agua y el aire. Algo tan simple como el lavado cuidadoso de las manos por el personal sanitario, por el propio paciente y sus familiares, podría disminuir de forma significativa las infecciones nosocomiales<sup>(64)</sup>. De igual forma, la utilización de dietas exentas de alimentos crudos durante los periodos de neutropenia ayuda a disminuir la adquisición de nuevos patógenos potenciales.

La utilización de medidas de aislamiento en los pacientes neutropénicos, con la excepción de los sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, o de los pacientes en los que se presupone puedan presentar un periodo prolongado de neutropenia severa (superior a 30 días) no se ha mostrado de utilidad<sup>(65)</sup>.

### Supresión de los patógenos potenciales

*Profilaxis de las infecciones bacterianas:* Se ha intentado minimizar el riesgo de infección en los periodos de neutropenia mediante la administración de antibióticos orales que provocarán una decontaminación selectiva de la flora intestinal, esto es, una supresión de la flora aerobia manteniendo la anaerobia, la cual se considera que sería capaz de evitar una colonización por gérmenes anaerobios y hongos potencialmente patógenos<sup>(14)</sup>. Actualmente existen 2 tipos de antibióticos orales absorbibles que pueden ser utili-

zados como profilaxis antibacteriana, éstos son el trimetropin-sulfametxazol y las quinolonas<sup>(5,66)</sup>. Estas últimas no se utilizan en los pacientes pediátricas debido a su toxicidad sobre el cartílago de crecimiento.

Sin embargo ningún estudio ha permitido demostrar que la utilización de profilaxis antibacteriana disminuya la mortalidad causada por infección en el paciente con cáncer, y en cambio se ha relacionado con la aparición de resistencias bacterianas<sup>(67)</sup>.

*Profilaxis de las infecciones víricas.* La utilización de aciclovir como profilaxis vírica suele indicarse en los pacientes que van a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dicha profilaxis es especialmente útil para evitar reactivaciones del VHS y, en menor grado, frente al VHZ y CMV<sup>(17)</sup>.

En pacientes seronegativos que hayan presentado una exposición al virus varicela-zoster se recomienda la administración de inmunoglobulina específica dentro de las primeras 96 horas de la exposición, con ello se consigue que la infección adopte formas más leves o incluso subclínicas.

*Profilaxis de las infecciones fúngicas.* La utilización de fluconazol como profilaxis de infecciones fúngicas en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos ha permitido reducir la incidencia de infecciones fúngicas sistémicas, sobre todo debidas a especies de *Candida*<sup>(30,68)</sup>. Sin embargo, el uso de profilaxis con fluconazol podría incrementar la colonización y posterior invasión por cepas de hongos más resistentes como la *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *Aspergillus*<sup>(69)</sup>.

Recientemente, dos amplios y randomizados estudios clínicos han comprobado la eficacia del itraconazol en la profilaxis fúngica de los pacientes neutropénicos<sup>(70,71)</sup>.

*Profilaxis de las infecciones por *Pneumocystis carinii*.* La administración rutinaria de TMP-SMZ se ha mostrado altamente eficaz en la prevención de la neumonía por *P. carinii* en los pacientes con cáncer tanto neutropénicos como no neutropénicos. Dicho fármaco se asocia con pocos efectos secundarios<sup>(72)</sup>.

En los paciente con hipersensibilidad a las sulfonamidas, o en los que desarrollan mielosupresión durante su administración, la profilaxis frente al *P. carinii* puede ser realizada con pentamidina en aerosol o con dapsone<sup>(73,74)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. N Engl Med 1993; 328: 1323-32.
2. Pickering LK, Anderson DC, Choi S, et al. Leukocyte function in children with malignancy. Cancer 1975; 35: 1365-71.
3. Rosse WF. The spleen as a filter. N Engl Med 1987; 317: 705-6.
4. Santos JI. Nutrition, infection and immunocompetence. Infect Dis Clin North Am 1994; 8: 243-67.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with

- unexplained fever. Infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
6. Wehl G, Heitger A, Meister B, et al. Trends in infection mortality in a pediatric oncology ward, 1986-1995. *Med Ped Oncol* 1999; 32: 336-43.
  7. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8.
  8. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77: 791-8.
  9. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 74-8.
  10. Klaassen R, Goodman TR, Pham B, et al. "Low risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-9.
  11. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, et al. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 38-42.
  12. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz JW, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 552-8.
  13. Rackoff WR, Robinson C, Kreissman SG, Breitbart PP. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24.
  14. Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia, significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77: 707-14.
  15. Funada H, Matsuda T. Changes in the incidence and etiological patterns of bacteremia associated with acute leukemia over a 25-year period. *Intern Med* 1998; 37: 1014-8.
  16. Mathur P, Chaudhry R, Kumar L, et al. A study of bacteremia in febrile neutropenic patients at a tertiary-care hospital with special reference to anaerobes. *Med Oncol* 2002; 19: 267-72.
  17. Meunier-Carpentier F, Kiehm T, Armstrong D. Fungemia in the immunocompromised host. *Am J Med* 1981; 71: 363-70.
  18. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1383-96.
  19. Wade JC, Newton B, Fluornoy N, Meyers J. Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1984; 100: 823-8.
  20. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, Commers JA. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 153-65.
  21. Behre G, Link H, Maschmeyer G, et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998; 76: 73-80.
  22. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1295-301.
  23. Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. *Ann Hematol* 2000; 79: 152-7.
  24. Hughes W, Armstrong D, Bodey G, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
  25. Paul M, Soares-Weiser K, Leivovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2003; 326 (7399): 1111-9.
  26. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 36-43.
  27. Paganini HR, Sarkis CM, DeMartino MG, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 2848-52.
  28. Viscoli C. The evolution of empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl. D) 9: 65-8.
  29. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989; 86: 668-72.
  30. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.
  31. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1155-63.
  32. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 814-20.
  33. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empirical antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *AM J Med* 2000; 108: 282-9.
  34. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy; a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-22.
  35. Goetz AM, Wagener MM, Miller J, Muder RR. Risk of infection due to central venous catheters: Effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 842-5.
  36. Mayhall CG. Diagnosis and management of infections of implantable devices used for prolonged venous access. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current clinical topics in infectious diseases*. Blackwell Scientific publications, Boston: 1992. p. 83-110.
  37. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1168-74.
  38. Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, Farr BM. Risk factors for infection of adult patients with cancer who have tunneled central venous catheters. *Cancer* 1995; 75: 1367-75.

