

# Revista Española de PEDIATRÍA

## Clínica e Investigación

### Sumario

- PUESTA AL DÍA**
- 189 **Probióticos y racecadotril en la diarrea aguda en la infancia: revisión crítica a través de la medicina basada en pruebas**  
*J. González de Dios*
- ORIGINALES**
- 201 **Características clínicas e inmunológicas de veinte pacientes con síndrome de DiGeorge**  
*L.M. Passero, P. Contreras, B. González, F. Carrión, C. Navarrete, C. Méndez, A. Quezada, A. King, E. Talesnik*
- 207 **Osteomielitis hematogena aguda**  
*V.M. Navas López, J.D. González Rodríguez, D. Canalejo González, I. Guillén Rodríguez, E. Peromingo Matute, M. Camacho Lovillo, J.A. León Leal*
- 212 **Púrpura trombopénica inmunológica en la infancia**  
*A. Carcavilla, N. Dedieu, M. Martín, M.S. Maldonado*
- REVISIÓN**
- 219 **Protocolo de intervención psicológica grupal en población adolescente y adulta con síntomas ansiosos y depresivos**  
*M.C. Benedito Monleón*
- COMUNICACIONES BREVES**
- 225 **El síndrome de Costello: a propósito de un caso clínico**  
*M.C. Bravo Laguna, I. López-Pajares, M.T. Rives Ferreiro, P. Lapunzina, L. Albajara Velasco*
- 227 **Neumonía recurrente como presentación de displasia ectodérmica anhidrótica**  
*G. Cabezuelo Huerta, A. Abeledo Gómez, M. Evole Buselli, P. Frontera Izquierdo*
- 231 **Linfedema primario en la infancia. Presentación de un caso**  
*M.J. García Mazarío, E. Bernal Vañó, A. Cayuela Maté, J.M. Jiménez Bustos*
- 234 **Aneurisma micótico de aorta en lactante con trasposición de grandes vasos**  
*N. Ramos Sánchez, H. Pian, M. Cazzaniga Bullón, F. Villagrà Blanco, R. Collado Gutiérrez, D. Vellibre Vargas*
- 237 **Trasposición "corregida" de las grandes arterias aislada: diagnóstico perinatal**  
*A. Ortigado Matamala, A. García García, B. Guillén Gutiérrez del Olmo, S.K. Marrero Koteva, J.M. Jiménez Bustos*
- 241 **Enfermedad diseminada por adenovirus. Caso clínico**  
*C. Silvestre, M.J. Brito, H. Loureiro, J.M. Garrote, G. Cordeiro Ferreira, M.C. Machado*
- NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS**
- 245 **Metapneumovirus humano (MPVh) un nuevo patógeno causante de infecciones del tracto respiratorio**  
*J. Reina*
- 248 **CRÍTICA DE LIBROS**
- 250 **CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES**

Revista Española de  
**PEDIATRÍA**

Clínica e Investigación

Mayo - Junio 2005

Volumen 61 - Número 3

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

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

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

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

José González Hachero  
Javier González de Dios  
Antonio Jurado Ortiz  
Luis Madero López  
Serafín Málaga Guerrero  
Antonio Martínez Valverde  
Federico Martinón Sánchez  
José M<sup>a</sup> Martinón Sánchez  
Luis A Moreno Aznar  
Manuel Moro Serrano  
Manuel Nieto Barrera  
Angel Nogales Espert  
José Luis Olivares López  
Alfonso Olivé Pérez  
José M<sup>a</sup> Pérez-González  
Juan Luis Pérez Navero  
Jesús Pérez Rodríguez  
Joaquín Plaza Montero  
Manuel Pombo Arias  
Antonio Queizán de la Fuente  
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez  
Mercedes Ruiz Moreno  
Santiago Ruiz Company  
Francisco J Ruza 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](mailto:suscripciones@ergon.es)

