

Revista Española de PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Sumario

- PUESTA AL DÍA**
- 99 **Bases neuroendocrinológicas y moleculares de la obesidad**
G.A. Martos-Moreno, J. Argente
- ORIGINALES**
- 106 **Infección del tracto urinario en menores de dos años de edad en el medio ambulatorio y la detección de reflujo vésico ureteral**
G. Cabezuolo Huerta, S. Vidal Micó, P. Frontera Izquierdo
- 110 **Leishmaniasis visceral en un hospital infantil entre 1994 y 2004**
E. Agüero Sánchez, I. Valverde García, J. Cano Fernández, M.C. García García, E. de la Torre Montes de Neira
- REVISIONES**
- 114 **Aspectos actuales de las miopatías congénitas estructurales**
M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, E. Pintos-Martínez, M.O. Blanco-Barca, J. Eiris Puñal
- 126 **Aspectos psicosociales y éticos del cáncer infantil**
J. San Sebastián Cabasés, J. Sánchez García
- 139 **Manejo psicológico de síntomas depresivos en niños y adolescentes**
M.C. Benedito Monleón
- COMUNICACIONES BREVES**
- 145 **Exantema unilateral torácico: a propósito de un caso**
M.C. Bravo Laguna, S. García García
- 148 **Torticolis paroxístico benigno del lactante**
M. Fernández Díaz, C. Menéndez Arias, E. Díaz Díaz, L. Martínez Mengual, B. Otero Martínez, G. Solís Sánchez
- 151 **GRUPO LATINO DE PEDIATRÍA. XXVI REUNIÓN, 5-7 DE MAYO DE 2005 SIERRE (SUIZA)**
- MESA REDONDA SOBRE EL DOLOR EN EL NIÑO**
- 153 **Développement du système nerveux et genèse de la douleur**
P. Evrard
- 159 **La douleur du foetus et du nouveau-né**
J.P. Relier
- 160 **Tratamiento del dolor postoperatorio en niños**
F. Reinoso Barbero, J.A. Tovar
- 165 **COMUNICACIONES LIBRES**
- 178 **CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES**

Revista Española de
PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Marzo - Abril 2005

Volumen 61 - Número 2

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

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

CONSEJO DE REDACCIÓN

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

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

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

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

© 2005 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 64 €; Instituciones: 106 €; Extranjero 116 €; MIR y estudiantes 54 €.

Suscripciones

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

Correspondencia Científica

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

Sumario

- PUESTA AL DÍA**
- 99 **Bases neuroendocrinológicas y moleculares de la obesidad**
G.A. Martos-Moreno, J. Argente
- ORIGINALES**
- 106 **Infección del tracto urinario en menores de dos años de edad en el medio ambulatorio y la detección de reflujo vésico ureteral**
G. Cabezuelo Huerta, S. Vidal Micó, P. Frontera Izquierdo
- 110 **Leishmaniasis visceral en un hospital infantil entre 1994 y 2004**
E. Agüero Sánchez, I. Valverde García, J. Cano Fernández, M.C. García García, E. de la Torre Montes de Neira
- REVISIONES**
- 114 **Aspectos actuales de las miopatías congénitas estructurales**
M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, E. Pintos-Martínez, M.O. Blanco-Barca, J. Eirís Puñal
- 126 **Aspectos psicosociales y éticos del cáncer infantil**
J. San Sebastián Cabasés, J. Sánchez García
- 139 **Manejo psicológico de síntomas depresivos en niños y adolescentes**
M.C. Benedito Monleón
- COMUNICACIONES BREVES**
- 145 **Exantema unilateral torácico: a propósito de un caso**
M.C. Bravo Laguna, S. García García
- 148 **Tortícolis paroxístico benigno del lactante**
M. Fernández Díaz, C. Menéndez Arias, E. Díaz Díaz, L. Martínez Mengual, B. Otero Martínez, G. Solís Sánchez
- 151 **GRUPO LATINO DE PEDIATRÍA. XXVI REUNIÓN, 5-7 DE MAYO DE 2005 SIERRE (SUIZA)**
- MESA REDONDA SOBRE EL DOLOR EN EL NIÑO**
- 153 **Développement du système nerveux et genèse de la douleur**
P. Evrard
- 159 **La douleur du foetus et du nouveau-né**
J.P. Relier
- 160 **Tratamiento del dolor postoperatorio en niños**
F. Reinoso Barbero, J.A. Tovar
- 165 **COMUNICACIONES LIBRES**
- 178 **CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES**

Contents

- UP-DATING
- 99 Neuroendocrinological and molecular bases of obesity
G.A. Martos-Moreno, J. Argente
- ORIGINAL ARTICLES
- 106 Urinary tract infection in children under two years of age in out-patient setting and detection of vesicoureteral reflux
G. Cabezuelo Huerta, S. Vidal Micó, P. Frontera Izquierdo
- 110 Visceral Leishmaniasis in a children's hospital between 1994 and 2004
E. Agüero Sánchez, I. Valverde García, J. Cano Fernández, M.C. García García, E. de la Torre Montes de Neira
- REVIEWS
- 114 Present aspects of structural congenital myopathies
M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, E. Pintos-Martínez, M.O. Blanco-Barca, J. Eirís Puñal
- 126 Psychosocial and ethical aspects of childhood cancer
J. San Sebastián Cabasés, J. Sánchez García
- 139 Psychological treatment of depressive symptoms in children and adolescents
M.C. Benedito Monleón
- SHORT COMMUNICATIONS
- 145 Unilateral thoracic exanthema: based on one case
M.C. Bravo Laguna, S. García García
- 148 Benign paroxysmic torticollis in the infant
M. Fernández Díaz, C. Menéndez Arias, E. Díaz Díaz, L. Martínez Mengual, B. Otero Martínez, G. Solís Sánchez
- 151 LATIN PEDIATRIC GROUP. XXVI MEETING, MAY 5-7, 2005, SIERRE (SWITZERLAND)
- ROUND TABLE ON PAIN IN THE CHILD
- 153 Development of the nervous system and pain origin
P. Eurard
- 159 Pain in the fetus and newborn
J.P. Relier
- 160 Treatment of postoperative pain in children
F. Reinoso Barbero, J.A. Tovar
- 165 FREE COMMUNICATIONS
- 178 NATIONAL AND INTERNATIONAL CONGRESSES

Bases neuroendocrinológicas y moleculares de la obesidad

G.A. Martos-Moreno, J. Argente

*Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma. Madrid*

RESUMEN

La obesidad humana constituye un ejemplo paradigmático del modelo complejo de enfermedad en el que, sobre una base poligénica, ejercen su influencia una serie de factores ambientales.

En esta revisión se analiza el estado actual de los conocimientos referentes al complejo control neuroendocrinológico de la homeostasis energética, en el que el hipotálamo y, en particular, su núcleo arcuato, desempeña una función primordial en la coordinación e integración de los estímulos aferentes procedentes, fundamentalmente, del aparato digestivo y el tejido adiposo.

Se revisan, igualmente, los diferentes tipos de estudios que han ido conformando nuestro conocimiento actual sobre las bases genéticas de la obesidad, así como las mutaciones mono y digénicas causantes de la misma en el ser humano y los genes más significativamente asociados a la misma.

Palabras Clave: Obesidad; Gen; Mutación; Asociación.

ABSTRACT

Human obesity fits the pattern of complex disease model in which environmental factors exert their effect on the basis of a polygenic heritage.

This review analyzes the current knowledge regarding the complex neuroendocrinological control of energy homeostasis in which the hypothalamus and, mainly, its arcuate nucleus, plays a key role coordinating and integrating afferent signals from adipose tissue and gastrointestinal tract.

Correspondencia: Prof. Dr. Jesús Argente. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid
e-mail: argentefen@terra.es

Recibido: Abril 2005

Furthermore, the different types of studies that have led towards present knowledge about the molecular basis of obesity, as well as specific mutations causing obesity in humans and most strongly associated genes, are reviewed.

Key Words: Obesity; Gene; Mutation; Association.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es el resultado final de la modulación ejercida por una serie de elementos ambientales y conductuales sobre una base constitucional genéticamente determinada, la cual hace al individuo más o menos susceptible a la influencia de los mismos.

Las modificaciones cuantitativas y cualitativas de la dieta tradicional, asociadas a una disminución de la actividad física, son consideradas las causas fundamentales del incremento progresivo de la prevalencia de esta enfermedad en todos los rangos etarios en los últimos 35 años⁽¹⁾. Paralelamente, se ha incrementado el interés por los genes y marcadores cromosómicos, así como por los mecanismos neurohormonales, relacionados con la regulación del metabolismo energético y que, por tanto, determinan la predisposición o resistencia de un individuo a la acumulación excesiva de tejido adiposo.

Fruto de este interés ha sido el descubrimiento de más de 430 genes, marcadores y regiones cromosómicas asociados o ligados a la obesidad humana⁽²⁾, junto con la formulación de un modelo fisiológico de la señalización neuroendocrinológica de los estímulos orexígenos y anorexígenos.

Así, ha sido posible demostrar la existencia de alteraciones monogénicas y, más recientemente, digénicas, causantes de obesidad en el ser humano⁽²⁾, junto con una interminable relación de síndromes dismorfológicos con patrones de herencia mendelianos, que cuentan la obesidad como uno de sus rasgos fenotípicos.

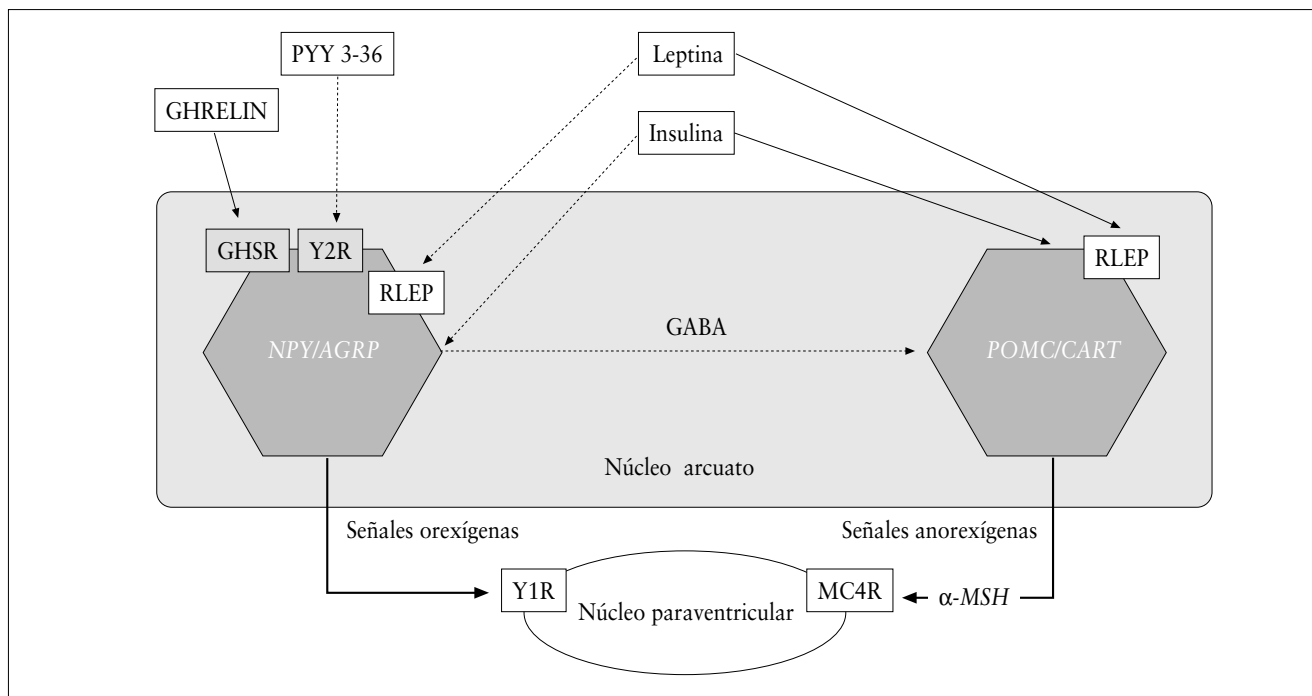


FIGURA 1. Representación esquemática de la integración hipotalámica de las señales aferentes y eferentes relacionadas con la homeostasis energética. Las flechas de trazo continuo indican efecto estimulador; las de trazo discontinuo, efecto inhibitorio. Abreviaturas: PYY 3-36: péptido YY; GHSR: receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento; Y1R: receptor Y subtipo 1; Y2R: receptor Y subtipo 2; RLEP: receptor de leptina; GABA: ácido gamma-amino-butírico; NPY/AGRP: neuronas productoras de neuropéptido Y y del péptido relacionado con la proteína Agouti; POMC/CART: neuronas productoras de proopiomelancortina y del transcrito relacionado con cocaína y anfetamina; MC4R: receptor número 4 de MSH; α -MSH: fracción alfa de la hormona estimulante melanocítica.

Todos los casos anteriormente mencionados han contribuido al entendimiento de las bases fisiopatológicas de la obesidad, pero representan un ínfimo porcentaje dentro de la epidemia mundial que constituye actualmente la obesidad.

BASES NEUROENDOCRINOLÓGICAS DE LA OBESIDAD (Fig. 1)

En la obesidad subyace una alteración del balance entre el ingreso y gasto energético. Éste es regulado por un complejo sistema de señales aferentes y eferentes al sistema nervioso central, cuya integración y control acontecen, fundamentalmente, en el hipotálamo, desempeñando el núcleo arcuato una función esencial. En él existen dos estirpes neuronales funcionalmente antagónicas. Por un lado, aquellas que producen el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con la proteína agouti (AGRP); por otro lado, las neuronas productoras del transcrito endógeno relacionado con cocaína y anfetaminas (CART) y de proopiomelanocortina (POMC), de la cual deriva, entre otras, la fracción α de la hormona estimulante melanocitaria (MSH alfa)⁽³⁻⁵⁾.

El primer grupo de neuronas medía los estímulos orexígenos, fundamentalmente activando los receptores Y1R

del núcleo paraventricular e inhibiendo la vía anorexígena. El segundo grupo neuronal promueve los efectos contrarios, activando los receptores de melanocortina número 3 y, sobre todo, número 4 (MC3R y MC4R), también de localización predominante en el núcleo paraventricular^(3,5). Pese a la existencia de estos dos grupos neuronales bien diferenciados, el conocimiento de mediadores hipotalámicos se amplía continuamente, incluyendo otras sustancias como la hormona concentradora de melanina (MCH), las orexinas o hipocretinas del hipotálamo lateral, la hormona liberadora de tireotropina (TRH), el ácido gammaaminobutírico (GABA), la dopamina y la serotonina, entre otras⁽⁵⁾.

Las señales aferentes a este centro de control de la homeostasis energética provienen de dos fuentes fundamentales: el aparato digestivo (estómago, intestino y páncreas) y el tejido adiposo⁽⁴⁻⁶⁾.

De producción preferente en las células oxínticas de la mucosa gástrica, la proteína ghrelin se encuentra implicada en la estimulación del apetito mediante la estimulación de las hormonas productoras de NPY y de AGRP, las cuales expresan receptores específicos para este péptido^(5,7).

Otro mediador, el péptido YY (YY3-36), se segrega en la región intestinal distal en respuesta a la ingesta alimentaria. Debido a su capacidad de unión a los receptores Y2

presinápticos (que poseen efecto inhibitor) en las neuronas productoras de neuropéptido Y, contribuye a la inhibición de la ingesta alimentaria⁽⁴⁾.

La insulina liberada por el páncreas en fase postprandial modula ambas vías hipotalámicas ocasionando un neto efecto anorexígeno. En cambio, el polipéptido pancreático (PP), que actúa sobre los mismos receptores que el neuropéptido Y (YR1-6), por pertenecer ambos a la misma estirpe molecular, parece ejercer sus acciones anorexígenas a través de la disminución de la motilidad intestinal y, por tanto, del vaciado gástrico, ya que su administración central en modelos experimentales ha demostrado efectos opuestos⁽⁴⁾.

Entre las aferencias anorexígenas de origen gastrointestinal se cuentan también la propia distensión gástrica postprandial, o la liberación de colecistoquinina (CCK), oxintomodulina y del péptido similar al glucagón número 1 (GLP-1)⁽⁴⁾.

La leptina es la señal aferente fundamental que, entre las conocidas, referencia el estado de nutrición como reflejo del contenido corporal de grasa y de los triglicéridos adipocitarios. Su producción acontece mayoritaria, aunque no exclusivamente, en el adipocito y parece, hasta la fecha, uno de los reguladores esenciales, a largo plazo, de la homeostasis energética^(7,8).

En los últimos años se han descubierto múltiples péptidos de producción exclusiva o mayoritariamente adipocitaria y, por lo tanto, relacionada con la cantidad de tejido adiposo acumulado por el individuo. Tales son los casos de la adiponectina, resistina, interleukina 6, factor de necrosis tumoral alfa o, más recientemente, la visfatina, si bien el estudio de los mismos les confiere, hasta el momento, una función más relevante en las comorbilidades asociadas a la obesidad, fundamentalmente por su implicación en los mecanismos de resistencia o sensibilización a la acción de la insulina, que en la propia génesis de la obesidad⁽⁹⁻¹¹⁾.

GENES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE OBESIDAD

La obesidad constituye un ejemplo paradigmático del fenotipo complejo de enfermedad, en el que la variabilidad cuantitativa y cualitativa de la información contenida en esas más de 430 localizaciones cromosómicas identificadas hasta la fecha (modelo poligénico), determinan el grado de susceptibilidad individual a la acumulación excesiva de tejido adiposo, que los elementos ambientales terminan por modelar en la expresión fenotípica resultante.

La relación entre los diferentes rasgos fenotípicos derivados de la obesidad y la información contenida en determinadas localizaciones genéticas se ha intentado establecer mediante diversas estrategias.

Con anterioridad a 1990, los estudios en grupos familiares intentaban demostrar la heredabilidad de estos rasgos. Al inicio de los años 90, empezaron a publicarse los

primeros análisis de segregación, que asumían la existencia de genes “mayores” (anónimos) con efectos cuantificables sobre los rasgos de la obesidad⁽¹²⁾.

Esto dio lugar a los estudios de asociación, en los que el investigador se basa en la supuesta importancia en la homeostasis energética atribuida a un gen, su localización y a las funciones conocidas o supuestas codificadas por el mismo, para plantear la hipótesis de su asociación o correlación con el parámetro a evaluar, dilucidándose la misma mediante un contraste de hipótesis⁽¹⁾.

Actualmente, las modernas técnicas de tipaje genómico, junto con los avances en estadística genética, han permitido aproximaciones analíticas desde la perspectiva de la totalidad del genoma del individuo, los rastreos hologenómicos (*genome-wide scan*). En este tipo de análisis no se parte de hipótesis previas, sino que se caracteriza un número elevado de marcadores altamente variables en hermanos o grupos familiares más amplios, estableciéndose posteriormente un grado de relación entre el rasgo fenotípico estudiado y determinados haplotipos expresados (*quantitative trait loci* o *QTL*).

Este grado de relación se cuantifica mediante un parámetro estadístico, el LOD (logaritmo de *odds*) *score*, que se define como el logaritmo de la probabilidad de relación entre dicho marcador genético y el rasgo estudiado, de modo que un LOD *score* igual a 3 significa que la hipótesis de que el rasgo estudiado se relacione con la presencia del marcador genético evaluado es 1.000 veces más probable que la ausencia de relación entre ambos^(1,6). Existe la recomendación de adoptar un LOD *score* superior a 2 como *sugerente de asociación*, y superior a 3,3 como *indicador de asociación* entre un rasgo fenotípico y un marcador genético⁽¹³⁾.

Mutaciones monogénicas y digénicas causantes de obesidad

1. Leptina: (*Lep*)

(OMIM: 164160) Localización: 7q31.3

El gen de la leptina humana (*Lep*) (Masuzaki, 1995) es el homólogo del gen *ob* (Zhang, 1994), mutado en la obesidad murina y con el que comparte un 84% de homología⁽¹⁴⁾.

El resultado de su transcripción y posterior traducción es la leptina, producida por el adipocito en relación con su contenido en triglicéridos. Este péptido genera un estímulo anorexígeno a través de su acción hipotalámica; periféricamente, disminuye en los propios adipocitos la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y aumenta la oxidación lipídica y, por tanto, incrementa el gasto energético basal⁽⁶⁾.

Hasta la fecha, sólo existen seis casos de deficiencia genética de leptina comunicados en humanos, con un fenotipo consistente en obesidad extrema y niveles plasmáticos bajos de leptina, portadores de un alto grado de consanguinidad y, en algunos casos, asociado a hipogonadismo

hipogonadotrófico. En todos los casos estas alteraciones se resolvieron tras la administración de leptina sintética.

Pero la gran mayoría de los humanos obesos estudiados presentan niveles circulantes elevados de leptina, lo cual sugiere la existencia de una resistencia a la acción de la misma, por lo que los esfuerzos investigadores se dirigieron hacia el receptor de ésta^(14,15).

2. Receptor de leptina (*Rlep*)

(OMIM: 601007) Localización: 1p31

Pertenece a la familia de los receptores de citocinas⁽¹⁴⁾. En el cerebro humano estos receptores se localizan en leptomeninges, plexos coroideos e hipotálamo, contándose hasta 5 tipos distintos (Ra, Rb, Rc, Rd y Re), con diferencias funcionales y estructurales y que no se distribuyen uniformemente entre las localizaciones anteriormente citadas. Así, los situados en los plexos coroideos (Ra y Rc) parecen desempeñar una función transportadora mientras que, los que se encuentran en el hipotálamo (Rb), aparentemente cumplen tareas efectoras y los circulantes (Re), función transportadora^(6,7).

Hasta el momento solamente se conocen en humanos tres casos de mutaciones en el gen *Rlep*, con ausencia de porciones transmembrana e intracelular, que tienen como resultado la presencia de hiperfagia, obesidad, hipogonadismo y disminución de las hormonas tireotropa y somatotropa hipotalámicas (TRH y GHRH)⁽¹⁶⁾. También se han comunicado diversos polimorfismos en este receptor, aunque con escasa prevalencia en pacientes obesos.

3. *Proopiomelanocortina* (*POMC*)

(OMIM: 176830) Localización: 2p23.3

Se trata de un polipéptido producido en el núcleo arcuato del hipotálamo, precursor de dos subunidades proteicas de menor tamaño: la hormona corticotropa (ACTH) y la lipotropina beta (β -LPH). La ACTH es una proteína de 4,54 kD de peso molecular, compuesta por 39 aminoácidos, producida por la adenohipófisis y que ejerce un efecto estimulador sobre la corteza suprarrenal; de ella se forman péptidos de menor tamaño y que tienen diferente actividad biológica: la melanocortina alfa (α MSH) y el péptido del lóbulo intermedio asociado a corticotropina (CLIP). También el β -LPH está compuesta por péptidos de menor tamaño como son la endorfina β y la lipotropina gamma (γ LPH), precursora a su vez de la melanocortina β (β MSH)⁽¹⁴⁾.

Las mutaciones en el gen *POMC* ocasionan una disrupción en la vía leptina-melanocortina, ya que interfieren en la producción de ACTH y, posteriormente, α MSH en el núcleo arcuato hipotalámico, siendo la interacción de esta última con el receptor MC4R el paso que media la respuesta anorexígena desencadenada por la leptina en el hipotálamo⁽⁵⁾.

Actualmente se conocen al menos cuatro casos con mutaciones en el gen *POMC* en humanos. Dos de estos pacientes presentan una tasa de transcripción de *POMC* dis-

minuida; los otros dos, portan una mutación que modifica el lugar de escisión entre la β MSH y la endorfina β , resultando una proteína de fusión que activa deficientemente al receptor.

Los cuatro pacientes presentaban una obesidad severa y de inicio precoz; los dos primeros, además, mostraban otros síntomas derivados de la deficiencia de POMC, como el hipocortisolismo y las alteraciones de pigmentación de piel y cabello^(3,17).

4. Receptor número 4 de la melanocortina (*MC4R*)

(OMIM: 155541) Localización: 18q22

Se localiza fundamentalmente en el cerebro⁽¹⁴⁾ y su ligando activador principal es la α -MSH; ésta genera un estímulo anorexígeno, mientras que el AGRP ejerce sobre él efecto inhibitorio y, por tanto, orexígeno⁽⁵⁾.

Durante el año 2003 se han descrito múltiples implicaciones funcionales de las mutaciones conocidas en el gen *MC4R*, siendo 130 el número de casos humanos comunicados, por lo que constituyen la causa monogénica de obesidad más prevalente de las descritas hasta el momento en el hombre⁽²⁾.

En muestras de pacientes obesos de diferentes poblaciones estudiadas su presencia oscila entre el 0,5 y el 5,8% de los individuos. Esta prevalencia, el gran número de mutaciones descritas y su aparente modulación por factores ambientales, conforman las causas de la gran variabilidad en la expresión fenotípica de la obesidad debida a alteraciones en el *MC4R*, lo que orienta hacia un nivel variable de penetrancia y la posible interacción de otros factores genéticos. Aun así, las mutaciones del gen *MC4R* suelen asociar una obesidad de inicio precoz, con intenso acúmulo de grasa e incremento ponderal, acompañada de hiperfagia e hiperinsulinismo. Todos estos rasgos son más acentuados en los pacientes portadores de las mutaciones en homocigosis, aunque la presencia de los mismos en los sujetos heterocigotos sugiere la existencia de un patrón de herencia codominante con penetrancia variable^(18,19).

El mecanismo propuesto como causa del desarrollo de obesidad en estos pacientes es la pérdida del control sobre la ingesta alimentaria⁽²⁾, habiéndose descrito los atracones como rasgo fenotípico mayor de los pacientes portadores de estas mutaciones^(2,20).

5. Convertasa de proproteínas tipo subtilisina/hexina 1 (*PCSK1*)

(OMIM: 162150) Localización: 5q15-q21

La convertasa de proproteínas tipo subtilisina/hexina 1 (*PCSK1*) es un enzima encargada del procesamiento de péptidos precursores de gran tamaño. Desempeña su acción fundamental en el hipotálamo (junto con el subtipo 2 de *PCSK*) fragmentando la *POMC*, aunque también ejerce su acción lítica sobre la proinsulina y el proglucagón pancreáticos y, recientemente, se ha sugerido que pueda desempeñar un papel en la absorción de nutrientes en el tracto intestinal⁽¹⁴⁾.

TABLA 1. Evidencia de asociación entre genes candidatos y rasgos fenotípicos de obesidad (al menos en 5 estudios)

Gen	Localización	Número de estudios
<i>ADRB2</i>	5q31-q32	18
<i>ADRB3</i>	8p12-p11.2	25
<i>DRD2</i>	11q23.2	5
<i>GNB3</i>	12p13.31	12
<i>INS</i>	11p15.5	5
<i>LDLR</i>	19p13.2	5
<i>Lep</i>	7q32.2	8
<i>LepR</i>	1p31.3	12
<i>LIPE</i>	19q13.31	5
<i>NR3C1</i>	5q31	8
<i>PPARG</i>	3p25.2	19
<i>TNF</i>	6p21.3	8
<i>UCP1</i>	4q31.1	7
<i>UCP2</i>	11q13.3	8
<i>UCP3</i>	11q13.3	9

Se ha comunicado un paciente portador de una mutación (G483R) en el gen *PCSK1* que presentó obesidad extrema de inicio en etapas muy tempranas de la infancia, acompañada de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, hipogonadismo, hipocortisolismo y concentraciones plasmáticas elevadas de POMC y proinsulina, junto con cifras reducidas de insulina⁽²¹⁾.

6. Receptor gamma para sustancias proliferadoras de peroxisomas (PPARG) – Subunidad número 3, músculo-específica, de la fosfatasa 1 (PPP1R3A)

(OMIM: 601487) Localización: 3p25.2

(OMIM: 600917) Localización: 7q31.2

El receptor gamma para sustancias proliferadoras de peroxisomas (PPARG) es un receptor hormonal nuclear con función reguladora en la transcripción de diversos genes. Tiene tres isoformas (G1, G2 y G3) y se considera que está relacionado con la diferenciación del adipocito y la sensibilidad a insulina⁽¹⁴⁾, así como con la transcripción de los genes de las proteínas desacopladoras, desempeñando por tanto una función relevante en el mecanismo de la termogénesis adaptativa.

En 1994 se comunicó el hallazgo de una mutación de este gen (Pro115Gly) en cuatro sujetos obesos. Las búsquedas sistemáticas subsiguientes de esta mutación demostraron su carácter excepcional. En el transcurso del año 2002 se tuvo conocimiento de una doble mutación en heterocigosis que afectaba a los genes *PPARG* y *PPP1R3A* en todos los miembros de una familia afectados de obesidad de instauración precoz e insulinoresistencia. El conocimiento de este hecho lo convierte en el primer caso en el

que se demuestra una alteración digénica como causa de obesidad.

Se han comunicado algunos casos aislados de mutaciones en otros genes que expresan fenotipos que cuentan la obesidad como rasgo destacado (*SIM-1*, *MC3R*, entre otros), si bien la función que desempeñan en la homeostasis energética no está aún bien dilucidada.

Rastreo hologenómico

En el momento actual se han localizado marcadores cromosómicos relacionados con la obesidad humana en todos los cromosomas excepto en el Y y en el 21 (en el que sí se han localizado en modelos animales).

Estudios de asociación

Se han estudiado múltiples genes humanos bajo esta perspectiva aunque los resultados, hasta el momento, han sido poco halagüeños⁽¹⁾.

Alcanza los 90 el número de genes y marcadores cromosómicos en los que se ha demostrado asociación significativa con uno o más de los rasgos fenotípicos de la obesidad. Entre ellos, hay quince genes en los que esta asociación ha sido avalada por, al menos, cinco estudios diferentes. En la tabla 1 se describen estos 15 genes junto con su localización y el número de estudios que los avalan.

Entre esta relación de genes asociados de forma significativa con la obesidad humana, figuran algunos que, por el interés que suscitaron en el momento de su descubrimiento, o el que atesoran en la actualidad, merecen ser destacados. Entre ellos se cuentan los genes *ADRB3*, *PPARGCO1*, *AMP* y *UCP*.

1. ADRB3 (subtipo número 3 de receptor β adrenérgico)
OMIM: 109691 Localización: 8p12-p11.2

El producto de este gen es el subtipo número 3 de receptor β adrenérgico, localizado fundamentalmente en el tejido adiposo visceral, con potencial importancia en los procesos de lipólisis y termogénesis. Se han llevado a cabo metaanálisis intentando encontrar asociación entre la presencia del alelo Arg64 y el incremento de masa corporal. El resultado final de estos estudios es la evidencia de que la presencia de este alelo contribuye al incremento de la adiposidad abdominal, la disminución del gasto energético basal, el aumento de la resistencia a la pérdida de peso y el desarrollo temprano de diabetes mellitus tipo 2, si bien la contribución individual de este gen es modesta, pudiéndose ver amplificada mediante la intervención de otros genes⁽¹⁾.

2. PPARG-CO1 (coactivador del PPARG)

OMIM: 604517 Localización: 4p15.1

Previamente se ha documentado la función que desempeña el *PPARG*, para lo cual precisa la colaboración de este coactivador enzimático. Se han descrito polimorfismos en el exón 8 de este gen, asociados con el incremento del índice de masa corporal, la grasa corporal total y el índice cin-

tura-cadera en mujeres^(1,14). Con posterioridad, se han documentado polimorfismos en el exón 2 asociados a un índice de masa corporal más bajo.

3. AMP-1 (“Adipose most abundant gene transcript 1”. *Adiponectina*)

OMIM: 605441 Localización: 3q27

La adiponectina es una hormona, segregada exclusivamente por los adipocitos, implicada en la homeostasis energética y el metabolismo hidrocárbónico. Esta hormona posee la capacidad de disminuir, y hasta suprimir, la expresión de adhesinas, selectinas y otros mediadores inflamatorios asociados con la aterogénesis, lo cual llevó a plantear una eventual función protectora de la misma frente a la enfermedad cardiovascular.

Ulteriormente, se comprobó cómo los pacientes obesos presentaban niveles plasmáticos disminuidos de adiponectina, demostrándose cómo, tras una reducción significativa del índice de masa corporal, se producía un incremento medio de adiponectina plasmática en torno al 40% respecto a los valores previos. Recientemente, se ha sugerido que los niveles plasmáticos de adiponectina se correlacionan negativamente con el porcentaje de grasa corporal y la insulínemia en ayunas. Estos datos han sido corroborados por estudios longitudinales posteriores^(1,14).

A lo largo de los últimos años se han comunicado múltiples polimorfismos y mutaciones en diferentes poblaciones tanto en el gen AMP-1⁽²²⁻²⁵⁾ como en su promotor⁽²⁶⁾. Estas mutaciones muestran una prevalencia similar en las cohortes de sujetos obesos y en los controles estudiados^(24, 25), pero se han correlacionado con disminución de los niveles circulantes de adiponectina^(22,25,26), alteración de su capacidad para la multimerización⁽²²⁾ y con la aparición de complicaciones asociadas a la obesidad^(22-24,26).

4. UCP 1, UCP 2, UCP 3 (proteínas desacopladoras 1, 2 y 3)

OMIM: 113730 Localización: 4q31

OMIM: 601693 Localización: 11q13

OMIM: 602044 Localización: 11q13

Las proteínas desacopladoras (de las que se han descrito al menos cinco tipos) se localizan en la membrana interna mitocondrial y son esenciales para el proceso conocido como termogénesis adaptativa, a través del cual desvían la energía inicialmente destinada a la síntesis de compuestos de alto contenido energético (ATP) hacia la producción de calor⁽⁶⁾.

La UCP-1 se localiza fundamentalmente en el tejido adiposo marrón, muy abundante en los animales, pero de escaso interés en el estudio de la obesidad humana, puesto que tras el nacimiento éste apenas supone un porcentaje ínfimo respecto al tejido adiposo blanco, en el que se localiza la UCP-2, mientras que la UCP-3 se localiza preferentemente en el tejido muscular, por lo que en ambos casos se les presupone una implicación en el metabo-

lismo basal de estos tejidos, si bien aún no ha sido dilucidada.

En la línea de progreso continuado de los descubrimientos en este terreno, muy recientemente se ha comunicado el hallazgo de un desequilibrio en la transmisión de polimorfismos simples (SNPs) y algunos de sus haplotipos en el gen del receptor del secretagogo de hormona de crecimiento (*GHRH, 3q26*), ligados a la susceptibilidad para el desarrollo de obesidad tras el estudio y correlación de una amplia cohorte de sujetos caucásicos⁽²⁷⁾.

CONSIDERACIONES FINALES

Se han descrito los conocimientos actuales de las bases neuroendocrinológicas y moleculares de la que se ha dado en considerar la pandemia del siglo XXI. Los casos de obesidad directamente imputables a causas genéticas son una minoría, si bien han contribuido, en gran medida, al conocimiento de los mecanismos implicados en la homeostasis energética.

Es de esperar que, en los años venideros, estos conocimientos se incrementen de modo paralelo a la importancia que esta entidad está cobrando en las sociedades industrializadas y permitan el desarrollo de alternativas terapéuticas adecuadas a los trastornos fisiopatológicos subyacentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Damcott CM, Sack P, Shuldiner AR. The genetics of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 761-86.
2. Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, et al. The human obesity gene map: the 2003 update. *Obes Res* 2004; 12: 369-439.
3. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. *N Engl J Med* 2003; 349: 926-8.
4. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol* 2004; 89: 507-16.
5. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005 [Epub ahead of print].
6. Santi MJ, Barba A, Mangas A. Bases moleculares de la obesidad: regulación del apetito y control del metabolismo energético. *Medicina Clínica* 2001; 117: 463-76.
7. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-25.
8. Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407-13.
9. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442-50.
10. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5452-5.

11. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
12. Comuzzie AG. The emerging pattern of the genetic contribution to human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 611-21.
13. Lander E, Kruglyak L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 1995; 11: 241-7.
14. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (accessed 2005 Febrero 15). Disponible en URL: www.ncbi.nlm.nih.gov.
15. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-8.
16. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Casuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
17. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-7.
18. List JF, Habener J. F. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 1160-3.
19. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1085-95.
20. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentos KU, Hoehle MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1096-103.
21. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al. Obesity and impaired pro-hormone processing associated with mutations in the human pro-hormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997; 16: 303-6.
22. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem* 2003; 278: 40352-63.
23. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Sumitsuji S, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1195-200.
24. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Sjostrom L, Bouchard C. Mutations in the adiponectin gene in lean and obese subjects from the Swedish obese subjects cohort. *Metabolism* 2003; 52: 881-4.
25. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 861-8.
26. Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2607-14.
27. Baessler A, Hasinoff MJ, Fischer M, Reinhard W, Sonnenberg GE, Olivier M, et al. Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes* 2005; 54: 259-67.

Infección del tracto urinario en menores de dos años de edad en el medio ambulatorio y la detección de reflujo vésico ureteral

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

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia

RESUMEN

En un periodo de 20 años (1983-2002), 252 niños menores de 2 años de edad, diagnosticados de primera infección del tracto urinario (ITU) en medio ambulatorio, con colección de orina en bolsa estéril, y que no precisaron hospitalización, fueron referidos a la consulta externa del hospital. Se realizó ecografía renovesical a todos los pacientes. Se encontraron anomalías en 6 pacientes (el 2,3%), aunque sólo en 2 de ellos los hallazgos fueron sugestivos de reflujo vesicoureteral (RVU). Se practicó cistouretrografía miccional (CUMS) a 140 pacientes. Fue anormal en 13 de ellos (el 9,2%). Seis pacientes tenían RVU grado I, 5 pacientes tenían RVU grado II unilateral, y 2 pacientes, RVU grado II bilateral. Se realizó gammagrafía renal DMSA a 26 pacientes. Ninguno de ellos mostró signos de pielonefritis ni de cicatrices renales. Los estudios de imagen después de una primera ITU en niños menores de 2 años son una práctica aceptada desde los estudios originales que mostraron una alta prevalencia de anomalías y, específicamente, de RVU. Sin embargo, la dificultad de recogida de orina en esta edad y la interpretación de los resultados de orinas recogidas de manera inadecuada puede contribuir al sobrediagnóstico de ITU. La recogida de orina con bolsa estéril tiene una fiabilidad limitada y un diagnóstico falso positivo puede llevar a innecesarios estudios de imagen. Una falta de confianza en el diagnóstico de ITU en medio ambulatorio en este grupo de edad puede llevar a un verdadero dilema sobre la indicación de estudios de imagen.

Palabras Clave: Infección del tracto urinario; Asistencia primaria; Reflujo vesicoureteral; Recogida de orina.

Correspondencia: Dr. P. Frontera Izquierdo. C/ Padre Ferrís 24, pta. 5 46009 Valencia. e-mail: frontera_pvi@gva.es
Recibido: Diciembre 2004

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):106-109

ABSTRACT

In 20-year period (1983-2002) 252 children less than two year of age and having their first diagnosed urinary tract infection (UTI) in primary care with urine collected by sterile bag was referred as outpatient hospital setting. Renal ultrasound (RUS) was performed in all patients. Abnormal RUS findings were found in 6 (2,3%) patients, although only in 2 patients was suggestive of vesicoureteric reflux (VUR). Voiding cystourethrography (VCUG) was performed in 140 patients. Abnormal VCUG was found in 13 (9,2%) patients. Six patients had VUR grade I, 5 patients had VUR grade II unilateral and 2 had VUR grade II bilateral. Renal scintigraphy DMSA was performed in 26 patients. None of them showed signs of pyelonephritis or renal scarring. Diagnostic imaging following UTI in children less than two years of age has been accepted practice since the original studies that showed high prevalence of abnormalities, and specifically the VUR. However the difficulty in specimen collection and interpretation of inadequately collected specimens in primary care may contribute to the overdiagnosis of UTI. Sterile bag collection has limited accuracy and a false-positive diagnosis may result in imaging overinvestigation. A lack of confidence in the diagnosis of UTI in primary care in this age group often lead to a genuine dilemma about how far to investigate.

Key Words: Urinary tract infection; Primary care; Vesicoureteric reflux; Urine collection.

INTRODUCCIÓN

Hace ya más de cuatro décadas que se conoce la alta prevalencia de anomalías de la vía urinaria, especialmente del reflujo vesicoureteral (RVU), en niños con infección del tracto urinario (ITU), sobre todo en lactantes. La detección precoz del RVU es esencial para la prevención de la nefropatía por reflujo y sus consecuencias a largo plazo (hipertensión

arterial, insuficiencia renal)⁽¹⁻⁴⁾. Una práctica clínica consensuada es la necesidad de realizar estudios de imagen tras una primera ITU febril, sobre todo en lactantes y niños pequeños, para detectar o descartar anomalías^(5,6).

El RVU se diagnostica mediante cistouretrografía miccional seriada (CUMS) o bien cistouretrografía isotópica, valorándose su intensidad en grados (I-V). Su frecuencia varía entre el 18 y el 40% de los lactantes hospitalizados por su primera ITU febril, con una media aproximada del 30%⁽⁷⁻⁹⁾. Sin embargo existen escasas series de frecuencia de RVU en niños con ITU que no han precisado hospitalización^(2,9). El propósito de este estudio es conocer la detección de RVU en niños menores de 2 años remitidos a Consultas Externas de un Hospital terciario, por ITU de diagnóstico y tratamiento ambulatorios, y los problemas que plantea.

MATERIAL Y MÉTODOS

En un periodo de 20 años, entre enero de 1983 y diciembre de 2002, fueron remitidos a la Consulta Externa de Pediatría del Hospital Universitario La Fe de Valencia, "para estudio" o "para descartar anomalías nefrourológicas", a un total de 286 niños de edades comprendidas entre un mes y 24 meses de edad, que habían sido diagnosticados ambulatoriamente de primer episodio de ITU y no habían precisado hospitalización. Los pacientes procedían sobre todo de centros de salud y ambulatorios, 276 niños, y los 10 restantes de la Puerta de Urgencia del propio Hospital. Todos habían sido diagnosticados por urinocultivo positivo y todos habían sido tratados con antibióticos.

A todos los pacientes se les practicó en Consultas Externas analítica estándar en sangre y orina y ecografía reno-vesical. Tenían historias clínicas incompletas o se perdieron al seguimiento 34 pacientes, por lo que se analizan los resultados de los restantes 252 casos. A 140 de ellos (el 55,5%) se les practicó CUMS y a 26 (el 10,3%) gammagrafía renal DMSA marcado con Tc. El periodo medio de seguimiento clínico fue de 2,6 años.

RESULTADOS

Edad y sexo

Los 252 pacientes, 130 varones y 122 mujeres, fueron vistos en Consultas Externas en una media de 42 días después del episodio de ITU. La edad cronológica media fue de 1,1 años.

Clínica

La historia clínica retrospectiva de signos y síntomas presentes durante el episodio agudo mostró que en 90 pacientes (el 35,7%) no hubo fiebre mayor de 38,5° C rectal, pero sí sintomatología inespecífica como rechazo de alimentación, vómitos aislados, estancamiento de la curva ponderal o irritabilidad (grupo A). En 82 pacientes (el

32,5%) se había constatado fiebre mayor de 38,5° C rectal como única sintomatología (grupo B). En los 80 casos restantes (el 39,1%) había fiebre mayor de 38,5° C rectal y además signos claros, bien de infección respiratoria (mocos, tos, dificultad respiratoria) o bien de infección digestiva (diarrea aguda) (grupo C).

Analítica durante el episodio

Todos los pacientes se remitían por urinocultivo positivo, más de 100.000 colonias / ml de un solo germen, pero sólo en 4 casos (el 1,5%) la recogida de orina se hizo "al vuelo" del chorro medio, o recogida limpia. En el resto la recogida de orina se hizo con bolsa perineal adhesiva y con una sola muestra. No fue posible obtener datos precisos de demora en la micción o de conservación de la muestra hasta su envío al laboratorio.

En sólo 98 pacientes (el 38,8%) había datos simultáneos de sedimento urinario o de tira reactiva, aunque en todos ellos los resultados eran anormales, concordantes con el urinocultivo positivo. En sólo 16 pacientes (el 6,3%) se había realizado hemograma con PCR en el momento del episodio. En la mitad de ellos, 8 casos, los resultados sugerían infección bacteriana y en los restantes 8 casos, infección vírica o normalidad.

Analítica en Consultas Externas

La analítica en sangre no reveló en ningún caso alteraciones en las cifras de urea, creatinina y electrolitos.

En orina recogida con bolsa adhesiva el sedimento de orina fue normal en 230 pacientes (el 91,2%), y anormal con leucocituria en 22 (el 8,7%). El urinocultivo fue negativo en 227 pacientes (el 90%) y positivo en 25 (el 9,9%). A los pacientes con urinocultivo positivo y/o sedimento anormal, un total de 30, se les repitió en muestra de orina recogida al vuelo del chorro medio. Solamente en 14 persistió el sedimento anormal y en 12, además, el urinocultivo positivo. Todos ellos eran varones con fimosis intensa.

Ecografía reno-vesical

La ecografía reno-vesical fue normal en 246 casos (el 97,6%) y anormal en 6 (el 2,3%) con detección de anomalías variadas, aunque solamente en 2 casos mostró ectasia piélica significativa, predictiva de RVU.

CUMS

Se realizó en 140 casos (Tabla 1), no indicándose en los pacientes en los que la clínica durante el episodio sugería falsa ITU, previa explicación y acuerdo con los padres. Los casos en los que no se realizó CUMS siguieron controles clínicos y de urinocultivo cada 3 a 4 meses durante un periodo mínimo de 2 años, sin ninguna recurrencia.

Se detectaron 13 RVU (el 9,2% de las CUMS), aunque con diferencias entre los grupos clínicos. Mientras que en

TABLA 1. Detección de RVU por CUMS en 252 niños menores de 2 años con ITU de diagnóstico y tratamiento ambulatorio

Grupo clínico	nº de pacientes	nº de CUMS	RVU detectados
A	90	26	1 (3,8%)
B	82	82	10 (12,1%)
C	80	32	2 (6,2%)
Totales	252	140	13 (9,2%)

Chi-cuadrado: diferencias sin significación estadística.

grupo B se detectó RVU en el 12,1% de las CUMS, en los otros 2 grupos clínicos los porcentajes fueron de sólo el 3,8% (grupo A) y el 6,2% (grupo C). Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

RVU

Los 13 RVU detectados fueron 6 grado I unilaterales, 5 grado II unilaterales y 2 grado II bilaterales. No se detectó ningún grado III o mayor. Todos los RVU grado II pertenecían al grupo clínico B.

Gammagrafía renal DMSA

Se realizó a 26 pacientes, en 13 de ellos tras la detección del RVU y en los 13 restantes porque la clínica sugería que habían padecido una pielonefritis aguda. No se detectaron en ningún caso ni signos de pielonefritis ni cicatrices renales.

Evolución del RVU

Los 13 pacientes con RVU siguieron controles periódicos clínicos y analíticos. Su evolución se detallará en otro trabajo.

DISCUSIÓN

La constatación de que se podían producir cicatrices renales permanentes tras pielonefritis aguda (PNA), también en niños sin RVU, hizo que a finales de la década de los 80 se introdujeran en pediatría los términos de ITU complicada o de riesgo y de ITU simple no complicada^(5,10,11). La ITU de riesgo precisa hospitalización y comienzo precoz de tratamiento antibiótico intravenoso para prevenir el daño renal secundario. Los estudios de localización con gammagrafía renal DMSA demostraron que del 50 al 75% de los niños menores de 5 años con ITU febril y afectación del estado general tenían una PNA demostrada y que en un tercio de los mismos quedan cicatrices renales permanentes⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Muy diferente es la ITU simple no complicada. La gran mayoría de niños no precisan hospitalización y tienen un excelente pronóstico con tratamiento ambulatorio^(1,2).