39. Sherertz RJ, Heard SO, Raad II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 641-6.
40. Berrington A, Gould FK. Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 597-603.
41. Carratalá J. The antibiotic-lock technique for therapy of "highly needed" infected catheters. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 282-9.
42. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular-catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-72.
43. Singer C, Asmstrong D, Rosen PP, et al. Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: Prospective study of 80 cases. *Am J Med* 1979; 66: 115-20.
44. Bergen GA, Shelhamer JH. Pulmonary infiltrates in the cancer patient. *Infect Dis Clin North* 1996; 10: 297-325.
45. Huaranga AJ, Leyva FJ, Signed-Costa J, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of the pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transp* 2000; 25: 975-9.
46. McDonald GB, Sharma P, Hackman RC, et al. Esophageal infections in immunosuppressed patients after marrow transplant. *Gastroenterology* 1985; 88: 1111-7.
47. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic associated pseudomembranous colitis due to toxin producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531-4.
48. Goetenberg JG, Abbondanzo SL. Rapid diagnosis of neutropenic enterocolitis (typhlitis) by ultrasonography. *Am J Pediatr Hematol* 1987; 9: 222-7.
49. Varki AP, Armitage JO, Feagler JR. Typhlitis in acute leukemia: successful treatment by early surgical intervention. *Cancer* 1979; 43: 695-7.
50. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108: 88-100.
51. Walsh TJ, Withicomb T, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1944-8.
52. Walsh TJ, Aoki S, Mechinaud F, et al. Effects of preventive, early and late antifungal with fluconazole in different granulocytopenic models of experimental disseminated candidiasis. *J Infect Dis* 1990; 161: 755-60.
53. Anaissie E, Bodey GP, Kartarjian H, et al. Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy. *Am J Med* 1991; 91: 142-50.
54. Glenn J, Cotton D, Wesley R, Pizzo PA. Anorectal infections in patients with malignant diseases. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 42-52.
55. Wald E. Antimicrobial therapy of pediatric patients with sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 469-73.
56. Berkow RL, Weisman SJ, Provisor AJ, et al. Invasive aspergillosis of paranasal tissues in children with malignancies. *J Pediatr* 1983; 103: 49-53.
57. Chen FE, Liang RH, Lo JY, et al. Treatment of adenovirus-associated haemorrhagic cystitis with ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 997-9.
58. Vianelli N, Renga M, Azzi A, et al. Sequential vidarabine infusion in the treatment of polyoma virus associated acute haemorrhagic cystitis late after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 319-20.
59. Miyamura K, Hamaguchi M, Taji H, et al. Successful ribavirin therapy for severe adenovirus hemorrhagic cystitis after allogeneic marrow transplant from close HLA donors rather than distant donors. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 545-8.
60. Lukes SA, Posner JB, Nielsen S, Armstrong D. Bacterial infections of the SNC in neutropenic patients. *Neurology* 1984; 34: 269-75.
61. Sommers LM, Hawkins DS. Meningitis in pediatric cancer patients: a review of forty cases from a single institution. *Pediatr Inf Dis* 1999; 18: 902-7.
62. Mitchell PI, Morland B, Stevens MC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1163-70.
63. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.
64. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med* 1992; 327: 88-93.
65. Nauseef WN, Maki DG. A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1981; 304: 448-53.
66. Murphy M, Brown AE, Sepkowitz A, et al. Fluoroquinolone prophylaxis for the prevention of bacterial infections in patients with cancer-is it justified? *Clin Infect Dis* 1997; 25: 346-8.
67. Harvathova Z, Spanick S, Sufliarsky J, et al. Bacteremia due to methicillin-resistant staphylococci occurs more frequently in neutropenia patients who received antimicrobial prophylaxis and is associated with higher mortality in comparison of methicillin-sensitive bacteremia. *INT J Antimicrob Agents* 1998; 10: 55-8.
68. Marr KA, Seidel K, White TC, et al. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309-6.
69. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-7.
70. Menichetti F, Flaverio AD, Martion P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 250-5.
71. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, et al. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 300-5.
72. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1627-32.
73. Hughes WT. Use of dapsone in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia: a review. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 191-204.
74. Ionnidis JP, Cappelleri JC, Skolnik PR, et al. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of *Pneumocystis carinii* prophylactic regimens. *Arch Intern Med* 1996; 156: 177-88.

# Formas incompletas de enfermedad de Kawasaki

S. Vidal Micó, G. Cabezuelo Huerta, P. Frontera Izquierdo

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia*

## RESUMEN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda que se manifiesta por fiebre y signos de inflamación mucocutánea. Sin el tratamiento adecuado, uno de cada cuatro a cinco niños desarrollan aneurismas de las arterias coronarias. Este riesgo se reduce considerablemente por la administración de altas dosis de gammaglobulina intravenosa en la fase aguda de la enfermedad. La EK no se puede diagnosticar por ningún test específico de laboratorio ni tiene signos clínicos patognomónicos. En las formas incompletas o atípicas de EK, no existen los criterios diagnósticos clásicos en su totalidad, pero también hay riesgo del desarrollo de aneurismas coronarios. Debe considerarse el diagnóstico de forma incompleta de EK en los niños con fiebre inexplicada de por lo menos 5 días de duración y que además presenten dos o tres de los cinco signos clínicos de EK y además datos de laboratorio sugestivos como son la elevación de los marcadores de inflamación, PCR o VSG.

*Palabras Clave:* Enfermedad de Kawasaki; Forma incompleta; Aneurismas coronarios.

## ABSTRACT

Kawasaki disease is an acute vasculitis manifested by fever and signs of mucocutaneous inflammation. Without treatment, coronary artery aneurysms develop in one of every four to five children. This risk is reduced by the administration of high-dose intravenous gammaglobulin in the acute phase of the disease. The diagnosis of Kawasaki disease cannot be made by a laboratory test or pathognomonic clinical finding.

In incomplete or atypical Kawasaki disease, patients lack sufficient clinical signs to fulfill the classic criteria for Kawasaki disease but are at risk for the development of coronary aneurysms. Incomplete Kawasaki disease should be considered in children with unexplained fever for at least 5 days that is associated with two or three principal clinical features of the disease and consistent laboratory data such as elevation of inflammatory markers such as CRP and / or ESR.

*Key Words:* Kawasaki disease; Incomplete form; Coronary aneurysms.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de etiología desconocida, potencialmente mortal, que afecta sobre todo a niños menores de 5 años<sup>(1,2)</sup>. Se manifiesta de manera aguda por fiebre y signos inflamatorios mucocutáneos. En España y en Estados Unidos se ha calculado una incidencia similar, de 15 a 17 casos anuales por cada 100.000 niños menores de 5 años, pero en Japón es 7 veces mayor<sup>(3-5)</sup>. En Inglaterra se ha detectado un aumento considerable de casos en los últimos años<sup>(6)</sup>.

La importancia de la EK radica en la posibilidad de complicaciones, sobre todo cardíacas: en el 20 al 25% de los pacientes que no se tratan de manera precoz y adecuada aparecen arteritis coronarias que pueden provocar aneurismas<sup>(1,5)</sup>. En los países desarrollados, con la disminución de casos de fiebre reumática, las complicaciones coronarias de la EK se han convertido en la patología cardíaca adquirida más frecuente en la infancia<sup>(7,8)</sup>. Con los conocimientos actuales de la enfermedad, el principal reto clínico es la prevención de las posibles complicaciones cardíacas mediante el comienzo precoz del tratamiento<sup>(5,8)</sup>. La dificultad está en la identificación de todos los casos, ya que la sintomatología es inespecífica y no existe un dato clínico ni de laboratorio que

*Correspondencia:* Dr. P. Frontera Izquierdo. C/ Padre Ferrís 24, pta. 5. 46009 Valencia  
e-mail: frontera\_pvi@gva.es  
*Recibido:* Noviembre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(6):482-486



sean patognomónicos. Aunque existen criterios clínicos diagnósticos muy claros, existen formas incompletas o atípicas que tienen el mismo riesgo de complicaciones cardiacas y que son el objeto de esta revisión<sup>(9,10)</sup>.

## ETIOLOGÍA

La etiología de la EK sigue siendo desconocida, aunque los datos clínicos y epidemiológicos indican una causa infecciosa. El patrón clínico de enfermedad aguda febril acompañado de exantema, enantema, inyección conjuntival y adenitis cervical es típico de enfermedad infecciosa. La periodicidad epidémica, el predominio en meses fríos, la rareza en los primeros meses de vida (que sugiere protección por anticuerpos maternos), la rareza en el adulto (que sugiere inmunidad adquirida por infección asintomática) y los casos de transmisión intrafamiliar también apoyan la teoría infecciosa. El incremento en la producción de citocinas, característica de la fase aguda de la EK, sugiere el estímulo del sistema inmune por un antígeno convencional, todavía no identificado<sup>(5,8,10)</sup>. El descubrimiento del agente etiológico sería esencial, tanto para el desarrollo de los tests analíticos diagnósticos como para un tratamiento más específico y seguro<sup>(5)</sup>.

## PATOLOGÍA

La vasculitis aguda de la EK afecta a múltiples órganos y sistemas: respiratorio, digestivo, urinario, nervioso, etc., pero tiene predilección por el cardiovascular. Puede dar pericarditis e incluso miocarditis, pero sobre todo causa arteritis coronaria. La inflamación arterial aguda consiste en edema e infiltración de linfocitos CD8+, macrófagos y células plasmáticas IgA, con respuesta de IgA oligoclonal en la propia pared arterial<sup>(9,11)</sup>. El edema y la necrosis fragmentan la lámina elástica, con debilitación estructural y formación de aneurismas. Estos cambios patológicos en las arterias coronarias también se producen en los niños con EK incompleta o atípica<sup>(5,12)</sup>.