**Correspondencia Científica**

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

## Sumario

- PUESTA AL DÍA**
- 189 **Probióticos y racecadotril en la diarrea aguda en la infancia: revisión crítica a través de la medicina basada en pruebas**  
*J. González de Dios*
- ORIGINALES**
- 201 **Características clínicas e inmunológicas de veinte pacientes con síndrome de DiGeorge**  
*L.M. Passero, P. Contreras, B. González, F. Carrión, C. Navarrete, C. Méndez, A. Quezada, A. King, E. Talesnik*
- 207 **Osteomielitis hematógena aguda**  
*V.M. Navas López, J.D. González Rodríguez, D. Canalejo González, I. Guillén Rodríguez, E. Peromingo Matute, M. Camacho Lovillo, J.A. León Leal*
- 212 **Púrpura trombopénica inmunológica en la infancia**  
*A. Carcavilla, N. Dedieu, M. Martín, M.S. Maldonado*
- REVISIÓN**
- 219 **Protocolo de intervención psicológica grupal en población adolescente y adulta con síntomas ansiosos y depresivos**  
*M.C. Benedito Monleón*
- COMUNICACIONES BREVES**
- 225 **El síndrome de Costello: a propósito de un caso clínico**  
*M.C. Bravo Laguna, I. López-Pajares, M.T. Rives Ferreiro, P. Lapunzina, L. Albajara Velasco*
- 227 **Neumonía recurrente como presentación de displasia ectodérmica anhidrótica**  
*G. Cabezuelo Huerta, A. Abeledo Gómez, M. Evole Buselli, P. Frontera Izquierdo*
- 231 **Linfedema primario en la infancia. Presentación de un caso**  
*M.J. García Mazarío, E. Bernal Vañó, A. Cayuela Maté, J.M. Jiménez Bustos*
- 234 **Aneurisma micótico de aorta en lactante con trasposición de grandes vasos**  
*N. Ramos Sánchez, H. Pian, M. Cazzaniga Bullón, F. Villagrà Blanco, R. Collado Gutiérrez, D. Vellibre Vargas*
- 237 **Trasposición "corregida" de las grandes arterias aislada: diagnóstico perinatal**  
*A. Ortigado Matamala, A. García García, B. Guillén Gutiérrez del Olmo, S.K. Marrero Koteva, J.M. Jiménez Bustos*
- 241 **Enfermedad diseminada por adenovirus. Caso clínico**  
*C. Silvestre, M.J. Brito, H. Loureiro, J.M. Garrote, G. Cordeiro Ferreira, M.C. Machado*
- NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS**
- 245 **Metapneumovirus humano (MPVh) un nuevo patógeno causante de infecciones del tracto respiratorio**  
*J. Reina*
- 248 **CRÍTICA DE LIBROS**
- 250 **CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES**

## Contents

### UP-DATING

- 189 **Probiotics and racecodotril in acute diarrhea in children: a critical review by means of evidence-based medicine**  
*J. González de Dios*

### ORIGINAL ARTICLES

- 201 **Clinical and immunological characteristics of twenty patients with DiGeorge syndrome**  
*L.M. Passero, P. Contreras, B. González, F. Carrión, C. Navarrete, C. Méndez, A. Quezada, A. King, E. Talesnik*
- 207 **Acute haematogenous osteomyelitis**  
*V.M. Navas López, J.D. González Rodríguez, D. Canalejo González, I. Guillén Rodríguez, E. Peromingo Matute, M. Camacho Lovillo, J.A. León Leal*
- 212 **Immunologic thrombopenic purpura in childhood**  
*A. Carcavilla, N. Dedieu, M. Martín, M.S. Maldonado*

### REVIEW

- 219 **Psychological group therapy protocol in adolescent and adult population with anxiety and depressive symptomatology**  
*M.C. Benedito Monleón*

### SHORT COMMUNICATIONS

- 225 **Costello syndrome: based on one clinical case**  
*M.C. Bravo Laguna, I. López-Pajares, M.T. Rives Ferreiro, P. Lapunzina, L. Albajara Velasco*
- 227 **Recurrent pneumonia as presentation of anhidrotic ectodermal dysplasia**  
*G. Cabezuelo Huerta, A. Abeledo Gómez, M. Evole Buselli, P. Frontera Izquierdo*
- 231 **Linfedema primario en la infancia. Presentación de un caso**  
*M.J. García Mazarío, E. Bernal Vañó, A. Cayuela Maté, J.M. Jiménez Bustos*
- 234 **Mycotic aneurism of aorta in infant with transposition of large vessels**  
*N. Ramos Sánchez, H. Pian, M. Cazzaniga Bullón, F. Villagrà Blanco, R. Collado Gutiérrez, D. Vellibre Vargas*
- 237 **"Corrected" transposition of large isolated arteries: perinatal diagnosis**  
*A. Ortigado Matamala, A. García García, B. Guillén Gutiérrez del Olmo, S.K. Marrero Koteva, J.M. Jiménez Bustos*
- 241 **Primary lymphedema in childhood. Presentation of one case**  
*C. Silvestre, M.J. Brito, H. Loureiro, J.M. Garrote, G. Cordeiro Ferreira, M.C. Machado*

### DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC NOVELTIES

- 245 **Human metapneumovirus (hMPV) a new pathogen of respiratory tract infections**  
*J. Reina*

### 248 BOOKS

### 250 NATIONAL AND INTERNATIONAL CONGRESSES

# Probióticos y racecadotril en la diarrea aguda en la infancia: revisión crítica a través de la medicina basada en pruebas

J. González de Dios

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

## RESUMEN

**Introducción.** El tratamiento de la diarrea aguda (DA) se fundamenta en la corrección de la deshidratación y el mantenimiento de un adecuado aporte nutricional. El tratamiento farmacológico en la infancia está muy limitado, si bien puede existir alguna justificación, en determinadas situaciones, para el uso de alimentos funcionales (modificación de la flora intestinal por el uso de probióticos) y agentes antisecretores (racecadotril).

**Material y métodos.** Revisión sistemática y estructurada de los artículos publicados en las fuentes de información secundaria (Colaboración Cochrane, guías de práctica clínica, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, etc.) y primaria (bases de datos, revistas biomédicas, libros, etc.) y valoración crítica por medio de la metodología del *Evidence-Based Medicine Working Group*. Seleccionamos las publicaciones con la mejor evidencia científica en artículos sobre tratamiento (ensayo clínico, revisión sistemática y metaanálisis).