La ITU es difícil de diagnosticar en el lactante, tanto por su expresividad clínica inespecífica como por la dificultad

de obtener una muestra de orina no contaminada, para un urinocultivo fiable^(2,15). Los métodos de elección, la punción suprapúbica y el sondaje vesical, son técnicas hospitalarias. El método habitual de recogida ambulatoria, la bolsa adhesiva perineal, tiene un elevado porcentaje de urinocultivos falsos positivos, aunque puede ser un método válido con una recogida cuidadosa y cultivándose dos o más muestras de micciones diferentes⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

La serie que se presenta de ITU de diagnóstico y tratamiento ambulatorio tiene un bajo porcentaje de detección de RVU, el 9,2% de las CUMS realizadas. Clínicamente pertenecen al grupo de ITU simple no complicada, pero también plantean el problema del sobrediagnóstico, ya que muchas de ellas probablemente eran falsas UTI por urinocultivo contaminado. La falta de confianza en el diagnóstico de ITU en medio ambulatorio en este grupo de edad puede llevar a un verdadero dilema sobre la indicación de estudios de imagen^(9,10). La ecografía reno-vesical no es predictiva de RVU, como se ha reconocido en numerosos estudios^(5,20). La CUMS es un estudio agresivo y que además somete al paciente a una importante irradiación⁽²¹⁾. Aunque su sustitución por la eco-cistografía de contraste evita este inconveniente^(22,23), numerosos estudios anteriores ya pusieron en duda la indicación rutinaria de estudios de imagen en todas las ITU. Dick en 1996⁽²⁴⁾ y Stark en 1997⁽²⁵⁾ llamaron la atención sobre la poca efectividad y el elevado coste de los estudios de imagen en la ITU simple no complicada. En el presente estudio, y en otros, sólo se han diagnosticado RVU de bajo grado, con muy escaso riesgo de daño renal permanente⁽²⁶⁾. La clínica del paciente, así como su edad, tiene un importante papel en señalar la necesidad o no de exploraciones radiológicas agresivas. Es decir, se trata de identificar subgrupos de ITU por gravedad clínica para que las exploraciones complementarias se adecuen a la posibilidad de detección de anomalías estructurales.

En nuestro estudio la presentación clínica como fiebre sin otra sintomatología o fiebre sin foco tiene mayores posibilidades de verdadera ITU y mayores porcentajes de detección de RVU que otras presentaciones clínicas. El problema es que las condiciones en que se trabaja en la mayoría de centros de salud o ambulatorios no son las adecuadas para una toma de muestra de orina fiable que diagnostique o excluya ITU. Puesto que la detección de falsos positivos puede obligar a efectuar exploraciones agresivas y costosas, es imprescindible valorar bien el cuadro clínico antes de solicitar el examen analítico.

Una dificultad especial son los lactantes con fimosis intensa. En ellos es prácticamente imposible obtener una muestra de orina no contaminada por la flora periuretral, tanto con bolsa estéril como con la recogida al vuelo⁽¹⁵⁾. Estos niños tienen mayor frecuencia tanto de verdaderas ITU como de falsas por urinocultivos falsos positivos^(27,28). Los 14 lactantes de nuestra serie en los que no se consiguió ob-

tener un urinocultivo negativo por micción fueron finalmente diagnosticados de normalidad.

Deben exigirse unas condiciones mínimas en los centros de salud para garantizar una buena toma de muestra y un procesado correcto hasta el laboratorio. Si no existen estas condiciones, en nuestra opinión sería preferible remitir las sospechas de ITU a la Puerta de Urgencia del hospital, sobre todo en menores de 2 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Bravo MN, Vázquez Martul M. Aspectos clínicos de la infección urinaria. Reflujo vesicoureteral. *Rev Esp Pediatr* 1994; 50: 457-73.
2. Camacho Díaz JA. Dificultades diagnósticas en la infección urinaria. *Rev Esp Pediatr* 1997; 53: 315-9.
3. Smellie JM, Hodson CJ, Edwards D, Normand ICS. Clinical and radiological features of urinary tract infection in childhood. *BMJ* 1964; 2: 1222-6.
4. Winberg J, Andersen HJ, Bergström T, Jakobsson B, Larsson H, Lincoln KL. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1974; Suppl 252: 1-20.
5. Areses Trapote R. Diagnóstico por imagen en la infección del tracto urinario en pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Suppl 5): 303-9.
6. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary tract infection. Practice Parameter. The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103: 843-52.
7. Hoberman A, Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 11-7.
8. Capdevila Cogul E, Martín Ibáñez I, Mainou Cid C, Toral Rodríguez E, Cols Roig M, Agut Quijano T, et al. Primera infección urinaria en el lactante sano: epidemiología y pautas de diagnóstico y tratamiento. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 310-4.
9. Hansson S, Bollgren I, Esbjörner E, Jakobsson B, Marild S. Urinary tract infections in children below two years of age: a quality assurance project in Sweden. *Acta Paediatr* 1999; 88: 270-4.
10. Nuutinen M, Uhari M, Murphy MFG, Hey K. Clinical guidelines and hospital discharges of children with acute urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 45-9.
11. Burns MW, Burns JL, Kleiger JN. Pediatric urinary tract infection: diagnosis, classification and significance. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 1111-20.
12. Shaw KN, Gorelik MH. Urinary tract infection in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 1111-24.
13. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 339-45.
14. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999; 104 : 222-6.
15. Schlager TA, Dunn M, Dudley S, Lorhr JA. Bacterial contamination rate of urine collected in a urine bag from healthy non-toilet trained male infants. *J Pediatr* 1990; 116: 738-9.
16. Schlager TA, Hendley JO, Dudley SM, Hayden GF, Lohr JA. Explanation for false-positive urine cultures obtained by bag technique. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 170-3.
17. Romero FJ, Barrio AR. Punción suprapúbica y sondaje vesical. *An Pediatr Cont* 2003; 1: 97-100.
18. Benito Fernández J, Sánchez Echániz J, Mintegui Raso S, Montejo Fernández M. Infección urinaria en el lactante: comprobación por punción suprapúbica del rendimiento del cultivo de orina obtenido por bolsa perineal. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 149-52.
19. Benito Fernández J, García Ribes A, Trebolazabala Quirante N, et al. Tinción de Gram y tira reactiva como métodos diagnósticos de la infección del tracto urinario del lactante con fiebre. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 561-6.
20. Zamir G, Sakran W, Horowitz Y, Koren A, Miron D. Urinary tract infection : is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child* 2004; 89: 466-8.
21. Martín Hernández E, Fernández Posada A, García Ibáñez B, Vecilla Rivelles C, Cruz Díaz MA, García Frías E. Uretrocistografía en niños. Consideraciones prácticas en relación con las dosis de irradiación. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 363-7.
22. Kenda RB, Novljan G, Kenig A, Hojker S, Fettich JJ. Echo-enhanced ultrasound voiding cystography in children : a new approach. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 297-300.
23. Berrocal Frutos T, Gaya Moreno F, Gómez León N, Jaureguizar Monereo E. Ecocistografía con contraste : una nueva modalidad de imagen para diagnosticar el reflujo vesicoureteral. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 422-30.
24. Dick, PT, Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections : a systematic overview. *J Pediatr* 1996; 128: 15-22.
25. Stark H. Urinary tract infections in girls : the cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 174-7.
26. Beattie TJ. Imaging guidelines for urinary tract infection in childhood; time for change? *Arch Dis Child* 2004; 89: 398-9.
27. Lohr JA. The foreskin and urinary tract infections. *J Pediatr* 1989; 114: 502-4.
28. Schoen EJ, Colby CJ, Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000; 105: 789-93.

Leishmaniasis visceral en un hospital infantil entre 1994 y 2004

E. Agüero Sánchez, I. Valverde García, J. Cano Fernández, M.C. García García,
E. de la Torre Montes de Neira

Sección de Lactantes. Hospital del Niño Jesús. Madrid

RESUMEN

Objetivo. Conocer la incidencia de leishmaniasis visceral infantil en nuestro Hospital en los últimos 10 años y compararlo con estudios previos publicados.

Material y métodos. Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo de los casos de leishmaniasis infantil entre 1993 y junio 2004 en nuestro Hospital. Se obtienen 18 casos de los que recogemos los siguientes datos: edad, sexo, domicilio, antecedentes personales, clínica, exploración, pruebas complementarias, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Resultados. La incidencia de la enfermedad fue de 2-3 casos al año, con un pico máximo en el 2002; la mayoría procedían de Madrid, encontrándose sólo en dos casos antecedentes de interés.

En la serie obtenida 11 fueron varones y 7 mujeres, con un rango de edad entre los 4 meses y los 9 años.

La fiebre se presentó en todos los pacientes acompañándose de otros síntomas como astenia y anorexia; en la exploración física destacó la esplenomegalia, seguida de la palidez cutánea y hepatomegalia. En los parámetros sanguíneos todos presentaron anemia y en algunos casos otros datos como plaquetopenia, leucopenia, transaminasas e IgG elevadas.

En todos los casos fue positivo el aspirado de médula ósea; de éstos un 78% tenía anticuerpos antileishmania positivos.

El tratamiento de elección en 17 casos fue antimonioato de meglumina y un caso anfotericina B.

Conclusiones. La leishmaniasis continúa siendo un problema en nuestro medio, afectando a niños con edades com-

prendidas entre 1 y 3 años por la vulnerabilidad de su sistema inmune y sin tener una historia de contagio aparente.

Palabras Clave: Leishmaniasis visceral, Kala-azar, epidemiología, tratamiento.

ABSTRACT

Objective. Knowing the incidence of the visceral leishmaniasis in children within our hospital in the last 10 years and comparing it with previous papers.

Children and methods. A retrospective study of cases with leishmaniasis between 1993 and June of 2004 in our hospital has been carried out. 18 cases have been obtained, the following features have been collected for them: age, sex, address, personal records, symptoms, physical examination, laboratory testing, diagnosis, treatment and monitoring.

Results. The disease incidence was 2-3 cases annually, with the maximum value in 2002; most of them were from Madrid, and only two cases presented animal contact. They were 11 boys and 7 girls, with a range of ages between 4 months and 9 years.

Every patient had fever and some of them presented other symptoms such as asthenia and anorexia. The splenomegaly was the principal sign, followed by the pale skin and hepatomegaly. All of them presented anemia and some of them showed low blood platelets, leucopenia and high value of transaminasas and IgG.

In every case the parasite could be seen in the bone marrow. 78 % of them had positive antileishmania antibodies.

The principal drug used within the treatment was the Antimonioato de Meglumina and in just one case Anfotericina B.

Conclusions. The leishmaniasis is still a problem in our environment, affecting 1 to 3 years old children because of their immature immunodeficiency.

Key Words: Visceral leishmaniasis, kala-azar, epidemiology, therapy.

Correspondencia: J. Cano Fernández. Sección de Lactantes. Hospital Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid

Recibido: Febrero 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):110-113

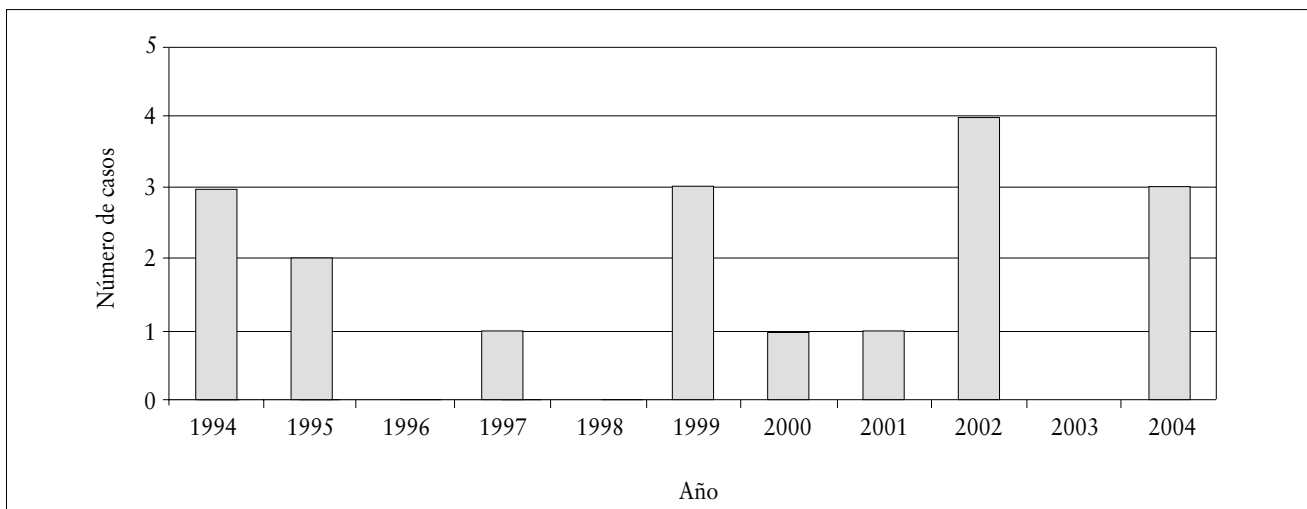


FIGURA 1. Distribución de casos por año en nuestro Hospital.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis visceral infantil es una zoonosis que afecta principalmente a niños entre 1-3 años. Está producida por parásitos del género *Leishmania*, de ellos el subtipo *Leishmania infantum*, responsable tanto de la enfermedad visceral como de la cutánea localizada (botón de oriente), es el que causa más morbilidad en España⁽¹⁾. Se transmite por la picadura de mosquito, siendo su reservorio más importante el perro⁽²⁾.

Los síntomas más característicos de esta enfermedad son fiebre, astenia y anorexia; en la exploración física puede aparecer esplenomegalia, palidez, acompañándose en ocasiones de hepatomegalia. Los hallazgos de laboratorio asociados con el Kala-azar clásico son: anemia (hemoglobina: 5-8 mg/dl), trombocitopenia, leucopenia (2.000-3.000 células/ μ l), elevación de transaminasas e hipergammaglobulinemia (> 5 g/dl) que en su mayor parte corresponde a IgG⁽²⁾.

Para el diagnóstico de sospecha se emplea la detección de anticuerpos antileishmania. El diagnóstico de certeza se obtiene al visualizar parásitos en tejidos, siendo el más utilizado la médula ósea⁽³⁾.

El principal fármaco empleado en el tratamiento de la leishmaniasis es el antimonio de meglumina. Otras alternativas utilizadas actualmente son: pentamidina, etambutol, isoniacida, rifampicina, cotrimoxazol, metronidazol, alopurinol y anfotericina B liposomal⁽⁴⁾.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos recogido los casos de leishmaniasis visceral infantil en nuestro Hospital entre enero de 1993 y junio de 2004 con los que se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo. La búsqueda de los casos entre 1993 y 1995 fue manual en los informes archivados; desde 1996 hasta junio de 2004 la recogida fue automática mediante bús-

quedas en bases de datos que codifican a los pacientes según sus diagnósticos. Con las historias obtuvimos los siguientes datos:

- Edad, sexo, domicilio.
- Antecedentes personales, contacto con animales, viajes al extranjero.
- Clínica: fiebre (duración), astenia, anorexia.
- Exploración: hepatoesplenomegalia (tamaño), palidez, soplos.
- Pruebas complementarias: hemograma, PCR, IGs, GOT, GPT, GGT.
- Diagnóstico: anticuerpos antileishmania, aspirado de médula ósea.
- Tratamiento.
- Tiempo de seguimiento.

RESULTADOS

Se recogieron un total de 18 casos, siendo el año de máxima incidencia el 2002. No se encontraron casos en los años 1996, 1998 y 2003.

De los casos obtenidos, 14 procedían de la provincia de Madrid, 3 de la provincia de Toledo y 1 de la provincia de Ciudad Real. En sólo 2 de los casos constaba en la historia clínica antecedente de contacto con animales (vivían en medio rural) y en 1 caso, antecedente de picadura de mosquito. En la serie obtenida 11 fueron varones y 7 mujeres, teniendo el paciente de menor edad 4 meses y el mayor, 9 años; con una mediana de 2 años de edad.

Todos los pacientes presentaron fiebre (39° C) con una duración media de 17 días; la duración más prolongada fue de 2 meses y la más corta, de 3 días hasta el momento de la consulta. Además de la fiebre, 7 de los casos referían astenia (38,8%), 5 anorexia (27,7%), 3 vómitos (16,6%), 2 tos y un caso, distensión abdominal de larga evolución. Sólo

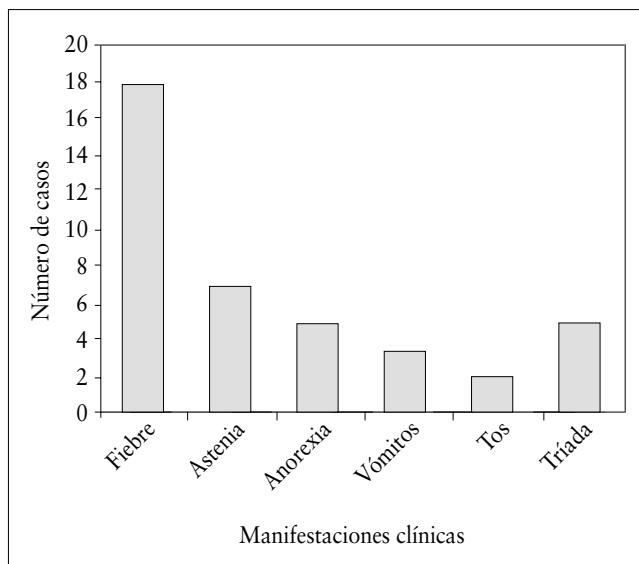


FIGURA 2. Distribución de casos según las manifestaciones clínicas.

5 niños (27,7%) tenían la tríada característica de la enfermedad consistente en fiebre, anorexia y astenia⁽¹⁾ (Fig. 2). En la exploración se observó esplenomegalia en 17 pacientes (94,4%); de éstos, en un 77,7% se palpó el bazo a más de 3 cm del reborde costal; 13 casos (72,2%) presentaban palidez de piel y mucosas; la hepatomegalia se objetivó en 14 de los pacientes (77,7%). Los datos obtenidos de las pruebas complementarias mostraron que todos los casos tenían anemia, 15 plaquetopenia (80%), el 50% leucopenia y la pancitopenia estaba presente en 8 casos (44,4%). En 13 de los pacientes (72%) se observaron transaminasas elevadas y en 12 (66,6%), aumento de la IgG (Tabla 1).

Respecto al diagnóstico, en todos los casos se visualizó el parásito en el aspirado de médula ósea y, de éstos un 78% tenían anticuerpos positivos contra leishmania. El tiempo medio empleado para el diagnóstico fue de 23 días, siendo el diagnóstico más tardío a los 65 días y el más rápido a los 7 días desde el comienzo de los síntomas.

Con respecto al tratamiento utilizado, 17 pacientes recibieron antimonio de meglumina (Glucantime) a la dosis de 20 mg/kg/día en ciclos de 15 días de duración (8 requirieron 2 ciclos). Sólo un caso recibió anfotericina B. En nuestra serie no se recoge ningún caso de complicaciones secundarias al tratamiento ni resistencias al mismo. El tiempo medio de seguimiento fue de 9 meses hasta que normalizaron los parámetros analíticos.

DISCUSIÓN

La incidencia de leishmaniasis visceral ha experimentado un descenso importante desde el ecuador del siglo XX, pese a la ausencia de medidas específicas para su control. Las campañas de desinsectación masivas llevadas a cabo en

TABLA 1. Media, intervalo y desviación estándar de las determinaciones analíticas de nuestro estudio

	Intervalo	Media	DE
Hb g/dl	5,6-9,1	8,3	2,97
Hematíes mill./ μ L	2,9-4	3,5	0,34
Leucocitos $\times 10^3$ / μ L	2,2-12,6	5,9	3,15
Plaquetas $\times 10^3$ / μ L	44-222	114,6	46,7
Ig G	623-3.280	1850	851
GOT U/L	15-1.394	161	344
GPT U/L	9-732	92,8	173

los años 40 para combatir al vector de la malaria, la generalización del empleo de los insecticidas agrícolas y domésticos junto con la mejora de las condiciones higiénico-sanitarias, han provocado de manera indirecta el descenso de esta enfermedad⁽¹⁾. Nunca se han tomado medidas específicas para controlar el principal reservorio, el perro. La actitud ideal de detectar y sacrificar a los animales enfermos ha fracasado allí donde se ha llevado a cabo⁽²⁾. Pese a lo difícil que supone conocer la prevalencia real de leishmaniasis en el perro en la Comunidad de Madrid, actualmente se vigilan los casos en perros vagabundos mediante muestras serológicas anuales. A pesar de todo, sigue sin existir una relación directa entre los índices epidemiológicos de leishmaniasis canina y de leishmaniasis humana. Aunque los casos en el perro aumentan, no se observa en las mismas zonas un incremento de los casos humanos^(5,6). El centro peninsular y la costa mediterránea continúan siendo las zonas con máxima incidencia aunque con mucha menos intensidad que en la primera mitad del siglo⁽²⁾. La Comunidad de Madrid tiene una tasa de enfermedad (casos nuevos / 100.000 habitantes) de alrededor de 0,4 (Fig. 3), siendo ésta superior a la del resto de España, que es de 0,2, según los datos del Centro Nacional de Epidemiología; por lo que la leishmaniasis visceral es un problema que continúa estando presente en nuestro días, encontrándose Madrid entre las comunidades de mayor riesgo.

La mayor parte de los casos (77,7%) tiene una edad menor de 2 años, concordando con lo publicado de esta enfermedad, en la cual el rango de edad en el que el individuo es más vulnerable para infectarse es de 1 a 3 años ya que su sistema inmune no está totalmente desarrollado⁽²⁾. En nuestro estudio no se ha podido establecer una relación entre factores de riesgo y aparición de la enfermedad. Sólo en 3 de las historias clínicas quedan recogidos datos acerca del contacto con animales o picadura de mosquito.

El síntoma guía más importante es la fiebre, presente en todos los pacientes, siendo en la mayor parte de éstos superior a 10 días hasta el diagnóstico de enfermedad. En la exploración física el signo más prevalente en nuestra serie

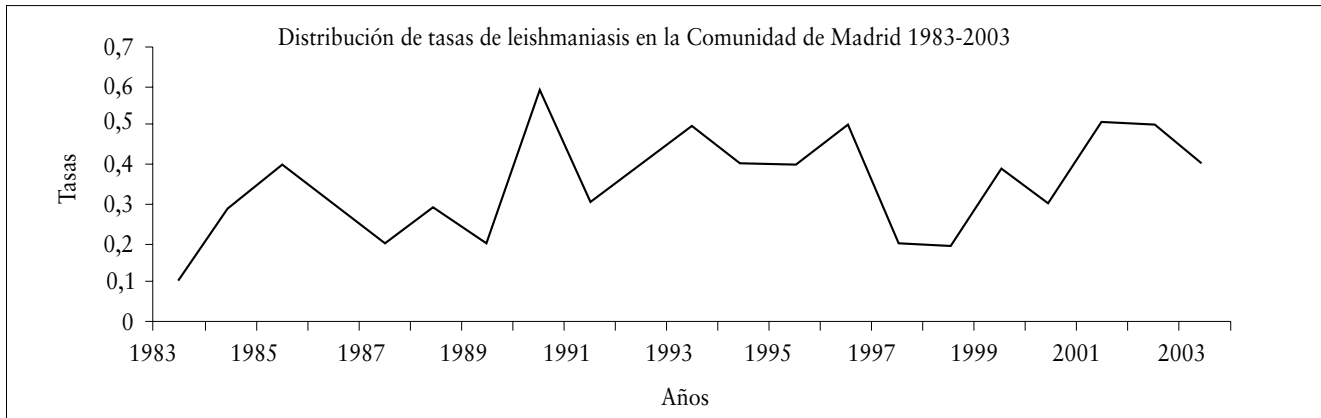


FIGURA 3. Tasa de leishmaniasis (casos nuevos / 100.000 habitantes).

es la esplenomegalia seguida de palidez. El cuadro clínico es muy inespecífico al comienzo, por lo que es complicado sospechar el diagnóstico de forma precoz. En los datos analíticos lo más predominante es la anemia, trombopenia, elevación de transaminasas y de IgG. Todos estos datos concuerdan con la forma de presentación más frecuente de la enfermedad por lo que la mayoría de los pacientes debutaron con una leishmaniasis típica⁽⁴⁾.

Para el diagnóstico se usó la detección de anticuerpos antileishmania mediante inmunofluorescencia indirecta, que en 4 casos el resultado fue negativo, pero en todos los casos se confirmó la presencia del parásito en el aspirado de médula ósea, que sigue siendo actualmente el método de diagnóstico principal⁽⁷⁾.

El antimonio de meglumina (Glucantime) se utilizó en 17 pacientes, reservándose como fármaco de segunda línea anfotericina B liposomal. Durante más de 60 años los compuestos de antimonio pentavalente ha sido el tratamiento de elección, proporcionando curación en el 85-95% de los casos^(7,8). Sin embargo, entre 10 y 15% de los pacientes afectados son resistentes al mismo. Los principales efectos secundarios de este tratamiento son los siguientes: fatiga, artralgias y mialgias (50%); molestias abdominales (30%); elevación de transaminasas (30%-50%); elevación de amilasa y lipasa (100%); discreto aumento de leucocitos, hemoglobina y plaquetas (10-30%); cambios inespecíficos electrocardiográficos (30%). La anfotericina B ha demostrado ser eficaz aunque, debido a su potencial nefrotóxico, se utiliza como último recurso⁽⁹⁾.

La irrupción del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha producido importantes cambios en la epidemiología, el curso clínico y la respuesta al tratamiento de la enfermedad. En la actualidad la mayor parte de los casos de leishmaniasis se producen en adultos infectados por el VIH, frente al patrón endémico clásico de leishmaniasis visceral infantil. Los sujetos coinfectados pueden comportarse como reservorios secundarios, particularmente de cepas dermatópicas o poco patógenas. Se debería aumentar la sospecha

diagnóstica e investigar la presencia de leishmania sistemáticamente en paciente de VIH, así como a la inversa, investigar infección con VIH en pacientes con leishmaniasis⁽¹⁰⁾.

En nuestro trabajo se pone de manifiesto la importancia de conocer la leishmaniasis infantil y tenerla presente a la hora de establecer el diagnóstico diferencial de los casos de fiebre prolongada de origen desconocido ya que actualmente, no sólo no está erradicada en nuestro país, sino que podría aumentar su prevalencia debido a la creciente problemática de los casos de VIH.

BIBLIOGRAFÍA

- Melby C. Leishmaniasis visceral. Tratado de Pediatría. Nelson. 17 ed. Capítulo 261, 1132-3.
- Moral Gil L, Moya Benavent M. ¿Qué ha sido de la leishmaniasis? An Esp Pediatr 1998; 49: 5-10.
- Cambronero Galache M, Martínez Cortés F, Bódalo Herroero A, et al. Kala-azar en la infancia. An Esp Pediatr 1982; 18,1: 28-32.
- Berman JD. Human leishmaniasis: Clinical diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis 1997; 24: 689-703.
- Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Informe del Estado de Salud de la Comunidad de Madrid 2003. Consejería de Sanidad 2003.
- Aguilera L, Pérez M, García MJ. Leishmaniasis. Paludismo. En: Zafra MA, Calvo C, García ML, Baquero F, Arribas N, Jiménez J, Bueno M, eds. Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría. 3ª ed. Madrid: Publire, 1996. p. 374-9.
- Badaro R, Jones TC, Carvalho EM, et al. New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. J Infect Dis 1986; 154: 1003-11.
- Badaro R, Falcoff E, Badaro F, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. N Engl J Med 1990; 322: 16-27.
- Pérez Brea A, Ruiz Moreno M, Leal Orozco R, et al. Leishmaniasis visceral refractaria al tratamiento: Eficacia de Anfotericina B. An Esp Pediatr 1996; 44: 161-3.
- Alvar J, Carevate C, Gutiérrez-Solar B, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 298-319.

Aspectos actuales de las miopatías congénitas estructurales

M. Castro-Gago, M.I. Novo-Rodríguez, E. Pintos-Martínez¹, M.O. Blanco-Barca, J. Eirís Puñal

Departamento de Pediatría. Servicio de Neuropediatría, ¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela

RESUMEN

Las miopatías congénitas estructurales constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares en las que existe un trastorno en el desarrollo de las miofibrillas. La denominación particular de cada una está definida por la alteración histológica específica. En muchas ocasiones existe cierto solapamiento clínico entre estas entidades y las denominadas miopatías metabólicas. Ocasionalmente la determinación sérica de creatina cinasa y la electromiografía pueden ser de escasa o nula ayuda para el diagnóstico. Con frecuencia existe un componente genético, y la herencia puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva y ocasionalmente ligada al cromosoma X. Los recientes avances en genética molecular han logrado localizar los genes responsables de algunas de estas entidades, y en ocasiones se ha identificado y caracterizado el gen y su producto. Estos avances tienen aplicaciones diagnósticas, tanto pre como postnatales, y ofrecen perspectivas futuras tanto para la elaboración de una clasificación patogénica, como para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas. En la presente revisión se describen inicialmente las formas más frecuentes, y posteriormente se hace referencia a las que presentan cuerpos de inclusión intracitoplásmicos, a las miopatías denominadas raras y a las que están poco definidas.

Palabras Clave: Biopsia muscular; Creatina cinasa; Electromiografía; Genética molecular; Hipotonía central; Hipotonía periférica; Miopatía congénita estructural.

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: Diciembre 2004

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):114-125

ABSTRACT

Structural congenital myopathies are a heterogeneous group of muscular diseases where they are disorders in the development of myofibrilles. Each characteristic denomination is defined by the specific histological alteration. Many times there is some clinical overlapping between these entities and the so called metabolic myopathies. Sometimes the measurement of serum levels of creatine-kinase and the electromyography may be of little or no help for diagnosis. There is frequently a genetic component, and heredity may be autosomal dominant, autosomal recessive, or occasionally linked to the X-chromosome. Te recent advances in molecular genetics have achieved to localize the genes responsible for some of these entities, and sometimes the gen and its product has been identified and characterized. These advances have diagnostic applications, as much prenatal as postnatal, and offer future prospects as much for the draw up of a new pathogenetic classification as for the development of new therapeutical possibilities. In the present review are described in the first place the more frequent forms, and later those with intracytoplasmic inclusion bodies, the so called rare myopathies, and those little defined.

Key Words: Muscular biopsy; Creatine-kinase; Electromyography; Molecular genetics; Central hypotony; Congenital structural myopathy.

INTRODUCCIÓN

Las miopatías congénitas estructurales constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares primarias en las que existe un trastorno en el desarrollo de las miofibrillas. La denominación particular de cada una está definida por la alteración histológica específica (Tabla 1). Estas alteraciones se observan ocasionalmente en un porcentaje mucho menor en otros trastornos. Aunque en general tienden a presentar un curso no progresivo, algu-

TABLA 1. Clasificación de las miopatías congénitas estructurales

1. Enfermedad central core (foco central)
2. Enfermedad minicore (multicore)
3. Miopatía nemalínica
4. Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)
5. Miopatía miotubular con hipotrofia de las fibras tipo 1
6. Miopatía miotubular congénita grave ligada al cromosoma X
7. Miopatías congénitas con cuerpos de inclusión intracitoplásmicos: miopatía con cuerpos en huellas dactilares; miopatía con cuerpos reductores; miopatía con cuerpos citoplásmicos (“*miopatía con cuerpos esféroides*”, “*miopatía con cuerpos sarcoplásmicos*”, “*miopatía con inclusiones miofibrilares*” o “*miopatías relacionadas con la desmina*”)
8. Miopatías raras: miopatía familiar con probable lisis de miofibrillas en las fibras tipo 1; miopatía sarcotubular; miopatía con cuerpos de Zebra; miopatía trilaminar; miopatía con cuerpos hialinos; miopatía ligada a X con vacuolas de autofagia; miopatía con agregados tubulares
9. Miopatías poco definidas: desproporción congénita de fibras; hipotonía congénita con predominio de las fibras tipo 1; hipotonía congénita con retraso en la maduración de las fibras musculares; hipotonía congénita con fibras tipo 2 pequeñas (“*miopatía congénita con hipoplasia de las fibras tipo 2*”); miopatía congénita con cambios apoptóticos; miopatía congénita inespecífica (“*miopatía de cambios mínimos*”)

nas muestran una progresión rápida de la debilidad muscular⁽¹⁻⁸⁾.

En el recién nacido y en el lactante la hipotonía es uno de los signos característicos de la presencia de una miopatía. Ésta debe ser cuidadosamente diferenciada de la hipotonía debida a una causa central. Para diferenciar la hipotonía de origen central de la de origen periférico se debe tener en cuenta la fuerza muscular, difícil de valorar a estas edades. La hipotonía central transcurre con fuerza conservada, mientras que no ocurre lo mismo en la de origen periférico⁽⁹⁾. Siempre que sea posible, la fuerza muscular debe cuantificarse mediante una escala, aceptada internacionalmente, que va de 0 a 5 (aplicable sólo en niños mayores y colaboradores); 5: fuerza normal, 4: fuerza que puede ser vencida por el examinador o la resistencia activa, 3: movimiento activo que vence la gravedad pero no la resistencia, 2: contracción que desplaza un segmento del miembro si se elimina el factor gravitatorio, 1: contracción visible pero que no desplaza segmento de miembro, 0: ausencia de contracción visible. Otra diferencia entre ambos tipos de hipotonía es la presencia de reflejos miotáticos. La hipotonía con reflejos presentes, y más aún cuando son vivos, debe hacer sospechar su origen central. El llanto débil y la disminución en los movimientos espontáneos de los miembros son signos habituales que acompañan a la hipotonía de origen muscular⁽⁹⁾.

En general es difícil distinguirlas entre sí por las manifestaciones clínicas, puesto que suelen presentar cierto so-

lapamiento entre ellas. Pueden manifestarse por hipotonía congénita o bien en la infancia temprana, e incluso debutar clínicamente a edades más tardías. En ocasiones la debilidad es de predominio proximal, afectando a los cinturones, y por lo tanto remedando la clínica de las distrofias musculares de cintura o bien la de las atrofas musculares espinales moderadas; en otras ocasiones, ésta puede ser más generalizada, afectando incluso a la musculatura facial. En algunos trastornos, como ocurre en la miopatía miotubular, se afecta la musculatura ocular extrínseca. En otras miopatías, como en la nemalínica, están presentes hechos dismórficos (deformidades esqueléticas). En algunas, incluyendo la miopatía nemalínica, puede existir un compromiso respiratorio, probablemente secundario a la afectación diafragmática, y cursar con hipoventilación nocturna^(2-4,6,8).

Suele existir cierto solapamiento clínico entre las miopatías congénitas estructurales y las miopatías metabólicas (miopatías mitocondriales, glucogenosis musculares y miopatías lipídicas). Probablemente la separación entre estructural y metabólico sea artificial, ya que en algunas miopatías que inicialmente fueron descritas como estructurales (p.ej., miopatías mitocondriales) posteriormente se demostró una base metabólica^(2-4,6,8).

La determinación sérica de la creatina cinasa (CK) y la electromiografía (EMG) pueden ser de escaso valor diagnóstico, ya que la CK es con frecuencia normal y la EMG puede ser normal o bien mostrar cambios miopáticos moderados, aunque en ocasiones se observan potenciales neurológicos, como puede ocurrir ocasionalmente en la miopatía nemalínica. En algunos trastornos, incluyendo la enfermedad central core, la ecografía evidencia aumento del eco muscular, en especial cuando existe disrupción de la arquitectura muscular normal o proliferación de tejido adiposo y conectivo. Para establecer el diagnóstico es imprescindible la biopsia muscular, siendo necesario realizar un estudio histológico detallado (histoquímica, inmunohistoquímica y microscopía electrónica)^(2-6,8).

Con frecuencia existe un componente genético, y la herencia puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva y, ocasionalmente, ligada a X. Algunos síndromes, tales como la miopatía nemalínica y la miotubular, pueden presentar diferentes tipos de herencia. Los avances recientes en genética molecular han logrado localizar los genes responsables de algunas de estas entidades, y en ocasiones se ha identificado y caracterizado el gen y su producto (Tabla 2)⁽¹⁰⁾. Estos avances tienen su aplicación diagnóstica, tanto pre como postnatal, y ofrecen perspectivas futuras para el desarrollo de alternativas terapéuticas específicas, de las que carecemos actualmente.

A continuación se describen inicialmente las formas más frecuentes, y posteriormente se hace referencia a las que presentan cuerpos de inclusión intracitoplásmicos, a las miopatías denominadas raras y a las que están poco definidas.

TABLA 2. Miopatías congénitas estructurales con locus génico identificado

Enfermedad	Tipo de herencia	Localización génica	Símbolo (producto del gen)
Enfermedad central core	AD/AR	19q13.1	CCD (= RYR1) (receptor de rianodina) MYH2 (β -miosina cardiaca de cadena pesada)
	AD/AR	14q11.2	
Enfermedad minocore	AR	1p36	SEPN1
	AR	19q13.1	RYR1
Miopatía nemalínica	AD/AR	1q21-q23	NEM1 (= TPM3) (α tropomiosina) NEM2 (nebulina)
	AR	2q21.2-2q22	
	AD/AR	1q42.1	ACTA1 (actina alfa, músculo esquelético)
	AD	9p13.2	NEM4 (= TPM2) (β -tropomiosina)
	AR	19q13.4	NEM5 (= TNNT1) (troponina T)
Miopatía miotubular	XR	Xq28	MTMX (miotubularina)
Miopatía hereditaria con cuerpos de inclusión	AR	9p12-13	HIBM (IBM2)/GNE
Miopatías relacionadas con la desmina	AD	11q22	α B-Cristalina
	AD/AR	2q35	Desmina
	AD	2q24-31	?
	AD	10q22.3	?
	AD	15q22	?
Miopatía con vacuolas de autofagia ligada a X	XR	Xq28	?
Con cuerpos hialinos	AR	3p22.2-p21.32	?
Desproporción congénita de fibras	AR	19p13	INSR (receptor de insulina)
	AR	1q42.1	ACTA1 (actina alfa, músculo esquelético)

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; XR: recesiva ligada a X

ENFERMEDAD CENTRAL CORE (FOCO CENTRAL)

A pesar de que la mayoría de las observaciones son esporádicas^(3-5,8), existen casos con herencia autosómica dominante (gen localizado en 19q13.1)⁽⁸⁻¹²⁾, una variante severa con posible herencia autosómica recesiva y cambios distróficos secundarios⁽¹³⁾, y una forma que cursa con cardiomiopatía hipertrófica secundaria a mutaciones en el gen para la β -miosina cardiaca de cadena pesada⁽¹⁴⁾. La mayoría de los pacientes presentan hipotonía en la infancia temprana con debilidad de predominio proximal, hipotrofia muscular e hiperextensibilidad, pudiendo realizar movimientos contra la resistencia y la gravedad (Fig. 1)^(4,5,15). El desarrollo motor está retrasado, alcanzando la deambula-

ción entre los 3 y 4 años de edad^(4,5). En la adolescencia y edad adulta la debilidad afecta especialmente a la parte proximal de las extremidades inferiores. Los reflejos miotáticos están deprimidos o ausentes^(3-5,8). Los músculos inervados por los pares craneales suelen estar respetados, aunque algunos pacientes presentan una ligera debilidad de la musculatura facial y del cuello^(4,5). Las alteraciones esqueléticas son frecuentes, en particular la luxación congénita de caderas, las deformidades torácicas, los pies planos, cavos o equinos, la cifoescoliosis y las deformidades en flexión de los dedos^(3-5,8,16,17). Su curso clínico varía desde ausencia de progresión de la debilidad muscular a una progresión lenta^(3-5,18), y la mayoría de los pacientes permanecen activos



FIGURA 1. Aspecto fenotípico de una niña con miopatía central core; se aprecia la debilidad de predominio proximal, la marcha de puntillas y la hipotrofia muscular.

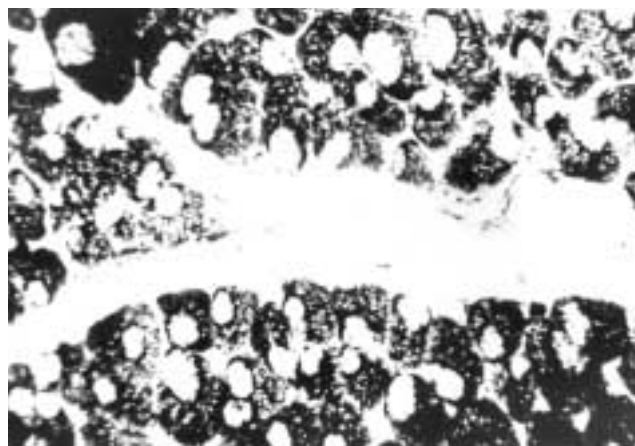


FIGURA 2. Biopsia del músculo vasto externo de la niña de la figura anterior, se observa la presencia de cores con predominio en las fibras tipo 1.

durante toda su vida. Existe una estrecha relación entre esta entidad y la hipertermia maligna^(3-5,8,19,20), ello se debe a que el gen 19q13.1 es alélico con el gen para el receptor de rianodina, y algunas familias con mutaciones en este último presentan una alta susceptibilidad para la hipertermia maligna⁽²¹⁻²³⁾. La concentración sérica de CK es normal o ligeramente elevada. La EMG con frecuencia es normal, aunque en algunos pacientes muestra un patrón miopático^(3-5,8). En la histopatología muscular se observan los cores en las fibras tipo 1 (Fig. 2), que son las que predominan en esta entidad, aunque en ocasiones también existen fibras tipo 2^(2,8,24-28).

ENFERMEDAD MINICORE (MULTICORE)

Suele tener una herencia autosómica recesiva, aunque también existen observaciones esporádicas y con herencia autosómica dominante^(3-5,8). Su curso clínico es moderado, con una debilidad relativamente no progresiva. Habitualmente debuta a edades tempranas, siendo raro su inicio tardío. La debilidad es de predominio proximal, con retraso en el desarrollo motor, marcha oscilante, caídas frecuentes y dificultad para incorporarse del suelo. En ocasiones, la debilidad afecta a las extremidades superiores. Es habitual la debilidad de la musculatura del cuello y tronco, así como la lordosis. En ocasiones, existen contracturas múltiples, tortícolis, rigidez de la columna, escoliosis, deformidades torácicas, paladar ojival, pies equinos y dolicocefalia. Los reflejos miotáticos están deprimidos o ausentes. Suele existir debilidad de la musculatura facial y ocasional oftalmoplejía, así como debilidad diafragmática con hipoventilación nocturna. En algunos pacientes se observaron alteraciones cardíacas: comunicación interauricular o interventricular, bloqueo cardíaco o cardiomiopatía^(3-6,8,29,30). Recientemente, en base a sus hechos clínicos, se identificaron cuatro subgrupos: a) fenotipo consistente en debilidad muscular de pre-

dominio axial con alta incidencia de insuficiencia respiratoria grave y escoliosis “forma clásica”; b) caracterizada por afectación faringolaríngea con ausencia completa del control cefálico; c) inicio antenatal con artrogriposis; d) debilidad lentamente progresiva con marcada amiotrofia de manos⁽³¹⁾. La concentración sérica de CK es normal o ligeramente elevada, y la EMG suele mostrar un patrón miopático^(4,5,8,29,31). En la histopatología muscular habitualmente se observa predominio de las fibras tipo 1, con hipotrofia y centralización nuclear, así como la presencia de los minicores, mientras que en el examen ultraestructural los minicores aparecen como lesiones desestructuradas que inducen pérdida de la estriación miofibrilar y ausencias de mitocondrias^(2,3,29,31). En algunos pacientes, con el fenotipo clásico se han detectado mutaciones en el gen para la selenoproteína N1 (SEPN1), localizado en el cromosoma 1p36^(32,33); este hecho sugiere que esta entidad es alélica de la distrofia muscular congénita con rigidez de la columna. También están descritas varias familias con una mutación recesiva en el gen RYR1 “cromosoma 19q13.1”, circunstancia que induce a pensar en la presencia de cierto solapamiento entre algunas expresiones clínicas de esta entidad y la central core^(33,34).

MIOPATÍA NEMALÍNICA

Esta entidad suele tener una herencia autosómica dominante (gen localizado en 1q21-1q23, 1q42.1y 9p13), con manifestaciones clínicas variables. Sin embargo, también se han comunicado observaciones esporádicas y con herencia autosómica recesiva (gen localizado en 2q11-q22, 1q42.1 y 19q13)^(8-10,34-36). Están reconocidas tres formas clínicas mayores, “las más frecuentes”, y otras tres menores, que se especifican a continuación.

1. *Miopatía neonatal grave.* Se manifiesta durante el período neonatal por una debilidad muscular generalizada, con marcada hipotonía y muy escasa actividad espontánea.



FIGURA 3. Aspecto fenotípico facial de un niño de 14 años con una forma moderada y no progresiva de miopatía nemalínica.

Son frecuentes las contracturas y deformidades a nivel de los pies. Los reflejos miotáticos y la respuesta de Moro están ausentes. Las dificultades para succionar y tragar son constantes, y pueden condicionar infecciones broncopulmonares recurrentes, favorecidas a su vez por la existencia de reflujo gastroesofágico. La mayoría de los pacientes fallecen en las primeras semanas o meses de vida por fracaso respiratorio o bien por una cardiomiopatía dilatada, y sólo algunos logran sobrevivir^(3-5,37-42).

2. *Moderada, no progresiva, o miopatía lentamente progresiva.* Esta es la forma clásica y la más frecuente. La hipotonía y las dificultades para la alimentación son frecuentes en las primeras etapas de la vida, pero menos intensas que en la forma neonatal grave. Los músculos son pequeños y las extremidades, delgadas. La afectación muscular es difusa y simétrica. La debilidad proximal condiciona una marcha oscilante y la presencia del signo de Gowers. La debilidad también puede afectar a la parte distal de las extremidades, a los músculos flexores del cuello y a la musculatura del tronco. La afectación de la musculatura facial y masticatoria condiciona un fenotipo facial consistente en una cara estrecha y alargada con la boca abierta (Fig. 3). Con frecuencia se afecta el lenguaje y la capacidad para tragar, y la voz es nasal. Son frecuentes las deformidades, que incluyen: paladar ojival, micrognatia o prognatismo marcado, deformidades torácicas, contracturas de los dedos, y pies cavos o equinos. En la mayoría la debilidad no es progresiva y suele ser compatible con un buen grado de actividad. En la infancia tardía puede surgir una cifoescoliosis grave. Las alteraciones cardíacas no son raras y se pueden presentar de forma brusca^(3-5,8,34,43-47).

3. *Miopatía de inicio adulto.* En algunos pacientes durante la infancia existe una debilidad mínima que progresa lentamente para hacerse más marcada en la edad adulta (Fig. 4). En otros, la afectación muscular esquelética permanece asintomática, y se descubre cuando se investiga al



FIGURA 4. Aspecto de un niño de 12 años de edad con un fenotipo adulto de una miopatía nemalínica. Existe una ligera debilidad proximal en las cuatro extremidades.

paciente por presentar una cardiomiopatía o bien en el curso de una investigación genética de la familia. En algunos, la debilidad subaguda proximal y distal se inicia en la cuarta o quinta década, sin síntomas previos o antecedentes familiares^(4,5,8).

4. *Miopatía congénita intermedia,* con manifestaciones clínicas en la infancia temprana.

5. *Miopatía moderada de la infancia o adolescencia sin debilidad facial.*

6. *Miopatía con manifestaciones variadas,* tales como miocardiopatía, oftalmoplejía, espina rígida.