## TRATAMIENTO

Lógicamente, no existe tratamiento etiológico. Desde finales de la década de los 80 se conoce que un tratamiento de gammaglobulina intravenosa a altas dosis (GGI), más ácido acetilsalicílico (AAS) durante la fase aguda, reduce la respuesta inflamatoria, mejora rápidamente la sintomatología y disminuye el porcentaje de complicaciones coronarias<sup>(13)</sup>. La GGI se perfunde a una dosis única de 2 g por kg de peso, y el AAS se administra a dosis antiinflamatorias, oral de 80 a 100 mg por kg de peso y día dividido en 4 dosis, durante los días que dura la fase aguda, habitualmente hasta el día 14° de la enfermedad<sup>(8,10)</sup>. El tratamiento posterior y de las complicaciones puede consultarse en otras revisiones<sup>(1)</sup>.

La eficacia de este tratamiento se demostró inicialmente en los pacientes que lo comenzaban en los primeros 10

días de la enfermedad definiendo el día 1° como el primer día de fiebre<sup>(8)</sup>. Estudios posteriores sugieren que la eficacia es mayor cuanto más precoz es el comienzo del tratamiento. Los niños que comienzan a tratarse antes del día 6° de enfermedad tienen muy escasas probabilidades de complicaciones cardiacas<sup>(14,15)</sup>. Otros estudios también apoyan la recomendación de dar este tratamiento aunque el diagnóstico sea tardío, después de los 10 días del comienzo de la enfermedad<sup>(5)</sup>.

El tratamiento con GGI y AAS fracasa en alrededor del 10% de los pacientes. Estos casos refractarios han sido tratados con corticosteroides, antagonistas del factor de necrosis tumoral e incluso con recambio plasmático, con resultados dispares<sup>(5,16,17)</sup>.

En síntesis, existe clara evidencia de que para disminuir la posibilidad de complicaciones cardiacas de la EK, el tratamiento con GGI y AAS debe comenzar lo más pronto posible en todos los casos, lo que obliga a la identificación precoz de las formas incompletas<sup>(5,13)</sup>.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Al no existir ni signos clínicos patognomónicos ni datos de laboratorio específicos de EK, el diagnóstico se realiza por unos criterios consensuados hace ya unas décadas. Se precisa como signo clave la presencia de fiebre, con picos diarios y una duración mínima de 5 días, más la presencia de al menos 4 de los siguientes 5 signos clínicos:

- Exantema polimorfo, no vesiculado, de predominio en inglés y zona perianal.
- Conjuntivitis bilateral no exudativa.
- Inflamación de los labios y de la mucosa oral, en forma de labios rojos y a veces agrietados, lengua aframbuesada y enantema de la mucosa oral y faríngea.
- Cambios en las extremidades, con edema de manos y pies, eritema en palmas de las manos y plantas de los pies y, a partir de la segunda o tercera semana de enfermedad, descamación periungueal de los dedos.
- Adenopatía cervical mayor de 1,5 cm, habitualmente unilateral.

La condición complementaria es que ninguno de estos signos se deban a cualquier otra enfermedad conocida<sup>(1,10,13)</sup>.

Al contrario, no es sugestivo de EK:

- El exantema bulloso o vesiculoso.
- La presencia de exudado en conjuntiva o en farínge.
- Las adenopatías generalizadas.
- La presencia de hepatoesplenomegalia.

## EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Los exámenes complementarios tienen un importante papel en apoyar o descartar la EK, aunque ninguno sea específico.

La analítica en sangre en la EK es característica de proceso inflamatorio severo:

– Hemograma: hay leucocitosis con neutrofilia o desviación a la izquierda. Un número normal de leucocitos con linfocitosis prácticamente descartan EK.

– PCR y VSG: siempre están muy altas desde los primeros días de enfermedad. Unas cifras normales descartan el diagnóstico de EK.

– Trombocitosis: puede estar ausente en la primera semana de enfermedad, pero es constante a partir del séptimo día.

– Transaminasas: en un porcentaje alto de EK las transaminasas están moderadamente elevadas, entre 100 y 300 u/L.

– Piuria estéril y pleocitosis de LCR: no son constantes, pero su presencia apoya el diagnóstico de EK.

– Anticuerpos antinucleares y factor reumatoide: siempre son negativos.

– Otras exploraciones complementarias:

- *Examen oftalmológico*: la detección de signos de uveítis apoya el diagnóstico de EK.
- *Ecocardiograma*: los signos de arteritis coronaria y aneurismas suelen ser tardíos, a partir del décimo día de enfermedad. Sin embargo la detección precoz de pericarditis, clínicamente desapercibida, apoya el diagnóstico de EK. En ocasiones también hay signos de miocarditis, es decir, puede existir verdadera pancarditis<sup>(4,10,13)</sup>.

## FORMAS INCOMPLETAS O ATÍPICAS

Algunos niños, sobre todo lactantes que no cumplían los criterios diagnósticos de EK, sin embargo desarrollaron las complicaciones cardiológicas típicas, que no existen en ninguna otra enfermedad, por lo que se denominaron EK atípicas o formas incompletas<sup>(12,18)</sup>. En realidad se conocen desde el mismo momento de la descripción inicial del “síndrome agudo febril mucocutáneo con linfadenopatía” por T. Kawasaki en 1967: de su serie inicial de 50 niños, 5 no cumplían los criterios diagnósticos que se consensuaron con posterioridad<sup>(5,18)</sup>. Numerosas series de pacientes muestran que las formas incompletas se presentan más en los niños de menor edad, sobre todo en lactantes, que no se reconocen con facilidad, y que su diagnóstico tardío supone un alto porcentaje de complicaciones cardíacas<sup>(19-22)</sup>. Estudios retrospectivos en adultos jóvenes que padecieron infartos de miocardio o muerte súbita descubrieron antecedentes de una enfermedad febril similar a la EK, que no había sido diagnosticada. Es obvia la posibilidad de aneurismas no detectados, que permanecieron silentes durante muchos años<sup>(5)</sup>. El evidente infradiagnóstico de las formas incompletas de EK impide que estos niños se beneficien de las ventajas del tratamiento precoz, pero plantea un grave problema de diagnóstico diferencial<sup>(22-25)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Son muchas las enfermedades que se presentan con fiebre de varios días de evolución y dos o más de los hallazgos

habituales de la EK: infección por adenovirus, la forma sistémica de la artritis idiopática juvenil (enfermedad de Still), infección por estreptococos de grupo A, sarampión, reacciones medicamentosas, síndrome de Stevens-Johnson, infecciones por el virus de Epstein-Barr, etc. Muchas de estas enfermedades pueden distinguirse por otros signos clínicos acompañantes que no existen en la EK, o por datos de laboratorio específicos<sup>(5,24)</sup>.

Las siguientes características pueden ayudar en el diagnóstico diferencial:

1. Fiebre.

En la EK los picos febriles son diarios, de más de 5 días de duración y sin evidencia de infección bacteriana. Es el criterio esencial, ya que los casos con diferente patrón de fiebre son excepcionales.

2. Exantema.

El síndrome febril de varios días de evolución con exantema cambiante es característico de muchas viriasis. Tanto la característica de la fugacidad del exantema como el hemograma con un número normal de leucocitos con linfocitosis apoyan el diagnóstico de viriasis y descartan EK.

Si el exantema es más persistente y pruriginoso hay que pensar en escarlatina y buscar otros signos clínicos y analíticos de esta enfermedad. Aunque el exantema de la EK es más acentuado en ingles y región perianal, puede ser indistinguible del de la escarlatina.

El exantema sarampionoso es típicamente morbiliforme y de comienzo en la cara y cuello.

3. Conjuntivitis.

El rasgo distintivo de los cambios conjuntivales en la EK es la ausencia de exudado. La conjuntivitis exudativa orienta hacia infección por adenovirus, pero también hay que descartar sarampión, síndrome de Stevens-Johnson o incluso infección bacteriana. Si existe sintomatología catarral acompañante hay que pensar sobre todo en infección por adenovirus, pero también en sarampión y en infección por el virus de Epstein-Barr. Los cambios conjuntivales pueden enmascarar una uveítis y es necesario el examen oftalmológico para descartarla o confirmarla.

4. Cambios en la mucosa oral.

Los cambios en la mucosa oral de la EK incluyen los labios y la boca y deben diferenciarse del:

– Sarampión, con enantema y las típicas manchas de Koplik.

– Infección por virus Coxsackie y herpes simple en las que, además de las lesiones características en la boca, no suele haber cambios en los labios.