**Resultados.** La información obtenida respecto al uso de probióticos en la DA en la infancia se divide en su utilidad en la diarrea infecciosa (4 metaanálisis y 3 ensayos clínicos para tratamiento y 5 ensayos clínicos para prevención) y en la diarrea postantibiótica (2 metaanálisis para prevención). La información obtenida respecto al uso de racecadotril en la DA en la infancia se fundamenta en 4 ensayos clínicos.

**Conclusiones.** Los probióticos y/o el racecadotril demuestran una eficacia leve-moderada (duración de la diarrea y número de deposiciones) y buena tolerancia como tratamiento coadyuvante de la rehidratación en el tratamiento de

la diarrea infecciosa secretora en la infancia (principalmente por rotavirus). No encontramos evidencia respecto a su utilidad en la diarrea enteroinvasiva. El mayor interés para futuros estudios en este campo es conocer la eficacia en la DA ambulatoria (más frecuente y menos grave), así como conocer la dosis y duración óptima del tratamiento.

**Palabras Clave:** Diarrea aguda; Medicina basada en la evidencia; Pediatría; Probióticos; Racecadotril; Toma de decisiones clínicas.

## ABSTRACT

**Introduction.** The treatment of acute diarrhea (AD) relies on the maintenance of restoration of hydration with maintenance of an adequate nutritional intake. The pharmacologic treatment of AD in children is very limited, but there may be some justification, in some cases, for the use of functional foods (modifying intestinal flora by the use of probiotics) and antisecretory drugs (racecadotril).

**Material and methods.** Systematic and structured review of the articles published in secondary (Cochrane Collaboration, clinical practice guidelines, health technology assessment database, etc) and primary (bibliographic databases, biomedical journals, books, etc) publications and critical appraisal by means of methodology of the *Evidence-Based Medicine Working Group*. We selected the publications with the main scientific evidence in therapeutic articles (clinical trial, systematic review and meta-analysis).

**Results.** The information in probiotics in AD in infants is divided in its utility in infectious diarrhea (4 meta-analysis and 3 clinical trials for treatment and 5 clinical trials for prevention) and antibiotic-associated diarrhea (2 meta-analysis for prevention). The information in racecadotril in AD in infants is based in 4 clinical trials.

**Conclusions.** Probiotics and/or racecadotril demonstrate a mild-moderate efficacy (duration of diarrhea and num-

*Correspondencia:* Javier González de Dios. C/ Prof. Manuel Sala 6, 3ºA. 03003 Alicante  
e-mail: gonzalez\_jav@gva.es  
*Recibido:* Abril 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(3):189-200

ber of depositions) and good tolerability as adjuvant therapy to rehydration in the treatment of infectious watery diarrhea in infancy (mainly in rotavirus). No evidence is found in their utility in enteroinvasive diarrhea. The main interest for future studies in this field is to know their efficacy in ambulatory AD (more frequent and less severe), and know the optimal doses and duration of treatment.

**Key Words:** Acute diarrhea; Clinical decision making; Evidence-based medicine; Pediatrics; Probiotics; Racecadotril.

## INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda (DA) sigue constituyendo un problema de salud pública en la infancia por su prevalencia e importante morbi-mortalidad a nivel mundial. Debemos diferenciar la DA en los países en vías de desarrollo de la que acaece en los países desarrollados, en donde las condiciones higiénico-sanitarias lo convierten en una patología menos grave, pero aún sigue siendo un motivo de importante morbilidad en la infancia (principalmente por deshidratación, malnutrición y/o diarrea prolongada).

La atención del niño con DA es un tema de gran importancia en la práctica clínica en nuestro entorno pues, aunque es un proceso que suele ser benigno y autolimitado, constituye un motivo frecuente de consulta al pediatra, quien debe conocer las pautas actuales sobre su manejo diagnóstico-terapéutico.

Abordar un tema en base a la medicina basada en la evidencia (MBE), o en pruebas, consiste en mantenerse al día en los avances de la medicina a través de los trabajos científicos publicados que presenten las mejores pruebas científicas, con la utilidad de dar a nuestros pacientes (en nuestro caso, niños con DA) el servicio mejor y más seguro, como una metodología razonable y eficaz de acercar la investigación científica a la clínica, con el objetivo de disminuir la variabilidad injustificada en la práctica clínica en base a las mejores pruebas científicas<sup>(1,2)</sup>.

La atención del niño con DA abordada en base a la metodología de la MBE nos demuestra que existe un elevado número de estudios de calidad científica (ensayos clínicos –EC–, revisiones sistemáticas –RS–, metaanálisis –MA– y guías de práctica clínica –GPC– basadas en la evidencia) que apoyan una toma de decisiones racional en la práctica clínica, con un buen grado de recomendación (según los criterios de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria<sup>(3)</sup> –Tabla 1–), principalmente a nivel de intervenciones terapéuticas (Tabla 2)<sup>(4)</sup>. La DA en la infancia en nuestro entorno es, en la mayoría de los casos, un proceso autolimitado y cuyo principal objetivo en el abordaje terapéutico es la corrección de la deshidratación (principalmente a través de las soluciones de rehidratación oral) y la recuperación

nutricional (con una realimentación precoz con escasas modificaciones), sin que ambas intervenciones incidan en la evolución de la diarrea. Un hecho habitual es que la persistencia de los síntomas, a pesar de conseguir la rehidratación, conduce a los padres y cuidadores a la idea de un fallo de tratamiento. En estos procesos, en la población adulta, es frecuente el uso de fármacos inhibidores de la motilidad intestinal, modificadores de la secreción intestinal y sustancias adsorbentes, pero el tratamiento farmacológico en la infancia está muy limitado, si bien puede existir alguna justificación, en determinadas situaciones, para el uso de alimentos funcionales (como los probióticos) y agentes anti-diarreicos (como racecadotril).