La concentración sérica de CK es normal o ligeramente elevada, la EMG es normal o bien muestra un patrón miopático. En la histopatología muscular, mediante el tricrómico de Gomori, se observan los cuerpos nemalínicos que no se visualizan con las reacciones histoquímicas enzimáticas. Estos cuerpos se detectan en el microscopio electrónico como unas estructuras densas y de aspecto rectangular (Fig. 5)^(2,3). Están descritas observaciones con la coexistencia de miopatía nemalínica y cores en el mismo paciente⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Algunos pacientes con la forma neonatal grave muestran, al margen de las típicas alteraciones sarcoplásmicas, la presencia de cuerpos nemalínicos intranucleares^(3,51-54). También está descrita una observación con sólo cuerpos nemalínicos intranucleares⁽⁵⁵⁾, otro con cuerpos nemalínicos y corpúsculos citoplasmáticos⁽⁵⁶⁾ y dos pacientes con cuerpos nemalínicos y retraso en la maduración muscular^(42,57).

MIOPATÍA MIOTUBULAR (MIOPATÍA CENTRONUCLEAR)

Esta entidad tiene un patrón de herencia variable, pudiendo ser autosómica dominante, autosómica recesiva y recesiva ligada a X^(3-5,8,34,58). Se aceptan dos formas clínicas.



FIGURA 5. Biopsia de músculo deltoides del niño de la figura anterior, se observa en el examen a microscopía electrónica la presencia de numerosos cuerpos nemalínicos.

1. *Inicio precoz*. Es la forma más habitual. La debilidad es de inicio precoz, con hipotonía y dificultad respiratoria al nacimiento. Suelen estar presentes algunos hechos dismórficos, como facies alargada, paladar ojival, pectus excavatum y pies equinovaros. Otros hallazgos clínicos frecuentes son la presencia de ptosis palpebral, estrabismo y asimetría facial. Los reflejos miotáticos están deprimidos o ausentes. En la adolescencia puede aparecer escoliosis, lordosis acentuada y escápula alada. La mayoría de los pacientes que sobreviven son dependiente de una silla de ruedas en la adolescencia o temprana adultez. Un número significativo de niños presentan convulsiones y/o algún grado de retardo mental, psicosis u otros trastornos neurológicos^(3-5,8,34,59-61).

2. *Inicio tardío*. En la mayoría de las ocasiones la debilidad y la atrofia muscular se hace evidente en la tercera década de la vida o incluso más tarde (séptima década de la vida). Retrospectivamente puede existir un mínimo grado de debilidad durante la niñez. Sobre todo se afectan simétricamente los cinturones pélvicos, el tronco y la musculatura del cuello, pero también se pueden afectar los músculos distales. Excepcionalmente puede existir una hipertrofia difusa o una pseudohipertrofia de pantorrillas. Su curso evolutivo es lento, y algunos pacientes son dependientes de la silla de ruedas hacia los cincuenta años^(3-5,8,62-64).

La concentración sérica de CK habitualmente es normal, aunque en las formas de inicio precoz puede estar ligeramente elevada. En la EMG se suele observar un patrón miopático, y raramente descargas miotónicas. En la forma con inicio precoz pueden observarse alteraciones electroencefalográficas^(3-5,58). La histopatología muscular muestra centralización de los núcleos “entre uno y cuatro núcleos centralizados”; los estudios histoquímicos muestran en las fibras no afectadas una actividad enzimática normal, mientras que en las afectadas existe una zona central o excéntrica sin actividad enzimática o con aumento en su actividad^(2-5,61,65).

MIOPATÍA MIOTUBULAR CON HIPOTROFIA DE LAS FIBRAS TIPO 1

Este trastorno se caracteriza por el acúmulo de núcleos centrales asociados a atrofia de las fibras tipo 1. Sus manifestaciones clínicas y su curso evolutivo es muy semejante a la de la miopatía centronuclear de inicio precoz^(2,3,63,66). De todos modos es muy difícil establecer una línea divisoria entre estos pacientes y los que padecen una miopatía miotubular, así como saber si constituye una entidad distinta o bien una variante del mismo proceso^(3,67).

MIOPATÍA MIOTUBULAR CONGÉNITA GRAVE LIGADA AL CROMOSOMA X

Este trastorno tiene una herencia recesiva ligada a X (gen localizado en Xq28)^(9,10,34,68,69). Durante el embarazo casi siempre existe hidramnios y disminución de los movimientos fetales. Con frecuencia es letal en el período neonatal, y sus manifestaciones cardinales incluyen una hipotonía generalizada grave con debilidad muscular, dificultad para tragar y distress respiratorio, motivo por el que suelen requerir soporte respiratorio desde el nacimiento. Existe una tendencia a una mejoría progresiva, logrando con el tiempo una respiración independiente, aunque va a persistir el riesgo de fracaso respiratorio precipitado por la aspiración del alimento o bien por infecciones. Son frecuentes algunos hechos dismórficos, tales como pectus carinatum, micrognatia y pliegue transverso. En la radiografía de tórax se aprecian costillas delgadas. En ocasiones existen contracturas de las extremidades (artrogriposis), debilidad facial de grado moderado y de la musculatura ocular extrínseca, así como afectación del sistema nervioso central^(3-5,8,34,70-75). La concentración sérica de CK habitualmente es normal, y la EMG muestra la presencia de potenciales miopáticos. En la ecografía craneal puede observarse dilatación ventricular, asociada o no con signos evidentes de hemorragia en la matriz germinal⁽³⁻⁵⁾. La histopatología muscular revela la presencia de fibras pequeñas en comparación con los controles de la misma edad, y todas las fibras pequeñas muestran los signos típicos miotubulares, con centralización nuclear o bien zonas centrales claras que se corresponden con los espacios internucleares, así como una intensa inmunorreactividad anti-vimentina y anti-desmina^(2-5,34,71,76,77).

MIOPATÍAS CONGÉNITAS CON CUERPOS DE INCLUSIÓN INTRACITOPLÁSMICOS

1. *Miopatía con cuerpos en huellas dactilares*. Todos los pacientes muestran hipotonía desde la infancia temprana, un marcado retraso en el desarrollo motor, y debilidad muscular proximal con atrofia. La CK sérica es normal o ligeramente elevada, y la EMG muestra un patrón miopático. La histopatología muscular revela abundantes inclusiones subsarcolemales consistentes en complejos laminares que en la microscopía electrónica semejan las huellas dactilares^(3-5,78-80).

2. *Miopatía con cuerpos reductores*. Tiene alguna variación en la edad de comienzo, en la distribución de la debilidad muscular, así como en otros hechos clínicos y en el pronóstico. La CK sérica es normal o ligeramente elevada, y la EMG muestra potenciales miopáticos. La histopatología muscular a microscopía óptica revela la presencia de pequeñas inclusiones que reducen las sales de tetrazolium^(3-5,81-83).

3. *Miopatía con cuerpos de inclusión citoplásmicos* (“*miopatía con cuerpos esféricos*”, “*miopatía con cuerpos sarcoplásmicos*”, “*miopatía con inclusiones miofibrilares*” o “*miopatías relacionadas con la desmina*”). Existen observaciones familiares “autosómicas dominantes o recesivas” y esporádicas. En la mayoría de las ocasiones, en especial en las formas autosómicas dominantes, los síntomas clínicos debutan en la edad adulta, aunque algunos síntomas menores se pueden detectar durante la infancia. Existe atrofia muscular y debilidad proximal, con fatigabilidad y calambres. También puede aparecer una debilidad muscular distal, así como pseudohipertrofia del cuádriceps y de los músculos de la pantorrilla. Algunos, en general con herencia autosómica recesiva, se manifiestan durante la infancia o niñez con hipotonía, distintas alteraciones esqueléticas e insuficiencia respiratoria. Con frecuencia existe una cardiomiopatía. En algunas familias está descrita la presencia de cataratas y neuropatía. También se pueden manifestar como un síndrome de espina rígida y por hiperCKemia familiar asintomática. La CK sérica está elevada de forma ligera a moderada, y la EMG suele mostrar un patrón miopático. Para identificar la cardiomiopatía asociada resultan esenciales el electrocardiograma y la ecocardiografía. La histopatología muscular evidencia los cuerpos citoplásmicos y los acúmulos de desmina; estos acúmulos probablemente indiquen que se trata de “*miopatías inducidas por una proteína superflua*”^(3-5,84-98). En algunas ocasiones, la miopatía con cuerpos de inclusión autosómica recesiva es secundaria a una mutación del gen para la uridina difosfato-N-acetil-glucosamina-2-epimerasa/N-acetil-manosamina quinasa (UDP-GlcNAc 2-epimerasa o GNE), que está situado en el cromosoma 9p12-13⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ y, debido a que la GNE es una enzima bifuncional que participa en el primer paso para la síntesis del ácido siálico, esta miopatía se incluye entre los trastornos secundarios a un defecto en la glicosilación de las proteínas⁽¹⁰²⁾.

MIOPATÍAS RARAS

1. *Miopatía familiar con probable lisis de miofibrillas en las fibras tipo 1*. Los niños afectados presentan una hipotonía congénita, retraso en el desarrollo motor, debilidad muscular generalizada que es más intensa en los músculos proximales y, ocasionalmente, una miocardiopatía dilatada. En la edad adulta la debilidad tiene una distribución escapulooperoneal. La CK sérica es normal, y la EMG puede ser normal o miopática. La histopatología muscular revela

que las fibras tipo 1 son más pequeñas que las fibras tipo 2, a su vez contienen áreas periféricas homogéneas con actividad miofibrilar para la ATPasa, sin actividad para las enzimas oxidativas y el PAS^(4-5,103).

2. *Miopatía sarcotubular*. Esta entidad fue descrita en dos hermanos, que presentaban una debilidad de predominio proximal desde la infancia, con dificultad para incorporarse del suelo, para correr y subir escaleras. En ambos los movimientos fetales estaban disminuidos. En el paciente más joven existía debilidad de los músculos flexores del cuello y de los músculos respiratorios. En el de más edad estaban afectados los músculos tibiales anteriores. Después de algunos años la debilidad muscular no progresó. La CK sérica fue normal en el más joven y elevada en el de más edad. La EMG fue normal en el más joven y compatible con miopatía en el mayor. La histopatología muscular reveló a microscopía óptica una miopatía vacuolar, y a microscopía electrónica, un sistema sarcotubular dilatado^(3-5,104).

3. *Miopatía con cuerpos de zebra*. Existen síntomas compatibles con una miopatía congénita. La CK sérica puede ser normal o ligeramente elevada, así como la EMG, que también puede ser normal o miopática. La histopatología muscular evidencia en la microscopía óptica una variación en el tamaño de las fibras, vacuolización, calcificación y agrietamiento de las fibras, y en la microscopía electrónica, cuerpos en forma de bastoncito^(3-5,80,105).

4. *Miopatía trilaminar*. El único lactante descrito con este trastorno mostraba una rigidez axial y de los músculos de las extremidades, numerosas contracturas y pocos movimientos espontáneos. También presentaba dificultad para succionar y tragar. La CK sérica estaba muy elevada, y la EMG de los músculos paraespinales y de las extremidades fue normal. En la histopatología muscular se observó una moderada variación en el diámetro de las fibras, y aproximadamente el 25% eran grandes y de aspecto trilaminar en los cortes teñidos con el tricrómico de Gomori y con la NADH deshidrogenasa^(4,5,106).

5. *Miopatía con cuerpos hialinos*. Sus síntomas consisten en una debilidad muscular moderada y no progresiva desde la infancia temprana. La histopatología muscular evidencia cuerpos hialinos subsarcolemas^(3,107,108). En las formas familiares su herencia puede ser autosómica dominante o autosómica recesiva, y para esta última se ha situado recientemente el gen a nivel 3p22.2-p21.32⁽¹⁰⁹⁾.

6. *Miopatía ligada a X con vacuolas de autofagia*. Descrita en una amplia familia finlandesa, se manifiesta por una debilidad moderada y lentamente progresiva que afecta principalmente a las extremidades inferiores. En el aspecto histológico se caracteriza por la presencia a microscopía electrónica de vacuolas lisosomiales autofágicas⁽¹¹⁰⁾. Estudios de ligamiento han situado el gen en el cromosoma Xq28⁽¹¹¹⁾.

7. *Miopatía con agregados tubulares*. Esta rara miopatía, habitualmente con herencia autosómica dominante, se

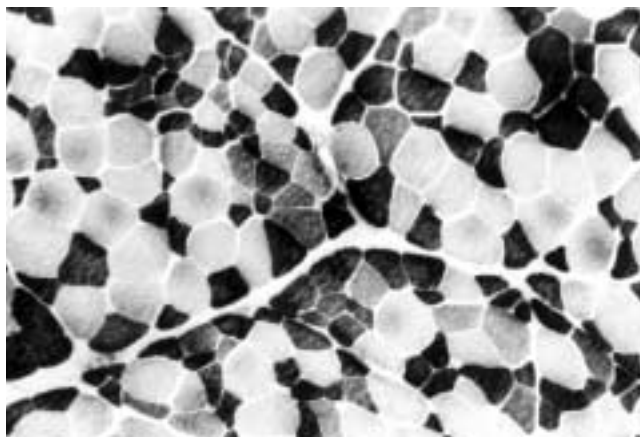


FIGURA 6. Biopsia de músculo deltoides en un niño con una hipotonía congénita con fibras tipo 2 pequeñas. Se observa que las fibras tipo 2 (teñidas de oscuro) son más pequeñas que las tipo 1 (técnica de ATPasa, pH 9,4).

puede manifestar de tres formas diferentes: a) debilidad muscular progresiva y aislada; b) debilidad con calambres, dolor y rigidez inducidos por el ejercicio, asociado en un paciente con deficiencia muscular en fosfoglicerato mutasa; c) debilidad con hechos miasténicos. La CK sérica es normal o ligeramente elevada. Es necesario un examen EMG metuculoso para excluir un patrón miasténico; en los pacientes no miasténicos muestra un patrón miopático. La histopatología muscular evidencia los agregados tubulares^(4,112-114). Recientemente se ha descrito una forma familiar con herencia autosómica dominante que asocia anomalías pupilares⁽¹¹⁵⁾.

MIOPATÍAS POCO DEFINIDAS

1. *Desproporción congénita de fibras.* La mayoría presentan hipotonía congénita, facies alargada, boca en carpa, paladar ojival, talla baja, bajo peso y múltiples deformidades esqueléticas, en especial luxación de caderas y pies equinovaros. También pueden existir múltiples contracturas articulares. La debilidad es difusa, pero los músculos faríngeos, y habitualmente los oculares, están respetados, aunque en ocasiones se asocia una oftalmoplejía externa. Los reflejos miotáticos son hipoactivos o ausentes. El pronóstico es favorable en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, existen observaciones con el mismo patrón histológico que presentan una debilidad lentamente progresiva desde la niñez, síndrome de la columna rígida, grave afectación motórica con cifoescoliosis e insuficiencia respiratoria, manifestaciones cardíacas o afectación grave del sistema nervioso central^(3-5,8,116-121). La CK sérica es normal o ligeramente elevada, y la EMG es normal o bien muestra un patrón miopático. La histopatología muscular evidencia atrofia y predominio de las fibras tipo 1 y ligera hipertrofia de las fibras tipo 2⁽²⁻⁵⁾. La forma pura está en ocasiones

relacionada con mutaciones en el gen para el receptor de insulina^(9,122). Recientemente, en tres pacientes con esta entidad se observaron mutaciones heterocigotas en el gen para la actina alfa de la musculatura esquelética (ACTA1), situado en el cromosoma 1q42.1, circunstancia que establece cierta relación entre estas observaciones y una expresión genotípica de la miopatía nemalínica⁽¹²³⁾.

2. *Hipotonía congénita con predominio de las fibras tipo 1.* Algunos pacientes con debilidad moderada, deformidades esqueléticas, cifoescoliosis y reflejos miotáticos deprimidos, muestran a nivel muscular un marcado predominio de las fibras tipo 1, con o sin fibras tipo 2 pequeñas^(3-5,124).

3. *Hipotonía congénita con retraso en la maduración de las fibras musculares.* En esta forma los síntomas son compatibles con una miopatía congénita moderada y no progresiva. En la histopatología muscular se aprecia un retraso en la maduración de las fibras extrafusales^(4,5).

4. *Hipotonía congénita con fibras tipo 2 pequeñas* (“miopatía congénita con hipoplasia de las fibras tipo 2”). Las fibras tipo 2 pequeñas se pueden observar en las hipotonías congénitas secundarias a una lesión cerebral. Sin embargo, esta alteración histológica también está presente en algunos niños con hechos clínicos compatibles con una miopatía congénita benigna y sin signos de afectación del sistema nervioso central. Las fibras tipo 2 pequeñas pueden estar acompañadas por un predominio de las fibras tipo 1 (Fig. 6), por un ligero incremento en el número de núcleos internos o por algún acúmulo nemalínico en las fibras tipo 1. Algunas de estas observaciones deben ser incluidas en el grupo de las miopatías congénitas^(4,8,125-129). De todos modos, cuando se observa este patrón histoquímico (predominio de las fibras tipo 1 con atrofia de las fibras tipo 2), la primera sospecha diagnóstica debe ser el de un trastorno en el metabolismo de los lípidos o en la cadena respiratoria mitocondrial^(4,127).

5. *Miopatía congénita con cambios apoptóticos.* Esta forma se ha descrito recientemente en una niña con retraso en el desarrollo motor y retardo mental. El hecho patológico más sorprendente fue la presencia de muchos fragmentos condensados del mionúcleo. La fragmentación del ADN se confirmó mediante el método TUNEL y con el apoyo ultraestructural de los cambios nucleares característicos de apoptosis⁽¹³⁰⁾.

6. *Miopatía congénita inespecífica* (“miopatía de cambios mínimos”). Existe un residuo de pacientes con debilidad muscular presumiblemente congénita en los que, a pesar de realizar una amplia batería de investigaciones, no se encuentran alteraciones específicas musculares. Las enzimas séricas y la EMG pueden con frecuencia ser normales. En muchos de estos pacientes el músculo es completamente normal en el examen histoquímico y en la microscopía electrónica. Otros muestran cambios mínimos, como pequeñas variaciones en el tamaño de las fibras, o bien al-

gún cambio no específico en la microscopía electrónica. La mayoría tienen un buen pronóstico con tendencia a una mejoría progresiva. Sin embargo, algunos pueden sufrir una muerte inesperada, presumiblemente por fracaso respiratorio. Es posible que en ocasiones la causa radique en una miopatía metabólica sin cambios estructurales musculares evidentes, como puede acontecer en algunas miopatías mitocondriales benignas o en la miopatía asociada a deficiencia en carnitina palmitoil transferasa^(2,3,5,8,131,132).

CONCLUSIONES

De todo lo expuesto se deduce la gran complejidad diagnóstica y genética del amplio grupo de las miopatías congénitas estructurales, cuyo conocimiento se encuentra en continua expansión. Ante esta posibilidad diagnóstica resulta imprescindible llevar a cabo un estudio meticoloso del paciente, siendo necesario llegar a la biopsia muscular, que debe ser estudiada e interpretada por un experto en la temática, al margen de congelar varias muestras a -80°C con fines a posibles posteriores estudios metabólicos específicos⁽¹³³⁾. También es imprescindible, dependiendo de cada caso en particular, realizar el estudio genético-molecular oportuno, tanto en el paciente como en sus familiares⁽¹³³⁾. Incluso los recientes avances genéticos han inducido la elaboración de una clasificación provisional que trata de correlacionar en algunas de estas entidades las alteraciones estructurales con los fundamentos genéticos específicos y con las proteínas afectadas, por ejemplo, la miopatía nemalínica se desglosa en actinopatías, nebulinopatías, tropomiosinopatías y troponinopatías, esta última con participación del miocardio⁽¹³⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Dubowitz V. The floppy infant. *Clinics in Developmental Medicine*, N^o. 31. London: Spastics International/Heinemann; 1969.
- Dubowitz V. 1985. *Muscle biopsy: A practical approach*. 2nd ed. London: Baillière Tindall; 1985.
- Dubowitz V. *Muscle disorders in childhood*. 2nd ed. London: W.B. Saunders Company Ltd.; 1995.
- Fardeau M, Tomé FMS. Congenital myopathies. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology basic and clinical*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1994. p. 1487-532.
- Fardeau M. Congenital myopathies. En: Mastaglia FL, ed. *Skeletal muscle pathology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 237-81.
- Routon MC. Myopathies congénitales, dystrophies musculaires. En: Arthuis M, Ponsot G, Dulac O, Pinsard N, Mancini J, eds. *Neurologie pédiatrique*. 2nd ed. París: Médecine-Sciences Flammarion; 1998. p. 802-16.
- Castro-Gago M. Miopatías congénitas estructurales y miopatías congénitas metabólicas. En: Castro-Gago M, ed. *Tratamiento de las enfermedades neurológicas en niños y adolescentes*. Barcelona: Espaxs; 1999. p. 130-6.
- Castro-Gago M, Eirís Puñal J. Review of structural congenital myopathies. En: Sinha KK, Chandra P, eds. *Advances in Clinical Neurosciences*. Jharkhand (India): The Catholic Press; 2001. p. 399-421.
- Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev* 2003; 27: 457-76.
- Kaplan JC. Neuromuscular disorders: gene location. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 85-106.
- Quane KA, Healy JMS, Keating KE, Manning BM, Couch FJ, Palmucci LM, et al. Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nature Genet* 1993; 5: 51-5.
- Zhang Y, Chen HS, Khanna VK, De Leon S, Phillips MS, Schappert K, et al. A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. *Nature Genet* 1993; 5: 46-50.
- Manzur AY, Sewry CA, Ziprin J, Dubowitz V, Muntoni F. A severe clinical and pathological variant of central core disease with possible autosomal recessive inheritance. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 467-73.
- Fanazapir L, Dalakas MC, Cyran F, Cohn G, Epstein ND. Missense mutation in the b-myosin heavy-chain gene cause central core disease in hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3993-7.
- Fardeau F, Tomé FMS, Samson F, Romero N, Helbling-Leclerc A. Congenital myopathies. En: Rosenberg RN, Prusiner S, DiMauro S, Barchi RL, eds. *The molecular and genetic basis of neurological diseases*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997. p. 867-76.
- Nagai T, Tsuchiya Y, Maruyama A, Takemitsu M, Nonaka I. Scoliosis associated with central core disease. *Brain Dev* 1994; 16: 150-2.
- Merlini L, Mattutini P, Bonfiglioli S, Granata C. Non-progressive central core disease with severe congenital scoliosis: a case report. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 106-9.
- Lamont PJ, Dubowitz V, Landon DN, Davis M, Morgan-Hughes JA. Fifty year follow-up of a patient with central core disease shows slow but definite progression. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 385-91.
- Gadoth N, Margalit D, Shapira Y. Myopathy with multiple central cores. A case with hypersensitivity to pyrexia. *Neuropädiatrie* 1978; 9: 239-44.
- Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Eirís J. Aspectos actuales de la hipertermia maligna. En: *Estudios de Pediatría: Homenaje al Prof. Sánchez Villares*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico Universidad de Valladolid; 1996. p. 313-21.
- MacLennan DH, Duff C, Zorzato F, Fujii J, Phillips M, Korneluk RG, et al. Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. *Nature* 1990; 343: 559-61.
- MacLennan DH, Phillips MS. The role of the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene in malignant hyperthermia and central core disease (abstract). *Soc Gen Physiol Ser* 1995; 50: 89.
- Anderson JR. Recent advances in muscular dystrophies and myopathies. *J Clin Pathol* 1995; 48: 597-601.
- Dubowitz V, Pearse AGE. Oxidative enzymes and phosphorylase in central core disease of muscle. *Lancet* 1960; ii: 23-4.

25. Gonas NK, Pérez MC, Shy GM, Evangelista I. Central core disease of skeletal muscle. Ultrastructural and cytochemical observations in two cases. *Am J Pathol* 1965; 47: 503-24.
26. Dubowitz V, Roy S. Central core disease of muscle: clinical, histochemical and electron microscopic studies of an affected mother and child. *Brain* 1970; 93: 133-46.
27. Dubowitz V, Platts M. Central core disease of muscle with focal wasting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 432-7.
28. Bethlem J, van Gool J, Hülsmann WC, Meijer AEFH. Familial non-progressive myopathy with muscle cramps after exercise. A new disease associated with cores in the muscle fibres. *Brain* 1966; 89: 569-88.
29. Taratuto AL, Sfaello ZM, Rezzonico C, Morales RC. Multicore disease: report of a case with lack of fibre type differentiation. *Neuropädiatrie* 1978; 9: 285-97.
30. Jungbluth H, Sewry C, Brown SC, Manzur AY, Mercuri E, Bushby K, et al. Minicore myopathy in children: a clinical and histopathological study of 19 cases. *Neuromusc Disord* 2000; 10: 264-73.
31. Ferreira A, Estournet B, Chateau D, Romero NB, Laroche C, Odent S, et al. Multi-minicore disease-searching for boundaries: phenotype analysis of 38 cases. *Ann Neurol* 2000; 48: 745-57.
32. Ferreira A, Quijano-Roy S, Pichereau C, Moghadaszadeh B, Goemans N, Bonnemann C, et al. Mutations of the seleprotein N1 gene, which is implicated in rifid spine muscular dystrophy, cause the classical phenotype of multimicore disease: reassessing the nosology of early-onset myopathies. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 739-49.
33. Jungbluth H, Beggs A, Bönnemann C, Bushby K, Ceuterick-de Groote P, Estournet-Mathiaud B, et al. 11th ENMC International Workshop on multi-minicore disease. 2nd International MmD Workshop, 9-11 november 2002, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 754-66.
34. Jungbluth H, Sewry CA, Muntoni F. What's new in neuromuscular disorders? The congenital myopathies. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7: 23-30.
35. Scarlato G, Pellegrini G, Moggio M, Meola G, Cordone G, Minetti C, et al. Familial nemaline myopathy. *Neuropediatrics* 1982; 13: 211-5.
36. Wallgren-Pettersson C. Genetics of the nemaline myopathies and the myotubular myopathies. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 401-4.
37. Schmalbruch H, Kamieniecka Z, Arroe M. Early fatal nemaline myopathy: case report and review. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 800-4.
38. Martínez BA, Lake BD. Childhood nemaline myopathy: a review of clinical presentation in relation to prognosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 815-20.
39. McComb RD, Markesbery R, O'Connor WN. Fatal neonatal nemaline myopathy with multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1979; 94: 47-51.
40. Banwell BL, Singh NC, Ramsay DA. Prolonged survival in neonatal nemaline rod myopathy. *Pediatr Neurol* 1994; 10: 335-7.
41. Bergmann M, Kamatampaka M, Kuchelmeister K, Klein H, Koch H. Nemaline myopathy: two autopsy reports. *Child's Nerv Syst* 1995; 11: 610-5.
42. Wada H, Nishio H, Kugo M, Waku S, Ikeda K, Takada S, et al. Severe neonatal nemaline myopathy with delayed maturation of muscle. *Brain Dev* 1996; 18: 135-8.
43. Sasaki M, Yoneyama H, Nonaka I. Respiratory muscle involvement in nemaline myopathy. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 425-7.
44. Arienne A-L, Wallgren-Pettersson C. Normal cardiac contractility in patients with congenital nemaline myopathy. *Neuropediatrics* 1988; 19: 115-7.
45. Shahar E, Tervo RC, Murphy EG. Heterogeneity of nemaline myopathy. *Pediatr Neurosc* 1988; 14: 236-40.
46. Shapira YA, Yarom R, Blank A. Nemaline myopathy and a mitochondrial neuromuscular disorder in one family. *Neuropediatrics* 1981; 12: 152-64.
47. Akyllouriotis ML, Marx M, Skyllouriotis P, Bittner R, Wimmer M. Nemaline myopathy and cardiomyopathy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 319-21.
48. Afifi AK, Smith JW, Zellweger H. Congenital non-progressive myopathy. Central core and nemaline myopathy in one family. *Neurology* 1965; 15: 371-81.
49. Karpati G, Carpenter S, Andermann F. A new concept of childhood nemaline myopathy. *Arch Neurol* 1971; 24: 291-304.
50. Vallat JM, de Lumley L, Loubet A, Leboutet MJ, Corvisier N, Umdenstock R. Coexistence of minicores, cores and rods in the same muscle biopsy. *Acta Neuropathol* 1982; 58: 229-32.
51. Jenis EH, Lindquist RR, Lister RC. New congenital myopathy with crystalline intranuclear inclusions. *Arch Neurol* 1969; 20: 281-7.
52. Norton P, Ellison P, Sulaiman AR, Hard J. Nemaline myopathy in the neonate. *Neurology* 1983; 33: 351-6.
53. Rifai Z, Kazee AM, Kamp C, Griggs RC. Intranuclear rods in severe congenital nemaline myopathy. *Neurology* 1993; 43: 2372-7.
54. Goebel HH, Warlo I. Nemaline myopathy with intranuclear rods - intranuclear rod myopathy. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 13-9.
55. Goebel HH, Piirsoo A, Warlo I, Schofer O, Kehr S, Gaude M. Infantile intranuclear rod myopathy. *J Child Neurol* 1997; 12: 22-30.
56. Itakura Y, Ogawa Y, Murakami N, Nonaka I. Severe infantile congenital myopathy with nemaline and cytoplasmic bodies: a case report. *Brain Dev* 1998; 20: 112-5.
57. Nonaka I, Tojo M, Sugita H. Fetal muscle characteristics in nemaline myopathy. *Neuropediatrics* 1983; 14: 47-52.
58. Felice KJ, Grunnet ML. Autosomal dominant centronuclear myopathy: report of a new family with clinical features simulating facioscapulohumeral syndrome. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1194-6.
59. Moosa A, Dawwod S. Centronuclear myopathy in Black African children - report of 4 cases. *Neuropediatrics* 1987; 18: 213-7.
60. PeBenito R, Sher J, Cracco JB. Centronuclear myopathy: clinical and pathologic features. *Clin Pediatr* 1978; 17: 259-65.
61. Sasaki T, Shikura K, Sugai K, Nonaka I, Kumagai K. Muscle histochemistry in myotubular (centronuclear) myopathy. *Brain Dev* 1989; 11: 26-32.

62. Bethlem J, Meijer AEFH, Schellens JPM, Vroom JJ. Centronuclear myopathy. *Eur Neurol* 1968; 1: 325.
63. Karpati G, Carpenter S, Nelson RF. Type 1 muscle fibre atrophy and central nuclei. A rare familial neuromuscular disease. *J Neurol Sci* 1970; 10: 489-500.
64. Vital C, Vallat JM, Martin F, Le Blanc M, Bergouignan M. Étude clinique et ultrastructurale d'un cas de myopathie centronucléaire (myotubular myopathy) de l'adulte. *Rev Neurol* 1970; 123: 117-30.
65. Sher JH, Rimalovski AB, Athanassiades TJ, Aronson SM. Familial centronuclear myopathy: a clinical and pathological study. *Neurology* 1967; 17: 727-42.
66. Bethlem J, van Wijngaarden GK, Meijer AEFH, Hülsmann WC. Neuromuscular disease with type 1 fibre atrophy, central nuclei, and myotube-like structures. *Neurology* 1969; 19: 705-10.
67. Pongratz D, Weindl A, Reichl W, Korppenwallner C, Heuser M, Hübner G. Congenitale centronucleäre Myopathie. Zwei morphologische Varianten in einer Familie. *Klin Wochenschrift* 1976; 54: 423-30.
68. Tanner SM, Schneider V, Thomas NST, Clarke A, Lazarou L, Liechti-Gallati S. Characterization of 34 novel and six known MTM1 gene mutations in 47 unrelated X-linked myotubular myopathy patients. *Neuromusc Disord* 1999; 9: 41-9.
69. Smolenicka Z, Laporte J, Hu L, Dahl N, Fitzpatrick J, Kress W, et al. X-linked myotubular myopathy: refinement of the critical gene region. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 275-81.
70. van Wijngaarden GF, Fleury P, Bethlem J, Meijer AEFH. Familial "myotubular" myopathy. *Neurology* 1969; 19: 901-8.
71. Barth PG, van Wijngaarden GK, Bethlem J. X-linked myotubular myopathy with fatal neonatal asphyxia. *Neurology* 1975; 25: 531-6.
72. Helliwell TR, Rllis IH, Appleton RE. Myotubular myopathy: morphological, immunohistochemical and clinical variation. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 151-62.
73. Workshop report. 58th ENMC workshop: myotubular myopathy. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 521-5.
74. Barth PG, Dubowitz V. X-linked myotubular myopathy—a long-term follow-up study. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 1: 49-56.
75. Lerman-Sagie T, Berns L, Tomer A, Glick B, Ariel I, Harel S. Central nervous system involvement in X-linked myotubular myopathy. *J Child Neurol* 1997; 12: 70-3.
76. Sarnat HB. Myotubular myopathy: arrest in morphogenesis of myofibres associated with persistence of fetal vimentin and desmin. Four cases compared with fetal and neonatal muscle. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 109-23.
77. Myopathy with N-Cam decorated myotubes. *Neuropediatrics* 1994; 25: 158-61.
78. Engel AG, Angelini C, Gómez MR. Fingerprint body myopathy. *Mayo Clinic Proc* 1972; 47: 377.
79. Fardeau M, Tomé FMS, Derambure S. Familial fingerprint body myopathy. *Arch Neurol* 1976; 33: 724-5.
80. Goebel HH. Congenital myopathies with inclusion bodies: a brief review. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 162-8.
81. Brooke MH, Neville HE. Reducing body myopathy. *Neurology* 1972; 22: 829.
82. Dubowitz V, Brooke MH. Muscle biopsy: a modern approach. London and Philadelphia: W.B. Saunders; 1973.
83. Tomé FMS, Fardeau M. Congenital myopathy with "reducing bodies" in muscle fibres. *Acta Neuropathol* 1975; 24: 62.
84. MacDonald RD, Engel AG. The cytoplasmic body: another structural anomaly of the Z disk. *Acta Neuropathol* 1969; 14: 99-107.
85. Nakashima N, Tamura Z, Okamoto S, Goto H. Inclusion bodies in human neuromuscular disorder. *Arch Neurol* 1970; 22: 270-8.
86. Kinoshita M, Satoyoski E, Suzuki Y. Atypical myopathy with myofibrillar aggregates. *Arch Neurol* 1975; 32: 417-20.
87. Jerusalem F, Ludin H, Bischoff A, Hartmann G. Cytoplasmic body neuromyopathy presenting as respiratory failure and weight loss. *J Neurol Sci* 1979; 41: 1-9.
88. Goebel HH, Schloon H, Lenard HG. Congenital myopathy with cytoplasmic bodies. *Neuropediatrics* 1981; 12: 166-80.
89. Mizuno Y, Nakamura Y, Komiya K. The spectrum of cytoplasmic body myopathy: report of a congenital severe case. *Brain Dev* 1989; 11: 20-5.
90. Halbig L, Goebel HH, Hopf HC, Moll R. Spheroid-cytoplasmic complexes in a congenital myopathy. *Rev Neurol* 1991; 147: 300-7.
91. Clark JR, d'Agostino AN, Wilson J. Autosomal dominant myofibrillar inclusion body myopathy: clinical, histologic, histochemical and ultrastructural characteristics. *Neurology* 1978; 28: 339.
92. Goebel HH, Muller J, Gillen HW, Merritt AD. Autosomal dominant "spheroid body myopathy". *Muscle Nerve* 1978; 1: 14-6.
93. Patel H, Berry K, MacLeod P, Dunn HG. Cytoplasmic body myopathy: report on a family and review of the literature. *J Neurol Sci* 1983; 60: 281-92.
94. Chapon F, Viader F, Fardeau M, Tome F, Daluzeau N, Bertelin C, et al. Myopathie familiale avec inclusion de type "corps cytoplasmiques" (ou "sphéroides") révélée par une insuffisance respiratoire. *Rev Neurol* 1989; 145: 460-5.
95. Bertini E, Ricci E, Boldrini R, Servidei S, Fusilli S, Dionisi-Vici C, et al. Involvement of respiratory muscles in cytoplasmic body myopathy—a pathological study—. *Brain Dev* 1990; 12: 798-806.
96. Reed L, Young J, Goebel HH, Schochet SS. Congenital cytoplasmic body myopathy: case report. *J Child Neurol* 1997; 12: 149-52.
97. North K, Goebel HH. Congenital Myopathies. En: Jones HRJr, De Vivo DC, Darras BT, eds. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach*. Amsterdam: Butterworth Heinemann; 2003. p. 601-32.
98. Goebel HH, Fardeau M. 121st ENMC International Workshop on desmin and protein aggregate myopathies. 7-9 november 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 767-73.
99. Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M, Olander T, et al. The UDP-N-Acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet* 2001; 29: 83-7.
100. Vasconcelos OM, Raju R, Dalakas MC. GNE mutations in an American family with quadriceps-sparing IBM and absence of mutations in S-IBM. *Neurology* 2002; 59: 1776-9.

101. Broccolini A, Pescabri M, D'Amico A, Sabino A, Silvestri G, Ricci E, et al. An Italian family with autosomal recessive inclusion body myopathy and mutation in the GNE gene. *Neurology* 2002; 59: 1808-9.
102. Karpati G, Holland P. Sweetening the pot in muscle. Genetics defects of protein glycosylation causing muscle disease. *Neurology* 2002; 59: 1674-6.
103. Barth PG, Wanders RJA, Ruitenbeek W, Roe C, Scholte HR, van der Harten H, et al. Infantile fibre type disproportion, myofibrillar lysis and cardiomyopathy: a disorder in three unrelated Dutch families. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 296-304.
104. Jerusalem F, Engel AG, Gómez MR. Sarcotubular myopathy: a newly recognized benign, congenital, familial muscle disease. *Neurology* 1973; 23: 897-906.
105. Lake BD, Wilson J. Zebra body myopathy: clinical, histochemical and ultrastructural studies. *J Neurol Sci* 1975; 24: 437-46.
106. Ringel SP, Neville HE, Duster MC, Carroll JE. A new congenital neuromuscular disease with trilaminar fibers. *Neurology* 1978; 28: 282.
107. Ceuterick C, Martin JJ, Martens C. Hyaline bodies in skeletal muscle of a patient with a mild chronic non-progressive congenital myopathy. *Clin Neuropathol* 1993; 12: 541-6.
108. Barohn RJ, Brumback RA, Mendell JR. Hyaline body myopathy. *Neuromusc Disord* 1994; 4: 257-62.
109. Öngüt S, Ugur SA, Karasoy H, Yüceyar N, Tolun A. Identification of a locus for an autosomal recessive hyaline body myopathy at chromosome 3p22.2-p21.32. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 4-9.
110. Kalimo H, Savontaus ML, Lang H, Paljarvi L, Sonninen V, Dean PB, et al. X-linked myopathy with excessive autophagy: a new hereditary muscle disease. *Ann Neurol* 1988; 23: 258-65.
111. Villard L, des Portes V, Levy N, Louboutin JP, Recan D, Coquet M, et al. Linkage of X-linked myopathy with excessive autophagy (XMEA) to Xq28. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 125-9.
112. Tulinius MH, Lundberg A, Oldfors A. Early-onset myopathy with tubular aggregates. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 68-71.
113. Vissing J, Schmalbruch H, Haller RG, Clausen T. Muscle phosphoglycerate mutase deficiency with tubular aggregates: effect of dantrolene. *Ann Neurol* 1999; 46: 274-7.
114. Martin J-J, Ceuterick C, van Goethem G. On a dominantly inherited myopathy with tubular aggregates. *Neuromusc Disord* 1997; 7: 512-20.
115. Shahrzaila N, Lowe J, Wills A. Familial myopathy with tubular aggregates associated with abnormal pupils. *Neurology* 2004; 63: 1111-3.
116. Brooke MH. A neuromuscular disease characterized by fibre type disproportion. En: Kakulas BA, ed. *Clinical Studies in Myology. Proceedings of the Second International Congress of Muscle Diseases, Perth, Australia, 1971, Part 2.* Amsterdam: Excerpta Medica, ICS. N° 295; 1973.
117. Fardeau M, Harpey J-P, Caille B. Disproportion congénitales des différents types de fibre musculaire avec petitesse relative fibres de type 1—documents morphologiques concernant les biopsies musculaires prélevées chez trois membres d'une même famille. *Rev Neurol* 1975; 131: 745-66.
118. Lenard HG, Goebel HH. Congenital fibre type disproportion. *Neuropädiatrie* 1975; 6: 220-31.
119. Castro-Gago M, Cutrín JM, Pérez-Cuesta G, Porto J, Novo I, Sobrino A, et al. El rigid spine syndrome. *Rev Esp Pediatr* 1984; 40: 156-8.
120. Banwell BL, Becker LE, Jay V, Taylor GP, Vajsar J. Cardiac manifestations of congenital fiber-type disproportion myopathy. *J Child Neurol* 1999; 14: 83-7.
121. Nagakawa E, Ozawa M, Yamanouchi H, Sugai K, Goto Y, Nonaka I. Severe central nervous system involvement in a patient with congenital fiber-type disproportion myopathy. *J Child Neurol* 1996; 11: 71-3.
122. Vorwerk P, Christoffersen CT, Muller J, Vestergaard H, Pedersen O, De Meyts P. Alternative splicing of exon 17 and a missense mutation in exon 20 of the insulin receptor gene in two brothers with a novel syndrome of insulin resistance (congenital fiber-type disproportion myopathy). *Horm Res* 1999; 52: 211-20.
123. Laing NG, Clarke NF, Dye DE, Liyanage K, Walker KR, Kobayashi Y, et al. Actin mutations are one cause of congenital fibre type disproportion. *Ann Neurol* 2004; 56: 689-94.
124. Young JA, Anderson JM. Infantile myopathy with type 1 fibre specific hypertrophy. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 680-5.
125. Matsuoka Y, Gubbay SS, Kakulas BA. A new myopathy with type II muscle fibre hypoplasia. *Proc Aust Assoc Neurol* 1974; 11: 155-9.
126. Yoshioka M, Kuroki S, Ohkura K, Itagaki Y, Saida K. Congenital myopathy with type II muscle fiber hypoplasia. *Neurology* 1987; 37: 860-3.
127. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez I, Pintos Martínez E, Beiras Iglesias A, Eirís Puñal J. Congenital myopathy with type II muscle fiber hypoplasia. *Child's Nerv Syst* 1996; 12: 262-5.
128. Muranaka H, Osari S, Fujita H, Kimura Y, Goto A, Imoto C, et al. Congenital familial myopathy with type 2 fiber hypoplasia and type 1 fiber predominance. *Brain Dev* 1997; 19: 362-5.
129. Castro-Gago M, Pintos-Martínez E, Eirís-Puñal J. A new congenital myopathy. *Acta Paediatr* 2002; 91: 727-8.
130. Ikezoe K, Yan C, Momoi T, Imoto C, Minami N, Ariga M, et al. A novel congenital myopathy with apoptotic changes. *Ann Neurol* 2000; 47: 531-6.
131. Ohtaki E, Yamaguchi Y, Yamashita Y, Matsuishi T, Terasawa K, Katafuchi Y, et al. Complete external ophthalmoplegia in a patient with congenital myopathy without specific features (minimal change myopathy). *Brain Dev* 1990; 12: 427-30.
132. Castro-Gago M, Eirís J, Pintos E, Rodrigo E, Blanco-Barca O, Campos Y, et al. Benign congenital myopathy associated with partial deficiency of complexes I and III of respiratory chain. *Rev Neurol* 2000; 31: 838-41.
133. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Blanco-Barca MO, Eirís-Puñal J. 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, S.A.; 2003. p. 65-118.
134. Goebel HH. Congenital myopathies at their molecular dawn. *Muscle Nerve* 2003; 27: 527-48.

Aspectos psicosociales y éticos del cáncer infantil

J. San Sebastián Cabasés¹, J. Sánchez García²

¹Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

²Clínica Nuestra Señora de La Paz. Madrid

“...las plagas, en efecto, son una cosa común pero es difícil creer en las plagas hasta que las ve uno caer sobre su cabeza. Ha habido en el mundo tantas pestes como guerras y, sin embargo, pestes y guerras cogen a las gentes siempre desprevenidas”

Albert Camus

RESUMEN

Se estudian los diversos aspectos relacionados con la atención psicosocial a los niños con procesos neoplásicos: el diagnóstico, el estrés psicosocial y la adaptación desde la normalidad a la patología. Se subraya la importancia de la comunicación con el paciente y su familia y el abordaje psicosocial de las secuelas físicas y psíquicas. Se desarrolla la problemática relacionada con los aspectos éticos, con especial atención a la investigación clínica en los pacientes. Se tratan, asimismo, la confidencialidad y las cuestiones psicosociales relacionadas con el equipo asistencial.

Palabras Clave: Oncología pediátrica; Asistencia psicosocial; Ética; Confidencialidad.

ABSTRACT

Different aspects related with psychosocial care to children with neoplastic conditions are studied: diagnosis, psychosocial stress and adaptation from normality to the disease. The importance of communication with the patient and his/her family and psychosocial approach of the physical and psychic sequels is stressed. The problematic aspect related with ethical aspects, giving special attention to clinical research in the patients, is developed. Furthermore, con-

fidentiality and psychosocial questions related with the health care team are discussed.

Key Words: Pediatric oncology; Psychosocial care; Ethics; Confidentiality.

INTRODUCCIÓN

Los avances experimentados en el tratamiento del cáncer infantil no han evitado que el significado popular atribuido a esta enfermedad continúe siendo el de una patología mortal o, cuando menos, extremadamente grave, siempre inesperada y cargada de secuelas físicas, psicológicas y sociales. De ahí que, en cuanto concierne a los aspectos psicosociales y éticos de esta enfermedad debamos considerar, no sólo los hallazgos de la investigación, los seguimientos de cohortes y los datos epidemiológicos, sino también constructos que, aunque escasamente científicos, poseen un enorme calado íntimo, familiar y social. Éstos van desde la aceptación del diagnóstico por los familiares del niño afecto, pasando por la influencia de los medios de comunicación sobre las creencias y prejuicios del público en general y llegan incluso a tomar la forma de preguntas teleológicas. En último término, como ningún otro acontecimiento, la enfermedad y la muerte infantil sobrecogen y tienen una trascendencia sociológica y filosófica que conduce al ser humano a reformularse algunas de las preguntas atinentes al significado de la vida, de la enfermedad, del dolor y de la muerte.

Expondremos pues, de manera separada, ideas que, naturalmente, se imbrican en un conjunto de fuerzas biopsicosociales inextricables, estrenuas, cambiantes y que se afectan de manera reflexiva y recíproca. Por ejemplificar esto último: muy probablemente los mecanismos de defensa con que el paciente y sus familiares enfoquen la comunicación del diagnóstico, no sólo se realimentan a sí mismas, sino que condicionarán la colaboración del niño,

Correspondencia: J. San Sebastián Cabasés. Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid

Recibido: Diciembre 2004

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):126-138

la del entorno familiar y el cumplimiento; éste influirá de manera inmediata en la eficacia de las medidas terapéuticas aplicadas y, de manera mediata, en el desenlace final, así como en la posible existencia de secuelas físicas o psíquicas. Estos últimos tres condicionantes: eficacia, desenlace y pronóstico, afectan a los estereotipos sociales atinentes al cáncer infantil, y determinan las creencias “populares” que condicionarán la capacidad para la aceptación del diagnóstico en futuras familias cuyos miembros más jóvenes reciban dicho dictamen. El diagnóstico de cáncer puede compararse a una partida de ajedrez, en la que la pieza amenazada, el niño, constituye el rey, el centro de todo un sistema que tiene por objetivo ofrecer defensa y apoyo. En contraposición, la enfermedad periclit el estado de cosas previo. De manera inopinada, el sistema defensivo debe articularse para evitar una situación de extremo riesgo para la estabilidad familiar.