– Infección por adenovirus, con intensa exudación faríngea.

– Escarlatina, que además de la característica lengua aframbuesada se distingue porque la faringitis es exudativa y no hay conjuntivitis.

– Síndrome de Stevens-Johnson, en que la mucositis es muy intensa.

#### 5. Cambios en las extremidades.

El edema de manos y pies, seguido posteriormente de descamación de manos y dedos, es muy característico de EK aunque puede existir en la escarlatina y en el síndrome de Stevens-Johnson.

#### 6. Linfadenopatía cervical.

La adenopatía de la EK suele ser unilateral y se puede confundir con el adenoflemón, una infección bacteriana por estafilococo o por estreptococo, que suele ser más grande, fluctuante, y con respuesta al tratamiento antibiótico. Mucho más rara es la adenopatía de la enfermedad por arañazo de gato, también unilateral. Las adenopatías por infección por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, etc., suelen ser bilaterales.

#### 7. Evaluación de laboratorio.

Los exámenes de laboratorio:

– Descartan EK si se demuestra infección bacteriana por estreptococo del grupo A.

– Descartan EK, si no hay leucocitosis, neutrofilia y aumento de PCR y VSG.

– Sugieren EK si hay aumento moderado de transaminasas y/o piuria estéril. No sugieren EK si no hay trombocitosis a partir del séptimo día de la enfermedad<sup>(1,5,8,10,23)</sup>.

### INFECCIÓN POR ADENOVIRUS

La infección aguda por adenovirus puede ser difícil de diferenciar de las formas incompletas de EK. El cuadro clínico es muy similar, aunque con ligeras diferencias. El cuadro febril es idéntico, pero la conjuntivitis es secretora. La faringitis de la infección por adenovirus es exudativa, similar a la de la infección estreptocócica, y muy diferente de la característica no exudativa de la EK. El *rash* de la infección por adenovirus puede ser similar al de la EK, aunque sin la acentuación en pliegues inguinales y área perianal.

Las adenopatías por la infección por adenovirus suelen ser bilaterales, y nunca hay edema y descamación en las extremidades. Analíticamente también hay claras diferencias: aunque la infección por adenovirus suele elevar la PCR; no hay leucocitosis en el hemograma, ni tampoco hipertransaminasemia ni trombocitosis. La infección por adenovirus se puede demostrar con métodos rápidos de laboratorio, de buena fiabilidad<sup>(10,23)</sup>.

### DEL INFRADIAGNÓSTICO AL SOBREDIAGNÓSTICO

Para evitar el infradiagnóstico de las formas incompletas de la EK, debe considerarse esta enfermedad en todos los niños con fiebre inexplicada de por lo menos 5 días de duración y que además presenten 2 o 3 de los 5 signos clínicos de EK, siempre que los hallazgos de laboratorio sean compatibles con este diagnóstico. Debe realizarse un cui-

dadoso diagnóstico diferencial con las enfermedades que se presentan con una sintomatología similar. El tratamiento con GGI y AAS tiene riesgos de efectos secundarios y de complicaciones. Hay que evitar la posibilidad de yatrogenia por sobrediagnóstico. En todos los casos de sospecha de EK hay indicación de realizar urgentemente un ecocardiograma buscando signos de afectación cardíaca precoz, y también una evaluación oftalmológica lo más pronto posible. Todos los datos clínicos y analíticos deben ser valorados por un pediatra con experiencia. Hasta que no se disponga de tests diagnósticos específicos, existe la posibilidad de errores, pero hay que intentar reducirla al mínimo<sup>(5,8)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ros Viladoms JB. Enfermedad de Kawasaki. Acta Pediatr Esp 2002; 60: 67-74.
2. Martínez Ruiz M, del Castillo Martín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, de José Gómez MI, Martínez Cortés F, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. An Pediatr (Barc ) 2003; 59: 323-7.
3. González Pascual E, Jiménez González R. Enfermedad de Kawasaki: su incidencia en nuestro medio. An Esp Pediatr 1999; 51: 111-9.
4. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. Pediatrics 2003; 112: 495-501.
5. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. Lancet 2004; 364: 533-44.
6. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England : analysis of hospital admission data. BMJ 2002; 324: 1424-5.
7. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. J Pediatr 1991; 119: 279-82.
8. Shulman ST, Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. Eur J Pediatr 2004; 163: 285-91.
9. Rowley AH, González-Crussi F, Gidding SS, Duffy CE, Shulman ST. Incomplete Kawasaki syndrome with coronary artery disease. J Pediatr 1987; 110: 409-13.
10. Shulman ST. Kawasaki disease. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, (eds). Textbook of pediatric infectious diseases. 5ª ed. Philadelphia, Saunders 2003. p. 1055-74.
11. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. J Immunol 2001; 166: 1334-43.
12. Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. Acta Paediatr 1994; 83: 1057-60.
13. Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. Curr Opin Pediatr 2004; 16: 508-14.
14. Tse SML, Silverman ED, Mc Crindle BW, Yeung RSM. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. J Pediatr 2002; 140: 450-5.
15. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. J Pediatr 1996; 128: 146-9.

16. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K, et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 263-4.
17. Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 122-6.
18. Burns JC. Translation of Dr Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 993-5.
19. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995; 126: 524-9.
20. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 563-4.
21. Genizi J, Miron D, Spiegel R, Fink D, Horowitz Y. Kawasaki disease in very young infants: high prevalence of atypical presentation and coronary arteritis. *Clin Pediatr* 2003; 42: 263-7.
22. Burns JC, Wiggins JW, Toews WH, Newburger JW, Leung DYM, Wilson H, et al. Clinical spectrum of Kawasaki disease in infants younger than 6 months of age. *J Pediatr* 1986; 109: 758-63.
23. Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease and acute adenoviral infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 453-6.
24. Pfafferoth C, Wirtzfeld A, Permanetter B. Atypical Kawasaki syndrome: how many symptoms have to be present? *Heart* 1997; 78: 619-21.
25. Maya Enero S, Cols Roig M, Ros Viladoms JB, Pou Fernández J. Enfermedad de Kawasaki en un lactante de tres meses. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 271-2.

# Absceso retrofaríngeo

A. Carcavilla<sup>1</sup>, J. Corbatón<sup>2</sup>, N. Dedieu<sup>1</sup>, M. Martín<sup>1</sup>, C. Camarero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y <sup>2</sup>Servicio de Radiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

## RESUMEN

El absceso retrofaríngeo es una patología poco frecuente y potencialmente letal. Presentamos dos casos de absceso retrofaríngeo que ilustran las dificultades que puede suponer llegar a un diagnóstico correcto de esta entidad.

*Palabras Clave:* Absceso retrofaríngeo; Infecciones cervicales profundas; Fiebre prolongada.

## ABSTRACT

Retropharyngeal abscess is a rare and potentially lethal disease. We present two cases of retropharyngeal abscess that illustrate the difficulties that may exist to reach a correct diagnosis of this entity.

*Key Words:* Retropharyngeal abscess; Deep cervical infections; Prolonged fever.

## INTRODUCCIÓN

El absceso retrofaríngeo (ARF) es una patología infrecuente pero potencialmente letal<sup>(1,2)</sup>. Se trata de la infección del espacio retrofaríngeo, espacio anatómico virtual situado entre la pared posterior de la faringe y la fascia prevertebral<sup>(1)</sup>. El ARF es una entidad menos frecuente desde la llegada de los antibióticos, son pocas las series publicadas de más de 50 pacientes en la literatura actual. La edad temprana de aparición dificulta tanto la anamnesis como la exploración de la orofaringe<sup>(2,3)</sup>, y la sintomatología con frecuencia es inespecífica, todo lo cual dificulta el diagnóstico. Asimismo, se trata de una infección caracterizada por imitar otras patologías<sup>(4,5)</sup>, y más recientemente se han descrito casos en la literatura de otras patologías imitando al absceso<sup>(6,7)</sup>.

*Correspondencia:* Atilano Carcavilla Urquí. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid. e-mail: tanocarcavilla@hotmail.com  
*Recibido:* Diciembre 2004

REV ESP PEDIATR 2004;60(6):487-490

Describimos a dos pacientes con ARF cuyo diagnóstico y tratamiento planteó algunas dificultades.