El objetivo de nuestro artículo es proponer una revisión crítica sobre la utilización de los probióticos y del racecadotril en la DA de la infancia a través del paradigma de la MBE.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Siguiendo la metodología propuesta por el *Evidence-Based Medicine Working Group*<sup>(5,6)</sup>, nos planteamos una pregunta clínica de interés, a partir de la cual se realiza una búsqueda eficiente de las mejores pruebas científicas publicadas en la literatura y se realiza, posteriormente, una valoración crítica (sobre su validez científica y relevancia clínica) de los artículos más importantes y, finalmente, intentamos aplicar los resultados a nuestra práctica clínica habitual (Tabla 3).

Desde un punto de vista formal, consideraremos los pasos 1 y 2 de la tabla 3 dentro del apartado Material y métodos, y los pasos 3 y 4 dentro del apartado Resultados.

### Formular una pregunta clara a partir del problema clínico a analizar

La estrecha relación entre la dieta y el estado de salud se atribuye, no sólo al valor nutritivo de aquella, sino también a los efectos beneficiosos derivados de sus complejas interacciones con el huésped y la microbiótica intestinal. En este contexto han surgido los llamados alimentos funcionales, dentro de los cuales los probióticos ocupan un lugar destacado, siendo las bacterias capaces de producir ácido láctico (como lactobacilos y bifidobacterias) las que más se han utilizado<sup>(7)</sup>. La lógica de la utilización de los probióticos en la DA se basa en la hipótesis que modifica la composición de la microflora cólica contra las bacterias patógenas, con los siguientes mecanismos propuestos: competencia por los nutrientes esenciales para el crecimiento de agentes patógenos, inhibición competitiva de su adhesión, modificación de toxinas o de sus receptores, etc.

El racecadotril (acetorfanol) es un inhibidor específico de la encefalinasa, enzima localizada en el epitelio del intestino delgado, por lo que impide la degradación de las encefalinas (opioide endógeno). El aumento de encefalina

**TABLA 1.** Niveles de calidad de la evidencia científica (según Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria)\*

Calidad de la evidencia científica (grado de recomendación)	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
Buena (A)	Metaanálisis de EC controlados y aleatorizados	No heterogeneidad Diferentes técnicas de análisis Metarregresión Megaanálisis Calidad de los estudios
	EC controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico Multicéntrico Calidad del estudio
	EC controlado y aleatorizado de muestra pequeña (enfermedad poco prevalente)	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio
Regular (B)	EC controlado y aleatorizado de muestra pequeña (enfermedad prevalente)	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio
	EC controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo Multicéntrico Calidad del estudio
	EC controlado no aleatorizado	Controles históricos Calidad del estudio
	Estudios de cohorte	Multicéntrico Apareamiento Calidad del estudio
	Estudios de caso-control	Multicéntrico Calidad del estudio
Mala (C)	Series clínicas Estudios transversales Conferencia de consenso Comités de expertos Anécdotas o casos únicos	

\*Adaptado de ref 3.

libre estimula el receptor delta de la pared intestinal e inhibe el paso de ATP a AMPc, con lo que disminuye la hipersecreción neta de agua y electrólitos en la luz intestinal<sup>(8)</sup>.

Nos planteamos la siguiente pregunta clínica estructurada: ¿el tratamiento con probióticos y/o racecadotril en la DA de la infancia es eficaz, efectivo y/o eficiente? La eficacia, efectividad y eficiencia son (junto con la aceptabilidad y accesibilidad) componentes fundamentales de la práctica clínica apropiada en la evaluación de tecnologías sanitarias. Por tanto, otra forma de establecer la pre-

gunta es: ¿el tratamiento con probióticos y/o racecadotril en la DA de la infancia es apropiado en la práctica clínica?

#### **Búsqueda sistemática de las mejores pruebas disponibles en la bibliografía**

Realizamos una estrategia de búsqueda orientada a artículos sobre el uso de probióticos y racecadotril en la DA en la infancia. Utilizamos como palabras clave los siguientes términos: “probiotics OR probióticos” y “racecadotril OR racecadotril”, sin limitadores de tiempo ni idioma.

**TABLA 2.** Niveles de calidad de la evidencia científica y grados de recomendación en el tratamiento de la diarrea aguda en la infancia\*

Las soluciones de rehidratación oral son el mejor tratamiento para prevenir o corregir la pérdida de líquidos y electrolitos por DA en niños sin deshidratación o con deshidratación leve-moderada (nivel de calidad: MA; grado de recomendación: A).