Aunque el objetivo central del presente trabajo es por menorizar los detalles psicosociales y éticos en lo que afecta a las tareas clínicas asistenciales, con intención de poder optimizar el tratamiento quirúrgico, quimioterápico o radioterápico del caso individual, en la actualidad los aspectos psicosociales y éticos de la investigación en cáncer infantil resultan ineludibles. Por consiguiente, hemos dedicado un apartado específico a abordar este tema, cuya significación social es palmaria. Sobrepasado el extremismo de los paradigmas que anteponian lo social sobre lo individual, existe cierto acuerdo sociológico en que una sociedad será tanto más justa y productiva en la medida en que pueda conciliar las necesidades del individuo y las de la sociedad como conjunto.

LA COMUNICACIÓN COMO PROCESO, EL DIAGNÓSTICO COMO ESTRÉS PSICOSOCIAL Y SITUACIONES DE DIFÍCIL MANEJO

La aparición de cualquier alteración en la fisiología normal del individuo tiene consecuencias psicológicas, al tiempo que se ve afectada por factores de índole psicógena que modifican el proceso patológico. De ahí que sea determinante para el profesional implicado en la atención directa del niño con cáncer, evaluar siempre la respuesta afectiva a esta enfermedad y a su diagnóstico. Establecer si una respuesta es inadecuada implica conocer profundamente cuál es la “dinámica de la enfermedad”⁽¹⁾ para un individuo concreto, en un contexto social concreto. Esta “dinámica de la enfermedad” es un proceso individual que se ve modificado por factores biológicos, psicológicos y sociales idiosincrásicos (Tabla 1). Sin embargo, de forma somera puede asumirse que una respuesta emocional es inadecuada cuando el individuo o los familiares son incapaces de sobreponerse con efectividad a la pérdida que siempre supone la enfermedad: es decir, la respuesta emocional es inadecuada cuando impide la búsqueda de ayuda o de tratamiento, boi-

TABLA 1. Dinámica de la enfermedad neoplásica en el niño

Aspectos biológicos
Naturaleza, gravedad y pronóstico de la enfermedad
Sistema, parte del cuerpo o función afectada
Aspectos psicológicos
Madurez de funcionamiento y de las relaciones objetales
Rasgos de personalidad
Aspectos sociales
Dinámica de las relaciones familiares
Actitudes familiares hacia la enfermedad
Madurez de funcionamiento y de relaciones objetales parentales
Rasgos de personalidad parentales
Aspectos culturales y religiosos
Aspectos de la relación terapéutica entre la unidad parental y los cuidadores

cotea los esfuerzos terapéuticos e incluso contribuye a la progresión de la enfermedad. Esta “pérdida” a la que nos referimos puede ser de carácter más tangible (medidas restrictivas, sometimiento a fármacos con efectos secundarios, limitaciones funcionales, frustración de necesidades vegetativas) o simbólica (ideas grandiosas de inmunidad a la enfermedad, sentimientos de control, ideales y esperanza de autonomía).

Con frecuencia el clínico inexperto se irrita ante la aparente incapacidad de los familiares de un niño diagnosticado de cáncer para recordar información que se les ha suministrado, detenida y repetidamente. Se ignora entonces una de las fuerzas psíquicas más poderosas implicadas en el mantenimiento de la homeostasis mental, esto es, la “negación” defensiva. En este sentido, la angustia puede producir un bloqueo en la capacidad para percibir o aceptar la información recibida, cuyo carácter traumático podría alterar el equilibrio previo. Es un fenómeno clínico así que determinados individuos, en el extremo de la utilización inmadura y desadaptativa de este mecanismo de defensa y, por tanto, con una diátesis o vulnerabilidad, que en muchas ocasiones se asocia a haber sufrido episodios traumáticos en la infancia, lleguen a desarrollar episodios disociativos cuando se los expone a una realidad amenazante para sí mismos o para otras personas significativas en su vida. En otros términos, algunos padres de nuestros pacientes pueden llegar a escindir su mente, esto es, a proteger a su personalidad consciente de una noticia o un acontecimiento adverso como es el diagnóstico de una enfermedad grave o la comunicación de un pronóstico ominoso.

Existen otras formas fundamentales de respuesta al diagnóstico propio o al de otra persona cercana: básicamente son la respuesta ansiosa, la airada y la depresiva. Comprender qué tipo de respuesta se está dando en el paciente y en sus familiares es esencial para poder contrarrestar los

aspectos deficitarios o de riesgo que dichas respuestas comportan, y asegurar en último término una relación médico-paciente-familia fluida y conducente a los objetivos terapéuticos.

Como se abordará más adelante, la comunicación con los familiares del paciente, no sólo es primordial para el mejor interés del individuo concreto, sino que también tiene un papel fundamental en las tareas de investigación de nuevos tratamientos. Incluso en estudios que muestran una notable satisfacción global de los padres en lo que se refiere a la comunicación del diagnóstico, del plan terapéutico y de la información sobre estadísticas de supervivencia o cura, se constatan las dificultades de los familiares para comprender la naturaleza de las investigaciones realizadas con sus hijos y, especialmente, algunos procesos de las mismas, como la randomización⁽²⁾. Como un trabajo reciente ponía de manifiesto⁽³⁾, a pesar de las explicaciones orales y escritas, hasta la mitad de los familiares de niños incluidos en estudios sobre tratamiento de leucemia no entendían el proceso de aleatorización, y este hecho se asociaba más frecuentemente con pertenecer a una minoría racial o al hecho de proceder de un ambiente socioeconómico más deprimido. Por el contrario, la disponibilidad del personal de enfermería y la discusión abierta de temas específicos mejoraba en este estudio los resultados de comprensión y satisfacción de los padres.

El papel de otros actores del sistema sanitario es, por tanto, de primer orden para detectar las respuestas emocionales anómalas que mencionábamos anteriormente, y así poder minimizar la trascendencia de estas reacciones depresivas, airadas, de negación o de dependencia, sobre el proceso diagnóstico y terapéutico. Por su contacto más continuado con el paciente y sus familiares, será probable que el equipo de enfermería se vea más frecuentemente enfrentado a fenómenos de ira, hostilidad y resentimiento. A este respecto, aludir a la clásica definición de Nietzsche es particularmente explicativo del proceso psicológico que mayoritariamente se está presentando; escribió el filósofo alemán: “el resentimiento es el odio que nace de la impotencia”. En efecto, detrás de la respuesta de ira de los familiares del paciente o del niño mismo, predominarán en muchas ocasiones los sentimientos de impotencia, de incapacidad para modificar por sí mismos la situación de amenaza, y la angustia asociada al irremisible hecho de tener que delegar en otros “el mando de las operaciones”. Puede que el niño o sus padres experimenten una marcada hostilidad a quien prescribe o ejecuta medidas restrictivas (limitaciones dietéticas, horario de visitas, normas durante la hospitalización), y ni qué decir tiene que esta animadversión aumentará con la práctica de maniobras diagnóstico-terapéuticas dolorosas o incómodas a los niños enfermos. Esto es todavía más palmario cuando la curación se establece como un objetivo improbable. La ambivalencia (es de-

cir, la experimentación de sentimientos contradictorios de idealización y desvalorización) es un fenómeno habitual tanto en los pacientes como en sus familiares. En este tipo de situaciones, crear falsas expectativas –muchas veces presionados por la necesidad familiar de “tener buenas noticias”– puede ser aún más peligroso que en otro tipo de estructuras familiares.

De las ideas iniciales acerca de la forma de respuesta emocional al diagnóstico del cáncer debe deducirse que los rasgos de personalidad de los sujetos implicados en el proceso terapéutico son capitales a la hora de entender tanto los fenómenos de ambivalencia como aquellos de devaluación “directa y gratuita”. Es preciso entender que cónyuges con ciertos rasgos de personalidad organizan con frecuencia sistemas familiares cuya idiosincrasia es congruente con tales rasgos de personalidad. Como es previsible, sujetos con estructuras de personalidad basadas en la desconfianza o en los sentimientos de superioridad (sujetos paranoicos y narcisistas, respectivamente) serán a este respecto especialmente problemáticos. Estos individuos con frecuencia mantienen relaciones interpersonales de pareja con personalidades dependientes y evitativas. La familia constituye así un coto para sus inadaptables estilos de vida. Típicamente, estos individuos no aceptarán:

1. Que su hijo tenga cáncer.
2. Que el personal sanitario esté suficientemente capacitado para tratar la enfermedad que su hijo “no tiene”.
3. Que el personal sanitario no tenga objetivos ocultos tras el diagnóstico y el tratamiento del niño afecto.

Estos sujetos se caracterizan por la devaluación de la figura del clínico: cualquier aspecto será criticable, si es residente será su juventud y su inexperiencia, si es un adjunto veterano se le achacará decrepitud, antipatía o cualquier otra falla, se mostrarán intrusivos en las decisiones médicas, presentarán un cuestionamiento exagerado de las decisiones, incluso con riesgo de demandas legales si los resultados no son los esperados. Una lectura adecuada y a tiempo de estos rasgos de personalidad es especialmente trascendente. No debe olvidarse que la relación de asimetría entre el oncólogo infantil y el familiar (éste solicita ayuda, el otro está en supuesta posición de poder prestarla) exacerbará la agresividad de estos sujetos. El conocimiento de esta forma relacional puede evitar al clínico errores de manejo de la relación médico-paciente que pueden ser catastróficos para el mejor interés del niño. Además de su comprensión y “de no entrar al trapo”, puede surgir un distanciamiento y una relativización de dichas conductas que permitan catalizar los propios sentimientos de rabia y agresividad que dichos sujetos nos harán experimentar.

Dentro de las situaciones de especial manejo con las que frecuentemente nos encontraremos, se cuenta una forma específica de agresividad encubierta cual es el comportamiento pasivo-agresivo. Aunque los niños pueden demostrar for-

mas de conducta de este tipo (una de las formas más habituales es la negativa a comer), serán más frecuentemente los familiares quienes ignoren las prescripciones recibidas, busquen formas alternativas de tratamiento, indispongan a unos miembros del equipo con otros, etc. Estas conductas tienen un significado de recuperación de la sensación de control y de superioridad sobre el facultativo, vivenciado por el sujeto como una figura autoritaria e injusta, alguien que da malas noticias y realmente no está implicado en la curación de su hijo. Más intuitivamente, se trata de aquellos sujetos que, “aunque repiten constantemente lo que usted diga, doctor/a parece que siempre tienen una guardada”. Su contacto hace al personal experimentar un inexplicable desagrado, y la forma de enfrentarse a ellos frecuentemente reproduce su estilo relacional. Una postura inteligente es intentar limitar la influencia de los sentimientos de disgusto que se nos proyectan y centrar la atención y todos nuestros esfuerzos en el paciente.

En definitiva, aunque la experiencia nos dice que la inmensa mayoría de los pacientes y de sus familiares colaboran en la consecución de los objetivos terapéuticos, hemos reseñado algunas situaciones que, a pesar de su carácter puntual y no representativa, alteran la vida psíquica del personal médico o paramédico y, consustancialmente, el entusiasmo por la labor de ayuda. Saber delimitar la influencia de estas “malas experiencias”, marcar límites a la agresividad de aquellos a los que tratamos de ayudar y, en último término, rechazar ser “el pim-pam-pum” de las tremendas angustias que rodean el diagnóstico de cáncer en un niño, son factores inequívocamente primordiales para preservar la genuina preocupación por el paciente sin la que nuestra tarea es caldo de cultivo para los sentimientos de desgaste profesional.

EL PROCESO DE ADAPTACIÓN: DESDE LA NORMALIDAD HASTA LA PATOLOGÍA

La conciencia de que uno mismo u otra persona significativa padecen una enfermedad neoplásica requiere que se dé un proceso de “metabolización”. Para precisar más, debe tratarse de una reacción anabólica y no de un catabolismo, es decir, ha de ser una integración, no una destrucción. Ya aludíamos a que determinadas personas pueden erradicar de su conciencia noticias que les resultan adversas o traumáticas. Este mecanismo puede conllevar dilaciones irreversibles que condicionan la incurabilidad de neoplasias que pudieron ser abordadas eficazmente antes. Una reacción de adaptación es ese proceso de anabolismo psíquico por el cuál es posible integrar una situación de estrés en nuestro psiquismo, logrando una nueva situación de equilibrio estático, distinta a la anterior, pero igualmente válida para afrontar la pérdida y el sufrimiento que ese acontecimiento estresante supone. Como si de una cascada enzimática se tratase, el sujeto que sufre una situación ad-

versa deberá recurrir a todos sus mecanismos de defensa para la elaboración de estrategias que conduzcan a la aceptación de la pérdida y a la obtención de un nuevo equilibrio con este hecho mediante. Cuando esta cascada de reacciones no se da, o existe un factor biológico, psicológico o social, que bloquea la vía metabólica, el individuo queda atrapado en un estado de síntomas depresivos, ansiosos o conductuales. Es decir, cuando la tristeza, el insomnio, la hiporexia, la irritabilidad, aparecen en los tres meses posteriores a un estresante identificable y no exceden un tiempo cifrado en los 6 meses una vez que el desencadenante o sus consecuencias han desaparecido, siendo la magnitud de estos síntomas desproporcionada con respecto a lo considerado “normal” ante una situación estresante semejante, se procede al diagnóstico de trastorno adaptativo⁽⁴⁾.

Existe ciertamente una dimensionalidad desde la reacción de adaptación normal a una realidad objetivamente negativa, pasando por el trastorno adaptativo hasta la instauración franca de patología psiquiátrica mayor de características depresivas o ansiosas y de carácter reactivo. Categoricalmente distintas parecen las enfermedades afectivas de características endógenas y las psicosis que, aunque más de manera ocasional, pueden aparecer en las fases terminales. Queremos decir, el diagnóstico de cáncer como otro estresor, afectará en una medida inversamente proporcional a la integridad de los mecanismos defensivos, de las funciones yoicas y de los apoyos externos. Como si de una batalla se tratase, las estructuras defensivas de la fortaleza: los muros, los torreones, las aspilleras, los cañones (mecanismos de defensa), junto con la valentía y la destreza de los hombres que la protegen (funciones yoicas) y las alianzas que esta fortaleza pueda obtener de otras fortalezas afines (apoyos externos), tratan de soportar el embate del diagnóstico. El oncólogo que consulta al psiquiatra se hallará, en un elevado porcentaje de los casos, con un diagnóstico de trastorno adaptativo. A pesar de las dificultades nosotáxicas de este diagnóstico para alcanzar validez y fiabilidad, su utilidad, como tierra de nadie entre la psicopatología franca y la normalidad, lo hace muy intuitivo y ubicuo en psiquiatría, y así su formulación se realiza ante un estrés significativo que causa alteraciones depresivas, ansiosas o conductuales, sin entidad suficiente para emitir el diagnóstico de trastornos mayores. Este tipo de reacciones puede darse tanto en el niño como en sus familiares, y sus implicaciones en el pronóstico de la enfermedad neoplásica es marcado. Existen pruebas biológicas que vinculan el estado afectivo y emocional con la inmunidad, y de aquí que hoy se considere que el abordaje psicológico y multidisciplinario del cáncer aporta una implementación de los resultados. Lógicamente, aparte de esta vinculación “biológica” entre factores cerebrales tradicionalmente relacionados con la respuesta a estrés (CRF, glucocorticoides, interferón) y el pronóstico del cáncer, existe un conjunto de influencias

indirectas sobre éste, a partir de cómo el estado afectivo puede influir en el cumplimiento y seguimiento terapéutico. Aunque el tratamiento más aceptado del trastorno adaptativo es la psicoterapia, ayudando a verbalizar al paciente sus sentimientos y fomentando el reequilibrio de las funciones yoicas, una psicoterapia por tanto de apoyo y en la que se trabaje la significación atribuida al diagnóstico, disminuyendo el estrés asociado al mismo y al tratamiento de la enfermedad, en ocasiones estará indicado el tratamiento con fármacos ansiolíticos o antidepresivos, siempre que se establezca un riesgo significativo de precipitación de un trastorno afectivo mayor o aparezcan conductas de riesgo.

Si existen datos inciertos en la población general acerca de la epidemiología de los diversos problemas psiquiátricos y de su tratamiento, esto es más palmario en los niños. Después de años de optimismo investigador, con una priorización de la investigación en psicofármacos en niños, ha habido serios reveses en este terreno. Diversas voces han elevado la preocupación acerca de que la aplicación de antidepresivos ISRS tipo paroxetina podría aumentar en niños con depresión el riesgo de suicidio, sin que dichos tratamientos aporten beneficio en la comparación con placebo. El diagnóstico de un trastorno psicopatológico mayor en un niño, sin embargo, en muchas ocasiones debe contemplar el tratamiento con farmacoterapia. Esto es aplicable para cualquier enfermedad mental grave; así, en el trastorno obsesivo-compulsivo de aparición en la infancia se utilizarán los ISRS, en el trastorno bipolar se valorará la aplicación de litio u otros estabilizadores del ánimo y en los trastornos psicóticos los antipsicóticos preferentemente atípicos (olanzapina, risperidona, quetiapina). Aunque la incidencia de estas formas primarias de trastorno grave en pacientes con cáncer intercurrente puede ser baja, no es infrecuente la aparición de este tipo de alteraciones como efectos secundarios de algunos de los citostáticos o de tratamientos coadyuvantes. Deben tenerse en cuenta siempre las peculiaridades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los psicotropos en la población infantil. Por ejemplo, con respecto a otro gran grupo farmacológico cual es el de las benzodiazepinas, debe tenerse siempre en cuenta la rápida tolerancia que aparece en los niños.

LA FUNCIÓN DEL COMUNICADOR

La comunicación con el paciente y su familia debe entenderse en un sentido amplio. Es comunicación la calidad de la exploración física, la premura en la solicitud de una determinada prueba complementaria, el saludo o su ausencia en un pasillo, llamar al paciente por su nombre; es comunicar informar al paciente del diagnóstico, es comunicar informar al paciente que los resultados del tratamiento no están siendo los esperados, o están superando toda expectativa. Pero, sobre todo, es comunicación, y ahí queremos llegar, la “no comunicación”. Si el proceso de información

debe entenderse no como un episodio puntual, sino como una línea cronológica de acontecimientos o hitos que se suceden, el proceso de la comunicación con el paciente y sus familiares es una realidad más amplia, es un contexto y una reciprocidad. Es decir, podríamos expedir un extenso informe diario de la evolución de un niño con cáncer que llegase por correo a sus padres, un informe que contemplase cuantas variables se nos ocurran, médicas, psicológicas o sociales. En ese caso estaríamos transmitiendo muchísima información, sin duda, pero en tal situación, el contexto desvirtuaría semejante prolijidad.

La comunicación con el paciente, en cuanto acto que vincula a varios seres humanos, haciendo que mutuamente se intenten comprender, es una tarea esencial en la práctica médica. Proporcionar información forma parte del proceso comunicador, pero no lo es todo. Tanto como puede haber en la información de curativo puede haberlo de iatrogenia, es entonces cuando el contexto cobra la mayor de las significaciones. Mentir al paciente o a sus familiares es iatrogénico. Informar con medias verdades habitualmente es doblemente iatrogénico. En contraste, “informar al paciente de que tiene una corta esperanza de vida, comunicándole que se hará lo posible para aliviar su sufrimiento y que no se lo abandonará”, puede ser tranquilizador y terapéutico.

A la hora de encarar a los familiares y a los pacientes es tarea del clínico también evitar asunciones “lógicas” acerca de lo que el paciente o sus familiares ya “deben imaginarse”, dado que cualquier persona en sus condiciones ya “barruntaría” la situación. Aunque a veces nos resulte difícil de creer asentados en nuestra torre de marfil, no todo el mundo sabe cuál es el centro de atención de un Servicio de Oncología, no todo el mundo sabe que una mancha de más de 1 cm de diámetro y con múltiples colores sólo puede ser maligna, no todo el mundo conoce la supervivencia de un astrocitoma grado III. Por tanto, para proporcionar una información adecuada, debe preguntarse primero cuánto sabe el paciente o sus familiares acerca de la situación. Lo segundo es averiguar cuánto está preparado para saber. La información, si ha de pecar de algo, debe ser de simplicidad, no de complejidad y prolijidad. Criticaba Gracián a quienes, por prolijos, más que adorno de la naturaleza son estorbo del universo; puede decirse esto de eminentes médicos, que sacrifican el contenido en pos de adornar el continente. Es habitual hallar que el proceso de información se convierte así en un episodio de narcisismo galénico, que a veces compromete la eficaz transmisión de una información cuya relevancia puede ser máxima. En este sentido, ayuda doblemente el hecho de que la información se proporcione de manera secuencial y según sea gradualmente solicitada. Básicamente éste es el concepto de “comunicar la verdad soportable”⁽⁵⁾. A este respecto, la comunicación del diagnóstico al paciente ha sido desde antiguo un tema de disquisición

en el cáncer en adultos. Ante semejante dilema, muchas veces tiene más importancia la propia ansiedad del médico, sus mecanismos de defensa, en ocasiones inmaduros, y su tendencia a “la huida hacia delante”, lo que ha motivado y motiva que profesionales en medio de un pasillo hayan “espetado” un diagnóstico y un pronóstico ominosos al paciente o a sus familiares. En estas situaciones, el sentido de falla narcisista del propio médico, la herida en su “amor propio” por no haber sabido o podido diagnosticar antes, por no estar ya en disposición de ofrecer un tratamiento curativo, se transforma en una rabia que proyecta a los destinatarios de su información. Son así los pacientes los que se encuentran en falta: “debieron ustedes consultar antes, a quién se le ocurre pensar que un bulto así era normal, él-ella se lo ha buscado con ese tipo de vida, era previsible fumando tantísimo”. Se antepone por ello la frágil vida psíquica del facultativo a las reales necesidades del paciente y de su familia, y se ponen en peligro los resultados afectivos de su intervención, independientemente de la evolución que el caso pueda seguir. Del mismo modo, debe mantenerse en mente que el mecanismo de la “negación”, no sólo afecta a los pacientes, también el médico puede “negarse” inconscientemente a admitir su incapacidad para curar una enfermedad: los sentimientos de ineficacia y frustración que de ello proceden, conducen, “por ejemplo”, a que día tras día, y de manera muchas veces inconsciente, se las arregle para “no tropezarse” con los familiares del paciente. Nos encontraríamos pues ante otra forma de respuesta a una realidad ansiógena, la retirada, la huida como respuesta. En ambos casos, como participantes en el proceso de comunicación, estos profesionales contribuyen a la iatrogenia activa en un caso y a la iatrogenia inoperante en el otro.

Tradicionalmente se ha pretendido seguir una actitud “protectora” con el niño, dentro de un modelo en el que los padres presentaban deberes-obligaciones, y el niño necesidades, y creyendo a éste incapaz de procesar la información se trataba de evitarle “el trauma”. Es evidente que debe distinguirse el adolescente del niño muy pequeño, y que es necesario valorar la fase evolutiva del niño para nuevamente proporcionar la información relevante, inteligible y proporcionada a sus deseos. Es preciso que el niño haya atravesado el período de las operaciones formales para que habitualmente comprenda la idea de finitud que la muerte supone. Y sólo a partir de la adolescencia aparecerán la ansiedad o angustias de muerte. Aclarado todo esto, el clínico juicioso y con suficiente capacidad de introspección podrá mantener una actitud más o menos afín a la comunicación del diagnóstico al niño, pero deberá hacerlo sabiendo en qué criterios se basa. No es claramente exigible a un profesional que adquiera el arte de comunicar malas noticias, pero sí indudablemente que conozca la técnica para hacerlo.

Actualmente se acepta que los niños tienen incuestionablemente derecho a participar en las decisiones médicas

que tienen que ver con su propio tratamiento⁽⁶⁾. Diversos trabajos han encontrado una evolución favorable de programas en los que se hacían conscientes a los individuos afectos de la progresión de la enfermedad en fase terminal⁽⁷⁾ (43 pacientes entre 6 y 20 años de edad) sin aparición de alteraciones conductuales graves ni episodios depresivos. Diversos investigadores convienen en que la conformidad del paciente es un asunto de gran importancia en la ética pediátrica, y éstos han propuesto la discusión abierta del diagnóstico y de las opciones de tratamiento o de la participación en ensayos clínicos, como una posibilidad de mejorar la comprensión del proceso. Sin embargo, como estos estudios constatan, existe una significativa variabilidad, ya no entre diferentes países, sino entre centros distintos en su forma de enfocar estos procesos⁽⁸⁾.

De comunicarse abiertamente el diagnóstico, el adolescente y sus familiares, a partir de ese momento, pueden presentar una progresión de fases que en algunas ocasiones siguen el decurso establecido por Kubler-Ross^(9,10). Algunos pacientes y familiares, sin embargo, se verán anclados a una fase concreta. Ya antes hemos tratado el proceso de negación, que a veces configura la primera de las fases. Más tarde, en la fase de ira, al “preguntarse por qué yo-por qué mi hijo”, se constatará un intento de encontrar causas, causas que llevarán a la busca de explicaciones, explicaciones que harán buscar culpables. La aparición de la culpa en el seno de este contexto puede complicar todavía más el proceso terapéutico. Las denuncias sobre el efecto carcinogénico de diversas circunstancias ambientales artificiales (centrales nucleares, redes eléctricas, torres de telefonía móvil) han sido objeto de preocupación por parte de la ciudadanía, y este mismo tema ha sido utilizado por guionistas y cineastas, conscientes del impacto dramático que la enfermedad infantil conlleva, especialmente cuando ésta se puede achacar a supraestructuras sociales. Nos encontraremos por tanto, ante padres que buscan un responsable: los genes del cónyuge, la alimentación o el estilo de vida que éste le permitía, la dilación en consultar, el pediatra de ambulatorio que no detectó antes el proceso, las autoridades sanitarias que no ponen más medios, los políticos que permiten las actividades de industrias carcinogénicas, Dios... Etológicamente conocemos que las reacciones de un progenitor (preferentemente una madre) que percibe un peligro para sus crías es capaz de desencadenar una respuesta agresiva que a veces excede la magnitud de la amenaza y en otras ocasiones no discrimina la real amenaza de aquello que la circunda. Es por tanto usual tener que soportar los sentimientos de hostilidad e ira de los familiares de los pacientes, y no será infrecuente que se nos ponga en la tesitura de contestar a preguntas irresolubles: ¿quién tiene la culpa de lo que le pasa a mi hijo?, ¿quién pagará por ello?, ¿qué hicimos mal como padres para que esto ocurriese?, ¿quién hizo mal su trabajo para que mi niño contrajese una enfermedad ma-

ligna? No debe olvidarse que psicológicamente con nada el ser humano es tan generoso como con la culpa. El individuo que simplemente no puede lidiar con ella es posible que la “proyecte”, que la ponga fuera de él. Los sentimientos de impotencia, incapacidad y culpabilidad circulan así, muchas veces de forma errática intra, inter y extrafamiliarmente. Ante una neoplasia en un niño, que muy probablemente requerirá un tratamiento y seguimiento agotador, se requiere la indemnidad de los recursos psicológicos de sus progenitores y que sus atribuciones parentales sean desarrolladas con la máxima eficiencia. Es capital reforzar la autoestima de padres que puedan sentirse en falta por la enfermedad de sus hijos, y evitar alianzas parciales que, directa o indirectamente, criminalicen a una cualquiera de las partes a las que se achaca la culpa (lo que incluye no reforzar con nuestra validación críticas a los servicios sanitarios, a instancias políticas ni, por supuesto, a las de un cónyuge hacia otro, o las dirigidas a un compañero). Debe recordarse que indefectiblemente esto acabará incluyéndonos también en este macabro juego de proyecciones y que, al final, esta actitud paranoide y de recelo generalizado repercutirá en el estado afectivo, vincular y de seguridad del propio niño.

Como mencionábamos, junto a la respuesta de negación y la respuesta de ira, dos formas de reacción a la enfermedad son la respuesta ansiosa y la respuesta depresiva. Respuestas en cierto modo equiparables a la progresión de fases que sigue a la comunicación del diagnóstico y que, como ya señalábamos, provocan en ciertos individuos una “fijación”, una incapacidad para franquear ese paso metabólico. Como venimos apuntando, cierta ansiedad señal es un fenómeno normal, y el niño puede anticipar de manera ansiógena en qué medida la enfermedad de que se le trata se acompañará de dolor, si lo desfigurará haciéndolo objeto de bromas en el colegio o si le permitirá jugar y actuar normalmente. Al mismo tiempo, los familiares pueden elaborar pensamientos de corte ansioso acerca del tratamiento y del pronóstico, de las limitaciones y del peligro de cronicidad o recurrencia. Todo esto es normal y hasta deseable, puesto que la sensación de que algo marcha mal y requiere un tratamiento activará en primera instancia la búsqueda del mismo. Por tanto, este estado debe diferenciarse de aquel en que la ansiedad es patológica, haciendo al sujeto enfermo o a los familiares hipersensibles a cualquier cambio irrelevante, con intenso miedo hacia todos y cada uno de los procedimientos llevados a cabo, planteándose su trascendencia y peligrosidad y, en definitiva, presagiando una mala evolución en detalles insignificantes, o prohibiendo actividades exentas de todo riesgo, por la posibilidad de que resulten perniciosas para la evolución del proceso, lo que disminuye la calidad de vida del niño y el disfrute de actividades placenteras.

Son muchos los defensores actuales del “gradiente” entre ansiedad y depresión reactiva, de tal forma que los estudios epidemiológicos señalan que en un porcentaje im-

portante de sujetos que debutan con ansiedad se producirá un estado depresivo posteriormente. Cabría entenderse la depresión así como un síndrome que incluye la sintomatología ansiosa en su seno. La depresión clínica, pero también la fijación a una fase de depresión tras el conocimiento del diagnóstico, puede afectar profundamente a la evolución del proceso. Cuando la situación requiere la participación del psiquiatra, debe explicarse a los pacientes la conveniencia de esta interconsulta. No es extraño que muchos psiquiatras en interconsulta hayan aparecido en las habitaciones de pacientes, sin que éstos o sus familiares hayan sido advertidos de que dicha intervención se estima oportuna. Algunos pacientes vivirán de manera doblemente estigmatizante el cáncer y la concurrencia de una “enfermedad mental” y, de no explicárseles los objetivos que se persiguen con esa interconsulta, pueden sentirse vejados.

ASPECTOS PSICOSOCIALES Y ÉTICOS LIGADOS AL TRATAMIENTO Y A LA EVOLUCIÓN

Debe recordarse que algunos de los fármacos aplicados en quimioterapia, la radioterapia y la cirugía, así como otros fármacos coadyuvantes habituales en el tratamiento del cáncer (corticoides), tienen repercusión psiquiátrica y conductual, no sólo por sus efectos secundarios directos, sino también por la reacción psicológica ante algunos de los efectos secundarios no psicológicos (estigmas: pérdida del pelo, retraso del crecimiento; aislamiento en cámaras con flujo de aire laminar). Algunos de estos hechos, como el aislamiento físico, pueden ser minimizados por un correcto enfoque del personal de enfermería⁽¹¹⁾.

Dentro del conglomerado de aspectos que hemos visto como influyentes, en lo que concierne a los efectos farmacológicos en el tratamiento del cáncer infantil sobre el estado biopsicosocial del paciente, deben reseñarse aquellas reacciones que condicionan un incremento en las que se han llamado clásicamente “angustias de muerte”, así como los fenómenos que significan, en sí mismos, una pérdida de funcionalidad, oportunidad futura o capacidad. Es evidente que la amputación terapéutica de miembros tiene una repercusión funcional traumática, y sobre la imagen corporal declarada trascendencia. Los riesgos de disfunción cognitiva asociados a la aplicación de radioterapia o quimioterapia, pueden hipotecar el futuro del niño afecto por sí mismas. Las lesiones desfigurantes pueden disminuir la autoestima del niño. Sin embargo, nos atreveríamos a destacar por encima otros factores “anexos”. En ocasiones, el sometimiento a ambientes familiares en los extremos de la sobreprotección y de la privación afectiva compromete más que el posible efecto deletéreo directo de las medicaciones o la cirugía, en el potencial de los niños con neoplasias tratadas. Como anticipábamos, otra de las formas de respuesta frecuente a la enfermedad neoplásica es la de

dependencia. Cierta grado de dependencia forma parte del papel de enfermo normal, cierto grado de dependencia es normal dependiendo del estadio evolutivo del individuo; sin embargo, cuando estas reacciones hacen que el niño “regrese” a estadios previos de maduración y funcionalidad (es decir, mostrarse regresivo es perder o no ejercitar algunos de los logros madurativos conseguidos), existe un peligro para la forja de la personalidad del niño. Como decimos, esta tendencia a una mayor pasividad es de ayuda en el adulto, que cede a los cuidadores un grado de control necesario para la aplicación del tratamiento, y al tiempo disminuye las responsabilidades sociales, económicas e incluso jurídicas, del individuo. El problema surge si dicha dependencia se hace excesiva en intensidad o en duración y, en el caso del niño, especialmente si esto determina la forja de una personalidad que incluya este rasgo inadaptativo.

Desde una terminología de formulación psicodinámica, el niño como “objeto” (esto es, como instancia exterior a los padres) puede satisfacer diversas necesidades parentales. Así, puede ser un fruto del narcisismo parental, de la necesidad vincular de los propios padres o de necesidades de auto y heteroconservación. Dependiendo de cuál sea el módulo principal implicado en las diadas padres-hijo enfermo, se observarán reacciones psicológicas y comportamentales distintas ante una misma evolución de la enfermedad. Habrá padres, por tanto, que hayan vivido el cáncer de su hijo como una falla narcisista, en los que la curación condiciona una reagudización de sus sentimientos de superioridad. En otros se podrán reactivar las propias angustias de muerte, tendiendo a presentar cuadros somatoformes que oscilan de manera consonante con la evolución del proceso en sus hijos. Los sentimientos de culpa y los mecanismos de defensa utilizados por los cónyuges durante la enfermedad del hijo, con la mencionada hostilidad y proyección de los sentimientos de culpa sobre el otro padre o sobre el personal sanitario, una vez la neoplasia se halla en fase de remisión y la evolución es ya positiva, pueden convertirse en lastres relacionales. Surgen así desavenencias conyugales que en ocasiones provocan la ruptura de pareja. Es posible que estas consideraciones requieran que los padres tengan su propio espacio para elaborar sus angustias, e incluso precisen consejo o tratamiento especializado. Aunque no sea directamente el centro de su actividad, el oncólogo pediátrico debe ser consciente de que todos estos factores influirán en el sistema familiar y, por tanto, en su paciente.

SECUELAS FÍSICAS

Cuando la propia enfermedad neoplásica o el tratamiento de la misma conlleva secuelas físicas, éstas tienen una polisemia de afectación: actúan, por consiguiente, no sólo como disfunciones, sino también como estigmas que modifican las reacciones del medio a la existencia-presencia del individuo. Desde una perspectiva evolutiva, la medida en

que estos estigmas puedan producir una dilación, o la total anulación de una fase evolutiva habitual, puede afectar de manera irresoluble el resto de los aspectos. No debe olvidarse que a este respecto las formas de socialización habituales (deporte, ocio de fines de semana, viajes) pueden verse periclitadas por secuelas físicas. Otro tipo de secuelas físicas de significativa trascendencia y frecuencia son las que afectan a los órganos genitales y a la capacidad reproductiva, en ocasiones como efecto adverso del tratamiento quimioterápico o de la radioterapia corporal total o focalizada en la región testicular. Estos aspectos deben ser también considerados, dado que se carece de pruebas que detecten precozmente estas anomalías o permitan hacer una predicción sobre la función postpuberal. La atención centrada actualmente en posibilitar la conservación de células germinales que implantar *a posteriori* del tratamiento, así como en otras formas de protección de las funciones reproductivas, o de técnicas de reproducción asistida, ponen de relieve importantes factores éticos⁽¹²⁻¹⁴⁾. Debe recordarse que, si bien prepuberalmente la función reproductiva ocupa un lugar secundario en la calidad de vida del paciente, éste será un factor muy importante en su futuro, de manera que podrá afectar a su capacidad de formar una familia y de mantener sus relaciones de pareja.

SECUELAS PSÍQUICAS

El padecimiento durante la infancia de enfermedades graves, crónicas o con recurrencias, condiciona la cristalización del psiquismo. Esta asunción ha sido mantenida por los diversos paradigmas que han dominado la psicología moderna (teorías psicodinámica, sistémica y cognitivo-conductual). Las reacciones en los padres del paciente tras la curación también varían; pueden oscilar desde la sobreprotección mencionada y la angustia ante la posibilidad de la recurrencia del cáncer, hasta una actitud de privación afectiva y devaluación, pasando por una reacción megalomaniaca de inmunidad, todas ellas con riesgos para la correcta maduración psíquica del niño. No debe olvidarse que, en el juego de influencias al que ya hemos hecho referencia, los valores, miedos, deseos y necesidades de los padres, en ocasiones se opondrán a los deseos y necesidades del paciente, y los de éste podrán entrar en confrontación con los del médico. Es más, en diversos momentos temporales, todos estos aspectos en cada uno de los actores implicados se modificarán de manera dinámica.

En líneas generales, las posibles secuelas psíquicas se podrán manifestar en una vulnerabilidad o propensión a desarrollar síndromes psiquiátricos del llamado eje I, o en forma de trastornos de personalidad clasificados como del eje II.

Por lo que respecta a los síndromes psiquiátricos, se postula que podría haber una relación causal entre la exposición a enfermedades graves en la infancia y la posible aparición del TEPT.

De otra parte, como hemos venido anticipando, la respuesta familiar a la enfermedad y a la evolución del proceso puede decantar la acentuación de rasgos de personalidad diversos (narcisistas, paranoides, esquizoides, histriónicos, dependientes, obsesivos, hipocondríacos). Por ejemplo, la exacerbación de los síntomas obsesivos podrá desencadenar en el futuro preocupaciones de corte hipocondríaco; la sobreprotección parental, personalidades dependientes. En este sentido, aunque es mucho más frecuente encontrar que el padecimiento de una enfermedad maligna en la infancia contribuye a crear una personalidad insegura, fóbica, temerosa, es posible observar la reacción opuesta, esto es, una reacción omnipotente, narcisística, maníaca. Esto tiene trascendencia porque puede dilatar la busca de ayuda ante la reaparición de síntomas de la misma enfermedad o de otras neoplasias, puede conducir a mantener hábitos de vida de riesgo para sujetos con esta diátesis (consumo de alcohol, drogas, exposición a sol), e incluso puede generar el abandono del seguimiento y del tratamiento cuando se considera que la enfermedad está controlada.

Por tanto, como ocurre en otros tantos aspectos de la psiquiatría, las reacciones por exceso y defecto en la conciencia de enfermedad comportan riesgos, y es una labor del clínico responsable equilibrar estas reacciones con información realista y veraz, pero enfocada de una manera más o menos optimista dependiendo del caso concreto ante el que se enfrenta.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

Hasta aquí se ha tratado de transmitir un aspecto que consideramos de máxima trascendencia en el abordaje de las dificultades psicosociales que pueden surgir en el niño que padeció cáncer y ha recibido tratamiento: la comunicación y el cuidado de la relación médico-paciente constituye un factor terapéutico de primer orden.

Es tarea del psiquiatra facilitar la expresión de la angustia a través del juego o del dibujo cuando el niño es demasiado pequeño para poder verbalizarlas. Se debe ayudar al paciente a expresar cómo le afecta la enfermedad desde todas las perspectivas: biológica, psicológica y social. Sin embargo, es preciso reseñar que, tanto en el caso de algunos niños como en el de algunos padres, esta estrategia está contraindicada, especialmente cuando asistimos a personalidades inmaduras, con enfermedades psiquiátricas intercurrentes, o en general bajo estados de ansiedad tan graves que la psicoterapia intensa podría exacerbar dicho estado. En otras palabras, aunque algunas de las defensas mencionadas previamente (proyección, negación, escisión) puedan parecer inadaptables, su confrontación y “derribo”, sin evaluación adecuada de cuáles pueden ser las nuevas estrategias de afrontamiento, puede dejar a determinados familiares y pacientes inermes.

Un aspecto también relevante en el cuidado psiquiátrico es el manejo adecuado del dolor, de los trastornos del sueño y de la sintomatología física en el niño. El dolor crónico ha sido claramente vinculado a la aparición de patología depresiva y ansiosa. Su importancia ha sido tradicionalmente infraestimada, a pesar de que es un fenómeno ligado a veces a la propia evolución del proceso, así como a la realización de técnicas diagnósticas y tratamientos. Los sentimientos de pérdida de control, ira y miedo que acompañan al procesamiento infantil de la enfermedad se ven acentuados por la percepción de dolor, que por ende puede ser identificado como un signo de amenaza vital por el paciente adolescente. Como comentábamos, el padecimiento de dolor modela rasgos de personalidad e influye en la conducta. Por otra parte, el dolor puede condicionarse a la figura del cuidador sanitario, convirtiendo a éste en una figura que atemoriza y no sosiega. El tratamiento farmacológico puede incluir, en ocasiones, fármacos psicotrópicos como antidepresivos tricíclicos o neurolepticos a bajas dosis, así como técnicas cognitivas conductuales (respiración, relajación, visualización, desensibilización a través de técnicas de cambio *switch technique* y del guante mágico); la distracción y la relajación muscular pueden desplazar la atención fuera del procedimiento diagnóstico o terapéutico doloroso.

ASPECTOS ÉTICOS

A lo largo de este capítulo se ha encomiado la comunicación con el paciente como una forma de disminuir la incidencia de complicaciones psiquiátricas, de proporcionar alivio cuando éstas aparecen e incluso de contribuir a mejorar el pronóstico del proceso biológico intercurrente. En diversos puntos hemos reseñado los principios éticos más importantes en lo que concierne a la información prodigada, esto es, la veracidad, el respeto a la autonomía del individuo y la realización de un consentimiento informado procesual, no meramente documental.

No es fácil comprender cómo encaja la interacción del principio de autonomía de un determinado sujeto con los deseos de sus familiares y las ideas del médico tratante en temas tan controvertidos como el diagnóstico genético, la investigación médica o la retirada del soporte vital⁽¹⁵⁾.

La obligación de no causar daño entra en conflicto a veces con la disponibilidad de técnicas que, como las determinaciones genéticas de susceptibilidad al cáncer, auguran un futuro prometedor, pero que hasta el momento, dada nuestra incapacidad para modificar genéticamente dicha vulnerabilidad a determinados procesos neoplásicos, pueden arrojar más perjuicios que beneficios. Debe considerarse que los hallazgos inesperados en la genética de las nuevas generaciones pueden originar significativos problemas en la dinámica familiar. A continuación se reflejan otras diversas situaciones conflictivas reflejadas en la literatura, pero que tienen un correlato simbólico en la práctica clínica habitual.

El trasplante de médula ósea, con la busca de un donante antólogo, a veces dentro de la fratría, tiene una trascendencia significativa en el funcionamiento familiar y en la preservación de los derechos de los otros miembros de la misma. A pesar de que tradicionalmente se han considerado los riesgos mínimos y el beneficio para un tercero evidente, deben establecerse valoraciones que incluyan la protección del donante. Así, debe destacarse que el impacto psicosocial sobre el donante se verá influido por la supervivencia del receptor, por la edad del donante y por la participación del donante en la decisión de donar⁽¹⁶⁾.

En un mundo cambiante y en el que la multiplicidad de creencias y valores modula la visión de la enfermedad, de la vida y de la muerte, es importante entender en qué medida el contexto cultural influye en estos principios, y cómo éste puede contradecir aspectos éticos aceptados en el nuevo ámbito que acoge al sujeto de cultura no mayoritaria. Aunque, a lo largo de la historia, significadas culturas han interpretado de forma optimista la muerte de los niños, lo habitual es que la muerte se recubra de un aire aún más trágico en estos casos. Otro de los matices tradicionalmente negativos, la imprevisibilidad, acompaña sin embargo a la aparición de la enfermedad, pero rara vez a la muerte de un niño con una neoplasia. Es probable, pues, que el proceso neoplásico exija una hospitalización más o menos prolongada, con el impacto vital que esto puede suponer en miembros de culturas que contemplan que la enfermedad y la muerte deben vivirse dentro de la comunidad, y no en deshumanizados hospitales.

Un caso que ha reclamado con cierta insistencia la atención mediática es el caso de los testigos de Jehová y de otros cultos que rehúsan la transfusión del menor del que poseen la patria potestad, por ejemplo, en casos de leucemia⁽¹⁷⁾. Habitualmente la respuesta jurídica ha consistido en retirar la custodia temporalmente, procediéndose al tratamiento oportuno. En tales casos hay un desequilibrio evidente a favor del derecho a la vida, en contraposición a cualquier otro. Distinto es el caso de algunos niños con enfermedades en fase terminal que son propuestos para intervenciones quirúrgicas con una intención paliativa; en tales supuestos, tanto el pronóstico como el curso natural de la enfermedad, deben jugar un papel evidente en la indicación de dichos procedimientos⁽¹⁸⁾. Justo en el otro extremo de la actuación médica se encuentra la posibilidad de que los padres presionen a los clínicos para intentar tratamientos de eficacia no demostrada o decidan realizar consulta a otros especialistas y a otros centros menos "rígidos" (las nuevas tecnologías, como Internet, permiten el acceso a información antes raramente disponible para el público en general que a veces, por cierta "manipulación" optimista, puede hacer que los mismos familiares lleguen a "sugerir" dicho tratamiento al clínico). A este respecto⁽¹⁹⁾ se conviene que no hay respuestas defini-

tivas al respecto de cuál es la actitud ética por definición, y que siempre que no afecte a otros principios de justicia distributiva no existen razones morales para negarse de entrada a la utilización de estos tratamientos de utilidad no demostrada, cuando no existen alternativas. Por supuesto, quedan fuera de esta disquisición las actitudes triunfalistas que, no sustentadas en evidencias científicas, prometen logros improbables a fin de captar, familiares desesperados. También en este sentido el clínico debe estar vigilante. Desde una buena relación con el paciente y sus familiares, será más factible que éstos no tomen decisiones "a la desesperada", como consultar y aceptar las prescripciones de individuos inmorales que contemplan la enfermedad infantil como terreno de lucro.

Diversos estudios han demostrado que la variabilidad en la opinión médica a la hora de retirar o mantener el soporte vital en niños con enfermedades en fase terminal es la norma⁽²⁰⁾. La investigación revela que las probabilidades de supervivencia y los deseos de los padres acerca de la complejidad de los cuidados a proporcionar son los factores más determinantes a la hora de limitar las medidas de soporte. Como destacaba la ASCO en su documento de 1998⁽²¹⁾, el oncólogo tiene la responsabilidad del cuidado del paciente con cáncer desde el momento de su diagnóstico y a lo largo de todo el curso de la enfermedad. Por tanto, partiendo del respeto a los deseos del paciente y de su familiar, el clínico debe mantener una comunicación empática, sensible y veraz, con el paciente y su familia, priorizando la calidad de vida y el respeto a las ideas y valores ajenos, lo que sólo se puede conseguir atendiendo a los aspectos físicos, psicosociales y espirituales de la diada paciente-familia.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La investigación clínica en niños ha suscitado preguntas no fácilmente solubles. Una de ellas alude a en qué medida la aplicación de fármacos en fase I de investigación es lícita en niños con neoplasias. Es un convencimiento general que el cáncer infantil difiere en aspectos biológicos, farmacológicos y toxicológicos, del cáncer en adultos. Por consiguiente, resulta imposible extrapolar los datos obtenidos en la investigación de adultos. Los dilemas que surgen de la aplicación de fármacos en fase I en niños que no han respondido a la terapéutica habitual son escabrosos. Durante esta fase los investigadores tratan de determinar las dosis terapéuticas y tóxicas, sin presunto beneficio para el niño, pero con riesgos y molestias secundarios al tratamiento y a las medidas de monitorización. Los peligros de ofrecer inadvertidamente esperanzas poco realistas mediante la inclusión en esta fase de los estudios o, por el contrario, de hacer sentir a familiares y pacientes coartados a aceptar, son algunos aspectos implicados en la discusión ética sobre los estudios en fase I⁽²²⁾.