## CASO 1

Niño de 4 años con diagnóstico previo de otitis seromucosa e hipertrofia adenoide, intervenido quirúrgicamente realizándose adenoidectomía y punción timpánica bilateral. Durante los dos días posteriores a la intervención tomó paracetamol, y al tercer día comenzó con febrícula de hasta 37,7° C, astenia, anorexia, odinofagia, dolor cervical y rigidez de nuca, motivo por el que acudió a urgencias.

A la exploración se apreciaban múltiples adenopatías laterocervicales rodaderas, así como secreciones respiratorias claras en *cavum*, dolor a la flexión y lateralización cervical, gran rigidez de nuca en hiperextensión, trismus importante y orofaringe con hipertrofia y congestión de cordones faríngeos. La exploración neurológica era normal, con signos meníngeos negativos. El hemograma y líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar fueron normales. En la radiografía lateral de cuello se apreció ensanchamiento del espacio retrofaríngeo con columna de aire en su interior. En la Tomografía Axial Computarizada (TAC) con contraste intravenoso (IV) se objetivó aumento del tamaño del espacio retrofaríngeo donde se evidenciaban imágenes hipodensas compatibles con absceso que se extendían desde orofaringe hasta hioides. Inició tratamiento corticoide de dos días y antibiótico de 14 días con amoxicilina-clavulánico IV, que fue secuenciado a vía oral el 9º día de tratamiento, con excelente evolución clínica, y resolución radiológica en la TAC de control.

## CASO 2

Niño de 8 meses que fue remitido a nuestro Servicio por fiebre prolongada. Se trataba del único hijo de un matrimonio de padres sanos, producto de una gestación de 38 semanas con una longitud al nacer de 45 cm y un peso de 2.875 gramos. Estaba correctamente vacunado y no presentaba un entorno epidemiológico especial.

Durante 13 días tuvo fiebre intermitente de hasta 39,5°C con picos de predominio vespertino, y como única sinto-



FIGURA 1. A. Radiografía lateral de cuello; B. Corte axial a nivel de base del cráneo; C. Corte axial a nivel mandibular.

matología los padres referían abundantes secreciones respiratorias en vías altas desde el inicio del cuadro. En ningún momento apreciaron dificultad respiratoria.

Desde el inicio del cuadro había sido valorado en numerosas ocasiones por su pediatra sin encontrarse foco infeccioso que justificara la evolución. Se administró tratamiento antibiótico con amoxicilina (90 mg/kg/día) desde el día 5º de evolución sin apreciar mejoría. El día 9º de evolución del cuadro, en una visita a Urgencias la exploración fue normal, objetivándose una leucocitosis de 18.500 Leu/ $\mu$ L sin alteraciones en la fórmula. La radiografía de tórax y el análisis elemental de orina fueron normales. Fue dado de alta con diagnóstico de fiebre prolongada y se mantuvo el tratamiento con amoxicilina.

Finalmente el día 13º de evolución, ante la persistencia de los síntomas, se decidió ingreso para estudio. A la exploración al ingreso todo fue normal salvo por abundantes secreciones respiratorias y ruidos respiratorios altos, no apreciándose afonía, tos perruna ni dificultad respiratoria. En el hemograma se objetivó una leucocitosis de 19.300 Leu/ $\mu$ L sin alteraciones en la fórmula, 352.000 plaquetas/ $\mu$ L y una proteína C reactiva de 48,96 mg/L. Se suspendió tratamiento antibiótico y se inició estudio para fiebre prolongada.

Durante sus dos primeros días de ingreso permaneció afebril para comenzar de nuevo con picos febriles de hasta 39,5º C, y progresivo empeoramiento del estado general. El quinto día de ingreso comenzó con estridor ins y espiratorio, y en el hemograma se objetivó una leucocitosis de 29.600 Leu/ $\mu$ L (80% de neutrófilos) con 890.000 plaquetas/ $\mu$ L y una proteína C reactiva de 85,5 mg/L, por lo que se inició tratamiento antibiótico con amoxicilina-clavulánico IV.

En lo sucesivo el paciente presentó dificultad respiratoria progresiva, sin disfonía ni tos perruna, que se agravaba con el reposo nocturno, hasta precisar cuidados en régimen intensivista ante la nula respuesta a tratamiento con adrenalina inhalada y corticoides IV.

Se realizaron radiografía lateral de cuello (Fig. 1A) en la que se apreciaba ensanchamiento del espacio retrofaríngeo y

retrotraqueal, y TAC con contraste IV (Figs. 1B,C), objetivándose imagen sugestiva de colección de 4,5x1,5x4 cm localizada en espacio retrofaríngeo que se extendía desde cavum a región laríngea, con desplazamiento de la vía aérea.

El absceso fue drenado transoralmente. Se aspiró abundante pus que fue cultivado, aislándose *Staphylococcus aureus* en cultivo en aerobiosis. Continuó tratamiento antibiótico IV 14 días y oral una semana más, evidenciándose evolución clínica favorable y resolución radiológica en la TAC de control.

## DISCUSIÓN

El ARF es una infección más frecuente en los niños menores de 5 años debido a la alta densidad de ganglios linfáticos en esta área. Generalmente es secundaria a la propagación a esta región de infecciones de otras localizaciones, como la faringoamigdalara. En adultos es más frecuente la causa traumática, aunque en niños también ocurre, sobre todo en relación con la ingestión de cuerpos extraños<sup>(8)</sup>.

Goldenberg y cols.<sup>(3)</sup> encuentran en su muestra más casos en adultos que en niños, a pesar de tratarse de una patología predominantemente infantil; como ellos sugieren, esto podría deberse al uso más extenso y precoz de antibioterapia en la edad pediátrica. Así lo afirman también Parshicar y Har-El en una revisión de 210 casos de infecciones cervicales profundas<sup>(9)</sup>. Se ha insistido en el posible papel que juega el uso precoz de antibióticos a la hora de reducir este tipo de infecciones, y se ha sugerido<sup>(2)</sup> que quizá sea ese uso indiscriminado el que favorezca en ocasiones un diagnóstico tardío por una presentación atípica, o la selección de cepas resistentes o más virulentas. Pensamos que el segundo caso que hemos presentado podría ser un ejemplo.

Los agentes infecciosos más frecuentes son el *Streptococcus*, más concretamente el *Streptococcus* Beta hemolítico del grupo A<sup>(3,10,11)</sup> y el *Staphylococcus aureus*<sup>(12)</sup>.

Craig y Schunk<sup>(10)</sup> destacan como síntomas principales en una serie de 64 pacientes dolor de cuello, fiebre, dolor de garganta, dificultad respiratoria y estridor. Otros auto-

res, sin embargo, destacan síntomas como torticollis, hipoxia, disfagia, rigidez de cuello o babeo<sup>(3,5)</sup>.

En cuanto al diagnóstico, se basa en una sospecha clínica apoyada por técnicas de imagen como la radiografía lateral de cuello, en la que se aprecia un aumento del grosor del espacio retrofaríngeo. A pesar de haberse empleado otras, en la actualidad la técnica preferida es la TAC.

Su tratamiento pasa necesariamente por el control de la vía aérea, y el tratamiento definitivo es en la mayoría de las ocasiones, quirúrgico con drenaje de la colección, aunque en ocasiones se usan antibióticos sólo.

Todavía hoy persisten algunos interrogantes en torno al diagnóstico y tratamiento del ARF que suscitan polémica. Entre ellos se cuenta la técnica de imagen idónea para el diagnóstico. La mayoría de autores coincide en destacar la TAC como la técnica de elección, si bien en la literatura se insiste (y en nuestro caso así se confirma) en que la radiografía lateral de cuello es un buen método de cribado. Sin embargo Craig y Schunk<sup>(10)</sup> sugieren que, dada la amplia disponibilidad de la TAC, no es necesario hacer dicha radiografía. Stone y cols.<sup>(14)</sup> estudian 32 casos pediátricos comparando la imagen radiológica de la TAC con los hallazgos quirúrgicos y llegan a la conclusión de que los criterios de imagen del escáner (concretamente el realce periférico de la lesión con el contraste) son predictivos, pero no diagnósticos, de absceso. En su estudio los falsos negativos los constituyen casos de abscesos objetivados en la cirugía que en el estudio radiológico habían sido valorados como celulitis. Pero precisamente el principal valor de la TAC en el ARF reside en su capacidad de localizar la infección para la cirugía, establecer el estadio de la infección y, en última instancia, distinguir la celulitis del absceso. Kirse y Roberson<sup>(11)</sup>, en la muestra más amplia de ARF reunida hasta el momento en la literatura moderna, describen nuevas características radiológicas para el diagnóstico como la irregularidad de la pared del absceso, que consideran de mucha más utilidad que el realce descrito. Para otros, una posible forma de discriminar cuando quedan dudas tras la evaluación radiológica es observar la respuesta a un ciclo de antibióticos.