Las soluciones de rehidratación oral presentan ventajas sobre la rehidratación intravenosa (menor duración de la diarrea, mayor ganancia ponderal y menor tiempo de hospitalización), y no se constata mayor riesgo de hipo o hipernatremia (nivel de calidad: MA; grado de recomendación: A).

La rehidratación oral con sonda nasogástrica es un alternativa válida a la rehidratación intravenosa (nivel de calidad: MA; grado de recomendación: A).

Las soluciones de rehidratación oral de baja osmolaridad son útiles en el manejo de la deshidratación en los países desarrollados (nivel de calidad: EC; grado de recomendación: A), y también pueden utilizarse en países subdesarrollados, principalmente en aquellos países donde el cólera no es endémico (nivel de calidad: EC; grado de recomendación: A).

Las soluciones de rehidratación oral con arroz es efectiva en el cólera, reduciendo las pérdidas fecales, pero no se encuentra este efecto en las DA pediátricas no coléricas (nivel de calidad: MA; grado de recomendación: A) y las soluciones de rehidratación oral con aminoácidos no aportan beneficios sobre la estándar (nivel de calidad: EC; grado de recomendación: A).

No está indicado el reposo intestinal, ni las dietas restrictivas. Es conveniente continuar con la dieta habitual del niño (nivel de calidad: EC; grado de recomendación: A).

En los lactantes con la lactancia, mantener ésta en todos los casos. En los pacientes con lactancia artificial, es innecesario el uso rutinario de leches diluidas y/o fórmulas especiales (leche sin lactosa o hidrolizado de proteínas de leche de vaca) (nivel de calidad: MA; grado de recomendación: A).

No se recomienda en la DA en la infancia la administración de sustancias que disminuyan la motilidad intestinal, sustancias absorbentes ni antieméticos (nivel de calidad: opinión de expertos; grado de recomendación: C).

No se recomienda el uso de antibióticos en la mayoría de los casos de DA en la infancia. Tampoco se indica el tratamiento de antibióticos en la DA por salmonela no grave, pues ocasiona más efectos adversos y tiende a prolongar el estado de portador en heces (nivel de calidad: MA; grado de recomendación: A).

Rehidratación oral durante 3-4 horas en niños con deshidratación leve-moderada, seguida de reintroducción rápida de la alimentación habitual, junto con suplementos de solución de rehidratación para compensar las pérdidas mantenidas (nivel de calidad: EC; grado de recomendación: A).

Ingreso para tratamiento de pacientes con deshidratación grave. Observación durante unas horas de los niños con deshidratación leve-moderada o niños con riesgo elevado de deshidratación (lactantes pequeños, elevada frecuencia de deposiciones líquidas o vómitos), para asegurar una adecuada rehidratación y/o un mantenimiento de la hidratación (nivel de calidad: opinión de expertos; grado de recomendación: C).

EC= ensayo clínico; MA= metaanálisis. Grados de recomendación (según Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria -véase tabla 1): A (buena), B (regular), C (mala)

\* Tomado de ref 4.

Con ello pretendemos realizar una búsqueda con alta sensibilidad (muchos artículos, algunos no pertinentes, pero con escasa pérdida de artículos relevantes); para hacer más específica la búsqueda consideramos, posteriormente, sólo los documentos científicos pertinentes relacionados con la edad pediátrica y valoramos el tipo de estudio del que se obtienen los distintos componentes de la pregunta clínica: la eficacia se valora a partir de EC, RS y MA, la efectividad

principalmente de árboles de decisión e investigación en resultados de salud, y la eficiencia principalmente con los estudios de evaluación económica. Fecha de búsqueda: diciembre de 2004.

1. *Primer nivel de búsqueda: fuentes de información secundaria* (nacidas al amparo de la MBE, se caracterizan por llevar implícita la valoración crítica de los documentos).



TABLA 3. Pasos a seguir en la práctica de la medicina basada en la evidencia

Primer paso <sup>1</sup> :	Formular una PREGUNTA clara a partir del problema clínico a analizar
Segundo paso <sup>1</sup> :	BÚSQUEDA sistemática de las MEJORES PRUEBAS disponibles en la bibliografía para identificar los trabajos relevantes
Tercer paso <sup>2</sup> :	VALORACIÓN CRÍTICA de las evidencias científicas encontradas
Cuarto paso <sup>2</sup> :	APLICABILIDAD de los resultados de la valoración a nuestra práctica clínica

<sup>1</sup>El primer y segundo paso de la medicina basada en la evidencia son analizados en el apartado Material y métodos del artículo.

<sup>2</sup>El tercer y cuarto paso de la medicina basada en la evidencia son analizados en el apartado Resultados del artículo.

– *Colaboración Cochrane*, analizando las distintas bases de datos de *The Cochrane Library Plus* en español (Issue 4, 2004), a través del acceso electrónico gratuito ([http://www.update.softwate.com/clibplus/clib\\_plus.htm](http://www.update.softwate.com/clibplus/clib_plus.htm)).

- En *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR): de un total de 1.938 documentos encontramos 12 a través de los términos de búsqueda, de los cuales sólo uno resultó pertinente:

“Probióticos para el tratamiento de la diarrea infecciosa”<sup>(9)</sup>.