En consonancia con la anterior disquisición, surge otra pregunta frecuente, esto es: ¿qué tipo de técnicas cruentas sin directa intención curativa son permisibles? Es frecuente que los avances en investigación requieran la extracción de muestras biológicas para sus posteriores análisis. El consentimiento informado y la negociación precedente son aspectos de gran importancia, explorando cuánto aporta la investigación a la sociedad y cuál es la posible repercusión sobre el niño^(23,24). Debe destacarse que varios trabajos demuestran que los padres estiman positivamente el proceso del consentimiento informado ofrecido en dichas condiciones, aunque en ocasiones lo encuentran confuso. En contraposición, los clínicos interrogados en dichos estudios se mostraban mucho más críticos con el proceso mismo de consentimiento informado. Como queda de manifiesto, los padres valoraban más la discusión abierta con el equipo sanitario que el mero documento informativo. El consentimiento informado, insistimos, es un proceso dinámico, por tanto, que no empieza ni termina con la firma del documento, sino que debe ser reafirmado por la comunicación continuada con el equipo implicado en la atención clínica y en los estudios de investigación⁽²⁵⁾.

¿Cuál debe ser el papel de la genética médica en la oncología pediátrica para aventurar el riesgo de niños portadores de posibles mutaciones?⁽²⁶⁾ Actualmente está recibiendo atención el establecimiento de marcadores genéticos que indicarían susceptibilidad al padecimiento de determinados cánceres (pe 19 CYP3A4 variante 1B, a través del precoz comienzo de la pubertad), pero también procesos como el diagnóstico genético preimplantación, esto es, la determinación genética de posibles aneuploidias u otras alteraciones genéticas, entre ellas mutaciones proclives a significar un factor de vulnerabilidad a determinadas formas de cáncer, en lo que podríamos denominar un *screening* de embriones^(27,28). De un lado, no está claramente establecido si debe obtenerse esta información sobre condiciones de penetrancia incompleta y etiología multifactorial y, de hacerse, en qué momento y a quién debería revelarse esta información. De otro lado, el hecho de que algunas de estas formas de cáncer hereditarias sean prevenibles y a veces curables, implica un carácter distintivo con respecto a otras enfermedades degenerativas sin cura. Se ha propugnado la realización de guías clínicas, junto con la valoración individualizada de cada tema. En cualquier caso, ante una ciencia con un avance tan espectacular como la genética, éste será en los próximos años un terreno de dificultades éticas, legales y sociales.

Es evidente, por tanto, que en ocasiones el avance médico conculca los preceptos de cuidar del individuo concreto, poniendo su atención en un beneficio social incierto. En este sentido, debe recordarse que el papel principal del médico es la atención del paciente⁽²⁹⁾, y que su actividad como investigador puede, en ocasiones, poner en peligro la confianza del paciente y de sus familiares en la relación médi-

co-paciente. De darse esta situación, no sólo el individuo implicado saldrá perjudicado, sino que se contribuirá a crear una animadversión social en contra de la investigación que en nada puede resultar positiva. Hecha esta salvedad, el papel de la investigación ha sido esencial en la considerable mejora en las tasas de supervivencia a través del establecimiento de nuevos protocolos, terapias coadyuvantes, etc. Como proponíamos al principio, muchos de los prejuicios sociales sobre el cáncer se diluirían paulatinamente si estas mejoras se acentuasen, y ello redundaría en una mejor predisposición parental a comprender y a colaborar en el tratamiento. Diversos trabajos han destacado la figura de la enfermera de investigación con esta finalidad⁽³⁰⁾ en las fases de reclutamiento, monitorización y seguimiento de los estudios clínicos.

Parece indudable, asimismo, que el resultado de la investigación debe revertir en los participantes en la misma, proporcionándoseles la información que se ha obtenido⁽³¹⁾. Aunque ésta es una promesa explícita o implícita que en ciertos protocolos se realiza, es frecuente que no se lleve a término. La satisfacción del paciente y de su familia en la objetivación de que su participación ha llevado a tangibles resultados es un factor importante a la hora de afianzar su autoestima. No debe olvidarse que existen trabajos que demuestran que los familiares y los mismos participantes en estudios frecuentemente vivencian éstos como experiencias positivas.

ECONOMÍA

Íntimamente ligados a los aspectos éticos se encuentran los aspectos económicos. Fuera de nuestro ámbito, el acceso a determinadas formas de tratamiento es un privilegio que sólo un grupo de la población puede permitirse. Surgen así cuestiones ligadas a la justicia distributiva, no sólo entre individuos que comparten un mismo contexto, sino entre ámbitos distintos (rural o urbano), regiones y países. Así, existen países incapaces de sufragar el tratamiento de los niños con neoplasias en sus propios estados, viéndose obligados a remitir estos niños a otros lugares para su tratamiento. Como diversos artículos han manifestado, las diferencias de medios para la aplicación de tratamientos en nuestro mundo de globalización tienen una trascendencia sociológica fundamental⁽³²⁻³³⁾.

Un fenómeno parecido también se ha vivido en nuestro país, aunque por fortuna con frecuencia decreciente cuando, a través de cuestaciones, se ha tratado de obtener fondos para enviar a algún niño a países con unos presuntos mejores medios y resultados, lo que tradicionalmente ha recibido una expectación mediática impropia. Como expresábamos en nuestra introducción, sucesos de esta índole influyen de manera contundente en la visión del público general sobre el cáncer infantil y en las actitudes particulares del ciudadano, y confunden a los familiares de los pacientes creando expectativas irrealizables y negando las indudables bondades de nuestros servicios sanitarios.

CONFIDENCIALIDAD

Un asunto añadido que ha requerido creciente atención es el derecho a la confidencialidad del paciente, y las dificultades que las estructuras sanitarias experimentan a la hora de salvaguardar este derecho⁽³⁴⁾. Esto es especialmente cierto en hospitales con tareas docentes y de investigación, y en ámbitos en los que las compañías de seguros tienen acceso a datos sobre el paciente. La informatización de las bases de datos ha creado nuevos interrogantes y dificultades que hasta el momento permanecen sin resolver.

EL CUIDADOR

Un tema frecuentemente olvidado es en qué medida la atención del niño con patología oncológica afecta a sus cuidadores profesionales⁽³⁵⁾. A pesar de los altos índices actuales de curación, la aparición de casos resistentes al tratamiento o de recurrencias genera vivencias de impotencia y de fracaso, con agresividad recíproca entre los miembros del equipo, lo que puede alterar el funcionamiento adecuado del grupo. Esto repercute directamente en la atención del niño y pone en peligro la correcta integración de esfuerzos para proporcionar el mejor manejo posible.

Otros aspectos igualmente importantes son la repercusión de la relación médico-paciente y, más concretamente, lo que en términos psicodinámicos se denomina transferencia y contratransferencia, esto es, las fuerzas nacientes en una relación terapéutica, en la que paciente y médico tienden a ver en el otro, personas significativas de su vida y a comportarse con ellas reproduciendo los patrones de conducta previos, así como a sentir hacia ellas sentimientos que sintieron en el pasado por otras personas importantes en su biografía. Aunque es cierto que en el caso del niño con cáncer, el oncólogo tenderá a tener una actitud paternal o maternal (independientemente de su género) similar a la que posiblemente tiene o tuvo con sus hijos, con los padres de éste se puede dar una diversidad de reacciones multiformes (sentimientos persecutorios como ante unos padres autoritarios, actividad seductora o hiperprotectora hacia una madre o un padre viudo o desvalido). Aunque el oncólogo infantil no habrá de interpretar esta forma de relación como si de un psicoanalista se tratase, es sumamente enriquecedor comprender qué forma de relación se está dando, dado que ello facilita el desempeño diario, evitando ansiedades, equívocos y dificultades emocionales en el propio profesional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Green SA. *Mind and body: the psychology of physical illness*. Washington: American Psychiatric Press; 1985. p. 205.
2. Kupst MJ, Patenaude AF, Walco GA, Sterling C. Clinical trials in pediatric cancer: parental perspectives on informed consent. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 787-90.

3. Kodish E, Eder M, Noll RB, Ruccione K, Lange B, Angiolillo A, et al. Communication of randomization in childhood leukemia trials. *JAMA* 2004; 291: 470-5.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed)*. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
5. Espinosa E, González-Barón M, Poveda J, de la Gándara I. La verdad soportable como eje de la información al paciente con cáncer. *An Med Int* 1993; 10: 147-9.
6. Spinetta JJ, Masera G, Jankovic M, et al. SIOP Working Comité. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 244-7.
7. Nitschke R, Humphrey GB, Sexauer CL, et al. *J Pediatr* 1982; 101: 471-6.
8. Olechnowicz JQ, Eder M, Simon C, et al. Assent observed: children's involvement in leukemia treatment and research discussions. *Pediatrics* 2002; 109: 806-14.
9. Kübler-Ross E. *Una vida para una buena muerte*. Barcelona: Ed. Martínez-Roca; 1997.
10. Klüber-Ross E. *La muerte: un amanecer*. Barcelona: Ed. Luciérnaga; 1993.
11. Marshall D. Care of the pediatric oncology patient in a laminar air flow setting. A conceptual framework for nursing practice. *Nurs Clin North Am* 1985; 20: 67-81.
12. Brougham MF, Kelnar CJ, Sharpe RM, et al. Male fertility following childhood cancer: current concepts and future therapies. *Asian J Andrology* 2003; 5: 325-37.
13. Wallace WH, Thomson AB. Preservation of fertility in children treated for cancer. *Arch Dis Child* 2003; 88: 493-6.
14. Marsden DE, Hacker N. Fertility effects of cancer treatment. *Aust Fam Physician* 2003; 32: 9-13.
15. Kunin H. Ethical issues in pediatric life-threatening illness: dilemmas of consent, assent, and communication. *Ethics Behav* 1997; 1: 43-57.
16. Weisz V, Robbennolt Jk. Risks and benefits of pediatric bone marrow donation: a critical need for research. *Behav Sci Law* 1996; 14: 375-91.
17. Illinois. Supreme Court. *In re EG*. *North East Rep Second Ser* 1989; 549: 322-31.
18. Santos KG, Fallat ME. Surgical and anesthetic decisions for children with terminal illness. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 237-42.
19. Jackson J. Unproven treatment in childhood oncology-how far should paediatricians co-operate? *J Med Ethics* 1994; 20: 77-9.
20. Randolph AG, Zollo MB, Egger MJ, et al. Variability in physicians opinion on limiting pediatric life support. *Pediatrics* 1999; 59: 302-6.
21. Anonymous. Cancer care during the last phase of life. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1986-96.
22. Estlin EM, Cotterill S, Pratt CB, et al. Phase I trials in pediatric oncology: perceptions of pediatricians from the United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1900-5.
23. Leikin SL. Beyond proform consent for childhood cancer research. *J Clin Oncol* 1985; 3: 420-8.
24. Kodish ED, Pentz RD, Noll RB, et al. Informed consent in the Childrens Cancer Group: results of preliminary research. *Cancer* 1998; 82: 2467-81.

25. Berry DL, Dodd MJ, Hinds PS, et al. Informed consent: process and clinical issues. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23: 507-12.
26. Durnov LA, Sotnikova EN. Deontological aspects of medical genetic consultation in pediatric oncology. *Pediatrics* 1985; 38: 67-9.
27. Robertson JA. Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate. Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 465-71.
28. Patenaude AF. The genetic testing of children for cancer susceptibility: ethical, legal, and social issues. *Behav Sci Law* 1996; 14: 393-410.
29. van Eys J. Clinical research and clinical care: ethical problems in the "war on cancer". *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4: 419-23.
30. Coulson S, Phelan L. Clinical Research in paediatric oncology and the role of the research nurse in the UK. *Eur J Oncol Nurs* 2000; 4: 154-61.
31. Fernández CV, Kodish E, Taweel S, et al. Children's Oncology Group. Disclosure of the right of research participation to receive research results: an analysis of consent forms in the Children's Oncology Group. *Cancer* 2003; 97: 2904-9.
32. Scopinaro MJ, Casak SJ. Paediatric oncology in Argentina: medical and ethical issues. *Lancet Oncol* 2002; 3: 111-7.
33. Aguercef M, Meziane F, Taleb-Bendiab R et al. Medical transfers in pediatric oncology. Reflections apropos of economic, technical and ethical problems (Oran 1977-1983). *Arch Fr Pediatr* 1986; 43: 141-6.
34. van Eys J. Confidentiality of medical records in pediatric cancer care. Myths, perceptions, and reality. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 415-23.
35. Zucker JM. Reaching a team consensus in pediatric oncology when treatment proves ineffective. *Arch Pediatr* 2002; 9: 55s-59s.

Manejo psicológico de síntomas depresivos en niños y adolescentes

M.C. Benedito Monleón

*Unidad de Salud Mental. Centro de Especialidades de Burjassot.
Área de Salud 05. Diputación de Valencia*

RESUMEN

Este artículo propone un protocolo de intervención psicológica individual y/o grupal para el tratamiento de los síntomas depresivos en niños y adolescentes, los cuales son cada vez más frecuentes, tanto en los trastornos mentales como en las enfermedades orgánicas. El trabajo incluye la descripción del contenido de cada sesión y un modelo explicativo integrador de la etiología, psicopatología y tratamiento de la sintomatología depresiva en la infancia y la adolescencia.

Palabras Clave: Psicoterapia; Síntomas depresivos; Protocolo; Población pediátrica.

ABSTRACT

This paper proposes a psychological group and/or individual therapy protocol to treat depressive symptoms which are more frequent in mental and organic diseases. This work includes a detailed description of the content of each session, as well as an explanatory model of depression about the aetiology, psychopathology and treatment of depressive symptoms in children and adolescents.

Key Words: Psychotherapy; Depressive symptomatology; Protocol; Paediatrics.

INTRODUCCIÓN

El abordaje psicológico de los trastornos del estado de ánimo en la infancia y adolescencia empezó a ser reconocido hace tres décadas, como extrapolación de la investigación en los adultos.

Correspondencia: M.C. Benedito Monleón. C/ 222, 16. El Plantío. La Cañada. 46182 Paterna.
e-mail: benedito_mca@gva.es
Recibido: Enero 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):139-144

Actualmente, la prevalencia del trastorno depresivo en los adolescentes se sitúa en torno al 10%⁽¹⁾. La prevalencia de los trastornos del estado de ánimo aumenta con la edad. Por ello, no es extraño que haya menos investigación y se disponga de menor apoyo empírico, acerca del tratamiento psicológico de la depresión en la infancia y adolescencia. La evidencia sobre la eficacia de los tratamientos psicológicos, aunque más limitada, se sitúa en la misma línea que la existente en el campo adulto⁽²⁾.

Los síntomas esenciales del episodio depresivo mayor son similares en niños, adolescentes y adultos. Sin embargo, ciertos síntomas son más frecuentes en determinadas edades. Según la *American Psychiatric Association* (APA)⁽³⁾, en la depresión prepuberal predominan las quejas somáticas, la irritabilidad y el aislamiento social, mientras que el enlentecimiento motor, la hipersomnia y las ideas delirantes, son menos frecuentes. Otras diferencias relacionadas con la edad son la menor prevalencia, el predominio del género femenino menos acusado, la mayor proporción de distimia y los índices más elevados de problemas asociados, especialmente problemas de ansiedad y comportamientos disfuncionales (desobediencias, agresividad, hiperactividad).

Méndez⁽⁴⁾ señala que con la edad varían, no sólo la importancia de las distintas manifestaciones clínicas, sino también las repercusiones negativas. Durante la infancia, la depresión afecta a nivel personal (malestar físico, sufrimiento psicológico), familiar (deterioro de las relaciones padre-hijo), escolar (descenso del rendimiento académico) y social (aislamiento). Además, predominan las alteraciones psicofisiológicas y motoras. Con el paso de los años adquiere relevancia el sistema cognitivo y surgen dificultades en nuevos ámbitos como el sexual, legal o el laboral.

Según el DSM IV-TR⁽³⁾, dentro de los trastornos depresivos se encuentra el trastorno depresivo mayor, el trastorno distímico y el trastorno depresivo no especificado. Pero, además, existen otros trastornos en la infancia y adolescencia que frecuentemente cursan con sintomatología de-

presiva como son los trastornos de aprendizaje, los trastornos de la comunicación, el trastorno por déficit de atención y comportamiento perturbador, el trastorno de tics, los trastornos de la eliminación, los trastornos de ansiedad, los trastornos del sueño, los trastornos de la conducta alimentaria, los trastornos relacionados con sustancias, los trastornos somatomorfos, los trastornos sexuales, los trastornos adaptativos, los trastornos de personalidad y otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica.

Por otra parte, es evidente la relación entre los problemas orgánicos de la infancia y adolescencia y el estado anímico de los pacientes. Las características biopsicosociales del ser humano cobran una especial relevancia en la enfermedad física, tanto aguda como crónica, de niños y adolescentes. Los pediatras en sus consultas son testigos de esta interrelación, cada vez más frecuente, que se manifiesta no sólo en las somatizaciones, sino también en las patologías exclusivamente orgánicas.

Este trabajo propone una estrategia terapéutica común para distintas patologías (tanto mentales como orgánicas) que se presentan en la población pediátrica con sintomatología depresiva y que son susceptibles de ser abordadas con técnicas idénticas. Asimismo, ofrece un modelo explicativo integrador de la sintomatología depresiva que incluye todas las variables que se ha demostrado que están implicadas en la etiología, psicopatología y tratamiento de la depresión en la infancia y adolescencia.

DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE TRATAMIENTO

Antes de incluir a los pacientes en el programa de tratamiento, se realiza una entrevista clínica individual, en la que se determina el diagnóstico y se valora el problema. Se recomienda la utilización del protocolo a partir de los 8 años de edad y durante todo el período de la adolescencia. El contenido y la aplicación del tratamiento se adecua a la edad correspondiente. En el caso de aplicación grupal, deben constituirse grupos homogéneos en función de la edad de los pacientes.

El protocolo de intervención se compone de once sesiones semanales de dos horas de duración en el caso de aplicación grupal y una hora de duración si se realiza a nivel individual. Es importante destacar que en todas las sesiones se adopta un estilo socrático. Se pretende, mediante la formulación de preguntas, que sean los pacientes quienes deduzcan los aspectos fundamentales de las sesiones. Además, al inicio de cada sesión, se revisan las tareas asignadas a los pacientes y se aclaran las dudas que les hayan surgido, respecto al contenido abordado en la sesión anterior. A continuación se especifica el contenido a tratar en cada sesión.

Módulo de psicoeducación

1ª SESIÓN (sólo en el caso de aplicación grupal del protocolo). Esta primera sesión tiene como objetivo estable-

cer un buen clima grupal que favorezca la adecuada evolución clínica de los pacientes. Contenido:

– *Identificar al terapeuta y los diagnósticos*: al inicio de la sesión se presentan el terapeuta y se señalan los distintos tipos de trastornos susceptibles de recibir este tratamiento.

– *Presentación de los miembros del grupo y de sus problemas*: cada uno de los pacientes se presenta a sí mismo y describe brevemente, con sus propias palabras, en qué consiste su cuadro psicopatológico.

– *Ventajas de la terapia grupal*: se trata de hacer patente a los pacientes los beneficios que pueden obtener de la terapia grupal frente a la individual. Entre ellos, se destaca la posibilidad de aprender de otros, percibir que no se es el único, motivarse por la mejoría de otros, comprometerse públicamente con el cambio y beneficiarse de una asistencia que se ha demostrado eficaz.

2ª SESIÓN. En esta sesión se identifican y describen cuáles son los síntomas depresivos más comunes y característicos. Contenido:

– *Qué es la depresión (características)*:

- Estado de ánimo depresivo.
- Disminución del interés o de la capacidad para el disfrute.
- Pérdida o aumento de peso y/o apetito.
- Insomnio o hipersomnia.
- Agitación o enlentecimiento psicomotor.
- Fatiga o pérdida de energía.
- Sentimientos de inutilidad o culpa.
- Disminución de la capacidad para pensar, concentrarse o tomar decisiones.

• Pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida.

3ª SESIÓN. En esta sesión se trata de identificar y describir cuáles son los factores que originan la aparición de los síntomas depresivos. Contenido:

– *Por qué se produce (causas)*:

- Acontecimientos negativos.
- Pérdida o disminución de acontecimientos o situaciones positivas.
- Experiencias de frustración, fracaso, desesperanza, impotencia...
- Percepción subjetiva negativa acerca del yo, el mundo y el futuro: la persona con síntomas depresivos se percibe a sí misma, al mundo y al futuro, de una forma negativa.
- Atribuciones distorsionadas de experiencias positivas y negativas: los acontecimientos negativos son valorados como dependientes de lo que la persona hace y constantes a lo largo del tiempo y de las situaciones. Por el contrario, se considera que los acontecimientos positivos dependen de factores externos a la persona y que ocurren de forma aislada, tanto a través del tiempo como de las situaciones. Es decir, se magnifican los aspectos negativos y se minimizan los positivos.

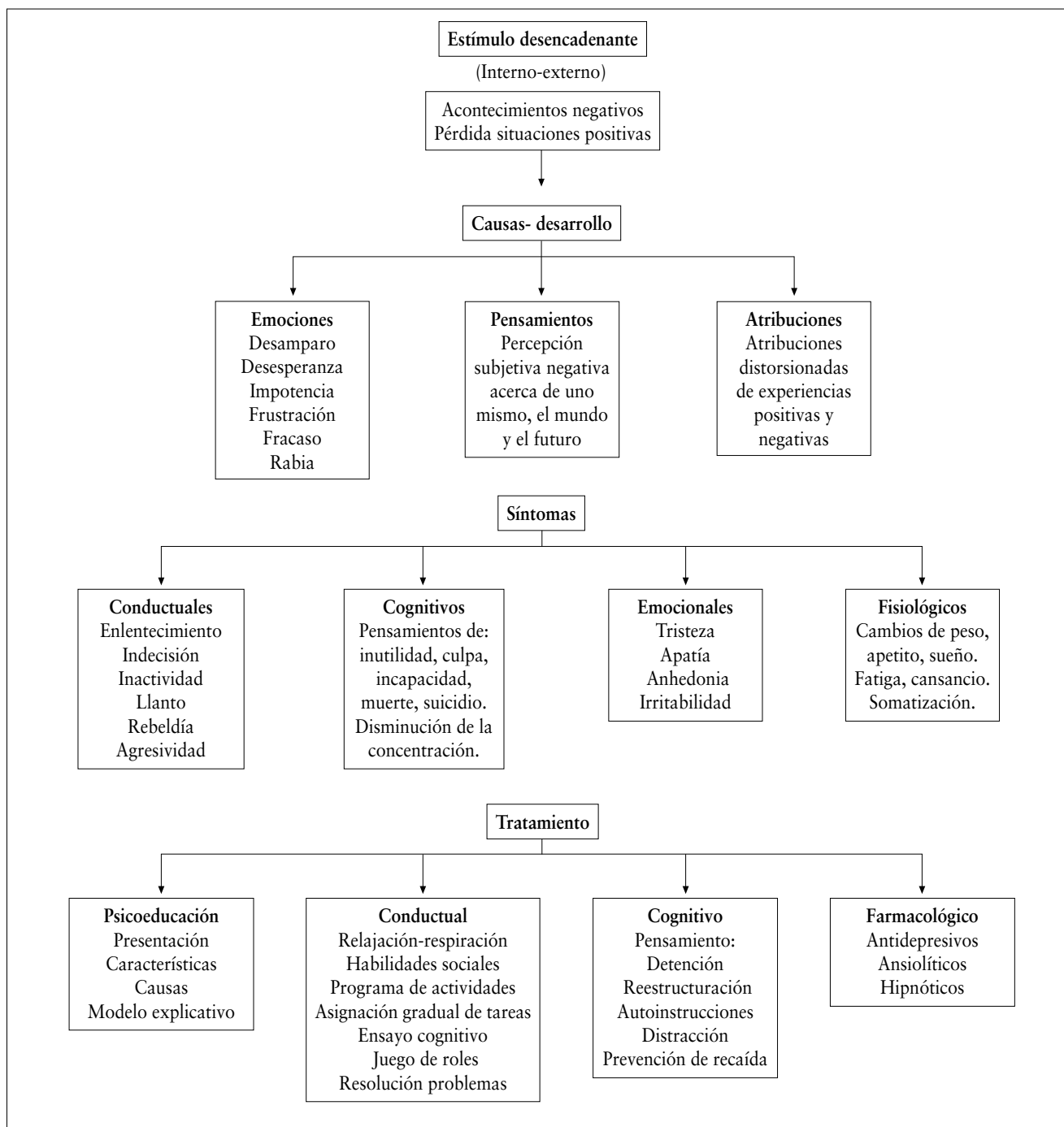


FIGURA 1. Modelo explicativo de la etiología, psicopatología y tratamiento de los síntomas depresivos en niños y adolescentes.

4ª SESIÓN. El objetivo de esta sesión es que los pacientes entiendan cómo aparece, se mantiene y se trata la sintomatología depresiva. Contenido:

– *Presentación del modelo explicativo de la etiología, psicopatología y tratamiento de los síntomas depresivos:* según dicho modelo explicativo (véase figura 1), los desencadenantes de la sintomatología depresiva son la ocurrencia de un acontecimiento negativo y/o la no ocurrencia de

un acontecimiento positivo esperado. Estos desencadenantes causan las emociones, los pensamientos negativos y las atribuciones o explicaciones inadecuadas de los hechos acontecidos. La combinación de estos factores da lugar a los síntomas depresivos que se manifiestan a nivel conductual, cognitivo, emocional y fisiológico. Por ello, el tratamiento propuesto combina la intervención farmacológica con la intervención psicológica de orientación cognitivo-conductual.

Módulo conductual

5ª *SESIÓN*. En esta sesión se introduce la técnica de relajación. Hay tres razones principales para incluir la relajación como elemento activo del tratamiento. En primer lugar, la relación de los síntomas depresivos con el estrés y la tensión. En segundo lugar, el importante índice de comorbilidad con los trastornos de ansiedad (aproximadamente, cuatro de cada cinco adolescentes con depresión presentan síntomas de ansiedad). En tercer lugar, los efectos placenteros de la relajación contrarrestan la irritabilidad y la tristeza características de la depresión en la infancia y adolescencia. La secuencia de entrenamiento es la siguiente:

- *Respiración abdominal*.
- *Autosugestiones*.
- *Relajación por aflojamiento muscular*.

6ª *SESIÓN*. Se introducen nociones básicas sobre habilidades sociales. La mejora de las mismas permite obtener más refuerzo positivo y, como consecuencia, los síntomas depresivos disminuyen. La investigación prueba que la enseñanza de habilidades sociales mejora los repertorios básicos de conducta social de los jóvenes. De hecho, repetidos ensayos controlados prueban la eficacia del entrenamiento en habilidades sociales en la depresión de la infancia y adolescencia⁽⁵⁾. Durante esta sesión se entrena en:

– *Asertividad*: es la capacidad de defender las propias opiniones, derechos, deseos y decisiones sin adoptar una postura sumisa ni agresiva.

– *Habilidades de comunicación verbal*: iniciar, mantener y concluir conversaciones, pedir favores, decir no, expresar sentimientos, discrepar.

– *Habilidades de comunicación no verbal*: postura, gestos, contacto visual, tono de voz.

7ª *SESIÓN*. El objetivo de esta sesión es incrementar el ritmo de actividad diario del paciente, su sentido de competencia y su capacidad de disfrute. Para ello, se trabajarán las siguientes técnicas:

– *Programa de actividades (dominio-agrado)*: esta técnica consiste en planificar con los pacientes una serie de actividades para ocupar su tiempo. El objetivo es contrarrestar la escasa motivación de los pacientes, su inactividad y su preocupación en torno a las ideas depresivas. Además, mediante la valoración del dominio (grado de eficacia de la ejecución) y agrado (sentimientos de placer, diversión o alegría), de cada una de las actividades, se trabajan las creencias desajustadas sobre inutilidad y pérdida del disfrute.

– *Asignación de tareas graduales*: se trata de que los pacientes lleven un ritmo progresivo de actividad, empezando por actividades simples y objetivos fáciles de lograr, siguiendo progresivamente con actividades cada vez más complejas y objetivos más difíciles. De este modo, se instaura y mantiene en los pacientes la idea de sí mismos como personas útiles y capaces.

– *Práctica de ensayo cognitivo*: técnica que consiste en pedirle a los pacientes que imaginen sucesivamente cada uno de los pasos que componen la ejecución de una tarea. Con esta estrategia, se facilita que presten atención a los detalles esenciales de las actividades, se contrarresta su tendencia a divagar y se identifican posibles obstáculos.

– *Juego de roles*: consiste en que el terapeuta(s) y el paciente(s) adopten un papel y lleven a cabo la interacción social según el papel asignado.

8ª *SESIÓN*. La reafirmación de la independencia complica la relación padres-hijo. Además, las dificultades interpersonales y los déficit en resolución de problemas interpersonales son muy comunes en la depresión del niño y adolescente. Por este motivo, se debe entrenar habilidades de comunicación, negociación y resolución de conflictos. El objetivo de la sesión es que los pacientes aprendan una estrategia efectiva para enfrentarse a sus problemas.

– *Resolución de problemas y toma de decisiones*: esta técnica terapéutica consta de las siguientes fases⁽⁶⁾:

- **Orientación general hacia el problema**: se trata de que los pacientes acepten el hecho de que las situaciones problemáticas forman parte de la vida diaria y de que es posible hacerles frente de forma eficaz.
- **Definir el problema**: consiste en obtener información relevante para clarificar la naturaleza del problema, concretar su contenido y establecer una meta realista de solución.
- **Buscar alternativas de solución**: se trata de pensar tantas soluciones alternativas como sea posible.
- **Valorar las alternativas**: se valoran las ventajas y desventajas, a corto y largo plazo, de cada una de las alternativas de solución.
- **Elegir una de ellas y ponerla en práctica**: se selecciona la mejor alternativa y se pone en práctica, evaluando su efectividad.

Módulo cognitivo

9ª *SESIÓN*. Los pacientes con síntomas depresivos y baja autoestima presentan estilos negativos de pensamiento que incluyen atribuciones inadecuadas y distorsiones depresógenas. Esta sesión se centra en el papel de los pensamientos en general y sus características específicas dentro del ámbito de los síntomas depresivos. El contenido que se trabaja es el siguiente:

1. *Influencia del pensamiento en las emociones y conductas*: basándose en la teoría racional-emotiva de Ellis⁽⁷⁾, se trata de destacar la importancia que tiene la interpretación que cada uno hace de la realidad y cómo ello repercute en los sentimientos y las conductas.

2. *Reestructuración cognitiva*: mediante el empleo de ejemplos idiosincrásicos de los pacientes, se trata de que aprendan a identificar sus distorsiones cognitivas y sus pensamientos automáticos negativos. Se abordan los siguientes aspectos:

– *Sesgos de pensamiento*: son errores que se cometen a la hora de interpretar la realidad. Los más comunes son:

- Sobregeneralización: proceso de extraer una regla general a partir de uno o varios hechos aislados.
- Error de evidencia: llegar a conclusiones sin contar con datos suficientes.
- Certeza *vs* probabilidad: consiste en valorar los hechos como seguros en lugar de como probables.
- Pensamiento todo-nada: tendencia a clasificar las experiencias en una o dos categorías opuestas, seleccionando las categorías del extremo negativo para describirse a sí mismo, sin considerar términos relativos e intermedios.
- Pensamiento absolutista: valoración extremadamente negativa de la realidad.

– *Identificación de pensamientos negativos*: son ideas o imágenes estereotipadas, de aparición repentina e inintencionada (automáticos), que no son fácilmente controlables y parecen plausibles a la persona en el momento de su ocurrencia. Además, contienen términos absolutos (p. ej.: horrible, insoportable, imposible, etc.) y predicen acontecimientos negativos.

10ª SESIÓN. Esta sesión tiene como objetivo el aprendizaje de estrategias cognitivas que ayuden a los pacientes a sustituir los pensamientos que les interfieren por otros más adaptativos. Se trabajan las siguientes técnicas terapéuticas:

– *Técnicas de detención de pensamientos negativos*: el procedimiento consiste en interrumpir el pensamiento negativo, bien mediante el uso de una orden verbal (decirse a sí mismo “para” o “stop”) o bien a través de una autoestimulación negativa (p. ej.: pellizcarse).

– *Entrenamiento en desafío de pensamientos negativos*: esta técnica se centra en que los pacientes aprendan a desarrollar argumentos que reduzcan la intensidad y validez de los pensamientos negativos. Algunas alternativas para retar los pensamientos negativos son las siguientes:

- Antes de estar deprimido, ¿percibía mi realidad tan negativamente como ahora?
- ¿Estoy minimizando aspectos positivos?
- ¿Estoy exagerando los aspectos negativos?
- ¿Es realista y objetivo lo que pienso?
- ¿Me sirve pensar así?, ¿es tan horrible?
- ¿Cómo pensaría otra persona?
- Pruebas a favor y en contra.
- Evidencias como hipótesis.
- Análisis de probabilidades.
- Desdramatización.
- Factores de auxilio.
- Explicación alternativa, reatribución.

– *Entrenamiento en autoinstrucciones*: esta técnica pretende modificar el monólogo interno de los pacientes, de forma que las autoverbalizaciones negativas sean sustituidas por autoverbalizaciones positivas.

– *Técnicas de distracción*: el objetivo de esta técnica consiste en realizar una actividad que compita con los pensamientos negativos, de forma que propicie un cambio en el foco atencional. Entre dichas actividades se encuentran:

- Centrar la atención en el entorno (p. ej.: contar coches, describir objetos...).
- Realizar actividades mentales incompatibles (p. ej.: hacer cálculos matemáticos, programar el fin de semana, mandar un mensaje por el móvil, enviar un e-mail...).
- Cambiar de situación y/o actividad (p. ej.: cambiar de lugar, llamar por teléfono, darse un baño...).

11ª SESIÓN. El objetivo de esta sesión es favorecer que la mejoría clínica de los pacientes se consolide y mantenga de forma estable, consistente y duradera. Con tal fin se trabaja:

– *Prevención de recaídas*: se analiza cuál ha sido la evolución del problema, desde el inicio hasta la finalización del tratamiento, se resumen las técnicas aprendidas a lo largo de las sesiones, se atribuye la mejoría tanto al tratamiento como al paciente, y se analiza el afrontamiento de posibles problemas futuros.

DISCUSIÓN

De acuerdo con Pérez y García⁽⁸⁾, hay tres tratamientos psicológicos que tienen mostrada su eficacia en la depresión mediante estudios controlados. Éstos son la terapia de conducta, la terapia cognitiva y la terapia interpersonal. Según estos autores, la eficacia ha mostrado ser, como mínimo, igual a la eficacia de la medicación antidepressiva, y tanto en las condiciones menos severas como en las más severas. Tal como se ha expuesto en la descripción del tratamiento, el protocolo que aquí se propone incluye los componentes de los tres tratamientos que señalan Pérez y García⁽⁸⁾.

Al igual que ocurre en la población adulta, la aplicación grupal del tratamiento de la depresión en la adolescencia es tan eficaz como la individual, se obtienen mejores resultados con grupos de terapia pequeños y resulta útil, no sólo como tratamiento en fase aguda, sino también como continuación, mantenimiento, prevención de recaídas y recurrencias.

Respecto a las técnicas terapéuticas específicas, Roberts, Lazicki-Puddy, Puddy y Johnson⁽¹⁾, concluyen que las habilidades de autocontrol, la resolución de problemas, la relajación, las habilidades sociales, la reestructuración cognitiva, las actividades agradables y la interacción social resultan técnicas eficaces en el tratamiento de los síntomas depresivos en adolescentes. Méndez, Olivares y Ros⁽⁹⁾ también coinciden en defender la eficacia de un programa para niños y adolescentes que incluye como componentes principales la educación emocional, las actividades agradables y la reestructuración cognitiva. En esta misma línea, Clark y cols.⁽¹⁰⁾ señalan que el aprendizaje de nuevas destrezas para conse-

guir reforzamiento positivo y sustituir los pensamientos destructivos por otros constructivos modifica los aspectos característicos de la depresión adolescente: escasas actividades agradables, ansiedad, tensión, pobre apoyo social, pesimismo y baja autoestima. Roselló y Bernal⁽¹¹⁾, en un estudio similar, evidencian la eficacia de la terapia interpersonal y de la terapia de conducta en los síntomas depresivos. En su programa incluyeron reestructuración cognitiva, actividades agradables y habilidades sociales. Finalmente, Mufson y cols.⁽¹²⁾ demuestran la eficacia de la psicoterapia interpersonal en la depresión adolescente.

Centrándose en los resultados obtenidos con terapia psicológica, Méndez y cols.⁽¹³⁾ evaluaron estudios sobre tratamientos cognitivo-conductuales en la depresión infantil y adolescente. Encontraron que la eficacia en el postest era alta y en el seguimiento media-alta. Posteriormente, Méndez y cols.⁽¹⁴⁾ examinando nuevos trabajos con población pediátrica, evidenciaron una eficacia media en el tratamiento psicológico de los síntomas depresivos, tanto al concluir la intervención como siete meses más tarde.

Con respecto a las características de la intervención, los tratamientos intensivos y breves son más eficaces⁽¹⁰⁾.

En definitiva, las terapias cognitiva, conductual e interpersonal, de aplicación grupal o individual, son los únicos tratamientos psicológicos para la depresión en la infancia y adolescencia de los que se dispone de apoyo empírico.

Tal como se acaba de exponer, existen estudios que han demostrado la eficacia de las distintas técnicas de tratamiento que se incluyen en el presente protocolo. Sin embargo, no se han encontrado trabajos que hayan integrado en un mismo protocolo de evaluación y tratamiento el abordaje grupal de los síntomas depresivos en distintos trastornos, sistematizando y aunando diferentes procedimientos terapéuticos.

Por otra parte, no se tiene constancia de trabajos que hayan desarrollado un modelo explicativo integral de la sintomatología depresiva del niño y adolescente, que recoja todas las variables que se ha demostrado que están implicadas en la etiología, psicopatología y tratamiento de los síntomas depresivos.

En conclusión, esta iniciativa ofrece un tratamiento psicológico integral, que recoge todos los componentes terapéuticos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de los síntomas depresivos del niño y adolescente. Además, el modelo explicativo que se ha desarrollado sobre la etiología, psicopatología y tratamiento de los síntomas depresivos en niños y adolescentes, permite abordar la proble-

mática de distintos trastornos con idénticos procedimientos de evaluación e intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts MC, Lazicki-Puddy TA, Puddy RW, Jonson RJ. The outcomes of psychotherapy with adolescents: a practitioner-friendly research review. *J Clin Psychol* 2003; 59: 1177-91.
2. Pérez-Álvarez M, García JM. Tratamientos psicológicos eficaces para la depresión. *Psicothema* 2001; 13: 493-510.
3. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. Washington DC: APA; 2000.
4. Méndez FX. *Depresión en la infancia y adolescencia*. Madrid: UNED-FUE; 1999.
5. Méndez FX, Alcázar AIR, Montoya M, Espada JP, Olivares J. Guía de tratamientos eficaces para la depresión en la infancia y adolescencia. En: Pérez M, Fernández JR, Fernández C, Amigó I, eds. *Guía de tratamientos psicológicos eficaces III*. Madrid: Pirámide; 2003. p. 57-85.
6. Becoña E. Técnicas de solución de problemas. En: Labrador FJ, Cruzado JA, Muñoz M, eds. *Manual de técnicas de modificación y terapia de conducta*. Madrid: Pirámide; 1993. p. 710-43.
7. Ellis A, Grieger R. *Manual de terapia racional-emotiva*. Bilbao: Desclée de Brouwer; 1994.
8. Pérez M, García JM. Guía de tratamientos eficaces para la depresión. En: Pérez M, Fernández JR, Fernández C, Amigó I, eds. *Guía de tratamientos eficaces I*. Madrid: Pirámide; 2003. p. 161-89.
9. Méndez FX, Olivares J, Ros CM. Características clínicas y tratamiento de la depresión en la infancia y adolescencia. En: Vallejo VE, Simón MA, eds. *Manual de psicología clínica infantil y del adolescente*. Madrid: Pirámide; 2001. p. 139-85.
10. Clarke GN, Rohde P, Lewinsohn PM, Hops H, Seeley JR. Cognitive-behavioral treatment of adolescent depression: efficacy of acute group treatment and booster sessions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 272-9.
11. Roselló J, Bernal G. The efficacy of cognitive-behavioral and interpersonal treatments for depression in Puerto Rican adolescents. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 734-45.
12. Mufson L, Weissman MN, Moreau D, Garfinkel R. Efficacy of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 573-9.
13. Méndez FX, Moreno P, Sánchez J, Olivares J, Espada JP. Eficacia del tratamiento psicológico de la depresión infantil y adolescente: una revisión cualitativa y cuantitativa de dos décadas. *Psicología Conductual* 2000; 8: 487-510.
14. Méndez FX, Rosa AI, Montoya M, Espada JP, Olivares J, Sánchez J. Tratamiento psicológico de la depresión infantil y adolescente: ¿evidencia o promesa? *Psicología Conductual* 2002; 10: 563-80.

Exantema unilateral torácico: a propósito de un caso

M.C. Bravo Laguna, S. García García

Hospital Infantil La Paz, Madrid

RESUMEN

En este manuscrito se revisa, a partir de un caso índice, literatura reciente sobre el exantema unilateral torácico que, siendo una entidad de origen desconocido, las últimas líneas de investigación apoyan la hipótesis viral como la más plausible. Esta publicación tiene como objetivo proporcionar las claves diagnósticas necesarias para diferenciarlo de otros procesos y exantemas que son frecuente motivo de confusión entre los pacientes que acuden a la urgencia y a cuyo diagnóstico se puede llegar fácilmente, ya que las características clínicas suelen ser suficientes para emitir un correcto juicio clínico.

Palabras Clave: Exantema unilateral torácico.

ABSTRACT

In this manuscript we review the recent literature about unilateral thoracic exanthem using a case report. Its etiology is unknown until now but the last publications support the viral hypothesis. This article has been written in order to give instruments to differentiate between this illness and the rest of the exanths of childhood because the clinical findings are enough to the diagnosis.

Key Words: Unilateral exanthem thoracic.



FIGURA 1.

INTRODUCCIÓN

Desde que, en 1962, Brunner y cols.⁽¹⁾ describieran por primera vez un nuevo exantema de predominio unilateral,

varios autores han publicado trabajos que trataban de esclarecer la etiología de este proceso sin que ninguno de ellos haya mostrado datos concluyentes hasta la fecha. Aunque es un cuadro conocido, su aparición genera desconcierto y diagnósticos erróneos.

Correspondencia: María del Carmen Bravo Laguna.
Hospital Infantil La Paz. C/ Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid. e-mail: maykabrav@yahoo.es
Recibido: Diciembre 2004

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se presenta el caso de un varón de 9 años que desarrolló un exantema unilateral torácico derecho pruriginoso.

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):145-147

El paciente no presentó ningún síntoma en los días previos. No recibía tratamiento médico en el momento del diagnóstico ni refería contactos sospechosos en esa zona corporal (animales, plantas, luz solar...). A la exploración se objetivó un exantema compuesto por pápulas eritematosas de 1mm aproximado de diámetro localizadas en el hemitórax izquierdo con tendencia a confluir en la axila, con áreas de piel sana entre cada una de las lesiones y respetando las palmas y las plantas (Fig. 1). El paciente se encontraba afebril, con excelente estado general, no presentaba adenopatías ni otros signos en la exploración. Las serologías para CMV, VHH-S, VHH-6, Parvovirus B19, virus Epstein-Barr (VEB), Rickettsia, Borrelia y enterovirus fueron negativas. Las lesiones habían desaparecido a los 4 meses del inicio del proceso sin evidenciarse lesiones residuales ni pigmentaciones.

DISCUSIÓN

El exantema unilateral torácico es una entidad clínico-patológica que consiste en pápulas eritematosas de 1 mm de diámetro rodeadas de un halo pálido y con zonas de piel sana alrededor. Surgen en la axila y rápidamente se extienden por un hemitórax respetando el contralateral. En ocasiones se observan lesiones bilaterales, pero generalmente se mantiene el predominio inicial. Suele afectar a pacientes de sexo fundamentalmente femenino con una media de edad en torno a los 27,5 meses y una mayor incidencia en el mes de septiembre⁽¹⁾. Generalmente va precedido de una fase prodrómica que consiste en síntomas de rinitis, faringitis, otitis, gastroenteritis, diarrea aislada, bronquitis o conjuntivitis. En una serie de 48 pacientes con exantema unilateral torácico descrita por McCuaig y cols.⁽²⁾ en 1996, se objetivó prurito en el 62,5% de los pacientes. La regresión espontánea es la norma y suele suceder entre la tercera y la sexta semana de evolución. Es frecuente observar linfadenopatías sin otros hallazgos en la exploración y la fiebre alta sólo aparece en el 40% de los casos. Se trata de un cuadro probablemente infradiagnosticado debido a su semejanza con otros exantemas de la infancia. El diagnóstico diferencial debe establecerse principalmente con el exantema viral inespecífico de la infancia, máculo-pápulas eritematosas de distribución difusa en tronco y extremidades con participación ocasional de la cara; el síndrome pápulo-purpúrico en guantes y calcetines constituido por edema y púrpura petequial en zonas acras que puede ser palpable; el síndrome de Gianotti-Crosti, que se caracteriza por pápulas o pápulo-vesículas eritematosas distribuidas simétricamente por zonas acras (cara, extremidades y nalgas); el eritema infeccioso en el que aparecen placas rojas en ambas mejillas, seguidas de un exantema máculo-papular eritematoso en tronco y extremidades que se aclara posteriormente, dando un aspecto reticulado; el exantema súbito que aparece tras 3-5 días de fiebre de 39-40,5° y se caracteriza por máculas

y pápulas en tronco que desaparecen en 1-2 días; y la pitiriasis rosada, entidad que comienza con una placa heráldica rosada en tórax y tras 2-21 días surge un exantema con distribución "en árbol de navidad" por el tronco. Todos estos cuadros, al igual que el exantema unilateral torácico, se autolimitan sin necesidad de tratamiento⁽³⁾. Otros cuadros que se deben considerar en el diagnóstico diferencial incluyen la escabiosis, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto o cuadros urticariales. Hasta el momento no ha sido posible determinar la etiología del APEC. Se ha aislado *Campylobacter jejuni* en heces de dos pacientes. El virus parainfluenza tipo I se documentó en el exudado faríngeo de un paciente⁽⁴⁾. Couston y cols.⁽⁵⁾ publicaron un estudio prospectivo caso-control con 74 individuos (37 casos y 37 controles) cuyo objetivo era determinar la etiología del exantema periflexural asimétrico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las serologías de los casos y los controles para virus *influenza*, *rubéola*, *CMV*, *VEB*, *parvovirus B19*, *picornavirus*, *adenovirus*, *VHH-6* y *Borrelia*. Tampoco se encontraron diferencias entre los cultivos de exudados faríngeos y heces para virus y bacterias. Se intentó amplificar por PCR el genoma de los virus *VHH6*, *VHH7*, *VHH8*, *VVZ*, *VEB*, *CMV* y *virus JC* utilizando células mononucleares de sangre periférica, no siendo posible demostrar diferencias significativas en el estudio citado. Otros grupos, al igual que el nuestro, han intentado determinar sin éxito la causa de esta entidad. El carácter estacional, el curso autolimitado, la benignidad del cuadro y su asociación con episodios de clínica neurológica, avalan la hipótesis de la etiología viral como la más plausible. La semejanza clínica entre este exantema, el exantema súbito y la pitiriasis rosada de Gilbert, hacen considerar al *VHH-6*, *VHH-7* u otros virus semejantes, como los agentes causales más probables. Estos patógenos del grupo de los virus herpes humanos son potencialmente responsables de cuadros de afectación neurológica en niños^(6,7). Auvin y cols.⁽⁸⁾ describieron el caso de una paciente de tres años de edad que desarrolló un exantema unilateral torácico en el curso de un síndrome de Guillain-Barré. Nuevas técnicas moleculares han descubierto la existencia de un nuevo virus de la familia de los virus herpes (*VHH-8*)⁽⁹⁾. Esta técnica se denomina RDA (*representational difference analysis*) y quizás sea la clave para detectar secuencias génicas de nuevos virus que puedan ser responsables de este cuadro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunner MJ, Rubin L, Dunlap F. A new papular erythema of childhood. Arch Dermatol 1962; 85: 539-40.
2. McCuaig CC, Russo P, Powell J, Pedneault L, Lebel P, Marcoux D. Unilateral laterothoracic exanthem. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 979-84.
3. Mancini AJ. Exanthems in Childhood: An update. Pediatr Ann 1998; 27: 163-70.