En cuanto al tratamiento, aún no se ha aclarado completamente si el tratamiento idóneo es el quirúrgico, o si sería preferible probar tratamiento antibiótico sin cirugía y observar evolución. Múltiples referencias en la literatura<sup>(10)</sup>, apuestan por esta última alternativa siempre y cuando no haya dificultad respiratoria, y no faltan estudios en los que se obtienen excelentes resultados sin cirugía. A menudo en ellos el método diagnóstico empleado ha sido la radiografía lateral de cuello o la TAC, sin haberse practicado el drenaje del mismo, y por lo tanto es probable que algunos de estos casos diagnosticados como abscesos, fueran en realidad celulitis, y esto explique el éxito del tratamiento antibiótico. Kirse y Roberson<sup>(11)</sup> consideran inadecuado el tratamiento antibiótico dado que éste posibilita el crecimiento del absceso y sin embargo el drenaje es resolutivo y las complicaciones descritas son desdeñables.

El segundo de nuestros pacientes presentaba dificultad respiratoria y empeoramiento progresivo del estado general, por lo que la indicación quirúrgica estaba fuera de toda duda. Además, siguió por otros motivos lo que se podría considerar un ciclo antibiótico de prueba, con respuesta nula. Sin embargo, en el primero de nuestros casos nos planteamos el mismo interrogante: ¿evolucionó bien con tratamiento antibiótico sin cirugía porque era en realidad una celulitis y no un absceso? ¿Se habría beneficiado del drenaje quirúrgico?

La experiencia obtenida en el segundo paciente nos permite avanzar una última conclusión: en los casos de fiebre prolongada en lactantes se debe contemplar el ARF como un posible diagnóstico, y la realización de una radiografía lateral de cuello como método de cribado se puede incluir entre las pruebas a realizar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson. Tratado de pediatría. 2004. p. 1386.
2. Coticchia JM, Getnick GS, Yun RD, Arnold JE. Age, site- and time-specific differences in pediatric deep neck abscesses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 201-7.
3. Goldenberg D, Golz A, Joachims HZ. Retropharyngeal abscess: a clinical review. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 546-50.
4. Homicz MR, Carvalho D, Kearns DB, Edmonds J. An atypical presentation of Kawasaki disease resembling a retropharyngeal abscess. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2000; 54: 45-9.
5. Lee SS, Schwartz RH, Bahadori RS. Retropharyngeal abscess: Epiglottitis of the new millennium *J Pediatr* 2001; 138: 435-7.
6. Ologe FE, Busari SS, Amole AO. Impacted radiolucent foreign body simulating retropharyngeal abscess. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24: 111-2.
7. Nwaorgu OG, Ayodele KJ, Onakoya PA. Recurrent respiratory papillomatosis mimicking a retropharyngeal abscess in a Nigerian child. *West Afr J Med* 2004; 23: 91-3.
8. Shivakumar AM, Naik AS, Prahant KB, Yogesh BS, Hongal GF. Foreign body in upper digestive tract. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 689-93.
9. Parshicar A, Har-El G. Deep neck abscess: a retrospective review of 210 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1051-4.
10. Craig FW, Schunk JE. Retropharyngeal abscess in children: clinical presentation, utility of imaging, and current management. *Pediatrics* 2003; 111: 1394-8.
11. Kirse DJ, Roberson DW. Surgical management of retropharyngeal space infections in children. *Laryngoscope* 2001; 111: 1413-22.
12. Colthard M, Isaacs D. Retropharyngeal abscess. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1227-30.
13. Lalakea M, Messner AH. Retropharyngeal abscess management in children: current practices. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 398-405.
14. Stone ME, Walner DL, Koch BL, Egelhoff JC, Myer CM. Correlation between computed tomography and surgical findings in retropharyngeal inflammatory processes in children. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1999; 49: 121-5.
15. McClay JE, Murray AD, Booth T. Intravenous antibiotic therapy for deep neck abscesses defined by computed tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1207-12.

**PEDIATRÍA DE RUDOLPH**

Rudolph C.D., Rudolph A.M., Lister G., Siegel N.J. (eds).  
Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2004  
21 edición. Tomos 1 y 2

Se trata de la última versión en castellano del clásico tratado publicado por primera vez en 1897. Más de un siglo de labor continuada y eficaz avalan a este libro, imprescindible en la bibliografía pediátrica mundial. Como señala el Prof. Alfonso Delgado en su presentación de la presente edición en español, se trata de una obra extraordinaria y singular. A lo largo de sus dos gruesos volúmenes, se nos ofrece una visión actualizada y completa de toda la patología pediátrica. Dos centenares de especialistas norteamericanos.

Tras unos capítulos generales dedicados a aspectos generales de la salud pediátrica, el recién nacido, el lactante y el adolescente, se inicia un minucioso estudio de todos los campos de la patología infantil. Dentro del excelente nivel general, me han parecido particularmente brillantes los capítulos dedicados a las metabopatías, a la gastroenterología y nutrición, al aparato circulatorio y al sistema endocrino.

La obra se completa con unos excelentes apéndices, de valor práctico y claridad didáctica. Excelente la edición de McGraw-Hill Interamericana. Obra imprescindible.

*A. Muñoz Villa*

**ANEMIA DE FANCONI. UN MANUAL PARA LAS FAMILIAS Y SUS MÉDICOS**

Frohnmayr L.D.  
Fanconi Anemia Research Foundation  
Oregon: Eugene; 2004  
3ª edición. Tomos 1 y 2

La anemia de Fanconi es un enfermedad tan infrecuente como grave y compleja. Supone para los niños que la padecen una afección altamente invalidante y a la larga fatal. Para las familias es también una sobrecarga emocional, social y material importantísima. Finalmente para los médicos supone un reto profesional de primer orden.

Con el sentido práctico proverbial en los estadounidenses, este manual se plantea como una guía, apoyo e información para todos ellos.

En lenguaje sencillo y asequible proporciona una información suficiente y actualizada para enfermos y familiares. Para los médicos generalistas y pediatras de familia, en los que recae una parte fundamental de la atención a los enfermos, ofrece asimismo una ayuda y una orientación en el día a día de la enfermedad y su tratamiento.

*A. Muñoz Villa*



ENERO 2005

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
X Curso de Avances en Pediatría	15 Enero al 12 Marzo	Valencia	Web oficial
Curso sobre Función Pulmonar: principios y aplicaciones (5º Edición) con el patrocinio de la AEP	28-29	San Sebastian	Web oficial
I Jornada Andaluza sobre Enfermedad Celíaca	28	Sevilla	Programa en PDF

FEBRERO 2005

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
IX Curso Nacional de Radiología Pediátrica	3-4	Madrid	Programa en PDF
XV Jornada Internacionales sobre Cáncer Infantil	21-23	Sevilla	e-mail de contacto: ana.gonzalez.sspa@ juntadeandalucia.es
II Curso para Educadores en Asma	24-26	Granada	Web oficial

MARZO 2005

Actividad	Fecha	Lugar	Más información
Segundo Curso de Dermatología Pediátrica para Peditras y Dermatólogos	4	Barcelona	www.dermopediatrics.com
19º Jornada de Pediatría Ambulatoria (Institut Universitari Dexeus)	5	Barcelona	Programa en PDF
XII Simposium Nacional de Pediatría Social "El adolescente aquí" (Club de Pediatría Social)	11-12	Barcelona	Programa en PDF
II Curso de Asistencia al Trauma Pediátrico	31 de Marzo al 1 de Abril	Sevilla	aitp.sevilla@mac.com Tfno.: 955012870 Fax: 954716755

## Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a las siguientes personas que, junto con los miembros de los Comités Editorial y de Redacción de Revista Española de Pediatría, han contribuido a valorar los trabajos recibidos para su publicación durante el año 2004.