- En *The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE): de un total de 4.918 documentos encontramos 7 a través de los términos de búsqueda, de los cuáles sólo cuatro resultaron pertinentes:

“Efficacy of probiotic use in acute diarrhoea in children: a meta-analysis”, obtenido del estudio de Huang y cols.<sup>(10)</sup>

“Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea”, obtenido del estudio de Cremonini y cols.<sup>(11)</sup>

“Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis”, obtenido del estudio de D’Souza y cols.<sup>(12)</sup>

“Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhoea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials”, obtenido del estudio de Szajewska y cols.<sup>(13)</sup>

- En *The NHS Economic Evaluation Database* (NHS-EED): de un total de 15.041 documentos no encontramos ninguno pertinente a través de los términos de búsqueda.
- En *The Health Technology Assessment Database* (HTA): de un total de 4.395 documentos no encontramos ninguno pertinente a través de los términos de búsqueda.
- En *Bandolera*: de un total de 293 documentos encontrados, sólo uno resultó pertinente:

“Probióticos para la diarrea asociada a antibióticos”, en el que se hace una ampliación del MA de Cremonini y cols.<sup>(11)</sup>.

En *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL): de un total de 427.807 EC registrados, encontramos 169 a través de los términos MESH, de los cuales 16 resultaron pertinentes: 12 para probióticos<sup>(14-25)</sup> y 4 para racecadotril<sup>(26-29)</sup>.

– *Guías de práctica clínica*, valorando los principales centros de almacenamiento de GPC, internacionales (*National Guideline Clearinghouse* y *CMA Infobase Clinical Practice Guidelines*) y nacionales (GPC de Fisterra), y hemos utilizado los mismos términos de búsqueda. No encontramos ningún documento a través de los términos de búsqueda, pero sí detectamos algunas GPC de interés acerca de la DA en la infancia<sup>(30-34)</sup>.

– *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*: se han consultado el *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), organización que incluye a todas las agencias de países de Europa, América, Asia y Oceanía. No hemos encontrado ningún artículo.

– *Revistas con resúmenes estructurados*: son un nuevo tipo de revistas que seleccionan resúmenes estructurados de artículos científicamente importantes (las mejores evidencias) y se incorporan comentarios clínicos (la maestría clínica). Encontramos algunos artículos de interés en publicaciones secundarias de medicina general (*Evidence-Based Medicine*) y de pediatría (*AAP Grand Rounds*).

- En *Evidence-Based Medicine*:
  - “Lactobacillus GG reduced diarrhoea incidence in children treated with antibiotics”
  - “Racecadotril was effective for severe watery diarrhoea in children”
- En *AAP Grand Rounds*:
  - “Lactobacillus GG for prevention of nosocomial diarrhoea”
  - “Impact of *Bifidobacterium* on infantile diarrhoea”

– *Archivos de temas valorados críticamente*: es un tipo de archivos que nacieron de la necesidad de almacenar y clasificar las respuestas a las preguntas clínicas estructuradas que se generan en la práctica clínica y que se intentan contestar aplicando la metodología de la MBE. Los principales archivos de temas valorados críticamente en pediatría están promovidos actualmente por instituciones universitarias de Estados Unidos, Gran Bretaña, Australia, etc.

- En *Evidence Based Pediatrics and Child Health* de la Universidad de Michigan:  
“Lactobacillus therapy is safe and may be effective in children with infectious diarrhea”
- En ATTRACT, servicio de preguntas-respuestas de Servicio Inglés de Salud:  
“Do probiotics reduce the incidence of antibiotic associated diarrhoea?”, fundamentándose en el estudio de Cremonini y cols.<sup>(11)</sup>, registrado en DARE y ya comentado en Bandolera.
- En el Archivo de Temas Valorados Críticamente de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria:  
“En niños menores de tres años con gastroenteritis infecciosa aguda, la administración de *Lactobacillus* fue eficaz para disminuir tanto la duración del proceso como el número de deposiciones/ día”, fundamentándose en el estudio de Van Niel y cols.<sup>(35)</sup>.

– *Bases de datos de MBE*: de indudable interés, constituyen un buen punto de partida para realizar una búsqueda en fuentes de información secundaria (por lo que incluyen buena parte de los artículos ya encontrados en los apartados previos), destacando dos: TRIPdatabase (<http://www.tripdatabase.com>) y SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm>), que son metabuscadores que realizan el rastreo a través de diferentes bases de datos relacionadas con la MBE y también en revistas de reconocido prestigio y factor de impacto.

2. *Segundo nivel de búsqueda: fuentes de información primaria* (son las fuentes de información tradicionales, en las que sí es necesario realizar la valoración crítica de los artículos para analizar su validez científica y la importancia clínica).