4. Nelson JS, Stone MS. Update on selected viral exanthems. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 359-64.
5. Coustou D, Masquelier B, Lafon ME, Labrèze C, Roul S, Bioulac-Sage P, et al . Asymmetric periflexural exanthem of childhood: microbiologic case-control study. *Pediatr Dermatol* 2000; 17: 169-73.
6. Bale JF Jr. Human herpesviruses and neurological disorders of childhood. *Semin Pediatr Neurol* 1999; 6: 278-87.
7. Torigoe S, Koide W, Yamada M, Miyashiro E, Tanaka-Taya K, Yamanishi K. Human herpes virus 7 infection associated with central nervous system manifestations. *J Pediatr* 1996; 129: 301-5.
8. Auvin S, Imiela A, Cuvelier JC, Catteau B, Vallee L, Martinot A. Asymmetric periflexural exanthem of childhood in a child with axonal Guillain-Barre syndrome. *Br J Dermatol* 2004; 150: 396-7.
9. Coustou D, Léauté-Labrèze C, Bioulac-Sage P, Labbé L, Täieh A. Asymmetric periflexural exanthem of childhood: a clinical, pathologic, and epidemiologic prospective study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 799-803.

Torticólis paroxístico benigno del lactante

M. Fernández Díaz, C. Menéndez Arias, E. Díaz Díaz¹, L. Martínez Mengual, B. Otero Martínez, G. Solís Sánchez

Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón. ¹Centro de Salud de Candás (Asturias)

RESUMEN

El torticólis paroxístico benigno es un trastorno auto-limitado que debuta en los primeros meses de vida y desaparece hacia los 5 años con preferencia por el sexo femenino. Se caracteriza por episodios de inclinación lateral de la cabeza que puede o no acompañarse de otros síntomas. Su diagnóstico es eminentemente clínico, no obstante, con el fin de descartar otras entidades, se realizan pruebas complementarias. En la actualidad existen múltiples hipótesis etiológicas del origen de este trastorno. No existe tratamiento efectivo para ella. Presentamos el caso de una niña con episodios recurrentes de inclinación lateral de la cabeza desde los 5 meses y clínica típica acompañante.

Palabras Clave: Torticólis paroxístico benigno; Equivalente migrañoso.

ABSTRACT

Benign paroxysmal torticollis is a self-limited disorder characterized by recurrent episodes of head tilt. Attacks can be accompanied by different symptoms. Episodes begin within the first months of life and resolve by 5 years mainly in females. The diagnosis should be established clinically, but in some cases it is necessary to rule out other condition with neuroimaging. It exist different etymology hypothesis. There isn't effective therapy. We report one child with recurrent episodes of head till and accompanied clinic.

Key Words: Benign paroxysmal torticollis; Migraine equivalent.

Correspondencia: María Fernández Díaz. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. 33394 Cabueñes (Gijón)
e-mail: mariaferdezdziaz@yahoo.es
Recibido: Enero 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):148-149

El torticólis paroxístico benigno es una entidad relativamente poco frecuente, descrita por primera vez por Snyder en 1969⁽¹⁾. Se caracteriza por episodios repetidos, autolimitados y de comienzo brusco, de inclinación lateral de la cabeza. Durante estos episodios el niño puede presentar vómitos, palidez, ataxia, irritabilidad o nistagmus, asociados a la desviación cefálica^(1,2). Los periodos intercríticos son completamente asintomáticos.

El cuadro clínico suele iniciarse durante los primeros meses de vida y desaparecer de forma espontánea antes de los 5 años de edad^(1,3). Aunque su etiopatogenia es desconocida, recientemente se ha postulado una alteración genética de los canales del calcio⁽⁴⁾ como posible causa final. Actualmente no tiene tratamiento específico.

Creemos que el conocimiento de la existencia de esta entidad clínica es interesante a la hora de enfrentarse con el diagnóstico diferencial del lactante con desviación lateral de la cabeza. Por este motivo y por su teóricamente relativa escasa frecuencia presentamos un nuevo caso clínico típico.

CASO CLÍNICO

Niña que acude por primera vez a su pediatra a los 5 meses de edad por lateralización de la cabeza a la izquierda. Se trata de una niña nacida tras embarazo a término y parto normal que no precisó reanimación. La exploración física al nacimiento fue normal y su peso neonatal 2.680 g. Entre los antecedentes familiares destaca clínica de migrañas frecuentes en varios miembros de ambas ramas familiares y un tío materno diagnosticado de distrofia muscular progresiva.

Tras un periodo neonatal normal, a los 5 meses de edad presentó su primer episodio de desviación lateral de la cabeza a la izquierda. Desde entonces presenta episodios autolimitados, de comienzo brusco, de duración variable (entre uno y cinco días como máximo), con una frecuencia de un episodio mensual hasta los 15 meses y disminución progresiva de la frecuencia desde entonces. Los periodos intercríticos siempre son asintomáticos.



FIGURA 1. Niña en uno de los episodios de torticollis.

Todos los episodios son muy similares. Aparece una desviación tónica de la cabeza a la izquierda (Fig. 1), no dolorosa de forma espontánea aunque sí a la reducción manual de la misma. La niña permanece pálida, ojerosa, irritable, algunas veces con vómitos y otras con marcha tambaleante. La madre refiere que la niña tiene mala cara y está triste antes de comenzar el cuadro y durante el mismo. En la mayoría de las ocasiones la clínica desaparece con el sueño profundo al cabo de 24 horas, aunque en ocasiones dura varios días.

Durante su seguimiento, el desarrollo psicomotor de la niña ha sido ligeramente lento, pero dentro de los límites normales. A la vista de la clínica se realizaron de forma escalonada ecografía cervical, tomografía axial computarizada craneal, electroencefalograma y resonancia magnética cerebral, todos ellos informados como estudios normales.

Actualmente la niña tiene dos años y medio de edad y presenta sus episodios de lateralización de forma muy esporádica.

COMENTARIO

El torticollis paroxístico benigno del lactante es un diagnóstico eminentemente clínico que requiere el conocimiento del cuadro y su diagnóstico diferencial, sobre todo durante los primeros episodios⁽³⁾. Aunque fue descrito inicialmente a finales de los años 60⁽¹⁾, existen pocas publicaciones nacionales del mismo en los últimos y su interés parece haber renacido al conocerse nuevos aspectos de su patogenia y genética.

El cuadro clínico es típico: crisis episódicas repetitivas de lateralización de la cabeza, con o sin clínica acompañante (irritabilidad, palidez, vómitos, nistagmus, ataxia...)^(1,2), de inicio

brusco, con duración variable, y cuya frecuencia disminuye con el tiempo hasta desaparecer a los 4-5 años^(1,3). Una mayor incidencia en el sexo femenino^(1,3,5) y una alta prevalencia de historia familiar de migrañas acompañan al cuadro^(3,5).

Aunque la etiopatogenia ha permanecido poco clara durante años, desde un principio se relacionó con disfunciones vestibulares periféricas y con alteraciones vasculares, por su relación intensa con el vértigo paroxístico benigno y la migraña⁽³⁻⁶⁾. Algunos autores sostienen la hipótesis de que ambas entidades son un mismo trastorno con distintas formas de presentación clínica en el tiempo⁽⁶⁾.

La idea de equivalente migrañoso se basa en el carácter episódico, la recuperación entre crisis, la alta frecuencia de historia familiar de migrañas, el acompañamiento de clínica típica de la migraña y la posible evolución a migraña en el futuro⁽⁴⁾. Además, su relación con la alteración de los canales del calcio ha sido aceptada tras el hallazgo de una mutación en el gen CACNA 1A, en el poro alfa1 2.1 de la subunidad neuronal P/Q. Esta mutación ha sido encontrada en la mitad de los familiares, aunque se sabe que existen portadores sin expresión clínica y pacientes sin alteración genética⁽⁴⁾.

En el diagnóstico diferencial de los torticollis adquiridos del lactante debe pensarse en esta entidad⁽³⁾, si bien conviene descartar inicialmente otras posibilidades como son los fenómenos distónicos por medicamentos, el síndrome de Sandifer, los procesos expansivos de fosa posterior, las infecciones locales, la luxación cervical recidivante, algunas crisis epilépticas focales y los tumores de médula posterior, entre otros^(1,3,7). La forma de presentación, la historia y evolución clínica, junto a la normalidad de los estudios complementarios de imagen y neurofisiológicos, nos ayudarán a diagnosticarlos⁽³⁾.

Aunque no existe un tratamiento específico^(1,2) es recomendable el tratamiento analgésico durante los episodios. Asimismo, resulta imprescindible la información a los padres sobre la benignidad del cuadro y de su evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Synder CH. Paroxysmal torticollis in infancy: a possible form of labyrinthitis. *Am J Dis Child* 1969; 117: 458-60.
2. Deonna T, Martin D. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Arch Dis Child* 1981; 56: 956-9.
3. Oliván Gonzalvo G. Torticollis paroxístico benigno infantil. *An Esp Pediatr* 1996; 44: 615-6.
4. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 490-3.
5. Guerrero J, De Paz P, Luengo JL, Cazenave A, Garcés A, Valera MT, et al. Torticollis paroxístico benigno infantil. A propósito de tres casos. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 149-52.
6. Dunn DW, Synder H. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Am J Dis Child* 1976; 130: 1099-100.
7. Bravo Mata M, Pérez Muñozurri A, Martín Torres F, Monasterios Corral L, Alonso Martín A. Torticollis persistente. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 161-2.

Grupo Latino de Pediatría

XXVI Reunión, 5-7 de mayo de 2005,

Sierre (Suiza)

PRÉSIDENT DU CONGRÈS
Dr. René Tabin
Chef du Service de Pédiatrie,
Centre Hospitalier du Centre du Valais, 1950 Sion

SECRÉTARIAT SCIENTIFIQUE
Prof. J.P. Guignard
Faculté de Médecine, Université de Lausanne
CHUV-BP 11
CH - 1011 Lausanne

Tél. : ++4121 314 35 69
Portable : ++4179 750 90 39
e-mail : jean-pierre.guignard@chuv.hospvd.ch
Secrétariat scientifique : Mme Estelle Mayer
e-mail : estelle.mayer@bluewin.ch

ADRESSE DU SECRÉTARIAT DU CONGRÈS
Groupe Latin de Pédiatrie
Mme E. Crettol
CP 299
CH - 3963 Crans Montana 1

Tél. : ++4179 412 71 52
Fax : ++4127 480 40 55
e-mail : info@quadrimed.ch

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Vendredi 6 mai 2005

08.30-08.45 Mot de bienvenue (René Tabin, Sion et Sierre)

08.45-10.30 **Communications Libres**

Rigo J. Laits liquides, laits en poudre: évaluation de la qualité nutritionnelle.
Aujard Y, Maury L, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis et pathologies néonatales.
Doménech E, González NL, Díaz-Gómez NM, Fuster P, Cortabarría C, Castro JR. Tasas de morbimortalidad de los hijos de madre diabética en relación con el conjunto de la población neonatal.
Coppa GV, Zampini L, Lanzetta I, Galeazzi T. Gli oligosaccaridi del latte umano inibiscono l'adesione di Escherichia coli, Salmonella typhi e Vibrio cholerae alle cellule CaCO-2.
Bertino E, Fabris C, Mammano A, Milani S, Porcelli V, Marciano A, De Curtis M. Progetto policentrico nazionale per la costruzione delle carte antropometriche neonatali italiane.

16.00-16.30

Soulami K, Ramdani BY, Zaid D.
L'insuffisance rénale chronique chez l'enfant au Maroc

Ramos FJ, Bueno I, Bueno G, Strom T, Jueppner H, Bueno M. Raquitismo hipofosfatémico familiar ligado al X: nueva mutacion con el gen PHEX.

Lenoir G, Sermet Gaudelus I, Sorin M, de Villartay PH. Transplantation pulmonaire et mucoviscidose.

Pierson M. Quelques interrogations éthiques à l'occasion de la découverte d'une affection génétique 40 années après le décès des enfants atteints.

Pause

16.30-17.15

Conférence

Burnier M (Lausanne). Hypertension artérielle de l'enfance à l'âge adulte.

Samedi 7 mai 2005

10.30-11.00 Pause

11.00-13.00 **Table ronde: Prise en charge de la douleur chez l'enfant**

Evrard P (Paris). Développement du système nerveux et genèse de la douleur.
Relier JP (Paris). La douleur du foetus et du nouveau-né.
Barbero Reinoso F Tovar J (Madrid). Tratamiento del dolor postoperatorio en niños.
Castello M (Roma). Valutazione e trattamento del dolore in oncologia Pediatrica.
Kuchler H. Prise en charge de la douleur de l'enfant: quelques approches pour la pratique quotidienne.

08.30-09.30

Communications Libres

Lacombe D, Battin J. Le phénotype comportemental du syndrome de Smith-Magenis désormais accessible au traitement
Hernández M, Martos GA, Barrios V, Argente J. Modificaciones de los niveles plasmáticos de GHRELIN activo durante el desarrollo puberal en ambos sexos.

Rodríguez Soriano J, Vallo A. Osteogenesis imperfecta: efectos antropométricos, oseos y renales del tratamiento prolongado con pamidronato intravenoso.

Corsello G. L'ipotonía congenital : cause genética.

09.30-10.00

Pause

13.00-14.00 Lunch

14.00-16.00 **Communications Libres**

Llor J. Remplissage et volémie.
Hall M, Avni FE, Ismaili K. Evaluation périnatale des dilatations pyéliqués rénales: du foetus au nourrisson.
Rodríguez Soriano J, Vallo A. Seguimiento renal a largo plazo de niños nacidos con prematuridad extrema.

10.00-11.30

Conférences

Pfister R (Genève). Prévention des infections au virus respiratoire syncytial.

Genton B (Lausanne). Prévention des maladies infectieuses.

11.30-13.30

Assemblée Générale du GLP au Château Mercier

Développement du système nerveux et genèse de la douleur

P. Evrard

Professeur à la Faculté de Médecine Xavier-Bichat (Université Paris 7 Denis-Diderot), Chef du Service de Neurologie Pédiatrique et des Maladies Métaboliques. Hôpital Robert-Debré (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) Paris

INTRODUCTION

Longtemps sous-estimé, le problème de la douleur du jeune enfant est devenu une priorité pédiatrique durant la dernière décennie. La “douleur foetale”, ou tout au moins certaines réactions du fœtus à des stimuli “nociceptifs”, viennent de s’imposer à l’attention des obstétriciens et des spécialistes de la neurologie foetale. Sans faire ici l’historique détaillée de ces questions, nous en citerons quelques étapes.

– En 1967, Paul I. Yakovlev et André-Roch Lecours ont systématisé les cycles de maturation des voies longues et des voies associatives au cours du développement.

– Dans un travail de visionnaire rédigé en 1970, Anatole Dekaban a tracé un système d’analyse de la maturation postnatale du cortex cérébral chez l’enfant.

– En 1976, Jean-Pierre Changeux observait et développait le concept de stabilisation sélective des synapses, crucial pour comprendre, pour prévenir et pour améliorer le traitement de certaines douleurs chroniques et rebelles.

– En 1977, Eland fut un des premiers à documenter combien les douleurs de l’enfant étaient négligées. Après avoir subi des chirurgies comparables, les adultes recevaient 20 fois plus souvent des analgésiques que les enfants âgés de 4 à 8 ans.

– Depuis 1984, Maria Fitzgerald a publié des études de la maturation des voies de la douleur, réalisées sur des modèles animaux, qui nous permettent une réflexion de grand intérêt sur les applications possibles à l’enfant. Les travaux de Fitzgerald sont résumés ci-dessous.

Correspondencia: Philippe Evrard. Chef du Service de Neurologie Pédiatrique et des Maladies Métaboliques, Hôpital Robert-Debré (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), 48 Boulevard Sérurier, F-75935 Paris Cedex 19. Courrier électronique: philippe.evrard@rdb.ap-hop-paris.fr
Recibido: Marzo 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):153-158

– Le travail d’Anand (1987) a contribué à rompre l’“indifférence médicale” relative à la douleur du nouveau-né. Il compare des prématurés subissant des ligatures du canal artériel sous anesthésie minimale et sous Fentanyl. Les premiers manifestent des réponses de stress, telles qu’une augmentation des catécholamines, de l’hormone de croissance, du glucagon, des corticostéroïdes, et des modifications du taux d’insuline. Les prématurés du premier groupe (“anesthésie minimale”) présentent des complications plus fréquentes et une mortalité post-opératoire supérieure par rapport au groupe sous Fentanyl. Suite à cette publication, plusieurs éditoriaux critiquent la pratique de l’anesthésie minimale chez les prématurés.

– Depuis 1987, un intérêt considérable s’est développé pour essayer de comprendre et de soulager la douleur des prématurés, des nouveaux-nés et des enfants. De manière tout à fait pratique, les spécialistes de la douleur de l’enfant nous ont déjà permis d’améliorer de façon spectaculaire la qualité de la vie des enfants que nous soignons. Sur le plan théorique, ils ont aussi mis fin à certains mythes dangereux, parmi lesquels: (i) “le système nerveux de l’enfant ne peut percevoir la douleur car il est immature”; (ii) “le jeune enfant ne garde pas de “trace mémorisable” d’une douleur; (iii) d’autres mythes encore, parmi lesquels: “la douleur n’a pas d’effet nocif”, “l’enfant métabolise les opiacés différemment des adultes et pourrait en devenir plus vite dépendant”. Certains de ces mythes ont probablement été favorisés ou entretenus par des facteurs psychologiques et sociologiques, parmi lesquels la lente émergence du concept de qualité de la vie et des a priori philosophiques sur la douleur et par les carences de nos connaissances sur le développement du système nerveux.

Maintenant que ces mythes dangereux et tenaces ont été largement nettoyés, nous devons nous garder des simplifications excessives qui pourraient freiner le développement de nos connaissances et de nos méthodes préventives et thérapeutiques contre la douleur de l’enfant dès sa naissance,

et qui pourraient créer d'autres mythes. Parmi les simplifications excessives, nous devons relever les assertions suivantes, assez souvent présentes ou sous-jacentes dans certaines publications sur douleur et commencement de la vie:

– Les modèles animaux sont facilement applicables à l'homme.

– À la fin du deuxième trimestre de gestation, le système anatomique et neurochimique qui construit une représentation douloureuse est arrivé à maturité.

– Les réactions du fœtus à certains stimuli (notamment "nociceptifs") et la maturation physiologique qu'elles entraînent ont la même signification qu'une perception douloureuse.

Il faut souligner aussi que la stabilisation synaptique, la modulation cérébrale et les mémoires développementales successives n'ont fait l'objet jusqu'ici d'aucune étude précise dans la "douleur" du commencement de la vie. Il s'agit cependant de vastes domaines du développement neural, tous les trois profondément influencés par l'environnement et très certainement par les stimuli "douloureux" et/ou "nociceptifs", mais aussi par de nombreuses médications.

Les deux paragraphes précédents constituent de vastes programmes de recherche destinés à accroître nos connaissances en neurobiologie du développement afin de favoriser les progrès de nos cliniques pédiatriques de la douleur.

LE DEVELOPPEMENT DES VOIES DE LA DOULEUR: NEUROANATOMIE ET NEUROCHIMIE REGIONALE

Des audacieuses comparaisons entre le petit de l'homme et le petit du rat

La gestation de 21 jours et demi chez le rat n'est ni une forme "comprimée" des 40 semaines de gestation chez l'homme, ni l'équivalent du premier trimestre de cette gestation. Cependant certains repères connus peuvent être utilisés dans des études comparatives: le développement du système nerveux du rat à la naissance correspond à 24 semaines de gestation chez l'homme; deux à trois semaines de vie pour le rat correspondent aux premières années post-natales chez l'homme.

Développement anatomique des voies de la douleur

Tant chez l'homme et chez le rat, les stimuli douloureux atteignent la moëlle par deux groupes principaux d'afférences: les fibres polymodales C non myélinisées, et les fibres A delta finement myélinisées répondant à des récepteurs mécaniques à seuil élevé. Chez le rat, les cellules du ganglion postérieur A et C sont présentes au 15ème jour de la vie embryonnaire et envoient leurs prolongements périphériques et centraux vers la peau, les muscles et la moëlle. Les premières synapses centrales observées chez le rat et chez l'homme se situent au niveau des motoneurons au jour

embryonnaire 13-14 chez le rat et à 5 semaines de gestation chez l'homme. Dans la corne postérieure, les larges fibres destinées à être myélinisées (A bêta) et répondant aux récepteurs mécaniques avec seuil bas, sont les premières à arriver dans la corne postérieure du rat aux jours embryonnaires 16-17, et cela correspond avec la survenue de réflexes cutanés. Les événements équivalents surviennent chez le fœtus humain vers la 8ème semaine de gestation, quand les réflexes peuvent être évoqués.

Les fibres C pénètrent la moëlle épinière considérablement plus tard (E19-20 chez le rat, 3 jours plus tard que les fibres A). Cela signifie que la formation de synapses entre les terminaisons des fibres C et les cellules de la corne postérieure, ainsi que le développement d'une activité électrique à ce niveau est un événement essentiellement postnatal chez le rat et qu'il est très immature à la naissance. Quand les fibres A et C atteignent la corne postérieure, elles le font d'une manière géographiquement préétablie. Chez l'humain ce timing n'est pas connu mais les études neurochimiques suggèrent que ce phénomène commencerait dans le troisième mois de la gestation. Il se poursuit probablement jusqu'à une période proche de la naissance.

Les fibres C de petit diamètre, et portant l'information nociceptive, se terminent dans la substance gélatineuse de la corne postérieure. Cette région d'interneurones a fait l'objet de nombreuses recherches. Ces interneurones jouent probablement un rôle important dans la modulation segmentaire et descendante des inputs douloureux et non douloureux dans la moëlle. C'est une zone également très riche en neuropeptides et en activités enzymatiques. Chez le rat, les cellules de cette région, ayant fini leur division et leur migration depuis le 16ème jour embryonnaire (E16), ne commencent leur développement axonal et dendritique qu'après la naissance et le continuent jusqu'au 20ème jour postnatal (P20). Ceci est fort différent du comportement des neurones dont le corps cellulaire est localisé dans la moëlle épinière et dont les axones forment des voies supraspinales. Leur développement est en effet terminé à la naissance.

La croissance des interneurones de la Substance Gélatineuse coïncide avec la croissance des fibres C dans cette région et continue se poursuit donc très tardivement. Chez l'homme, peu d'études ont été réalisées mais la maturation de ces interneurones se poursuit jusqu'à la naissance.

Le développement chimique des voies de la douleur

Des neuropeptides, monoamines et catécholamines ont été démontrés ou pressentis comme des neurotransmetteurs ou des neuromodulateurs au niveau des voies de la douleur. Il s'agit notamment de la substance P, de la somatostatine, de la calcitonine, du peptide vasoactif intestinal (VIP) que l'on trouve au niveau des fibres afférentes A ou C. La corne postérieure de la moëlle contient des "encéphalines" et

le 5-OH-tryptophane (5-H-T) se trouve dans les fibres descendentes du tronc cérébral qui se terminent dans la corne postérieure. La noradrénaline et la dopamine sont des neurotransmetteurs des voies descendantes.

Toutes ces substances sont détectées bien avant la naissance dans la moëlle épinière (à partir de 8 à 10 semaines de vie foetale chez l'homme) et à partir de E16-E18 chez le rat. Les enkephalines sont d'apparition postnatale chez le rat et apparaissent après tous les autres peptides dans la moëlle humaine (12 à 14 semaines de gestation). Dans ces structures, le VIP apparaît lui aussi tardivement (12 à 14 semaines de gestation chez l'homme) et au jour embryonnaire 17-18 chez le rat.

Tous ces peptides augmentent en quantité dans la période périnatale tant chez le rat et chez l'homme, et nombre d'entre eux apparaissent dans la Substance Gélatineuse en période postnatale seulement.

Le 5-H-T apparaît plus tard que les peptides précités. Il apparaît dans la période postnatale et les taux adultes sont atteints à P14 chez le rat. Chez l'homme, il apparaît après la 6ème semaine de vie.

La substance P est très différemment répartie dans la moëlle suivant l'âge du rat. De plus les quantités dans la moëlle diminuent très fortement dans les trois premiers mois de vie postnatale.

La sensibilité aux opiacés au cours du développement de la moëlle épinière

La morphine injectée au rat traverse mieux sa barrière hémato-encéphalique chez l'animal immature que chez le rat adulte. Chez le rat, les effets analgésiques de la morphine ne sont pas détectés avant le 7ème jour postnatal et la sensibilité complète à la morphine n'est atteinte qu'au 14ème jour de vie postnatale. Ceci correspond à l'apparition des récepteurs mu, de haute affinité, dans la moëlle épinière du rat. Les récepteurs kappa se développent avant les récepteurs mu et ceci coïncide avec la survenue de l'analgésie par ketacylazocine. Les récepteurs delta se développent les derniers à P12. Ces résultats concordent bien avec les études *in vitro* sur le réflexe de flexion du rat nouveau-né qui démontrent une sensibilité morphinique de l'activité évoquée C à partir de P8.

Chez l'homme, le développement des récepteurs est moins connu. Il commence avant la naissance. En effet, il existe un effet clinique de la morphine et d'autres opioïdes et leur efficacité chez le nouveau-né prématuré et chez le nouveau-né à terme est proportionnelle aux doses reçues.

Les fibres contenant les enkephalines sont postnatales chez le rat. Chez l'homme, elles apparaissent entre 12 et 14 semaines de gestation. La densité de ces fibres augmente au début de la vie prénatale. A notre connaissance, il n'y a pas eu jusqu'ici d'étude physiologique pour tester la fonction du système endogène opiacé spinal, ni chez le fœtus humain ni chez le rat.

LES VOIES DE LA DOULEUR ET DE LA NOCICEPTION: PHYSIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT

L'analyse fonctionnelle des voies montre d'abord le fonctionnement des neurones sensitifs primaires innervant les tissus périphériques, ensuite des les cellules de la corne postérieure, puis des les connexions spinales réflexes et enfin des voies ascendantes. Ces différentes voies sont contrôlées et modulées par des circuits locaux inhibiteurs dans la moëlle et par des voies inhibitrices descendantes du tronc.

Les afférences

Les récepteurs sensoriels primaires de large diamètre (fibres A delta) sont très immatures chez le rat nouveau-né (également chez les poulets). Par contre les récepteurs polymodales des fibres C sont bien développés à la naissance et ont les mêmes propriétés que chez l'adulte.

Les connexions dans la corne postérieure

Bien qu'elles soient en place tôt, les fibres C ne forment de synapse mature centrale que tard après la naissance chez le rat (études réalisées tant par la présence de réflexes et par des enregistrement électrophysiologiques). Une stimulation de la racine dorsale par les fibres C ou une stimulation douloureuse au niveau de la queue de l'animal produit un potentiel avec une longue latence et de longue durée. Il peut être enregistré au niveau de la corne ventrale. Ce potentiel peut être bloqué par les antagonistes de la substance P; il est réduit aussi par la morphine et par d'autres opioïdes avec effet réversible par la Naloxone. Ce potentiel lent est particulièrement évident chez le rat nouveau-né et peut être évoqué à partir de nombreuses racines dorsales voisines. Cela semble provenir d'une dépolarisation disséminée sur les cellules de la moëlle en réponse à la libération de substance P et d'autres substances chimiques provenant des fibres C, plus que d'une excitation évoquée spécifiquement au niveau des synapses (la substance P est largement disséminée à P8 puis s'organise et diminue en quantité). Ce type de réponse se développe à partir de la deuxième semaine de vie chez le rat. De même, la stimulation de la peau de la patte arrière avec de l'huile de moutarde (irritant spécifique des fibres C) n'évoque pas de réaction de retrait de la patte avant P10 (et n'évoque d'ailleurs pas de potentiels au niveau de la moëlle).

L'enregistrement de l'activité des cellules de la corne postérieure du nouveau-né pendant la première semaine de vie révèle des propriétés inhabituelles: le développement des synapses est faible entre les afférences et les cellules de la corne dorsale mais des stimuli simples peuvent évoquer une excitation de longue durée (plusieurs minutes). D'autre part les champs réceptifs sont larges au niveau de la corne postérieure du nouveau-né et vont diminuer durant les deux premières semaines de vie. Ces résultats montrent que de

faibles stimuli cutanés peuvent avoir des effets inattendus pendant cette période. Cela peut s'expliquer par le fait que le système d'inhibition n'est pas encore en place ou n'est pas encore fonctionnel.

Le réflexe cutané de flexion (Fitzgerald, 1988)

Le réflexe cutané de flexion est une mesure utile de la fonction nociceptive du système nerveux central. Chez l'adulte, le seuil d'apparition du réflexe apparaît est parallèle à la perception de la douleur.

L'étude de Fitzgerald montre très clairement que les réflexes cutanés de flexion chez le nouveau-né (tant chez le rat que chez le poulet et que dans l'espèce humaine) sont exagérés par rapport à l'adulte. Chez le prématuré, les seuils nécessaires pour provoquer la flexion sont donc plus bas; les contractions sont plus synchronisées et diffusées, et elles durent plus longtemps; des stimulations répétées provoquent une considérable hyperexcitabilité ou sensibilisation avec mouvements généralisés de tout le corps. L'étude de Fitzgerald révèle aussi que les seuils augmentent avec l'âge post-conceptionnel. Le phénomène de sensibilisation avec la répétition des stimuli existe chez le rat et chez l'humain de la même façon. Ce phénomène de sensibilisation commence à diminuer entre 29-35 semaines postnatales chez l'homme et à partir de P8 chez le rat.

Ces observations apportent beaucoup de données importantes concernant le développement du système de la douleur chez le prématuré. En effet, si le réflexe de flexion est exagéré chez le prématuré par rapport au nouveau-né à terme, aucun phénomène semblable n'a pour l'instant été décrit pour le "stretch reflex". Cela pourrait signifier que le réflexe de flexion nous renseigne surtout sur les propriétés des cellules de la corne dorsale et des interneurons inhibiteurs qui modulent le réflexe de flexion et les voies de la douleur en général. Ces mécanismes de contrôle sont de deux ordres: les interneurons de la Substance Gélatineuse et la voie descendante inhibitrice.

Nous avons vu que chez le rat les interneurons de la substance gélatineuse se développaient de façon postnatale. Ils agissent en inhibant certains inputs au niveau des cellules de la corne postérieure et vont réduire la taille de leurs champs réceptifs (Fitzgerald, 1985). En d'autres termes, l'input afférent sur les neurones de la corne postérieure devient plus restreint et est soumis à un contrôle plus important au fur et à mesure que la période postnatale avance. Ceci pourrait expliquer les réflexes cutanés exagérés observés en période néonatale chez le rat et l'humain, aussi bien que les effets prolongés et les larges champs réceptifs des neurones dans la corne postérieure des nouveau-nés.

D'autres systèmes provoquent une inhibition segmentaire (par exemple contralatérale) mais la Substance Gélatineuse se développe en postnatal et coïncide avec l'arrivée des fibres afférentes C dans la corne postérieure. Pour les

animaux traités à la naissance par la neurotoxine capsaïcine qui détruit les fibres afférentes C, les champs réceptifs restent larges dans la corne postérieure et le cortex. Les interneurons de la Substance Gélatineuse représentent donc un vrai mécanisme inhibiteur jouant de mieux en mieux son rôle après la naissance.

Les voies descendantes inhibitrices

L'activité synaptique au niveau de la moëlle épinière est modulée par des centres nerveux supérieurs et ceci représente une part essentielle de la transmission sensorielle normale. Le contrôle des voies de la douleur segmentaire par les axones descendants supraspinaux a fait l'objet de nombreuses études (Wall, 1980; Melzack, 1968). Peu de choses sont connues chez le nouveau-né humain, mais leur ontogénie chez d'autres mammifères suggère qu'elles sont très immatures si pas absentes chez le nouveau-né et que leur développement prend place dans les premières années de la vie. La plupart des études de datation des voies descendantes chez le rat ne distinguent pas les fibres destinées à la substance grise ventrale ou intermédiaire de la moëlle, et celles destinées à la corne postérieure modulant l'influx sensoriel. Les relations entre les différents faisceaux descendants doivent également être élucidés. Les connexions de la corne postérieure sont apparemment les dernières à apparaître puisqu'une dégénérescence de la corne postérieure n'apparaît après section de la moëlle qu'au-delà de P8 chez le rat. Le développement des neurotransmetteurs des voies descendantes est également tardif et uniquement postnatal (5HT et norépinéphrine). De plus, la maturation des interneurons est postnatale. Ils modulent également l'activité des fibres descendantes. Certains de ces interneurons sont enkephalinerigiques et les cellules contenant les enkephalines ne sont pas observées dans la corne postérieure du rat avant la naissance. Un point supplémentaire déjà évoqué est que les voies descendantes vers la moëlle sont probablement plus dispersées dans la période néonatale par rapport à l'âge adulte.

On peut comparer ce phénomène avec les projections corticospinales dispersées dans la couche Vb du néocortex. Elles se localisent mieux ensuite par mort cellulaire et par stabilisation synaptique, et à P14 le pattern adulte est atteint (Bates et Killackey, 1984). Une modulation de ce type est très vraisemblable pour le système de la douleur.

Le développement des voies supraspinales

Le développement des projections centrales des voies de la douleur n'est pas aussi bien connu que le développement des mécanismes spinaux. L'ontogénie des projections importantes vers le thalamus, le tronc ou le cortex reste à élucider. Par contre le développement de la fonction somatosensorielle en général est mieux compris. Chez le rat, les potentiels d'action à partir de la patte avant apparaissent

dans le cortex somato-sensoriel, dans leur forme mature, à partir de P12. Chez les prématurés, les potentiels évoqués somato-sensoriels suggèrent que les afférences thalamiques n'atteignent le cortex qu'à 29 semaines de gestation. On peut corrélérer ce phénomène avec nos connaissances neuroanatomiques. En effet les fibres thalamocorticales ne pénètrent le cortex qu'entre 26 et 34 semaines de gestation. Auparavant, ils forment des synapses temporaires avec les neurones de la "sous-plaque" pendant une période s'étendant entre 17 et 25 semaines de gestation. Ceci correspond à une période d'attente qui permet aux cellules pyramidales du cortex de se différencier. Les potentiels évoqués somatosensoriels du prématuré, lents et très simples avant 29 semaines de gestation, se montrent mieux développés et avec une latence plus courte à partir de 40 semaines de gestation. De même chez les primates, le cortex sensitif est certainement achevé avant le cortex moteur. Ces informations nous renseignent donc bien sur le fait que les sensations cutanées ont atteint le cortex à la fin du 2^{ème} trimestre de la grossesse. Mais ces informations ne nous apprennent cependant que peu de choses sur la perception douloureuse et sur une éventuelle analyse de l'information par le nouveau-né.

CONCLUSIONS

Une partie des connexions de base du système de la douleur sont présentes à la naissance. Des développements majeurs de ce système surviennent cependant après le terme, en particulier le contrôle segmentaire dans la moëlle et les contrôles inhibiteurs descendants ne se développent qu'après la naissance. Avec un même stimulus, le prématuré peut donc être affecté par un stimulus nociceptif d'une manière plus intense, plus diffuse et plus longue qu'un nouveau-né à terme; il en est sans doute de même pour le nouveau-né à terme comparé à l'enfant plus âgé.

L'ontogenèse que nous avons résumée cadre bien avec les caractères cliniques des réactions immédiates et à moyen terme à la douleur.

Les programmes de recherche de notre groupe sont surtout focalisés sur les (ré)organisations définitives du système nerveux induites par le cheminement de la douleur dans le système nerveux en développement. Lorsqu'une structure périphérique est lésée dans le système sensoriel, la mort cellulaire survient dans le ganglion postérieur avec comme conséquence une déafférentation au niveau de la moëlle. Le "sprouting" des neurones voisins qui en résulte provoque un agrandissement de la représentation centrale de la région cutanée lésée. Les structures supraspinales peuvent subir le même phénomène (thalamus et cortex) et les cartes du cortex sensoriel peuvent s'en trouver sérieusement modifiées. De telles réorganisations permanentes du système nerveux central peuvent avoir des conséquences fonctionnelles significatives; elles suivent vraisemblablement certaines stimulations nociceptives intenses du nouveau-né.

REFERENCES

- Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004; 1000: 40-56.
- Anand KJS, Sippell WG, Azysnley-Green A. A randomized trial of fentanyl anesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on stress response. *Lancet* 1987; 1: 243-8.
- Anand KJS, Carr DB, Hickey PR. Randomized trial of high dose sufentanil anesthesia in neonates undergoing cardiac surgery: hormonal and hemodynamic stress responses. *Anesthesiology* 1987; 67: A502.
- Anand KJS, McGrath PJ, eds. *Pain in neonates*. Amsterdam: Elsevier, 1993.
- Anand KJS, Phil D, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology and neurochemistry of pain, stress and analgesia in Newborns and Childrens. *Pediatr Clin of North America* 1989; 36: 795-822.
- Changeux JP, Danchin A. Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neural networks. *Nature* 1976; 264: 705-11.
- Clarke RW, Harris J. The organization of motor responses to noxious stimuli. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46: 163-72.
- Dekaban A. Developmental anatomy and physiology of the central nervous system from birth to six years of age. In: *Neurology of early childhood*. A. Dekaban Ed., Baltimore: Williams & Wilkins Publ, 197. p. 1-49.
- Eland JM, Anderson JE. The experience of pain in children. In: *Jacox A, ed. Pain: a source book for nurses and other health professionals*. Boston: Little, Brown, 1977.
- Evrard P, Miladi N, Bonnier C, Gressens P. Normal and abnormal development of the brain. In: *Handbook of Neuropsychology, Vol. 6: Child Neuropsychology*. I Rapin, Ed, Amsterdam: Elsevier Publ, 1992. p. 11-44.
- Fitzgerald M. The developmental neurobiology of pain. In: *Proceedings of the VIth World Congress on Pain*. MR Bond, Ed., Amsterdam: Elsevier, Publ, 1991. p. 253-9.
- Fitzgerald M. Development of pain pathways and mechanisms. In: *Pain in neonates*. KJS Anand, PJ McGrath, eds, Amsterdam: Elsevier Publ, 1993. p. 19-33.
- Fitzgerald M, Shaw A, Macintosh N. Postnatal development of the cutaneous flexor reflex comparative study of preterm infants and newborn rat pups. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1988; 30: 520-6.
- Giannakouloupoulos X, Sepulveda W, Kourtis P, Glover V, Fisk NM. Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 1994; 344: 77-81.
- Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain* 2004; 20: 227-239.
- Huttenlocher PR, Bonnier C. Effects of changes in the periphery on development of corticospinal motor system in the rat. *Developmental Brain Research* 1991; 60: 253-60.
- Jabbur SJ, Saade NE. From electrical wiring to plastic neurons: evolving approaches to the study of pain. *Pain* 1999; 6: S87-92.
- Kandel ER, Schwartz JH. *Principles of Neural Science*. Amsterdam: Elsevier, 1985. p. 979.

- Kinney HC, Ottoson CK, White WF. Threedimensional distribution of 3H-naloxone binding to opiate receptors in the human fetal and infant brainstem. *J Com Neurol* 1990; 291: 55-78.
- Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigemino-vascular input: a role in migraine ? *Neuroscience* 2001; 106: 793-800.
- Lyon G, Evrard P. *Neuropédiatrie*. Paris: Masson, Editeur, 2000. p. 544.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. *Science Clin J Pain* 1965; 150: 971.
- Wall PD. The role of substantia gelatinosa as a gate control. In: *Pain*. JJ Bonica, Ed. New York: Raven Press Publ, 1980, p. 205-31.
- Wood JN, Boorman JP, Okuse K, Baker MD. Voltage-gated sodium channels and pain pathways. *J Neurobiol* 2004; 61: 55-71.
- Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: *Regional development of the brain in early life*. A. Minkowski, Ed. Oxford: Blackwell Publ, 1967. p. 3-70.

La douleur du fœtus et du nouveau-né

J.P. Relier

Hôpital Tarnier. Paris

Si certains auteurs ont prétendu que le fœtus ne perçoit la douleur qu'à partir de 27-28 semaines, des arguments anatomiques et échographiques permettent d'affirmer que le fœtus est sensible à la stimulation cutanée et à la douleur dès la 10^{ème} semaine de grossesse.

Dans son livre «la douleur chez l'enfant» O. Gall insiste sur la distinction entre la « nociception » qui est la réponse physiologique à une stimulation présumée douloureuse et la « douleur » qui est la perception consciente, subjective, avec ses composantes sensorielles, émotionnelles et cognitives. Il est impossible aujourd'hui d'accéder à la sensation douloureuse d'un fœtus ou d'un nouveau-né en raison de l'obstacle du langage et même d'une certaine expression physique. On dispose en revanche d'une somme d'observations qui constituent un point de départ pour envisager comment l'information nociceptive est traitée à différents niveaux du système nerveux fœtal puis néonatal. A aucun moment de la vie fœtale, après l'apparition des récepteurs cutanés dès la 10^{ème} semaine, la perception de la stimulation cutanée n'est identique. Il est donc présomptueux de comparer la perception cutanée superficielle et profonde du fœtus ou du prématuré à celle de l'adulte.

Certains éléments anatomiques ont été confirmés comme:

- L'augmentation de la densité des récepteurs cutanés par unité de surface jusqu'à 36-37 semaines de grossesse, faisant du nouveau-né à terme un être particulièrement sensible tant à la caresse (et surtout de la mère) qu'à la douleur quelle qu'en soit la nature.

- Les « stimulations cutanées » en période néonatale vont donner lieu à des réponses physiologiques comportementales et métaboliques que l'on peut quantifier.

KJS Anand élargit le concept de « douleur » et de « nociception » à tous les événements anormaux survenant en période néonatale en analysant leurs conséquences sur le déve-

loppement cérébral et les éventuelles séquelles. Il propose d'assimiler les anomalies développementales aux conséquences neurochimiques observées dans l'hypoxie-ischémie cérébrale. C'est ainsi que la baisse de l'activité des N. méthyl D-Aspartate (NMDA) récepteurs fait partie des conséquences de la séparation du nouveau-né de sa mère, assimilée à une hypo-stimulation ou sous-stimulation. Ces événements entraînent en plus une augmentation de l'apoptose dans de nombreux secteurs de ce cerveau immature. A l'opposé, la survenue d'épisodes douloureux répétés peut entraîner une accentuation de l'activation du rapport NMDA / Acidose excitotoxique entraînant une altération des neurones en formation et en migration. Ainsi, Anand associe 2 phénomènes en apparence opposés: l'hypo-stimulation par séparation de la mère et l'hyper-stimulation par douleurs physiques. Ces deux ensembles causaux ont des répercussions sur la « croissance et la différenciation » neuronales à l'origine de 2 phénotypes comportementaux distincts caractérisés par une angoisse anormale, une modification de la perception douloureuse, des réactions anormales aux stress, un trouble du rapport hyper-activité / baisse de l'attention, l'ensemble conduisant à un comportement social anormal voire même une tendance destructrice ou suicidaire. L'injection préalable de morphine au cours de l'acte douloureux chez le nouveau-né supprime cette action à distance. Par contre, des sédatifs donnés à la mère « systématiquement » (sans souffrance anormale) augmentent le risque de « drug abuse » chez l'adolescent et l'adulte. Ceci pose évidemment le délicat problème de la péridurale systématique.

En conclusion, aborder le problème de la douleur en période périnatale est particulièrement délicat en raison des caractéristiques totalement différents des moyens de perception et de transmission au cours de la croissance et de la maturation fœtale.

L'importance clinique des mécanismes décrits impose une prévention des agressions précoces, un traitement efficace de ces agressions douloureuses périnatales, l'attention apportée à l'interaction mère-enfant, voire même la prescription de nouveaux médicaments limitant les méfaits du déséquilibre de la cascade excitotoxique et l'aggravation de l'apoptose neuronale.

Correspondencia: Professeur J.P. Relier. Hôpital Tarnier.

89 rue d'Assas. 75006 Paris

Recibido: Marzo 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):159

Tratamiento del dolor postoperatorio en niños

F. Reinoso Barbero¹, J.A. Tovar

¹Servicio de Anestesia Pediátrica y Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un innegable aumento del número de publicaciones dedicadas al estudio del dolor postoperatorio en niños. Aun así, si comparamos este número de publicaciones con las dedicadas al mismo tema en pacientes adultos, se observa una clara situación de inferioridad. Esta situación parece reflejar una falta del tratamiento adecuado del dolor postoperatorio en niños que responde al menos a las razones siguientes:

- La creencia de que la inmadurez neurológica del niño implica una percepción dolorosa disminuida.
- La idea de que el dolor puntual en fases precoces del desarrollo no provocará secuelas posteriores.
- La dificultad de la valoración del dolor, especialmente en los niños más pequeños.
- El temor a que los efectos secundarios del tratamiento analgésico sean más perjudiciales (depresión respiratoria, íleo paralítico, dependencia) que el mismo dolor.

DESARROLLO DE LA NOCICEPCIÓN

El sistema nervioso nociceptivo empieza a desarrollarse en fases muy precoces del proceso embriológico (los primeros nociceptores cutáneos aparecen en la 6ª semana de edad gestacional en la zona perioral) y establece conexiones tálamo-corticales en la 25-28ª semana de edad gestacional. La maduración del sistema inhibitorio descendente es más lenta y abarca incluso periodos postnatales para el pleno rendimiento del sistema encefalinérgico endógeno (aproximadamente 1-3 años), lo que se traduce en una dis-

minución de los umbrales nociceptivos postnatales inmediatos. La conectividad en los primeros momentos de vida postnatal es también imprecisa, lo que se asocia a un aumento de los campos receptivos cutáneos. Finalmente, la plasticidad neuronal pediátrica permite que estímulos precoces provoquen cambios conformacionales definitivos en la sensibilidad dolorosa de los niños. Estas condiciones neuroanatómicas suponen una mayor sensibilidad y vulnerabilidad del niño frente a los estímulos dolorosos asociados a intervenciones quirúrgicas agresivas.

VALORACIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO PEDIÁTRICO

Previamente a cualquier tipo de estrategia terapéutica, es necesario contar con herramientas adecuadas de valoración del dolor. En niños mayores de 6 años, habitualmente colaboradores con la exploración, se pueden emplear con éxito escalas de valoración del dolor similares a las escalas verbales empleadas en adultos. En niños entre 3 y 6 años es posible utilizar dichas escalas mediante su adaptación con caras, dibujos, colores, frutas, etc. En niños menores de 3 años la valoración del dolor, que es un síntoma subjetivo, se basa en la idea de que no es posible objetivar “lo subjetivo” del dolor mediante su verbalización, pero sí podemos objetivar el grado de estrés agudo provocado por el dolor. En este sentido existen numerosas escalas que miden parámetros vegetativos como tensión arterial, frecuencia cardiaca, saturación cutánea, frecuencia respiratoria, sudoración, dilatación pupilar, etc. Otras escalas miden aspectos más conductuales como postura, expresión facial u ocular, movimientos espontáneos, patrones de llanto, etc. Los parámetros fisiológicos son más sensibles pero menos específicos, los parámetros conductuales, aunque menos sensibles son más específicos. La mayoría de las escalas incluyen ambos tipos de parámetros en sus puntuaciones (CHEOPS; OPS; CRIES; NIPS, etc.). En la UDI del HULP, para la valoración del dolor postoperatorio en niños menores de 6

Correspondencia: Prof. Dr. Juan A. Tovar. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
e-mail: jatovar.hulp@salud.madrid.org
Recibido: Marzo 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(2):160-164

años utilizamos con éxito desde 1997 la escala "LL.A.N.T.O.", que mide el tipo de LLanto, la Actitud psicomotriz, la Normorrespiración, el Tono postural y la Observación facial. Tan importante como la adecuada medición del dolor es el desarrollo de escalas específicas de medición de otros componentes del *confort* postoperatorio: de nada sirve tener un niño sin dolor si no está confortable debido a la presencia de vómitos incoercibles.

Por este motivo, en el Hospital Infantil de La Paz la administración de medidas potentes de analgesia; no sólo es evaluada en cuanto a la adecuada disminución del dolor, sino también a la no aparición de efectos adversos como náuseas-vómitos, retención urinaria, prurito o bloqueo motor.

EFFECTIVIDAD DE UNA UNIDAD DE DOLOR AGUDO INFANTIL

En el Hospital Infantil de La Paz se intervienen anualmente unos 5.000 pacientes. En la inmensa mayoría de los casos el dolor postoperatorio es controlado directamente por los cirujanos con el empleo de un bloqueo local o regional con anestésicos locales más la administración pausada de fármacos tipo AINE. En determinados pacientes (5-10%), debido a una mayor susceptibilidad personal o a factores anestésicos (por ejemplo, en caso de fallo del bloqueo regional), es necesario suplementar la analgesia con dosis adicionales de opiáceos débiles. En unos 50 de estos pacientes el apoyo hemodinámico o ventilatorio obliga al empleo postoperatorio de sedación-analgesia potente para tolerancia de la ventilación asistida con dosis que cubren también al dolor postoperatorio. En otros 250 a 300 pacientes anuales, la agresividad quirúrgica o las características del paciente obligan al empleo de protocolos específicos de la Unidad de Dolor Infantil con tres tipos básicos de protocolos: analgesia intravenosa con opiáceos, analgesia epidural: mezclas de fentanilo y anestésicos locales, y analgesia epidural con morfina.

Analgésicos no narcóticos (tipo AINE)

En el tratamiento del dolor agudo se recomienda siempre empezar por la vía intravenosa en las primeras horas para pasar a la vía oral en cuanto sea posible. En casos de pacientes sanos (sin hepatopatía) o en casos de alguna enfermedad de base como asma, insuficiencia renal o discrasia sanguínea, se puede administrar paracetamol (15 mg/kg/6 h) por vía intravenosa u oral. En niños con hepatopatía se puede administrar metamizol (30-40 mg/kg/4-8 h) tanto por vía parenteral como por vía oral. El ketorolaco también se puede administrar por vía oral o intravenosa (0,5 mg/kg/6-8 h) en niños por encima de los 6 años y sólo durante pocos días, ya que actúa como un agente antiinflamatorio verdadero con sus efectos adversos de gastropatía, afectación de la agregación plaquetaria e insuficiencia renal. El ibuprofeno (5 mg/kg/6 h/ vía oral) se ha mostrado como un fár-

maco antiinflamatorio, con una capacidad moderada de antiagregación plaquetaria y, sin embargo, con una buena relación analgésica. El ácido salicílico y sus derivados actualmente no se recomiendan por el peligro remoto de desencadenar un síndrome de Reye. Otros antiinflamatorios no esteroides (AINE) puros como el diclofenaco o el naproxeno se han usado extensivamente en enfermedades reumáticas por su potente efecto antiinflamatorio, y con la indometacina existe experiencia por su indicación de cierre del "ductus arterioso" en pacientes neonatales. En pacientes adultos, el rofecoxib y el celecoxib, fármacos antiinflamatorios que bloquean selectivamente la síntesis de la enzima ciclo-oxigenasa-2 (asociada a fenómenos inflamatorios) sin afectar a la ciclo-oxigenasa-1 (que media en la función renal y en la protección de la mucosa gástrica), se han mostrado eficaces y seguros, pero actualmente no existe experiencia publicada en niños.

Agentes analgésicos opiáceos débiles

El agente más utilizado antiguamente era la meperidina a dosis fraccionadas de 0,5-2 mg/kg. Tiene una vida media que puede obligar a su administración repetida cada 4-6 horas con el consiguiente peligro de acumulación de su metabolito tóxico la normeperidina. Actualmente se dispone de otro agente opiáceo débil, el tramadol. Las dosis de tramadol utilizadas más habitualmente son 1-2 mg/kg/8 h por vía oral o intravenosa (sin sobrepasar los 6 mg/kg/día de dosis total). En pacientes menores de 1 año, por seguridad deberían reducirse estas dosis a la mitad hasta que existan disponibles estudios farmacocinéticos más concluyentes. En cualquier caso la administración intravenosa deberá ser muy lenta, ya que se han descrito casos de convulsión y apnea en inyecciones rápidas. La codeína (1-1,5 mg/kg/6 h) también ha sido muy utilizada en niños, aunque su potente efecto astringente y emetizante ha limitado su uso a dosis menores (0,5 mg/kg/6 h) en combinación con paracetamol. Otros fármacos que también pueden incluirse en este grupo serían la oxicodona, la dehidrocodeína, o la hidromorfona, mucho menos utilizados en pacientes pediátricos. Los efectos secundarios asociados con estos tipos de agentes son la constipación intestinal, las náuseas o vómitos, y la posibilidad de depresión respiratoria en caso de sobredosificación inadecuada.

Agentes analgésicos opiáceos potentes

Los agentes analgésicos potentes más utilizados habitualmente en el tratamiento del dolor agudo son el fentanilo (0,5-1 hasta 5 mcg/kg/1 h) o la morfina (5-10 hasta 50 mcg/kg/h) en perfusión continua intravenosa o dosis fraccionadas cada 4-8 horas de 50-150 mcg/kg. La morfina sin conservantes también puede administrarse por vía epidural en dosis de 20 a 50 mcg/kg (dependiendo de la mayor o menor cercanía del catéter a la metámera de recepción noci-

ceptiva), o en perfusión continua epidural de 5 mcg/kg/h. La morfina puede administrarse en casos de dolor crónico por vía oral en dosis de 0,5-1 mg/kg cada 4-6 horas, y esta dosis puede doblarse si se utilizan presentaciones de liberación retardada cada 8-12 h. El fentanilo sin conservantes también puede administrarse por vía epidural en perfusión continua epidural de 0,1-1 mcg/kg/h. El fentanilo se ha desarrollado en forma de citrato para ser administrado por vía transmucosa oral por medio de caramelos a dosis de 5-10 mcg/kg. Existen preparados transdérmicos de fentanilo, que consisten en parches transcutáneos que se aplican cada 72 horas y cuya indicación es exclusivamente para control del dolor crónico, nunca del agudo. Otro fármaco que está incluido en este grupo es la metadona, que se caracteriza por una vida media muy larga que permite su administración cada 8-12 horas, y por su alta biodisponibilidad, que iguala las dosis oral e intravenosa (0,1-0,3 mg/kg/8-12 h/ vía oral o iv). Los agentes opiáceos deben administrarse siempre bajo monitorización de sus efectos secundarios, el más peligroso de los cuales es la depresión respiratoria severa. Presentan otros efectos adversos como sedación, náusea, vómito, prurito, retención urinaria, síndrome de abstinencia tras su retirada brusca.

Anestésicos locales

Cuando el dolor tiene una clara localización infraumbilical o en extremidades se puede dejar un catéter a nivel del espacio epidural o de la vaina troncular del plexo nervioso de que se trate.

Los agentes anestésicos locales más utilizados son la bupivacaína, la lidocaína, la ropivacaína y la levobupivacaína intentando no exceder las dosis máximas recomendadas en administración en bolo (2,5 mg/kg para la bupivacaína, 3 mg/kg ropivacaína, 5-6 mg/kg la levobupivacaína y 7-10 mg/kg de lidocaína dependiendo de si se acompañan de vasoconstrictor o no). Habitualmente se utilizan en perfusión continua en concentraciones muy diluidas para disminuir efectos secundarios. Presentan el peligro de toxicidad sistémica de los anestésicos locales. Los efectos secundarios más frecuentemente descritos son las náuseas, vómitos, retención urinaria y bloqueo motor. En casos de intoxicación aguda se han descrito convulsiones, alteraciones del ritmo, asistolia, colapso cardiocirculatorio y muerte. El volumen a emplear será, en el caso de un abordaje epidural torácico de 0,1-0,25 ml/kg, o en el caso de abordaje epidural lumbar de 0,25-0,5 ml/kg. En bloqueos de plexos con catéter continuo se puede utilizar en perfusión continua de 0,3-0,5 ml/kg/h.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Individualización de la dosis

En cuanto al modo de administración de los opiáceos potentes hay que recordar que no existen dosis estándar, si-

no que en todos los casos habrá que individualizar las dosis. En el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, la administración de los agentes opiáceos debe realizarse de un modo más lento, en pequeñas fracciones de la dosis estimada, hasta conseguir el efecto analgésico deseado u observar efectos secundarios, en cuyo caso habrá que disminuir inmediatamente la dosis.

Optimización de los modos de administración

Una opción cada vez más factible es la utilización de la analgesia controlada por el paciente (PCA: *patient controlled analgesia*) en niños mayores o la analgesia controlada por enfermería o los parientes (NPCA: *nurse or parents controlled analgesia*). estas opciones se emplean independientemente de la vía de administración pudiendo ser utilizadas tanto por vía intravenosa como por vía epidural (PCEA: *patient controlled epidural analgesia*). la diferencia con la infusión continua estriba en que los bolos de la PCA permiten adecuar la analgesia a la intensidad del dolor incluso en momentos puntuales. De todos modos, en pacientes pediátricos se recomienda una PCA combinada con infusión continua (aunque a dosis más bajas).

Utilización de abordajes multimodales

La sinergia entre fármacos analgésicos de familias farmacológicas distintas permite incrementar la eficacia analgésica y disminuir los efectos secundarios. Se tiende a indicar los fármacos tipo AINE junto con los agentes opiáceos. Esta combinación puede hacerse pautando una dosis intermitente de analgésicos opiáceos (fentanilo o morfina) y añadiendo dosis regladas de paracetamol o metamizol. Igualmente, pueden administrarse conjuntamente dependiendo de la presentación galénica de los fármacos (opiáceos y tipo AINE) para que actúen a la vez. Incluso pueden usarse conjuntamente drogas tipo AINE con opiáceos mediante PCA. Otra combinación utilizada frecuentemente, que se beneficia de los mismos principios, es la combinación en una dosis preoperatoria de anestésicos locales por vía epidural junto con dosis de fármacos opiáceos. También se utilizan frecuentemente la combinación de anestésicos locales en concentraciones bajas junto con opiáceos (especialmente fentanilo) o clonidina en perfusión continua por vía epidural.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

La eficacia de la analgesia no debe estar reñida con su seguridad. Los principales parámetros a vigilar son: el nivel de sedación, el nivel de bloqueo motor y las náuseas y vómitos. También debe vigilarse la retención urinaria y el prurito. Las náuseas y vómitos pueden ser tratados con metoclopramida (0,1 mg/kg/ 8 h) por vía intravenosa o, como segunda opción, ondansetron (50-100 µg/kg/8h). La re-

tención urinaria deberá ser tratada con N-metil bromuro de hioscina (0,5 mg/kg/iv/8 h), seguido de sondaje urinario intermitente o, si no, sondaje vesical permanente. El prurito puede tratarse con dexclorfeniramina (0,1 mg/kg/iv/8 h) o naloxona (1-5 µg/kg/h), titulando el efecto para no anular la analgesia. Finalmente, la depresión respiratoria, independientemente de la vía de administración del opiáceo, debe ser tratada enérgicamente con naloxona (10-100 µg/kg/iv) y medidas de apoyo ventilatorio si fuera necesario. La sedación profunda es otro efecto que debe vigilarse especialmente, no tanto para tratarla sino para evitarla, ya que es un aviso urgente de que se están alcanzando concentraciones plasmáticas peligrosas próximas a la toxicidad y que, por lo tanto, puede producirse una depresión respiratoria severa en cualquier instante.

CONCLUSIÓN

En aproximadamente 1.600 pacientes tratados hasta la fecha con dichos protocolos, sólo hemos observado una bradipnea severa (que requirió reversión con naloxona) con las dosis habituales. Para ayudar a la seguridad de las técnicas debe existir un protocolo estricto de seguimiento estricto por parte de enfermería que incluya la monitorización de los parámetros señalados anteriormente y unas normas básicas de actuación ante las potenciales complicaciones del manejo de las bombas de PCA y de los catéteres epidurales. Entre otras medidas, es conveniente la monitorización plasmática de los niveles de los anestésicos locales empleados en la perfusión epidural. Igualmente, en niños menores de 6 años a los que se les haya colocado un catéter epidural, es conveniente la realización de un control radiográfico con contraste (epidurografía) y la tunelización subcutánea del catéter para evitar su salida accidental.

Finalmente, la utilización de abordajes multidisciplinarios de tratamiento de dolor postoperatorio en el que cirujanos, pediatras, anestesiólogos y personal de enfermería colaboren mutuamente, permite mejorar los resultados y la satisfacción de los niños y de sus familiares. El balance final entre la efectividad clínica (abolición del dolor moderado y severo en el 90-100% del periodo postoperatorio) y la seguridad (incidencia de complicaciones graves 1:1.000) de las pautas de analgesia de una unidad de dolor infantil son claramente favorables a su empleo y difusión en los hospitales infantiles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anand KJS, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *New England J Med* 1992; 326: 1-9.
2. Bregman BS. Development of serotonin immunoreactivity in the rat spinal cord and its plasticity after neonatal spinal cord lesions. *Dev Brain Res* 1987; 34: 245-63.

3. Buchanan L, Voigtman J, Mills H. Implementing the Agency for Health Care Policy and Research pain management pediatric guideline in a multicultural practice setting. *J Nurs Care Qual* 1997; 11: 23-35.
4. Cox TH. An evaluation of postoperative pain management in pediatric patients at a university teaching hospital. *Hosp Pharm* 1995; 30: 980-92.
5. Duff L, Louw G, McClarey M. Clinical guideline for the recognition and assessment of acute pain in children. *Paediatr Nurs* 1999; 11: 18-21.
6. Eccoffey C, Attia J, Samii K. Analgesia and side effects following epidural morphine in children. *Anesthesiology* 1985; 63: A470.
7. Fitzgerald M, Gibson S. The physiological and neurochemical development of peripheral sensory C fibres. *Neurosci* 1984; 13: 933-44.
8. Fitzgerald M, Koltzemburg M. The functional development of descending inhibitory pathways in the dorsolateral funiculus of the newborn rat spinal cord. *Dev Brain Res* 1986; 24: 261-70.
9. Flandin-Bléty C, Barrier G. Accidents following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study. *Paed Anaesth* 1995; 5: 41-6.
10. Furst SR, Rodarte A. Prophylactic antiemetic treatment with ondansetron in children undergoing tonsillectomy. *Anesthesiology* 1994; 81: 799-803.
11. García-Guijarro B. Estudio comparativo de la efectividad y seguridad de dos pautas de analgesia intravenosa en dolor agudo postoperatorio pediátrico: tramadol- metamizol vs. fentanilo-metamizol. Proyecto de suficiencia investigadora, Curso 2001-2002, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
12. Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 1999; 91: 442-7.
13. Krechel SW, Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 1995; 5: 53-61.
14. Lazowski T. The influence of the type of anaesthesia on postoperative pain after kidney transplantation. *Ann Transplant* 2000; 5: 28-9.
15. Lehmann KA, Parat F, Sabatowski R. Postoperative pain therapy with hydromorphone and metamizole. A prospective randomized study in intravenous patient-controlled analgesia (PCA). *Anaesthesist* 2001; 50: 750-6.
16. Lloreda-Guía C. Seguridad y efectividad de la analgesia epidural para el tratamiento del dolor postoperatorio pediátrico. Proyecto de suficiencia investigadora, Curso 2001-2002, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.
17. Mc Grath PJ, Jhonson G, Goodman JT. CHEOPS: A behavioral scale for rating postoperative pain in children. *Adv in Pain Res and Ther* 1985; 9: 395-402.
18. Pignatelli D, Ribeiro-da-Silva A, Coimbra A. Postnatal maturation of primary afferent terminations in the substantia gelatinosa of the rat spinal cord. An electron microscopic study. *Brain Res* 1989; 491: 33-44.
19. Reinoso-Barbero F, Borges JJ, Alonso FJ. LLANTO: A new measure of acute pediatric pain. En: "Pain in Europe", Editores E.F.I.C. Barcelona: Doyma, 1997. p. 340.

20. Shin D, Kim S, Kim CS, Kim HS. Postoperative pain management using intravenous patient-controlled analgesia for pediatric patients. *J Craniofac Surg* 2001; 12: 129-33.
21. Sutters KA, Shaw BA, Gerardi JA, Hebert D. Comparison of morphine patient-controlled analgesia with and without ketorolac for postoperative analgesia in pediatric orthopedic surgery. *Am J Orthop* 1999; 28: 351-8.
22. Taddio A, Goldbach M, Ipp M, et al. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet* 1995; 345: 291-2.
23. Tesler MD, Holzemer WL, Savedra MC. Pain behaviors: post-surgical responses of children and adolescents. *J Pediatr Nurs*. 1998; 13: 41-7.
24. Trainier S, Bougle D, Pottier M, Venezia R. Maturation of peripheral nerves in preterm infants: proprioceptive and motor nerve conductions of tibial nerve. *Brain Dev* 1989; 11: 215-20.
25. Weldon BC, Connor M, White PF. Pediatric PCA: the role of concurrent opioid infusions and nurse-controlled analgesia. *Clin J Pain* 1993; 9: 26-33.
26. Williams S, Evan G, Hunt SP. Spinal c-fos induction by sensory stimulation in neonatal rats. *Neurosci Lett* 1990; 109: 309-14.

Grupo Latino de Pediatría XXVI Reunión, 5-7 de mayo de 2005, Sierre (Suiza)

LAITS LIQUIDES, LAITS EN POUDRE: ÉVALUATION DE LA QUALITÉ NUTRITIONNELLE

Rigo J

Service Universitaire de Néonatalogie, Hôpital de la Citadelle, Liège (Belgique)

Introduction: A la suite de différents rapports démontrant que l'*Enterobacter sakazakii* est fréquemment impliqué comme agent causal d'infection et de décès en période néonatale, l'utilisation des laits en poudre est actuellement découragée au dépend des laits liquides, en dehors de toute considération sur leurs valeurs nutritionnelles respectives. Bien que pasteurisés en cours de préparation, les laits en poudre peuvent être re-contaminés dans leur dernière étape de préparation, le séchage et la déshydratation, à l'inverse des laits liquides qui subissent une stérilisation finale à la fin du processus de préparation et sont donc stériles. Toutefois, les traitements thermiques nécessaires pour cette stérilisation finale peuvent altérer la valeur nutritionnelle du lait en provoquant une réaction de Maillard. L'altération de la valeur nutritionnelle des laits liquides sous l'influence du traitement thermique a été suggérée par différentes études in vitro ou en expérimentation animale mais il n'existe que peu de données chez le prématuré et le nouveau-né.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la valeur nutritionnelle des laits liquides en comparant rétrospectivement les résultats obtenus au cours de bilans métaboliques réalisés chez des prématurés avec des laits en poudre et des laits liquides dans notre banque de données.

Résultats: 131 balances ont été réalisées chez des prématurés d'âge corrigé moyen de 34.5 sem et de poids moyen de 1900 g (71 recevant un lait en poudre et 60 un lait liquide). Alors que l'absorption des graisses est analogue dans les deux groupes (86.9 ± 6.9 versus $87.3 \pm 5.8\%$), l'absorption azotée (91.2 ± 3.0 versus 85.8 ± 5.2 ; $p < 0.05$), calcique (48.3

± 16.3 versus 41.9 ± 16.4 ; $p < 0.05$) et phosphorée (91.2 ± 4.1 versus 79.1 ± 14.9 ; $p < 0.05$) est significativement plus élevée chez les enfants alimentés avec un lait en poudre par rapport à ceux alimentés avec les laits liquides.

Discussion: L'analyse des résultats obtenus avec différents laits liquides montre que ce groupe est inhomogène; certains laits démontrant une valeur nutritionnelle proche de celle des laits en poudre $88.7 \pm 3.7\%$ pour l'azote, $46.3 \pm 14.4\%$ pour le calcium et $90.1 \pm 5.0\%$ pour le phosphore par opposition aux valeurs particulièrement faibles obtenues avec une autre préparation liquide $82.0 \pm 4.2\%$ $p < 0.05$ pour l'azote, $37.5 \pm 13.0\%$ pour le calcium et $59.5 \pm 6.5\%$ $p < 0.05$ pour le phosphore. Dans cette étude rétrospective, en l'absence de données sur les processus technologiques appliqués et sans mesures précises des paramètres de la réaction de Maillard, le rôle du traitement thermique sur la valeur nutritionnelle des laits ne peut être qu'évoqué.

En **conclusion**, notre étude rétrospective démontre que l'absorption des protéines et des minéraux est diminuée lors de l'utilisation des laits liquides chez le prématuré par rapport aux laits en poudre et que des études prospectives doivent être entreprises pour préciser l'influence des traitements thermiques sur la valeur nutritionnelle de ces préparations.

UREAPLASMA UREALYTICUM, MYCOPLASMA HOMINIS ET PATHOLOGIES NÉONATALES

Aujard Y*, Maury L*, Mariani-Kurkdjian P**, Bingen E**
Service de néonatalogie ** Laboratoire de Microbiologie Hôpital Robert Debré. Paris

La colonisation par les mycoplasmes génitaux *Ureaplasma urealyticum* et *Mycoplasma hominis* est retrouvée chez 20 à 40% des nouveau-nés; elle est plus fréquente chez le prématuré. Ils sont responsables d'infections locales pleuro-pneumopathies, adénites, abcès, ou systémiques. Leur responsa-

bilité comme agent pathogène reste discutée dans certaines méningites non bactériennes. Une hyperleucocytose importante est souvent associée aux atteintes pulmonaires.

Ces mycoplasmes sont également incriminés –comme co-facteur de risque- dans la maladie pulmonaire chronique (bronchodysplasie) et, à un moindre degré, dans la leucomalacie périventriculaire ; toutefois leur rôle reste très discuté, faute d'études prospectives avec des effectifs suffisants. Leur isolement nécessite des milieux de culture spécifiques et/ ou une PCR, plus sensible . Toutefois, leur découverte au cours d'une situation pathologique n'implique pas, en soi, de lien de causalité. Leur incidence est probablement largement sous estimée en néonatalogie tant dans les études rétrospectives qu'en pratique quotidienne puisqu'ils ne sont pas isolés par les prélèvements bactériologiques sur des milieux de culture « standard ».

L'origine de la controverse pathogénique est multiple: 1/ le rôle d'autre(s) agent(s) infectieux qui ne peut(vent) être éliminé(s); 2/ l'absence dans les études thérapeutiques de groupe contrôle avec placebo; 3/ le trop faible nombre de patients dans les études, responsable d'une puissance statistique insuffisante; 4/ la non intégration d'autres paramètres cf. colonisation maternelle, statut socio-économique, qui permettrait une analyse multivariée; 5/ la faiblesse des études épidémiologiques. Il faut y rajouter l'absence de prise en compte des seuils de sensibilité des méthodes d'isolement (culture, PCR), la sous estimation des faux positifs, en particulier lorsque les prélèvements pour culture ne sont pas répétés au delà des deux premiers jours de vie et le faible nombre d'études utilisant des cultures quantitatives qui seules pourraient rechercher un effet seuil dans la survenue des lésions. Enfin, la mesure du taux d'anticorps qui, chez la mère au cours de la grossesse pourraient avoir un effet protecteur chez le nouveau-né mais qui n'est pas réalisé en pratique.

Ces agents sont résistants aux β lactamines. Leur traitement repose sur les macrolides, en particulier la josamycine car *Mycoplasma hominis* est résistant à l'érythromycine. Par voie systémique, les fluoroquinolones type ciprofloxacine ont, lorsqu'elles sont nécessaires, moins d'effets secondaires que l'érythromycine intra-veineuse.

Nous proposerons une revue de la littérature en commentaires de deux cas de pneumopathie à *Ureaplasma* observés dans le service.

TASAS DE MORBIMORTALIDAD DE LOS HIJOS DE MADRE DIABÉTICA EN RELACIÓN CON EL CONJUNTO DE LA POBLACIÓN NEONATAL (Tabla 1)

Doménech E, González NL, Díaz-Gómez NM, Fuster P, Cortabarría C, Castro JR

Servicios de Neonatología y Obstetricia del Hospital Universitario de Canarias. Universidad de la Laguna (Tenerife) España

Introducción: En Estados Unidos 0,2-0,3% de los embarazos están complicados por diabetes pregestacional y además 1-5% presenta diabetes gestacional. La incidencia de macrosomía (≥ 4.000 g) y de complicaciones neonatales es mayor en los hijos de madre diabética (HMD). Se ha señalado que los RNs grandes para la edad gestacional (GEG), con peso al nacer superior al percentil 90 de las curvas de crecimiento intrauterino, tienen una diferente composición corporal que los RNs adecuados para la edad gestacional (AEG).

Pacientes y métodos: Hemos analizado retrospectivamente las tasas de mortalidad y morbilidad en todos los recién nacidos en nuestro hospital durante el periodo 1999–2003, y las hemos comparado con las de los hijos de madre diabética (HMD), aplicando el test de la Chi². En un subgrupo de dicha población (ver cuadro) hemos realizado prospectivamente estudios antropométricos y la valoración de la grasa corporal total por impedanciometría.

Resultados: Durante el periodo analizado nacieron 12.311 RNs vivos, de los que 549 fueron HMD (4,46%). Comparando los datos del conjunto de nuestra población neonatal con el de RNs HMD el parto fue por cesarea en el 20,9 y 26,4% respectivamente ($p = 0,003$), fueron macrosómicos el 5,5 y 8,6% ($p = 0,002$), Apgar 1 min < 7 en el 6,8 y 6,4% (sin significación *n.s.*), presentaron traumatismos obstétricos (incluyendo cefalohematoma) 3,1 y 8,4% ($p = 0,0000$), hipoglucemia 6,2 y 35,9% ($p = 0,000$), hipocalcemia (calcemia < 7 mg/dl) 1,1 y 3,6% (*n.s.*), hiperbilirrubinemia (Bil. $> 12,9$ mg/dl) 6,1 y 25,9% ($p = 0,000$), dificultad respiratoria (Silverman > 3) 1,8 y 9,1% ($p = 0,0000$), cardiopatías 0,9 y 1,5% ($p = 0,0171$), malformaciones congénitas (incluyendo mayores y menores, sin contar las cardiopatías) 6,6 y 5,3% (*n.s.*) respectivamente y la tasa de mortalidad neonatal fue 0,39% en la población neonatal y 0,55% en los HMD (*n.s.*).

TABLA 1.

	AEG (n=150) No-HMD	AEG (n=30) HMD	"t" Student	GEG (n=29) No-HMD	GEG (n=20) HMD	"t" Student Significación
Peso (g)	3121 \pm 326	3223 \pm 443	N.S	4030 \pm 338	4093 \pm 420	N.S.
Longitud (cm)	49,6 \pm 1,6	49,4 \pm 1,9	N.S	53,0 \pm 1,4	51,8 \pm 1,7	P = 0,0096
Perímetro cefálico (cm)	34,1 \pm 1,1	34,2 \pm 1,6	N.S.	35,9 \pm 0,6	35,4 \pm 0,8	P = 0,0160
Suma 4 pliegues grasos (mm)	17,6 \pm 2,7	20,0 \pm 3,5	P = 0,0004	19,8 \pm 2,7	24,3 \pm 3,2	P = 0,0000

Conclusiones: Hemos observado una mayor morbilidad en los HMD, a pesar de que la tasa de macrosomía es sólo ligeramente mas alta que en la población neonatal en su conjunto. En los RNs macrosómicos que son HMD existe mayor morbilidad que en la macrosomía debida a otras causas. Los RNs GEG que son HMD tienen un mayor acúmulo de grasa que los RNs GEG que no son HMD.

GLI OLIGOSACCARIDI DEL LATTE UMANO INIBISCONO L'ADESIONE DI ESCHERICHIA COLI, SALMONELLA FYSIS E VIBRIO CHOLERAEE ALLE CELLULE CACO-2

Coppa GV, Zampini L, Lanzetta I, Galeazzi T
Dipartimento di Scienze Materno-Infantili, Università Politecnica delle Marche

Introduzione: Le diarree infettive costituiscono una delle principali cause di morbilità infantile non solo nei paesi in via di sviluppo, ma anche nei paesi industrializzati. I bambini allattati al seno, se paragonati con quelli allattati artificialmente, hanno una minore incidenza di gastroenteriti acute grazie alla presenza di fattori antinfettivi nel latte umano. Il presente lavoro si prefigge di studiare la capacità degli oligosaccaridi del latte umano di prevenire le infezioni gastroenteriche pediatriche causate dai più comuni batteri patogeni.

Materiali e metodi: Gli oligosaccaridi del latte umano, isolati tramite gel-filtrazione, sono stati caratterizzati con l'utilizzo di cromatografia su strato sottile (TLC) e cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPAEC). Le frazioni ottenute, contenevano rispettivamente: Frazione A - oligosaccaridi acidi; Frazione D - oligosaccaridi neutri ad alto peso molecolare; Frazione F2 - oligosaccaridi neutri a basso peso molecolare. E' stata indagata la capacità degli oligosaccaridi di inibire l'adesione a cellule differenziate Caco-2 di tre patogeni intestinali: *Escherichia coli* enteropatogeno sierotipo O119, *Salmonella fysis* e *Vibrio cholerae*.

Risultati: E' stato osservato (Tab. 1) che le frazioni oligosaccaridiche ottenute da latte umano erano in grado di inibire in diversa misura i tre patogeni testati, mentre il lattosio ed i monosaccaridi non avevano effetto inibitorio. In particolare la frazione acidica A aveva un effetto antiadesivo su tutti e tre i ceppi patogeni studiati (con diversi gradi di inibizione): la frazione neutra ad alto peso molecolare D inibiva in maniera significativa l'adesione di *Escherichia coli* O119 e *Vibrio cholerae*, ma non quella di *Salmonella fysis*; la frazione neutra a basso peso molecolare F2 era efficace nell'inibizione dell'adesione di *Escherichia coli* O119 e *Salmonella fysis*, ma non di *Vibrio cholerae*.

TAB. 1.

Oligosaccaridi	Escherichia coli	Vibrio cholerae	Salmonella fysis
Lattosio	n.i.	n.i.	n.i.
Monosaccaridi*	n.i.	n.i.	n.i.
Pool	36	60	15
Frazione A	33	16	20
Frazione D	42	32	n.i.
Frazione F2	34	n.i.	25
Standard 3'-SL	26	n.i.	n.i.
Standard 6'-SL	15	n.i.	16
Standard 3-FL	30	n.i.	16

*Monosaccaridi testati: glucosio, galattosio, acido sialico, N-acetilglucosamina, fucosio. n.i.= nessuna inibizione: adesione < 10%. $p < 0,001$ per tutti i valori riportati.

Conclusioni: I risultati ottenuti dimostrano che gli oligosaccaridi del latte umano inibiscono l'adesione alle cellule epiteliali non solo di comuni patogeni come *Escherichia coli*, ma, per la prima volta, anche di altre specie batteriche aggressive come *Salmonella* e *Vibrio cholerae*.

Gli oligosaccaridi rappresentano quindi uno dei più importanti fattori di difesa del latte umano e partecipano ai meccanismi di protezione dei neonati allattati al seno contro le infezioni gastrointestinali acute.

Bibliografia

1. WHO. Collaborative study team. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Lancet 2000; 355: 451-5.
2. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30: 8-17.
3. Coppa GV, Pievani P, Zampini L, Carloni I, Gabrielli O. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. Acta Paediatr 1999; S430: 89-94.
4. Coppa GV, Gabrielli O, Pierani P, Giorgi PL. Oligosaccharides in human milk and their role in bacterial adhesion. In: Renner B and Sawatzki G, eds. New Perspectives in Infant Nutrition. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 1992. p. 43-8.
5. Coppa GV, Pierani P, Zampini L, Bruni S, Carloni I, Gabrielli O. Characterization of oligosaccharides in milk and feces of breast-fed infants by High-Performance Anion-Exchange Chromatography. Adv Exp Med Biol 2001; 501: 307-14.
6. Coppa GV, Gabrielli O, Giorgi PL, Catassi C, Montanari MP, Varaldo PE, et al. Preliminary study of breastfeeding and bacterial adhesion to uroepithelial cells. Lancet 1990; 335: 569-71.
7. Newburg DS. Do breastfeeding mothers provide innate immunity to their infants through milk oligosaccharides? Ital J Pediatr 2003; 29: 6-8.

PROGETTO POLICENTRICO NAZIONALE PER LA COSTRUZIONE DELLE CARTE ANTROPOMETRICHE NEONATALI ITALIANE

Bertino E, Fabris C, Mammano A, Milani S, Porcelli V, Marciano A, De Curtis M

Cattedra di Neonatologia – Università degli Studi di Torino. Istituto di Statistica Medica e Biometria dell'Università degli Studi di Milano. Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura, Università La Sapienza, Roma

Introduzione: Le carte antropometriche neonatali sono considerate oggi uno strumento indispensabile per un'adeguata classificazione auxologica dei neonati e rivestono quindi una notevole rilevanza nella pratica clinica e nella ricerca. Attualmente non è disponibile in Italia un valido riferimento: l'uso di curve neonatali straniere non è giustificato per la popolazione italiana, e la costruzione di uno "standard internazionale" non ha trovato finora un consenso da parte della comunità scientifica.

Nel corso degli ultimi decenni sono stati proposti numerosi standard italiani che, per problemi metodologici, legati a differenti modalità di campionamento ed a elaborazioni estremamente disomogenee, sono difficilmente utilizzabili e confrontabili. Infatti alcune delle curve derivate da questi studi prendono in considerazione soltanto il peso, o sono disponibili solo per i neonati pretermine, o solo per i neonati con un'età gestazionale superiore alle 32, 34, 37 settimane, o non considerano separatamente i sessi. In alcuni studi sembrano esserci palesi errori nella determinazione dell'età gestazionale, o non vengono specificate le tecniche e gli strumenti usati per le misurazioni.

Per questi motivi il Gruppo di Studio Nutrizione della Società Italiana di Neonatologia ha deciso di realizzare uno studio policentrico nazionale finalizzato alla costruzione delle carte antropometriche neonatali per peso, lunghezza, circonferenza cranica ed indice ponderale. Le carte, basate sulla raccolta prospettica delle informazioni necessarie, saranno utilizzabili per neonati di età gestazionale pari o maggiore di 23 settimane, e avranno le caratteristiche di un "reference".

Materiali e metodi:

– Partecipano al progetto 37 centri neonatali, distribuiti su tutto il territorio nazionale.

– In tutti i centri partecipanti vengono utilizzati strumenti e tecniche di misurazione precisi ed accurati, come descritto da Cameron (Measuring techniques and instruments. In: Nicoletti I, Benso L, Gilli G, eds. *Physiological and Pathological Auxology*. Firenze 2004), ed il personale è addestrato all'uso di tali tecniche.

– L'età gestazionale (EG) viene espressa in settimane compiute più giorni. Vengono inclusi nel campionamento solo neonati con EG affidabile, per i quali sono disponibili sia l'EG ecografica che quella anamnestica.

– La raccolta dati è iniziata nel mese di gennaio 2005, per mezzo di una *electronic case report form*, che viene inviata da parte di ogni centro partecipante, con scadenza mensile, al centro di elaborazione.

Risultati attesi: Saranno elaborate carte antropometriche neonatali nazionali con i centili di peso, lunghezza, circonferenza cranica ed indice ponderale, con gli algoritmi per il calcolo degli Z score, separate per sesso, per i nati da parto singolo e da gravidanza gemellare.

La valutazione delle differenze antropometriche dei nati di Nord, Centro e Sud Italia fornirà informazioni utili per decidere se costruire un'unica carta nazionale o carte separate.

La considerazione inoltre dell'effetto della parità sulle variabili antropometriche esaminate permetterà di valutare l'utilità di costruire carte corrette in modo specifico per questa variabile.

I dati dei neonati di origine non italiana, elaborati separatamente, permetteranno di valutare le differenze antropometriche rispetto alla popolazione italiana e l'eventuale opportunità di costruire carte specifiche per questa popolazione emergente.

EVALUATION PÉRINATALE DES DILATATIONS PYÉLIQUES RÉNALES: DU FŒTUS AU NOURRISSON

Hall M, Avni FE, Ismaili K

Départements de néphrologie pédiatrique et de radiologie. Université Libre de Bruxelles. Belgique

But de l'étude: Développer une démarche qualitative de dépistage et de prise en charge des nouveaux-nés présentant une dilatation pyélique fœtale. Le but en est de préserver le capital néphronique et de prévenir les complications cliniques potentielles.

Nous avons conduit à cet effet un programme d'études prospectives divisées en deux volets, initié en octobre 1998. Le premier, concerne le dépistage systématique des pyélectasies en période anténatale. Le deuxième, s'attache au suivi des nourrissons dépistés en période anténatale.

Les buts de ces études étaient de:

1. Déterminer l'incidence des dilatations pyéliques fœtales isolées dans une population non sélectionnée de femmes parturientes.

2. Définir les meilleurs critères échographiques de dilatation pyélique en période anténatale.

3. Définir la période optimale pour l'évaluation des pyélectasies en cours de grossesse.

4. Définir la relation entre les dilatations pyéliques fœtales et le reflux vésico-urétéral du nourrisson.

5. Définir les facteurs pronostiques échographiques après la naissance.

6. Décrire le devenir des dilatations pyéliquies fœtales jusqu'à l'âge de 2 ans.

Résultats: D'octobre 1998 à 2000, 5643 fœtus ont été suivis et 19 929 échographies ont été effectuées en période prénatale. Le diagnostic de dilatation pyélique a été posé chez 258 fœtus (4,5%). Dans 61% des cas, nous n'avons pas trouvé de pathologie significative après la naissance. La dilatation pyélique avait disparu dès la naissance chez 81 (38%) des nourrissons. Une pathologie significative a été identifiée chez 39% des enfants suivis. Les anomalies réno-urinaires étaient les suivantes : sténose de la jonction pyélo-urétérale (13%), reflux vésico-urétéral primitif (11%), mégaurète (7%), duplication rénale compliquée (5%) et autres pathologies (valve de l'urètre postérieur, dysplasie multikystique....) dans 4% des cas. Lorsqu'une pyélectasie (≥ 4 mm) n'est décelée qu'au deuxième trimestre de grossesse, elle est retrouvée après la naissance dans 29% des cas et correspond à une pathologie réno-urinaire significative dans 12% des cas. Une pyélectasie détectée au troisième trimestre de grossesse a plus de chances de correspondre à une pathologie urinaire significative lorsqu'elle est ≥ 7 mm (valeur prédictive positive de 70%).

L'efficacité des échographies après la naissance pour détecter des uropathies significatives est meilleure lorsque l'on tient compte des 2 examens réalisés au 5^e jour et au 1^{er} jour de vie. La sensibilité est alors de 96%, la spécificité de 76%, la valeur prédictive positive de 72% et la valeur prédictive négative de 97%.

Lorsque les 2 échographies postnatales sont normales on peut se permettre de ne pas réaliser d'uréthro-cystographie mictionnelle à la recherche d'un reflux vésico-urétéral et on peut même arrêter le suivi échographique.

Les critères échographiques utilisés pour décider d'une anomalie rénale postnatale doivent être stricts et comprennent la persistance d'une dilatation pyélique (≥ 7 mm), une dilatation calicelle ou urétérale, un épaississement de la paroi pyélique, une différenciation cortico-médullaire et les signes d'hypoplasie ou de dysplasie rénale.

Parmi les enfants avec uropathie malformative significative, 10% ont présenté une infection urinaire. Une intervention chirurgicale a été nécessaire chez 7% de ces patients. Les procédures chirurgicales ont inclus: une pyéloplastie dans 2 cas, une cure de valve de l'urètre postérieur dans 2 cas et une incision d'urétérocèle dans 2 cas.

Conclusions: La dilatation pyélique fœtale a été retrouvée dans 4,5% des grossesses. Le meilleur critère échographique est un diamètre antéro-postérieur du bassinet ≥ 7 mm au cours du 3^e trimestre de la grossesse. Dans cette population de nourrissons, 39% ont été identifiés comme porteurs de néphro-uropathies significatives. L'échographie néonatale est un excellent mode de dépistage de ces anomalies ; l'examen possède une sensibilité et une valeur prédictive négative élevées, qui permettent d'éviter une pri-

se en charge inutilement longue et agressive chez les enfants sains.

Références

1. Ismaili K, Hall M, Donner C, Thomas D, Vermeylen D, Avni FE. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 242-6.
2. Ismaili K, Avni FE, Hall M. Results of systematic voiding cystourethrography in infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilation. *J Pediatr* 2002; 141: 21-4.
3. Ismaili K, Avni FE, Wissing KM, Hall M. Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephro-uropathies. *J Pediatr* 2004; 144: 759-65.
4. Ismaili K, Avni FE, Wissing KM, Piepsz A, Aubert D, Cochat P, Hall M. Current management of infants with fetal renal pelvis dilatation: a survey by French-speaking pediatric nephrologists and urologists. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 966-71.
5. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Alexander M, Schulman C, Avni FE. Insights into the pathogenesis and natural history of fetuses with renal pelvis dilatation. *Eur Urol* 2005 (in press).

SEGUIMIENTO RENAL A LARGO PLAZO DE NIÑOS NACIDOS CON PREMATURIDAD EXTREMA

Rodríguez Soriano J, Vallo A

Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces y Universidad del País Vasco, Bilbao, España

Existe evidencia de que un bajo peso al nacimiento, aun en recién nacidos a término, puede afectar nocivamente el desarrollo renal post-natal. Existe escasa información, sin embargo, acerca de si el mismo riesgo está presente en niños nacidos con prematuridad extrema. El objetivo del presente estudio fue determinar los parámetros clínicos y funcionales renales de 40 niños (23 V, 17 M) de edades comprendidas entre 6,1 y 12,4 años que habían pesado menos de 1.000 g al nacimiento. Los resultados fueron comparados estadísticamente con los obtenidos en un grupo control de 43 niños de la misma edad y sexo. Los niños ex-prematuros eran menos altos y más delgados que los controles (SDS promedio de talla: $-0,36$ vs $+0,70$, respectivamente; y SDS promedio de índice de masa corporal: $-0,56$ vs $+1,18$, respectivamente, $P < 0,001$). Las tensiones arteriales sistólica, diastólica y media fueron idénticas en ambos grupos (113 ± 13 , 58 ± 9 y 77 ± 9 mmHg vs 111 ± 13 , 57 ± 8 y 75 ± 9 mmHg, respectivamente). Las ecografías renales no revelaron diferencias de tamaño o ecogenicidad entre ambos grupos. En los exprematuros, la concentración de creatinina en plasma estaba significativamente elevada ($0,62 \pm 0,1$ vs $0,53 \pm 0,1$ mg/dl, $P < 0,001$) y el aclaramiento de creatinina (calculado por la fórmula de

Schwartz) estaba significativamente disminuido (117 ± 17 vs 131 ± 17 ml/min/1,73 m², $P < 0,001$). No existían diferencias significativa en la excreción urinaria de microalbúmina, pero 5 niños ex-prematuros (12,5%) presentaban valores patológicos, muy por encima del límite superior normal. Pudo observarse también un defecto en el transporte tubular renal de fosfato: la excreción urinaria de fosfato, estimada por el cociente UP/UCr, estaba significativamente elevada ($1,2 \pm 0,4$ vs $0,9 \pm 0,4$ mg/mg, $P < 0,05$), y la reabsorción tubular del mismo, estimada por TmP/GFR ($3,6 \pm 0,4$ vs $4,2 \pm 0,8$ mg/dl, $P < 0,001$ y TRP (83 ± 5 vs $90 \pm 4\%$, $P < 0,001$, estaba significativamente disminuida. La excreción urinaria de calcio, estimada por el cociente UCa/UCr, estaba significativamente elevada ($0,15 \pm 0,07$ vs $0,12 \pm 0,09$ mg/mg, $P < 0,01$).

Estos resultados demuestran que tanto la filtración glomerular como el transporte tubular renal de fosfato están significativamente afectados en niños de edad escolar que han nacido con prematuridad extrema, probablemente como consecuencia irreversible de una nefrogenesis alterada. Estos resultados obligan asimismo a un seguimiento renal a muy largo plazo ya que no está excluido que un porcentaje de niños ex-prematuros desarrolle un cierto grado de insuficiencia renal crónica por reducción nefrónica o presente una litiasis renal. recidivante.

L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE CHEZ L'ENFANT AU MAROC

Soulami K, Ramdani BY, Zaid D

Service de Néphrologie Hémodialyse, CHU Ibn Rochd, Casablanca

Dans les limites des données épidémiologiques disponibles, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et ses étiologies demeurent mal connues au Maroc aussi bien pour l'enfant que pour l'adulte.

Les données disponibles se limitent au nombre de patients dialysés dans les centres publics d'hémodialyse. Parmi les 1595 patients pris en charge en hémodialyse dans les centres publics (53 par millions d'habitants) 23 (1,37%) sont des enfants répartis sur plusieurs centres. Dans les centres privés le nombre total de patients dialysés s'élève à environ 2000 et le nombre d'enfants n'est pas connu.

Il n'existe qu'une unité de néphrologie pédiatrique dans le service de néphrologie du CHU Ibn Rochd qui assure la prise en charge des enfants malades rénaux à tous les stades de leur maladie, 2 autres unités de pédiatrie prennent en charge les enfants ne nécessitant pas d'épuration extra rénale: l'une à l'hôpital des enfants de Casablanca et l'autre à l'hôpital des enfants de Rabat (cette dernière sera équipée bientôt d'une unité de dialyse)

Dans notre expérience, parmi les 480 patients âgés de 0 à 18 ans recrutés dans notre service entre janvier 2000 et

décembre 2004, 113 (23,5%) avaient une IRC dont 54 (47,8%) au stade terminal (IRCT) et les 59 autres avaient une IRC débutante, modérée ou préterminale.

Chez les 59 enfants en IRC, l'étiologie a été déterminée dans 55 cas:

- Anomalies de l'arbre urinaire: 24 patients (40,6%)
 - Syndrome de Hinman: 11 cas
 - Valves de l'urètre postérieur: 3 cas
 - Vessie neurologique: 1 cas
 - Reins dysplasiques: 3 cas
 - Uropathies malformatives autres: 6 cas
- Néphropathies glomérulaires, tubulaires ou interstitielles: 31 patients (52,5%)
 - Néphronophtise: 8 cas
 - Glomérulonéphrite extracapillaire post infectieuse: 6 cas
 - Cystinose: 4 cas
 - Amylose secondaire: 3 cas
 - Glomérulonéphrite membranoproliférative à dépôts denses de C3: 3 cas
 - Syndrome néphrotique corticorésistant familial: 2 cas
 - Syndrome néphrotique corticodépendant: 1 cas
 - Syndrome néphrotique congénital: 1 cas
 - Syndrome d'Alport: 1 cas
 - Hyalinose segmentaire et focale: 1 cas
 - Néphropathie lupique: 1 cas

Vingt trois (39%) de ces patients ont été perdus de vue, 5 (8,5%) sont décédés au stade d'IRCT à défaut de prise en charge et 31 (52,5%) bénéficient d'un traitement conservateur en fonction de leurs moyens.