S. Amaya Alarcón  
I. Badell Sierra  
E. Barrio Corrales  
E. Bureo Dacal  
J. Estella Sánchez  
J. Clemente Pollan  
D. Crespo Hervás  
J.M. Couselo Sánchez  
J. Cubells Rieró  
F. del Castillo Martín  
J. Corbatón Blasco  
C. Díaz de Heredia  
R. Fernández-Delgado  
J.M. Fernández Navarro  
P. García-Miguel  
R. Guerrero Pereda

F. Hawkins Carranza  
N. Gallego López  
J.M. Indiano Arce  
E. Jaureguizar Monereo  
G. Javier Manchon  
M. Martínez-Pardo  
F. Omeñaca Terés  
J.J. Ortega Aramburu  
N. Pardo García  
J.M. Pérez Hurtado  
I. Polanco Allúe  
J. San Sebastián Cabasés  
C. Sanromán Coscayon  
R. Sierrasesúmaga Ariznavarreta  
A. Verdaguer Miralles

Aguado Hernández HJ, 188  
 Albert Sorribes MV, 314  
 Alfaro J, 359  
 Aliaga Vera J, 314  
 Alonso Salas MT, 211  
 Amaya Alarcón S, 188  
 Amo R, 363  
 Antuña MJ, 359  
 Aparicio-Meix JM, 243  
 Aracil A, 355  
 Armenteros García A, 158

**B**allesteros García S, 110  
 Barrio Corrales F, 267  
 Barrios Fontoba JE, 117  
 Bauzá López G, 246  
 Benedito Monléon MC, 370  
 Berbel Tornero O, 225  
 Blanco Quirós A, 7  
 Blanco-Barca MO, 451  
 Brusa M, 237  
 Bueno de la Rosa MA, 154  
 Bueno Sánchez MA, 154  
 Burgos J, 243

**C**abezuelo Huerta G, 482  
 Camacho Díaz JA, 152  
 Camacho Reina MV, 384  
 Camarero C, 487  
 Camino Fernández AL, 318  
 Campos Díaz M, 348  
 Canalejo González D, 211  
 Carbonell Estran X, 320  
 Carcavilla A, 382, 487  
 Carcavilla Urqui A, 378  
 Cardó E, 355  
 Carrizo Gallardo D, 291  
 Casado Flores J, 48  
 Castillo Garzón MJ, 283  
 Castro Martínez ME, 348  
 Castro-Gago M, 451  
 Cedré Herández T, 348  
 Coca Pérez A, 243  
 Concheiro Guisán A, 152  
 Contra T, 359  
 Corbatón J, 487  
 Cuadrillero Quesada C, 105  
 Cuadrillero Quesada MC, 278  
 Curcoy Barcenilla AI, 424  
 Charlo Molina MT, 211  
 Chillón Garzón P, 283

**D**e Arístegui J, 14  
 De Haro López MA, 154  
 De Rubens Figueroa J, 307  
 Dedieu N, 249, 378, 382, 487  
 Del Castillo Martín F, 32  
 Delgado Fernández M, 283  
 Díaz-Bushmann C, 297

**E**iris-Puñal J, 451  
 Elvira Pardilla AI, 318  
**F**asheh Youssef W, 445  
 Fernández JM, 359  
 Fernández Menéndez JM, 70  
 Fernández Pineda L, 95  
 Fernández Santervás Y, 424  
 Fernández-Delgado Cerdá R, 339  
 Ferrero A, 243  
 Ferrés F, 363  
 Ferrís i Tortajada J, 127, 177, 225, 291, 314  
 Figueras Aloy J, 320  
 Figueras Nadal C, 39  
 Frías Iniesta J, 23  
 Frontera Izquierdo P, 482  
 Fuente Martín E, 278

**G**allas Torreira M, 303  
 García García L, 152  
 García i Castell J, 225  
 García Pérez J, 217  
 García Rodríguez ME, 211  
 García Sánchez JE, 76  
 García Varela L, 303  
 Garduño Espinosa A, 307  
 Gassó de Campos M, 384  
 Giménez Llorca A, 152  
 Gómez López L, 320  
 Gómez Arias J, 384  
 Gómez Sabrido F, 311  
 Gonzalez de Dios J, 141, 194, 407, 430  
 González Herranz P, 188  
 González Hevia JJ, 154  
 González Otero A, 348  
 González Rivera F, 384  
 González Seivane F, 348  
 Grimalt JO, 291  
 Guitet M, 355  
 Gutiérrez O, 363  
 Gutiérrez Sainz A, 283  
 Gutiérrez-Solana LG, 297

**H**eredero JJ, 243  
 Hernández Fernández N, 158  
 Hernández Martí M, 314  
 Hernández-Jodrá M, 391  
 Huidobro Labarga B, 318

**J**iménez Moya A, 311  
 Juan Marco C, 217

**L**ahaba Liqué N, 246  
 Laosa Zafra O, 23  
 Lara, E, 124  
 Leyes Borrajo JL, 303  
 Lirio Casero J, 217  
 López Andreu JA, 127, 225  
 López Castilla JD, 160, 162

López Castro G, 303  
López García C, 348  
López García MA, 162  
López Mondéjar JA, 188  
Luaces Cubells C, 445  
Llevadias Jané J, 424

**M**achín García S, 348  
Málaga Guerrero S, 70, 110, 251  
Maldonado MJ, 359  
Maldonado MS, 124, 249 382, 468  
Maldonado Regalado MS, 378, 391  
Marco Macián A, 117, 177, 225, 291, 314  
Marí M, 363  
Martín Acera S, 311  
Martín Frías M, 378  
Martín M, 187, 382  
Martín Mardomingo MA, 105  
Martínez Cárdenas L, 348  
Martínez Mengual L, 105, 278  
Martínez Val M, 311  
Martos Sánchez I, 388  
Matesanz Pérez JL, 110  
Menéndez Arias C, 278  
Menor Serrano F, 314  
Mesa del Castillo Payá M, 391  
Miguel D, 110  
Miranda L, 141  
Montemayor Rubio MA, 105  
Montero Valladares C, 162  
Moreno Aznar LA, 283  
Munar M, 363  
Muñoz A, 124, 359, 391  
Muñoz Sáez M, 160, 162  
Navas López VM, 160, 162, 211  
Novo-Rodríguez MI, 451

**O**cete Guzmán G, 378  
Ochoa Mazarro D, 23  
Olivares López JL, 91  
Ortega García JA, 127, 177, 225, 291  
Ortega Porcel FB, 283  
Otheo de Tejada E, 388

**P**ardo de la Vega R, 251  
Pardo N, 359  
Paredes Cencillo C, 430  
Parrondo Garrido S, 105, 278  
Pérez Gorricho B, 76  
Pérez Méndez C, 110  
Pérez Palomino A, 388  
Pérez-Caballero Macarrón C, 388  
Pertierra Cortada A, 445  
Pichs León V, 348  
Pineda M, 355

Pineda Marfá M, 424  
Pintos Martínez E, 451

**Q**uiles Izquierdo J, 117

**R**amos Fuertes FJ, 154  
Ramos Sánchez N, 388  
Reina J, 363  
Rodríguez Fernández A, 105  
Rodríguez Núñez I, 303  
Rojo Conejo P, 58, 63  
Román Llorente FJ, 278  
Romero Parreño A, 160  
Ros Pérez P, 388  
Rosa Jiménez F, 384  
Rosell Antón J, 154  
Ruiz Contreras J, 58, 63  
Ruiz de Gopegui E, 363  
Ruiz Ruiz J, 283  
Ruiz-Falcó ML, 297

**S**ábado C, 359  
Salvia Roiges MD, 320  
Sánchez Ganfornina I, 160  
Sánchez Gómez de Orgaz MC, 318  
Sánchez Iglesias G, 158  
Sánchez Pérez F, 158  
Sánchez Valderrábanos E, 211  
Sánchez-Valverde Visus F, 158  
Sastre Huerta E, 318  
Solís Sánchez G, 105, 110, 278  
Soult Rubio JA, 162, 160  
Suárez Fernández J, 318  
Suárez González A, 278  
Svarch Guerlhicoff E, 348