– *Bases de datos tradicionales*: siendo Medline la más utilizada, principalmente a través de *PubMed*, acceso gratuito en Internet. La búsqueda con “probiotics” nos devuelve 1.976 referencias, pero utilizando los siguientes limitadores (de edad –all child, 0-18 years– y en investigación sólo en humanos) nos proporciona 279 registros (fecha de consulta: 1-XII-2004); para hacer la búsqueda más específica y con mayor calidad científica utilizamos los limitadores del tipo de publicación: con “randomized controlled trial” nos devuelve un total de 45 documentos y 3 con “meta-analysis”. La búsqueda con “racedotrill” nos devuelve 108 referencias, pero utilizando los siguientes limitadores (de edad

–all child, 0-18 years– y en investigación sólo en humanos) nos proporciona 12 registros; con los limitadores del tipo de publicación “randomized controlled trial” nos devuelve un total de 8 documentos y ninguno con “meta-analysis”.

- De la estrategia de búsqueda con el limitador “randomized controlled trial” obtenemos siete artículos pertinentes, no detectados en la búsqueda realizada en las fuentes de información secundarias<sup>(36-42)</sup>.
- De la estrategia de búsqueda con el limitador “meta-analysis” obtenemos un artículo pertinente no detectado en la búsqueda realizada en las fuentes de información secundarias:  
“Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis”, publicado por Van Niel y cols.<sup>(35)</sup>

– *Revista médicas tradicionales*: se ha comprobado que una gran proporción (entre el 40 y el 60%) de la mejor evidencia científica en pediatría puede encontrarse en un reducido número de revistas biomédicas, 5 de las cuales corresponden a revistas pediátricas (*Pediatrics, J Pediatr, Arch Dis Child, Pediatr Infect Dis J, AJDC*) y 5 a revistas de medicina general (*N Engl J Med, Lancet, JAMA, BMJ, J Infect Dis*)<sup>(43)</sup>, a las que habría que añadir en nuestro país la publicación *Anales de Pediatría*, como órgano oficial de la Asociación Española de Pediatría<sup>(44)</sup>, así como revistas de la especialidad de gastroenterología y nutrición (destaca el número de artículos relevantes publicados sobre este tema en *Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition*). Del análisis de estas revistas (principalmente a través de sus recursos electrónicos, como índices de revistas, digestores de información y alertas bibliográficas) y de las citas bibliográficas de los principales artículos detectados en la búsqueda previa, recuperamos otros artículos de interés, como el publicado en la revista *Acta Pediátrica Española* sobre probióticos<sup>(45)</sup> y en *Anales de Pediatría Continuada* sobre el uso del racecadotril<sup>(46)</sup>.

– *Libros de texto*: además de los capítulos pertinentes en los libros clásicos de pediatría general o especialidades pediátricas, queremos destacar la revisión actualizada en el libro electrónico *eMedicine*, donde encontramos dos capítulos al respecto, sobre “Diarrea”<sup>(47)</sup> y “Gastroenteritis”<sup>(48)</sup> en la infancia. En este apartado también cabe destacar los capítulos orientados a la DA en la infancia en los libros de texto realizados con metodología de MBE (por lo tanto, cabría poder incluirlos como fuentes de información secundaria): de especial interés es el libro “*Evidence Based Pediatrics and Child Health*” de Moyer VA y cols. y “*Evidence Based Pediatrics*” de Feldman W. También podemos citar el capítulo sobre DA en la infancia publicado en el libro “*Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia*”<sup>(49)</sup>, si bien cabe realizar algunas consideraciones en su aplicabilidad a nuestro entorno, al ser un libro editado en Colombia. Asimismo, enunciar el capítulo correspondiente a DA

en el *Manual de Protocolos de Gastroenterología* de la Asociación Española de Pediatría<sup>(50)</sup>.

En estos libros (formato en papel y/o electrónico) la referencia al uso de los probióticos y/o racecadotril es escasa.

– Dentro de la literatura “opaca”, o de difícil localización, queremos destacar dos manuales, uno editado en el año 2004 por el grupo Ferrer (distribuidor en nuestro país de Tiorfan®, racecadotril) sobre la DA en la infancia<sup>(51)</sup>, y otro editado en el año 2003 como un monográfico de Anales Nestlé, “*Probióticos en la infancia*”<sup>(52)</sup>, y que incluye un capítulo de especial interés sobre análisis crítico de los estudios publicados<sup>(53)</sup>.

## RESULTADOS

### Valoración crítica de documentos sobre probióticos y racecadotril en la DA en la infancia

No existe, de entrada, la estrategia de búsqueda perfecta, sino la que hemos sabido y podido hacer, que habrá que ir perfeccionando a lo largo del tiempo<sup>(54)</sup>. Partiendo de esta premisa y limitación, podemos abordar la valoración crítica de las pruebas científicas encontradas respecto a la DA en la infancia a través de las dos fuentes de información<sup>(55)</sup>:

– En las fuentes de información secundaria la información más relevante la obtenemos en las distintas bases de datos en *The Cochrane Library Plus*, encontrando un buen número de EC, RS y MA, los cuales constituyen el tipo de diseño con mayor evidencia científica en intervenciones terapéuticas y/o preventivas. La información volcada en las fuentes de información secundaria aún es escasa en el global de la información biomédica, pero de indudable interés al llevar implícita la valoración crítica de las pruebas científicas.