Chez les enfants vus au stade d'IRCT, l'étiologie n'a été déterminée que dans 29 cas (53,7%):

- Anomalies de l'arbre urinaire: 10 patients (18,5%)
 - Syndrome de Hinman: 5 cas
 - Valves de l'urètre postérieur: 1 cas
 - Dysplasie multikystique: 1 cas
 - Uropathies malformatives autres: 3 cas
- Néphropathies glomérulaires, tubulaires ou interstitielles: 19 patients (35,2%)
 - Glomérulonéphrite extracapillaire post infectieuse: 4 cas
 - Oxalose: 4 cas
 - Néphronophtise: 3 cas
 - Polykystose rénale: 2 cas
 - Syndrome néphrotique corticorésistant et ciclorésistant: 2 cas
 - Pyélonéphrite chronique: 2 cas
 - Syndrome hémolytique et urémique atypique: 1 cas
 - Amylose secondaire: 1 cas

Dix huit (33,3%) de ces patients ont été perdus de vue, 14 (26%) sont décédés à défaut de prise en charge, 18 (33,3%) sont en hémodialyse et 4 (7,4%) en dialyse péritonéale. Seulement 4 de ces enfants sont candidats à une transplantation rénale.

Ces données souffrent du biais de recrutement d'un service de néphrologie, elles sont certainement différentes dans les services de pédiatrie et elles ne peuvent être représentatives de l'épidémiologie de l'IRC chez l'enfant dans notre pays.

Depuis 2003, le Ministère de Santé Publique en collaboration avec la société Marocaine de Néphrologie et l'Association des Néphrologues et avec l'aide de l'Établissement Français de Greffe, a mis en place un projet de registre national des IRC (MAGREDIAL = Maroc greffe dialyse). Ce registre permettra dans l'avenir de connaître l'épidémiologie de l'IRC au Maroc et ce aussi bien pour l'enfant que pour l'adulte.

Actuellement la couverture médicale ne permet de prendre en charge que 15% de la population ; le projet d'assurance maladie obligatoire ouvre l'espoir d'accès aux thérapies de remplacement de l'IRC et au traitement de ses comorbidités à un plus grand nombre de patient.

Quand à la prise en charge spécifique des enfants malades rénaux, elle nécessite le développement de cette spécialité qui reste à ce jour à un stade embryonnaire au Maroc.

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO FAMILIAR LIGADO AL X: NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN PHEX

Ramos FJ, Bueno I, Bueno G, Strom T**, Jueppner H***, Bueno M*

*Sección de Genética y Endocrinología, Dpto. de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. **Institut Humangenetik, Technischen Universität, München, Germany. ***Massachusetts Gral. Hospital, Pediatrics Endocrine Unit, Boston, USA

El Raquitismo Hipofosfatémico Familiar Ligado al X (RHFLX) (OMIM # 307800), también denominado Raquitismo Resistente a la Vitamina D, es una enfermedad hereditaria causada por un defecto en la reabsorción tubular renal de fosfatos cuyo gen (PHEX) se localiza en el brazo corto del cromosoma X (Xp22). Clínicamente se caracteriza por raquitismo insensible a la vitamina D, retraso del crecimiento, anomalías óseas y defectos de la dentición. Los individuos afectados presentan hipofosfatemia, debida a la deficiente reabsorción renal de fosfatos y niveles bajos de vitamina D (1,25 OH) en suero. Los niveles séricos de calcio, PTH y 25-OH son normales. En general, ambos sexos están igualmente afectados en la infancia, algo inusual en este tipo de herencia.

Presentamos una familia con RHFLX en la que hay 5 individuos afectados en 3 generaciones. La probando, de 2 años, consultó por posible displasia ósea, presentando baja talla (P3) y deformidades en extremidades inferiores. Sin embargo los datos bioquímicos eran compatibles con ra-

quitismo hipofosfatémico: fosfatemia 2,6 mg/dL, calcemia 9,9 mg/dL, aunque el 1,25-OH sérico era normal (65 pg/mL). El estudio radiológico del esqueleto demostraba anomalías por deformidad en epífisis y metáfisis de huesos largos, con incurvación de diáfisis en extremidades inferiores. La historia familiar mostraba las mismas deformidades en la madre, 2 tías maternas y abuela materna, quienes habían sufrido diversas intervenciones quirúrgicas correctoras.

Considerando la posibilidad de RHFLX, se estudió el gen PHEX amplificando sus 22 exones y secuenciando en su totalidad las regiones codificantes, encontrándose en la paciente una mutación en heterocigosis por cambio de sentido (1936G>C, D646H) en el exon 19. Esta mutación no ha sido descrita previamente en la literatura y estaba presente en todos los demás miembros afectados, confirmándose así el diagnóstico, lo que permitió iniciar el tratamiento adecuado en la niña afectada.

Todos los autores españoles son investigadores de la Red Temática "RECGEN" (Ref. C03/07); I.B. y F.J.R. son investigadores de la Red "GIRMOGEN" (Ref. G03/098), ambas financiadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo (FIS).

TRANSPLANTATION PULMONAIRE ET MUCOVISCIDOSE

Lenoir G, Sermet Gaudelus I, Sorin M, de Villartay PH
Hôpital Necker, Paris

Nous avons indiqué 70 transplantations pulmonaires pour mucoviscidose entre 1988 et 2004. Nous distinguons 2 périodes:

- **Jusqu'en 1995**, il s'est agi de 37 greffes cardio-pulmonaires (n = 21) ou pulmonaires (n = 13) associées ou plus à une greffe hépatique (n = 3). Le rythme annuel fut de cinq transplantations à un âge moyen de l'enfant de 15.6 ans. Les résultats sont médiocres, même si trois des plus longs reculs (15, 14, 12 ans) se trouvent dans cette période. De nombreux progrès dans la transplantation pulmonaire (greffe bipulmonaire en deux temps, ou bien réduction pulmonaire réglée) associés à l'amélioration de l'anesthésie et des modes d'immunosuppression ont marqué cette première période.

- **De 1995 à 2004** les critères d'indication sont plus précis, les centres de transplantation s'individualisent et s'organisent. La recherche des donneurs dans le même temps marque une pose et entraîne une élévation du temps moyen de la greffe (> 1 an 1/2); ce délai est mis à profit pour une préparation nutritionnelle et psychologique des futurs receveurs.

Il ne s'agit plus que de transplantation pulmonaire et les résultats globaux sont encourageants. A ce jour 21 patients sur 33 sont en vie; le recul est supérieur à 3 ans pour 12

d'entre eux (jusqu'à 10 ans), pour 9 patients il est 5 fois inférieur à une année et pour les 4 derniers se situe entre 15-33 mois. Leur qualité de vie est satisfaisante voire bonne.

La majorité des décès surviennent avant 18 mois (10/12), essentiellement par infection liée à plusieurs rejets aigus ; les complications mécaniques (sténoses des sutures bronchiques) peuvent également être en cause. Les deux décès tardifs (l'un après 7 ans, l'autre 8 ans malgré une retransplantation) sont liés au développement d'une bronchiolite oblitérante (forme de rejet chronique).

Nous n'avons pas d'expérience de la transplantation avec donneurs vivants.

L'ensemble de ces résultats :

1. Est conforme au registre international des transplantations pulmonaires.

2. Confirme que la mucoviscidose est la première cause de transplantation pulmonaire.

3. Place cette technique chirurgicale bien réglée parmi l'arsenal thérapeutique contre la mucoviscidose, contribuant à l'accroissement du pronostic chez ces jeunes patients.

Référence: site à explorer : <http://light.emmes.com/peds-transplantation>

QUELQUES INTERROGATIONS ÉTHIQUES À L'OCCASION DE LA DÉCOUVERTE D'UNE AFFECTION GÉNÉTIQUE 40 ANNÉES APRÈS LE DÉCÈS DES ENFANTS ATTEINTS

Pierson M

Professeur émérite pédiatrie et génétique. Faculté de médecine de Nancy. Vandoeuvre les Nancy (France)

Introduction

Les progrès considérables de la génétique moléculaire et plus spécifiquement de la génomique et de la protéomique ont apporté à la pédiatrie une aide indiscutable dans le domaine de la compréhension des affections héréditaires.

Sur le plan intellectuel, on a dû repenser complètement les mécanismes de la transmission des gènes et le rôle des facteurs environnementaux et les mieux comprendre. Ces avancées ont aussi permis d'envisager avec sérieux des possibilités de modifier la donne. Ainsi en est-il de la thérapie génique.

Hélas, pour l'heure, les applications thérapeutiques concrètes se font encore attendre. Cela nous conduit à une grande modestie vis à vis de nos familles et de nos petits malades. De là résultent les problèmes liés à l'information : le Conseil génétique et ses composantes éthiques.

L'occasion de réfléchir à ces aspects de la pratique médicale nous est donnée par l'exemple de deux petites filles décédées successivement en 1960 et en 1962 dans le même tableau de *néphrose congénitale associée à l'absence bilatérale*

de pupille (microcorie), les parents étant tous deux indemnes de tout déficit. Le tableau était inconnu et si original qu'il a motivé une publication dans le *Journal de génétique humaine* de 1963. Les aspects cliniques anatomo-pathologiques et biologiques y ont été décrits avec beaucoup de détail.

Nos conclusions étaient qu'il devait s'agir de la mutation d'un gène autosomique récessif rare agissant sur la synthèse d'une protéine spécifique à ces deux organes dont l'action s'exerçait en période embryonnaire contemporaine... mais laquelle?

Bien entendu, nos explications sont restées bien sombres pour les malheureux parents.

Après des années cette famille a été perdue de vue et nous n'avons pas trouvé trace de cas semblables dans la littérature génétique.

Plus de 40 ans après, nous sommes alertés par notre Collègue d'Erlangen qu'il vient observer une famille identique et en retrouver trois autres dans plusieurs pays d'Europe et surtout qu'il a pu étudier le génome de ces enfants et leurs parents. Il a ainsi pu mettre en évidence la mutation concernée : celle qui détermine l'incapacité de synthèse de la laminine-béta2. Le travail de nos collègues allemands est exemplaire, il nous a procuré beaucoup d'émotion pour cette famille. Nous allons analyser les étapes par lesquelles nous sommes passés depuis cette découverte.

1. **Première interrogation:** que faire avec cette nouvelle? Peut-elle avoir un intérêt? Pour qui? Pour nous? Pour la famille; *est-il justifié de les contacter?*

Première difficulté: avec qui puis-je discuter de toute cette affaire? Les trois collègues qui ont travaillé sur cette famille sont hélas disparus ou indisponibles: donc je suis seul. Après mure réflexion, il m'apparaît qu'il serait mieux de ne pas garder l'information pour moi et que la famille y a en *quelque sorte un droit sauf si elle préfère ne pas savoir*. Dans tous les cas il faut donc la retrouver!

2. **Deuxième étape:** *comment retrouver une famille dont on ne connaît pas l'identité car bien entendu le patronyme ne figurera pas sur la publication princeps?*

Je passe sur les détails, mais il a fallu trois mois d'enquête pour y arriver en forçant un peu certains barrages légaux et administratifs

Pendant cette véritable traque, *comment faire pour rester dans le cadre de la confiance*, cela n'a pas été si facile. On demande chaque fois : pourquoi recherchez vous cette famille? On a alors découvert l'existence d'une fille puinée du couple et grâce au nom retrouvé de mémoire avec qui je pouvais entrer en contact.

3. **Troisième étape:** *a-t-on le droit de lever le secret?* Est-ce vraiment dans «l'intérêt des familles»? Que peut apporter à la personne identifiée, la révélation de ce qui va peut-être être considéré comme «une tare»? Dans ce cas les médecins seront jugés comme seulement intéressés par la science

!Faut-il alors s'acharner sur cette famille, en tout cas sur cette personne identifiée?

4. Cette fois on en débat avec les collègues du Comité d'Éthique.

La situation s'éclaircit: il se dégage un consensus pour penser que ce peut être l'occasion de rendre service à cette Personne puis qu'elle a toutes chances d'être elle même indemne de la « tare » et non transmettrice. On a appris qu'elle a trois enfants en parfaite santé La décision est prise, je vais donc la contacter

5. Étape décisive. La personne est en ligne *que dois-je lui dire?*

Aucune hésitation: la *vérité*, c'est-à-dire que l'on a mis en évidence 40 ans après ce qui s'est produit pour ses deux sœurs et quel est le mécanisme de transmission de cette affection rarissime. La réaction est immédiate : non seulement elle est très émue et reconnaissante du message, mais elle supplie tout de suite que sa mère soit informée car cela lui fera un immense bien. En effet, après 40 ans elle n'a pas encore fait le deuil de ses deux bébés et il lui reste un grand sentiment de culpabilité

6. **La suite va se dérouler très vite: la maman qui est veuve éprouve une intense émotion** à notre appel ; elle écoute le message et se propose de venir le plus vite possible pour nous rencontrer.

Il se trouve que c'est Noël. Elle vient avec sa fille. Elle est radieuse avant même que le mot ait été prononcé par moi, *elle dit qu'il faut faire les prises de sang à sa fille aussi.*

7. Dernière étape, le bilan génétique: que va-t-il apporter? *Jusqu'ou faut-il aller?*

D'un commun accord avec notre collègue généticien, Directeur du Laboratoire de biologie génétique, on se concerta avec nos deux partenaires d'étudier leur situation A.D.N et attendre les résultats pour savoir s'il peut y avoir quelque chose à faire de plus Ce qui est fait. Les examens sont faits. Résultat : la maman est bien hétérozygote pour la mutation de la déficience en laminine beta 2. La fille est indemne.

Faut-il aller plus loin? Notre avis était que ce n'était pas indispensable puisque, à priori, il n'y avait pratiquement aucun risque de voir la maladie réapparaître étant donné que les générations successives avaient déjà révélé l'absence de nouveaux cas

Curieusement ce sont les deux dames qui ont suggéré que l'on étudie deux autres membres de la famille, à savoir la sœur du père, qui lui est décédé il y a déjà 20 ans et le frère de la mère.

D'ailleurs ces personnes ont été informées par la mère et ont souhaité participer.

On pourra réfléchir encore sur la signification de la mobilisation de ces personnes

Pour Conclure

Depuis près d'un demi-siècle les fantastiques progrès de la science ont embrasé le cœur des médecins, des pédiatres

et des généticiens en particulier. Aujourd'hui, les réalités pratiques modèrent nos discours mais pas la recherche biologique et médicale.

Mais c'est l'information qui nous pose les vrais problèmes. Elle peut, tout comme la langue pour Esope ! Le miracle, la paix du cœur, la confiance mais aussi à l'inverse : la tempête le désastre, la terreur, la haine, le suicide !

Ce qui veut dire qu'en cette matière, comme dans tous les actes des soignants, **la réflexion éthique s'impose plus que jamais.**

LE PHÉNOTYPE COMPORTEMENTAL DU SYNDROME DE SMITH-MAGENIS DÉSORMAIS ACCESSIBLE AU TRAITEMENT

Lacombe D, Battin J

Service et Laboratoire de génétique médicale-CHU, Bordeaux

Cette anomalie du développement embryonnaire d'origine génétique, décrite en 1982-1986, MIM 182290, d'incidence 1 /25000, comporte un phénotype comportemental caractéristique, comme ces autres syndromes micro-délétionnels que sont les syndromes de Prader-Willi, d'Angelman, de Williams-Beuren.

La **dysmorphie crânio-faciale**, modérée, accentuée avec l'âge, avec une bouche en chapeau de gendarme, la lèvre supérieure ayant des coins tombants.

Les **anomalies associées** sont nombreuses, dans la sphère ophtalmologique; ORL (voix rauque, insuffisance vélaire, surdité mixte ou de transmission); anomalies osseuses telles que brachydactylie avec doigts fuselés, scoliose (12%); cardiaques, valvulaires et supra-valvulaires (40%); rénales (30%); neurologiques, hypotonie, neuropathie périphérique (75%) forme de Charcot-Marie-Tooth type 1a, localisé dans cette région (sd des gènes contigus), convulsions (10 à 20%); endocrino-métaboliques, hypogénitalisme, hypercholestérolémie (57%); petite taille (78%).

Le **retard mental** est constant, mais variable avec retard du langage.

Le phénotype comportemental a un retentissement sur la vie du patient et de son entourage. Il est évocateur : hyperactivité (après 2 ans), crises de colère, intolérance à la frustration, auto-agressivité: morsures, coups sur la tête, onychotillomanie, polyembolokoilomanie, élévation du seuil de tolérance à la douleur.

Les troubles du **sommeil** sont stéréotypés, inhabituels, constants: réveils nocturnes fréquents et prolongés, réveil définitif très matinal à 4-5 heures du matin, ce qui entraîne des troubles de la vigilance diurne, une fatigue matinale, des siestes et des attaques de sommeil en fin de journée. L'E-EG montre un temps de sommeil réduit, avec un sommeil paradoxal interrompu.

La secreción de **mélatonine** es **invertida**, con ausencia de secreción nocturna. C'est donc une anomalie circadienne de la mélatonine (De Leersnyder- J. Ped. 2001) ,qui ne concerne que cette secreción, car les rythmes circadiens de la GH et du cortisol sont conservés. Les troubles du comportement sont en partie liés au troubles du sommeil.

La **prise en charge thérapeutique** utilise un bêta-bloquant, comme l'acébutolol (sectral®) à la dose de 10 mg/kg, en une prise le matin, qui inhibe la secreción de mélatonine, à condition que le patient n'ait pas d'asthme. On peut y ajouter le soir une prise unique de mélatonine à libération prolongée (Circadin® délivrée en ATU). Le suivi de ces patients grâce à l'agenda de sommeil rempli par les parents montre une nette amélioration du comportement des enfants dans la journée. Les siestes disparaissent, ainsi que les attaques de sommeil et les colères. Le comportement plus calme, l'amélioration du sommeil s'accompagnent d'une meilleure capacité de concentration. Toute la famille en bénéficie. Et Angelman. La délétion s'avérant de novo, après vérification du caryotype des parents, on peut les rassurer sur le caractère accidentel, non récurrent de l'anomalie.

L'**anomalie génétique** est une micro-délétion interstitielle du chromosome 17 en p 11.2, visible en cytogénétique standard, encore mieux sur un caryotype en haute résolution et par FISH .La taille de la délétion, de 4 Mb habituellement, parfois plus petite ou plus grande est sans relation évidente avec l'expression clinique. L'origine parentale de la délétion, paternelle dans 57% des cas et maternelle dans 43% est sans conséquence phénotypique, ce qui écarte un phénomène d'empreinte génomique comme celui observé dans les syndromes de Prader- Willi et Angelman. La délétion s'avérant de novo, après vérification du caryotype des parents, on peut les rassurer sur le caractère accidentel, non récurrent de l'anomalie.

Ainsi, le SMS est un modèle biologique de trouble du sommeil et du comportement par inversion de la secreción circadienne de la mélatonine. Le traitement proposé améliore les patients, favorise leur intégration et leurs acquisitions et soulage la famille. C'est pourquoi le diagnostic doit être fait le plus tôt possible.

MODIFICACIONES DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE GHRELIN ACTIVO DURANTE EL DESARROLLO PUBERAL EN AMBOS SEXOS

Hernández M, Martos GA, Barrios V, Argente J
Universidad Autónoma. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Servicio de Pediatría. Madrid

Antecedentes: Ghrelin es el primer péptido en el que se ha descrito una acilación, que influye en su capacidad fun-

cional. Su secreción se produce fundamentalmente en el estómago y se ha relacionado con la secreción de hormona de crecimiento y el control del apetito. Existen numerosos datos en la literatura referentes a las variaciones de los niveles circulantes de ghrelin a lo largo del desarrollo; sin embargo, se desconoce la evolución de la fracción activa durante la infancia y la adolescencia.

Objetivo: Investigar los niveles plasmáticos de ghrelin activo y la evolución en su proporción con respecto a los de ghrelin total en niños y adolescentes de ambos sexos a lo largo de las diferentes fases del desarrollo puberal.

Sujetos y métodos: Se estudiaron 160 niños (83 niñas y 77 niños) distribuidos en cuatro grupos de acuerdo con el estadio de desarrollo puberal: Tanner I (23 niñas y 22 niños), Tanner II (19 niñas y 16 niños), Tanner III + IV (21 niñas y 20 niños) y Tanner V (20 niñas y 19 niños). En todos los casos se determinaron los niveles séricos de ghrelin total y ghrelin activo en ayunas mediante radioinmunoensayo (Linco Inc, St. Charles, MO, USA). En ambas técnicas los coeficientes de variación intra- e interensayo fueron inferiores al 10%.

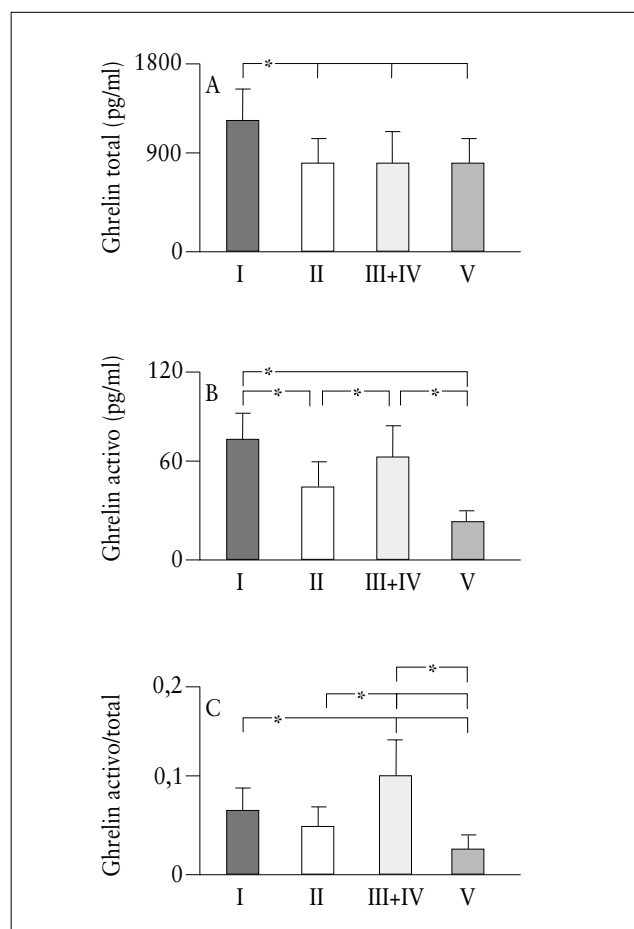


FIGURA 1. Estadio de Tanner.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas debidas al sexo en ninguno de los parámetros estudiados, ni en el cociente ghrelin activo/ghrelin total. Existen diferencias significativas en los niveles de ghrelin total entre los niños prepuberales y el resto de los grupos estudiados ($p < 0,001$, figura 1A). Sin embargo, los niveles de la fracción activa estaban significativamente elevados en el estadio III + IV con respecto al resto de grupos establecidos ($p < 0,001$, figura 1B). Asimismo, al analizar el cociente de la fracción activa con respecto al ghrelin total, esta diferencia era altamente significativa ($p < 0,001$, figura 1C).

Conclusión: El incremento durante la media pubertad de los niveles de ghrelin activo y de su proporción con respecto a los de ghrelin total sugiere su implicación en el aumento del apetito y del crecimiento observado en esta etapa.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: EFECTOS ANTROPOMÉTRICOS, ÓSEOS Y RENALES DEL TRATAMIENTO PROLONGADO CON PAMIDRONATO INTRAVENOSO

Rodríguez Soriano J, Vallo A

Departamento de Pediatría, Hospital de Cruces y Universidad del País Vasco. Bilbao

Objetivo. El tratamiento mediante ciclos intravenosos de pamidronato (un bisfosfonato) mejora el curso clínico y la incidencia de fracturas en pacientes con osteogenesis imperfecta (OI). Los bisfosfonatos actúan inhibiendo la reabsorción ósea. Los objetivos del presente estudio fueron evaluar los efectos antropométricos, óseos y renales de dicho tratamiento.

Pacientes y métodos. Se trataron 10 pacientes con OI con edades comprendidas entre 5 meses y 25 años. Utilizamos el protocolo de ciclos intravenosos de pamidronato recomendado por Glorieux y cols. La duración del tratamiento fue de un mínimo de 2 años a un máximo de 5 años. Las mediciones antropométricas, el estudio de la densidad mineral ósea mediante DXA (Hologic) y los parámetros del metabolismo calcio – fosfórico fueron repetidos antes del tratamiento y cada año durante la duración del mismo. La masa ósea fue determinada mediante el cálculo de L_2-L_4 BMAD (o densidad mineral ósea lumbar corregida) que representa un valor estimativo de densidad mineral ósea volumétrica y no es, por tanto, sensible a variaciones del tamaño del esqueleto.

Resultados. Clínicamente, se observó un marcado descenso en la incidencia de fracturas. El *Z-score* de talla estaba marcadamente disminuido antes del tratamiento (valor mediano -6.8 DS). Durante el tratamiento todos los niños y adolescentes reemprendieron un ritmo de creci-

miento normal, sin *catch – up*, de tal manera que al finalizar el mismo, tras 2-5 años, el *Z-score* de talla permaneció inmodificado. En 7 paciente muy afectados, con OI tipo III, el valor de L_2-L_4 BMAD aumentó hasta un 80% sobre el valor basal tras 2 años de tratamiento pero tendió a estabilizarse o incluso disminuir si el tratamiento se prolongaba hasta 4-5 años. Se pudo también demostrar una correlación inversa significativa entre la excreción urinaria de calcio y los valores simultáneos de L_2-L_4 BMAD ($r = 0,30$, P menor 0,05).

Conclusiones. Estos resultados confirman que el tratamiento prolongado con pamidronato intravenoso mejora grandemente el estado clínico de pacientes con OI tipo III al reducir de manera notable la incidencia de fracturas y mejorar su movilidad y bienestar físico. Sin embargo, la constatación de que la mejoría ejercida sobre la densidad mineral ósea volumétrica tiene un carácter transitorio levanta dudas acerca de si dicho beneficio terapéutico se mantendrá de manera indefinida. Este hallazgo, junto con la demostración de que el crecimiento se normaliza pero no se recupera el crecimiento perdido, obliga a considerar la posibilidad de tratamientos alternativos. En nuestra opinión, deberían iniciarse ensayos clínicos controlados, a ser posible desde épocas tempranas de la vida, de un tratamiento combinado de hormona de crecimiento humana recombinante y de ciclos interrumpidos de pamidronato intravenoso o administración prolongada de un bisfosfonato activo por vía oral. Este tratamiento combinado permitiría no solamente mejorar la incidencia de fracturas, sino asegurar también una talla final más cercana a la normalidad.

L'IPOTONIA CONGENITA: CAUSE GENETICHE

Corsello G

Cattedra di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Università di Palermo

La nascita di un neonato con grave ipotonia è un grande impegno per il neonatologo, non solo per gli aspetti di gestione clinica, ma anche per la vasta eterogeneità eziologica e la severità della prognosi a distanza della maggior parte dei casi. Uno dei segni premonitori di una ipotonia congenita, che ha molta importanza anche dal punto di vista anamnestico, è il rilievo di una scarsa motilità attiva fetale riferita dalla madre ed evidente in sede ecografica prenatale. È molto importante la ricerca di segni clinici all'esame obiettivo del neonato che confermino una ipotonia ed una ipomotilità nella vita intrauterina. I più significativi sul piano semeiologico sono l'eccesso di peluria a livello della superficie estensoria degli arti, soprattutto di quelli inferiori, una facies ipomimica con rima buccale sottile e rivolta ver-

so il basso ed un palato spiccatamente ogivale. Questi segni non hanno una genesi malformativa, ma sono legati al deficit di attività muscolare nel corso del II e del III trimestre di gravidanza. Particolare importanza nell'iter diagnostico di questi soggetti è la ricerca di segni associati, soprattutto malformativi, anche in vista di una definizione nosologica. Una corretta diagnosi è in questi casi l'unico elemento utile per l'approccio terapeutico, quando possibile, per delineare la storia naturale della condizione e per offrire la consulenza genetica e riproduttiva alla famiglia.

Sul piano delle cause, una ipotonia congenita può riconoscere forme genetiche e forme acquisite nella vita intrauterina. Tra le cause genetiche si distinguono le malattie cromosomiche, in cui sono sempre presenti difetti strutturali sia cerebrali che di altri distretti corporei, e i disordini monogenici in cui anomalie strutturali possono non essere presenti.

Tra le malattie cromosomiche, oltre alle più comuni aneuploidie autosomiche (trisomia 21, trisomia 13 e trisomia 18), vanno considerate sindromi più rare in cui il rilievo di una ipotonia congenita è un segno importante: la sindrome 4q, la sindrome 5p- e la trisomia 8 in mosaico in cui si riscontrano segni malformativi spesso non eclatanti sul piano fenotipico quali l'agenesia del corpo calloso, la scafocefalia, le labbra spesse e i solchi palmari e plantari profondi.

Tra i disordini su base mendeliana una ipotonia caratterizza molte malattie congenite del metabolismo, in cui sono assenti di norma difetti strutturali ma in cui il rilievo di alterazioni emogasanalitiche (acidosi metabolica, chetoacidosi), idroelettrolitiche e di altri metaboliti a livello plasmatico (ipoglicemia, iperammoniemia) e/o urinario (acidurie organiche) risulta determinante ai fini diagnostici. Nelle malattie metaboliche con esordio neonatale l'ipotonia congenita è più frequente nelle malattie in cui il deficit enzimatico provoca un deficit energetico primitivo, mentre in quelle in cui il quadro è legato ad encefalopatia acuta, alla nascita il neonato è normale e l'ipotonia insorge nelle ore o nei giorni successivi. Tra le malattie congenite del metabolismo che si associano ad ipotonia congenita vanno inclusi anche alcuni quadri clinici descritti come sindromi malformative, ma in realtà dovute a deficit di sintesi di alcuni importanti molecole di alto valore biologico. E' il caso della Sindrome di Smith-Lemli-Opitz, malattia a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da grave ipotonia congenita, IUGR, ipogenitalismo maschile, malformazioni del SNC, della linea mediana e viscerali, dovuta a deficit di sintesi endogena del colesterolo per carenza dell'enzima 7-deidro-colesterolo-reduttasi. Questo enzima è codificato da un gene localizzato sul cromosoma 11 (11q12-q13) ed è oggi possibile oltre alla diagnosi biochimica (dosando i livelli plasmatici elevati del 7-OH-colesterolo sul plasma ed anche sul liquido amniotico in epoca prenatale), anche quella molecolare. Alcuni difetti metabolici interessano la sintesi

di componenti fondamentali per la struttura dei neuroni e della mielinizzazione e si presentano come quadri di leucodistrofia. E' il caso della sindrome di Pelizaeus-Merzbacher, dovuta ad un difetto genetico di sintesi della proteina protolipidica (PLP), importante costituente della mielina, ereditata con modalità X-linked recessiva e localizzazione nella regione Xq22 (CASO CLINICO 1).

Un gruppo importante di difetti genetici che causano ipotonia congenita è rappresentato dalle malattie neuromuscolari e muscolari, la cui diagnosi è legata sia alla registrazione di pattern elettrofisiologici alterati (Potenziali evocati somatosensoriali, Elettromiografia) che alla possibilità oggi sempre più frequente di identificare con la diagnosi molecolare del DNA mutazioni dei geni responsabili. E' questo oggi il momento diagnostico più importante non solo per effettuare una correlazione genotipo-fenotipo ma anche per poter offrire alla coppia una diagnosi certa riproducibile in sede di diagnosi genica preconcezionale o prenatale nelle successive gravidanze. I disordini più comuni tra questi sono la Atrofia muscolare spinale, un tempo nota come sindrome di Werdnig-Hofmann, dovuta a mutazione del gene SMA, localizzato sul locus 5, la distrofia muscolare di Duchenne nelle sue forme gravi da mutazioni del gene DMD il cui locus è Xp21, le distrofie muscolari congenite nella forma classica ed in quelle associate a ritardo mentale ed a malformazioni cerebrali, la distrofia miotonica di Steinert, dovuta a mutazione dinamica con amplificazione della tripletta instabile CTG (oltre 50 copie) del gene che codifica per una proteina nota come miotonina protein-chinasi, mappata nel locus 19q13, che si associa a cataratta, deformità scheletriche, note di insufficienza mentale, disturbi cardiaci ed endocrini ad emergenza clinica più tardiva (CASO CLINICO 2).

Una sindrome che deve essere sempre presa in considerazione di fronte ad un neonato con ipotonia congenita, anche non severa ma associata a disordini di adattamento postnatale alla vita extrauterina, respiratori e nutrizionali (deficit di suzione, facile esauribilità durante l'alimentazione con necessità di ricorrere a supporto con gavage), è la sindrome di Prader-Willi, dovuta a mutazione del gene responsabile nel locus 15q13, con caratteristico imprinting genomico. La sindrome è infatti legata a delezioni o mutazioni del gene paterno o in alcuni casi (15% circa) a disomia uniparentale materna del cromosoma 15. La diagnosi molecolare in questi casi è possibile attraverso un test di metilazione o nei casi in cui questo test non è informativo attraverso ulteriori approcci molecolari (CASO CLINICO 3). Nella sindrome di Prader-Willi gli altri segni clinici (acromicria, ipogenitalismo maschile, obesità, ritardo di crescita) si rendono evidenti solo in epoche successive ed alcuni di essi possono essere oggi trattati ed in parte prevenuti attraverso un idoneo intervento terapeutico (bassa statura ed obesità attraverso l'uso precoce di GH ricombinante).

Tra le forme acquisite di ipotonia congenita devono essere considerate tutte quelle condizioni in cui un danno emodinamico o vascolare nella vita intrauterina provoca alterazioni cerebrali, in genere evidenziabili con l'ecografia ed il doppler. Una delle situazioni che può indurre una ipotonia congenita è rappresentata dalla sequenza di trasfusione twin-twin in corso di gravidanze gemellari con anastomosi vascolari che provocano nel gemello donatore una condizione di ischemia (causa di encefalopatia ipossico-ischemica) ed in quello ricevente uno stato di iperviscosità ematica con conseguenze negative sul piano emodinamico. Tutte le infezioni intrauterine, infine, caratterizzate dal passaggio di agenti patogeni attraverso la placenta possono indurre nel feto un danno al SNC che provoca un deficit di attività neuromotoria evidente alla nascita con il quadro dell'ipotonia congenita.

In conclusione, il rilievo di una ipotonia congenita in un neonato è sempre espressione di un danno a livello del SNC instauratosi nella vita intrauterina, in rapporto a fattori genetici (cromosomici, monogenici o multifattoriali) o ambientali. L'anamnesi, l'analisi del fenotipo, la ricerca di difetti strutturali associati, l'accertamento diagnostico di imaging, biochimico, citogenetico e/o molecolare sono elementi di straordinaria importanza per l'inquadramento nosologico del paziente, per delineare la storia naturale della condizione, per programmare gli interventi clinico-assistenziali più idonei nel neonato e poi nel corso di tutta l'età evolutiva e per fornire alla coppia di genitori ed alla famiglia tutta una consulenza genetica e riproduttiva utile sul piano della prevenzione.

MARZO / ABRIL 2005

1-2 de marzo 2005

Congreso sobre Biotecnología en el sector Farmacéutico
Madrid (España)

Organización: Hotel NH La Habana. Madrid
info@iir.es
www.iir.es/Evento/evesntonew

1-2 de marzo 2005

8th Acute Medical Emergencies Conference
Londres (Reino Unido)

Organización: ame@confcomm.co.uk

1-2 de marzo 2005

1st European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Coinfected Patients
Paris (Francia)

Organización: Wells Healthcare
secretariat@coinfectionecc.org

2 de marzo 2005

Controversies in Obstetric Anaesthesia
Londres (Reino Unido)

Organización: OAA Secretariat
registrations@oaa-anaes.ac.uk

2-4 de marzo 2005

IV Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Laparoscópica
Madrid (España)

Organización: Sociedad Española de Cirugía Laparoscópica (Secla) Madrid (España)
secla2005@viajesoasis.com
www.seclaendo

3 de marzo 2005

Liposucción para principiantes: protocolos de seguridad, anestesia local y técnica basada
Barcelona (España)

Organización: Confrontaciones Terapéuticas
conftera@inkcat.es
www.semcc.com

3-5 de marzo 2005

Sociedad Española de Enfermería de Urgencias y Emergencias
Gijón (España)

Organización: Fabula Congress
www.enfermeriadeurgencias.com

4-5 de marzo 2005

IV Congreso de la Sociedad Extremeña de oftalmología
Plasencia (España)

Organización: Viajes Marsans
110@marsans.es

7-9 de marzo 2005

Functional Genomics and Animal Tumour Models
Madrid (España)

Organización: Conference Secretariat CNIO - Spanish National Cancer Centre. Almagro, 3. 28002 Madrid (España)
ccc@cnio.es

9-12 de marzo 2005

International Association for Dental Research 83rd General Session

Baltimore MD (EE.UU.)
Organización: Meeting Organiser

10-11 de marzo 2005

Simposio Internacional: El enfermo y la cirugía mínimamente invasiva

Barcelona (España)
Organización: Differo Symposium CMI. Muntaner, 60. 08011 Barcelona
secretaria@symposium-cmi.org

10-12 de marzo 2005

Anti-Aging World Conference 2005
Monaco (Monaco)

Organización: Catherine Decuyper
AAWC@euromedicom.com

10-12 de marzo 2005

7º Congreso Alicante Refractiva Internacional 2005
Alicante (España)

Organización: refractiva@oftalio.com
www.alicanterefractiva.com

10-12 de marzo 2005

XVII Congreso Neumosur
Córdoba (España)

Organización: Sociedad de Enfermería en Neumología y Cirugía Torácica del Sur
xviicongreso@neumosurenfermeria.org
www.neumosurenfermeria.org

10-12 de marzo 2005

XII Reunión de la Sociedad Andaluza de Análisis Clínicos
Carmona-Sevilla (España)

Organización: Sociedad Andaluza de análisis clínicos
web-sanac.org/sanac1/carmona/default.asp

11-15 de marzo 2005

79th Clinical and Scientific Congress of the International Anesthesia Research Society
Honolulu (EE.UU.)
Organización: International Anesthesia Research Society
2 summit Park Drive, suite 140
Cleveland EEUU OH 44131-2571
iarshq@iars.org

16-18 de marzo 2005

Section of Liason Psychiatry Annual Meeting
Barcelona (España)
Organización: College Conference Office
pcornell@rcpsych.ac.uk

18-21 de marzo 2005

XXV Pan-American Congress of ophthalmology
Santiago de Chile (Chile)
Organización: Pan-American Association of Ophthalmology
1301 South Bowen Road 365
Arlington Texas EEUU 76013
pao@pao.org
www.pao.org

18-19 de marzo 2005

1st Joint International Meeting on Degos Disease
Berlin (Alemania)
Organización: judith@degosdisease.com

18-20 de marzo 2005

2nd International Conference on Healthy Ageing and Longevity
Brisbane
Australia
Organización: cjweller@longevity-international.com

18-23 de marzo 2005

61th Encuentro anual de la Asociación Americana de Alergia, Asma e Inmunología
San Antonio (EE.UU.)
Organización: Asociación Americana de Alergia, Asma e Inmunología. 611 East Wells Street.
Milwaukee EEUU WI 53202
info@aaaai.org
www.aaaai.org

20-26 de marzo 2005

Europe Oceania Medical & Legal Conference
Cervinia (Italia)
Organización: conference@barweb.com.au

21-25 de marzo 2005

25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine
Bruselas (Belgica)
Organización: sympicu@ulb.ac.be

21-25 de marzo 2005

20th Annual Interventional Cardiology 2005: The International Symposium
Snowmass Village (EE.UU.)
Organización: education@promedica-intl.com

25-29 marzo 2005

XXV Pan-American Congress of Ophthalmology
Santiago de Chile (Chile)
Organización: Pan-american association of ophthalmology
1201 South Bowen Road 365
Arlington EE.UU 76013
paso@pao.org
www.pao.or

26-27 de marzo de 2005

VIII Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vitreo
Santiago de Compostela (España)
Organización:
Secretaría Sociedad Española de Retina y Vitreo
Vizcaya, 11 Urb. Maracaibo
28230 Madrid (España)
paloma.robles@lycos.es

28 de febrero al 2 de marzo 2005

1st International Congress on Immunodeficiency Disorders
Tehran (Iran)
Organización: Nima Rezaei, MD
congress@iraniampia.org

28 de marzo a 3 de abril 2005

Pan Europe Pacific Medical & Legal Conference
Venecia (Italia)
Organización: conference@barweb.com.au

30 de marzo al 1 de abril 2005

3rd European HIV Drug Resistance Workshop
Atenas (Grecia)
Organización: info@virology-eduaction.com

1-3 de abril 2005

8th Congress of the international society of dacriology & dry Eye
Madrid (España)
Organización: Audivisual y Marketing, s.l.
Donoso Cortés, 73 - 1º
28015 Madrid (España)
avpm@oftalmo.com
www.oftalmo.com/isd-de

6-10 de abril 2005

6th International Symposium on Osteoporosis: Current Status and Future Directions
Washington (EE.UU.)
Organización: susanr@nof.org

7-9 de abril 2005

XIX Reunión Nacional de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología
San Sebastian (España)
Organización:
Grupo Congrega
Rosalia de Castro, 13 - 1º Izda.
15004 La Coruña (España)
congrega@congrega.es
www.congrega.es

7-9 abril 2005

Clinical Dermatology 2005

Viena (Austria)

Organización: Organising Secretariat, CCT Postgraduate Education Limited, 50-52 Union Street, London SE1 1TD, United Kingdom
d2000@cctltd.u-net.com

9-10 de abril 2005

An Update in Sexually Transmitted Infections

Washington (EE.UU.)

Organización: Continuing Medical Education, Boston University School of Medicine 715 Albany Street Boston EE.UU MA 02118
cme@bu.edu

11-14 de abril 2005

XXVI Congreso de la Asociación Española de Enfermería en Cardiología

Toledo (España)

Organización: Grupo Congrega
Rosalia de Castro, 13 - 1º Izda.
15004 La Coruña (España)
congrega@congrega.es
www.congrega.es

14-15 de abril 2005

XII International Symposium about Current Issues and Controversies in Psychiatry: Comorbidity

Barcelona (España)

Organización: Grupo Gyseco
controversias@gyseco.com

15-16 de abril de 2005

V Simposio Internacional Controversias en glaucoma

Madrid (España)

Organización: Allergan

19-22 de abril 2005

XXII Congreso Nacional de la BSR

Brighton (Reino Unido)

Organización: Sociedad Española de Reumatología
Recoletos, 9 - 1º A
28001 Madrid (España)
ser.esther@retemail.es
www.ser.es

19-24 de abril 2005

10th International Congress on Oral Cancer

Heraklion (Grecia)

Organización: Despina Chrisostomidis
info@citycongress.gr

21- 23 de abril 2005

ADI International Congress

Naxos (Italia)

Organización:
Zagni Giovanni Fabio
fachi@triscalinet.it

21-23 de abril 2005

Associazionale Dermatologica Ionica (ADI) International Congress

Naxos-Taormina (Italia)

Organización: MD Zagni Giovanni Fabio
fachi@triscalinet.it

21-22 de abril 2005

X Congreso de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía

Torácica (Neumomadrid)

Madrid (España)

Organización: Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica
www.neumomadrid.org/index2

21-23 de abril 2005

XVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

La Coruña (España)

Organización: Congrega, s.l.
Rosalia de Castro, 13 - 1º Izq.
15004 La Coruña (España)
congrega@congrega.es
www.congrega.es

22-23 de abril 2005

III Congreso de Sermergen-Madrid

Madrid (España)

Organización: IMC, s.a
Alberto Alcocer, 13 - 1º D
28036 Madrid (España)
comunic@imc-sa.es

23-26 de abril 2005

HIV International symposium

Cleveland (EE.UU.)

Organización: The Cleveland Clinic Educational Foundation
P.O. Box 931653
Cleveland 44193-1082 Ohio

24-27 de abril 2005

5th Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media

Amsterdam (Netherlands)

e.mail: Info@congresscare.com
Organización: Congress Care
Info@congresscare.com

28-30 de abril 2005

6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy

Québec (Canada)

Organización: info@virology-education.com

28 abril 2005

1st International IVI Congress "Maternal - fetal Medicine"

Valencia (España)

Organización: ivicongress@tecnicviajes.com

28-30 de abril 2005

V Symposim de Dermatología Complejo Hospitalario Juan Canalejo

La Coruña (España)

Organización: Congrega, s.l.

Rosalía de Castro, 13 - 1ºIzq.

15004 La Coruña (España)

congrega@congrega.es

www.congrega.es

28-30 de abril 2005

VI Simposio Internacional sobre Terapéutica endovascular SITE 2005

Barcelona (España)

Organización: Hospital Univesitario Clinic. Hospital Donostia Calvet, 55

08021 Barcelona (España)

unicongbcn@unicongress.com

www.unicongress.com/site2005

29 de abril al 6 de mayo 2005

22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2005

Vancouver (Canada)

Organización: Conference Secretariat

congress@venuewest.com

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general/especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y/ o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

ORIGINALES

Los trabajos, con original y dos copias en papel y en soporte informático (disquete, CD-ROM ...), deberán presentarse impresos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño folio. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. **Introducción**, especificando los objetivos del trabajo.
2. **Métodos**, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. **Resultados**, exponiéndolos concisamente.
4. **Discusión y conclusiones**.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo se incluirán al final las palabras clave, también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus", que se reproduce todos los años en el número 1 (enero).

Dibujos y gráficos: se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

Tablas: se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en número arábigos y con sus correspondientes títulos.

Fotografías: serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

Bibliografía: se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguientes normas:

Apellidos e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 6 se añadirá tras el 6º et al; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo: Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipoproteinaemias. Clin Genet 1973; 3: 450-60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

Ejemplo: Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw-Hill Book Inc.; 1972. p. 545-616.

Extensión de los trabajos: no será superior a 10 folios.

Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

Se admitirá la descripción de uno o más caso clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

CRITICA DE LIBROS

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como “libros recibidos”.

OTRAS SECCIONES

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado “métodos” de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética y/o Investigación del centro en el que se ha realizado.

Boletín de suscripción

Dirección de envío	Nombre y Apellidos		
	Dirección		
	Teléfono	Población	
	C.P.	Provincia	NIF

Suscríbame a:	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Extranjero
Revista Española de Pediatría (6 números/año)	64 €	106 €	54 €	116 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.

>✂

- Mediante talón nº que adjunto
- Transferencia a ERGON CREACION, S.A.
BANCO BILBAO VIZCAYA.
cc. 0182/5437/61/0010072818.
Avda. de España, 22. 28220 Majadahonda
- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros	Entidad	Nº Sucursal	D.C.
Calle	Población		
D.P.	Provincia	C/C o Ahorro nº	
Nombre del titular de la cuenta			

Ruego a Uds. se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta corriente con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por
Ergon Creación, S.A.

Les saluda atentamente
(Firma)

Remitir a:
ERGON CREACIÓN, S.A.
C/ Arboleda, 1
28220 MAJADAHONDA (Madrid)
Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37 de de 2005

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2005

Responsable de suscripciones
MADRID, de de 2005