**T**oledo Lamelas M, 246  
Torrens de la Nuez R, 158  
Tortajada Girbés M, 339

**Ú**riz J, 249

**V**aldés Landaburo R, 158  
Valdizán Usón JR, 181  
Vallés, Gamboa M, 246  
Varela Fernández B, 105  
Vázquez M, 91  
Vázquez Martínez JL, 388  
Vergara Domínguez B, 348  
Vernet A, 355  
Vidal Micó S, 482  
Vila Cots J, 152  
Vila Santandreu A, 152  
Vioque López J, 117

- Absceso retrofaringeo**, 487  
**Actividad física**, 283  
**Adenosina**, 160  
**Adolescencia**, 370  
**Adolescentes**, 283  
**Adopción**, 217  
**Adrenalina**, 211  
**Agentes inotrópicos**, 40  
**Análisis**  
     bibliométrico, 195  
     de orina, 110  
**Anemia hemolítica autoinmune**, 391  
**Aneurismas coronarios**, 482  
**Antibióticos**, 23, 32, 50  
**Antihistamínicos**, 311  
**Apendicitis aguda**, 117  
**Apnea**, 445  
**Áreas temáticas**, 195, 430  
**Atención Primaria**, 76  
**Atragantamiento**, 445
- Bajo peso extremo**, 320  
**Bibliometría**, 430  
**Bioética**, 237  
**Broncodilatadores**, 211  
**Bronquiolitis**, 211
- Cadera inestable**, 141  
**Calendarios vacunales**, 14  
**Cáncer**, 225  
     pediátrico, 225  
**Carcinógenos**, 225  
**Cartografía cerebral**, 181  
**Ciclofosfamida**, 359  
**Circuncisión**, 237  
**Citomegalovirus**, 39  
**Colaboración Cochrane**, 195  
**Colágeno VI**, 451  
**Comercio del tabaco**, 128  
**Compresión medular aguda**, 124  
**Comunidad de niños**, 63  
**Congresos pediátricos**, 430  
**Contaminantes ambientales**, 291  
**Contraindicaciones**, 267  
**Corea**, 388
- Defectos estructurales cardiacos**, 95  
**Déficit**  
     parcial de IgA, 339  
     selectivo de IgA, 339  
**Desarrollo**  
     inmunitario, 7, 70  
     del recién nacido y del lactante, 7, 70  
     fetal, 7, 70  
     óseo, 217  
     psicomotor, 355  
**Dieta**, 117  
**Disfunción ventricular**, 95  
**Disgenesia gonadal**, 384  
**Displasia de desarrollo de caderas**, 141
- Distribución de grasa corporal**, 283  
**Distrofia muscular congénita**, 451
- Efecto secundario**, 160  
**Electroencefalograma**, 242  
     cuantificado, 181  
**Emigración e inmigración**, 217  
**Enfermedad (es)**  
     celiaca, 152, 270  
     de Kawasaki, 482  
     hemolítica del recién nacido, 105  
     infecciosas, 14  
     periodontal, 303  
**Epidemiología**, 188, 225, 363  
**Epilepsia**, 424  
**Episodio aparentemente letal (EAL)**, 445  
**Escoliosis distrófica**, 243  
**Espasticidad**, 297  
**Esplenectomía**, 391  
**Estreptograminas**, 32  
**Estudio**  
     casos-contróles, 117  
     familiar, 270  
     HLA, 270  
**Examen microscópico orina**, 110  
**Exposición prenatal**, 291
- Farmacocinética**, 23  
**Fármacos antiepilépticos**, 424  
**Fiebre prolongada**, 487  
**Fluorquinolonas**, 32  
**Forma incompleta**, 482  
**Fractura codo infancia**, 188  
**Fukutina**, 451  
**Función renal**, 382
- Gestión por procesos clínicos**, 141  
**Glicosilación de proteínas**, 451  
**Grupos**  
     de investigación, 195  
     sanguíneos, 105
- Hepatitis C**, 39  
**Herpes simple**, 39  
**Hidrocción**, 311  
**Hipernatremia**, 388  
**Hipertrofia muscular**, 451
- Incompatibilidad ABO**, 105  
**Índices periodontales**, 303  
**Industria tabaquera**, 128  
**Infección (es)**, 23, 50, 468  
     cervicales profundas, 487  
     pediátricas, 76  
     tracto urinario, 110  
**Informe Delphi**, 407  
**Insuficiencia cardíaca**, 95  
**Integrina  $\alpha 7$** , 451  
**Intoxicaciones del sistema nervioso central**, 291
- Ketóidos**, 32

- Laminina  $\alpha 2$ , 451
- Lesiones  
nerviosas, 188  
vasculares, 188
- Leucemia  
linfoide aguda, 348  
mieloide crónica, 249
- Linfocito b391
- Lucha antitabáquica, 128
- M**aduración sexual, 217
- Malformación adenomatoidea quística pulmonar, 314
- Marcadores biológicos, 291
- Maternidad, 303
- Matrices, 291
- Meconio, 291
- Medicina basada en la evidencia, 76, 141, 195, 430
- Merosina, 451
- Metilfenidato, 181
- Mielinólisis extrapontina, 388
- Mioclonías  
benignas, 318  
neonatales, 318
- Monitorización hospitalaria, 445
- N**acimientos prematuros de bajo peso, 303
- Nefroblastoma bilateral sincrónico, 382
- Neumonía adquirida, 63
- Neurofibroma paravertebral, 243
- Neurofibromatosis tipo 1, 243, 355
- Neuroimagen, 355, 424
- Neurotoxicología, 291
- Neutropenia, 468
- Niños, 160, 237, 297
- Nuevas indicaciones autorizadas, 267
- Nutrición, 283  
agresiva, 320
- Nutrientes, 117
- O**ncología pediátrica, 468
- Oxazolidinonas, 32
- P**arálisis cerebral, 297
- Paraplejía, 124
- Partes blandas, 378
- Pediatría y tabaquismo, 128
- Pediatría, 407
- Polimorfismos, 251
- Polisomnograma, 181
- Porcentaje grasa, 283
- Potenciales evocados visuales, 355
- Prevención y control del tabaquismo, 128
- Primera convulsión afebril, 424
- Protocolo, 211
- Pubertad, 217
- Q**uimioterapia, 378
- R**abdomiólisis, 388
- Rabdomiosarcoma, 314
- Recaídas tardías, 348
- Recidivas, 424
- Recién nacido, 320
- Recomendaciones, 267
- Reflujo  
gastroesofágico, 445  
vesicoureteral, 251
- Retraso mental, 451
- Revisiones sistemáticas, 195
- Rubifen®, 181
- S**alud Infantil, 407
- Sarcoma de Ewing, 124
- Screening, 110
- Segundos trasplantes, 249
- Sepsis, 162
- Shock séptico, 40
- Síndrome  
de Rapunzel, 158  
de Waterhouse-Friderichsen, 162  
nefrótico, 152
- Síntomas  
clínicos, 363  
de ansiedad, 370  
inmunológicos, 181
- Sistema renina-angiotensina, 251
- Sobrevivientes, 348
- SopORTE hemodinámico. 40
- Streptococcus pneumoniae*, 162
- Sueño, 318
- Supervivencia, 382
- Supracondílea, 188
- T**abaco y salud, 128
- Tabaco, 225
- Tabaquismo  
parental, 225  
pasivo, 225
- TDAH, 181
- Terapéutica antivírica, 39
- Tests diagnósticos, 110
- Tinción Gram, 110
- Toma de decisiones basada en pruebas, 195
- Topotecan, 359
- Toxina botulínica A, 297
- Tracto respiratorio superior, 50
- Trasplante de precursores hematopoyéticos, 249
- Transposición penoescrotal, 246
- Traslocación familiar 11, 22, 154
- Tratamiento, 297  
psicológico grupal, 370  
quirúrgico, 246
- Tricobezoar, 158
- Trisomía parcial 22, 154
- Tumor (es)  
infantiles, 225  
pulmonar, 314  
rabdoide extrarrenal, 378  
sólidos, 359
- U**nidad de Salud Medioambiental Pediátrica (Pediatric Environmental Health Speciality Unit), 177
- Urticaria a frigore, 311
- V**acunas, 14
- Varicela, 267  
Zoster, 39
- Vacuna, 267
- Virus Influenza B, 363