– En las fuentes de información primaria encontramos, a través de *PubMed*, algunos artículos de interés no detectados en la búsqueda realizada en las fuentes de información secundaria. En el tema que nos ocupa destacamos dos trabajos de indudable interés en los que basamos buena parte de la valoración crítica de las pruebas científicas, uno dentro de la literatura “opaca”<sup>(53)</sup> y otro en una revista médica en nuestro país<sup>(46)</sup>.

Encontramos en todas las fuentes de información (secundaria y primaria) muchos más artículos en relación con probióticos que con racecadotril y, a través de estos documentos, planteamos la valoración crítica para determinar su validez (o rigor científico) e importancia (o relevancia clínica)<sup>(56)</sup>.

### *Probióticos en la DA en la infancia*

1. Probióticos en el tratamiento de las DA infecciosas en la infancia: son pertinentes 4 MA<sup>(9,10,13,35)</sup> y 3 EC<sup>(16,18,19)</sup>.

El MA de Allen y cols.<sup>(9)</sup> (MA de 23 EC) concluyó que los probióticos son un complemento útil a la rehidratación en el manejo de la DA en adultos y niños, si bien se necesitan más investigaciones para informar el uso de determinados regímenes probióticos en grupos específicos de pacientes.

El MA de Huang y cols.<sup>(10)</sup> (MA de 18 EC) presenta una gran heterogeneidad en los 18 EC; el análisis de un subgrupo de 9 EC de probióticos (principalmente lactobacilos) doble ciego frente a placebo demuestra que la diarrea disminuía significativamente en 14,4 h (IC95% 7,2-24).

El MA de Szajewski y cols.<sup>(13)</sup> (MA de 10 EC en tratamiento y de 3 EC en prevención) reveló que *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri* y *Saccharomyces boulardii*, comparados con placebo, reducían el riesgo de que la diarrea se prolongara más de 3 días (RR= 0,40, IC95% 0,28-0,57), pero *L. GG* era el único que tenía efectos consistentes. Para prevenir que un paciente tuviera diarrea durante  $\geq 3$  días, se debían tratar 4 pacientes (IC95% 3-9) con *L. GG*. El efecto más evidente se observó en casos de DA por rotavirus. Sin embargo, no se pueden obtener conclusiones sobre su papel en la prevención sobre la diarrea infecciosa, debido a la heterogeneidad de los estudios.

El MA de Van Niel y cols.<sup>(35)</sup> (MA de 9 EC) observó una reducción significativa de la duración de la diarrea de 16,8 h (IC95% 7,2-28,2) y una reducción de la frecuencia de las deposiciones del orden de 1,6 deposiciones por día (IC95% 0,7-2,6).

Dos pequeños EC realizados en Dinamarca en niños con DA hospitalizados<sup>(18)</sup> y no hospitalizados<sup>(19)</sup> demuestran que la duración de la diarrea y la duración de la hospitalización resultaban reducidas en caso de intervención precoz con probióticos. Por la prevalencia de la DA en atención primaria, es de interés el EC realizado en niños no hospitalizados<sup>(19)</sup>, pero es un estudio con varias limitaciones: escaso tamaño muestral, gran número de pérdidas durante el seguimiento y no realización de análisis por intención de tratar (por todo ello, sus resultados deben ser interpretados con precaución). El EC realizado en Brasil<sup>(16)</sup> demuestra una falta de eficacia de *L. GG*, a diferencia de los anteriores estudios. La relación dosis-efecto, descrita precedentemente, sugiere que los lactobacilos son más eficaces en dosis superiores al umbral de  $10^9$ - $10^{10}$  UFC durante las primeras 48 h.

2. Probióticos en la prevención de las DA infecciosas en la infancia: son pertinentes 5 EC, bien a nivel comunitario<sup>(24,41)</sup> o a nivel nosocomial<sup>(21,39,42)</sup>.

Los efectos de *L. GG* son modestos en la prevención de las diarreas comunitarias transmisibles en los países en desarrollo y no son efectivos en los países desarrollados. Los EC realizados para valorar el efecto preventivo de los probióticos a nivel nosocomial no son concluyentes, y sería necesario realizar un EC en un gran número de niños antes de hacer una recomendación de este tipo.

3. Probióticos en la prevención de la DA secundaria a antibióticos: son pertinentes dos MA<sup>(11,12)</sup>.

En el MA de Cremonini y cols.<sup>(11)</sup> (MA de 7 EC) sólo incluye dos EC en niños de los 7 registrados, y en el conjunto se respalda el efecto favorable de los probióticos frente a placebo (RR = 0,4, IC95% 0,3-0,6). Se sugiere un posible efecto beneficioso de los probióticos en la DA asociada a antibióticos, pero se necesitan más estudios, ante la debilidad de los resultados actuales (dado que todos los EC se enfrentan a placebo y por la marcada heterogeneidad del MA); se propone realizar un estudio multicéntrico a gran escala que incluya una estandarización de los probióticos, así como una valoración económica tipo coste-beneficio. En el análisis realizado en Bandolera se añaden dos EC más a los 7 iniciales (7 con *Lactobacillus* y 2 con *Saccharomyces*): teniendo en cuenta toda la información, la diarrea asociada a antibióticos se presentó en el 23% de los pacientes sin probióticos y en el 13% de los pacientes con probióticos, lo que implica que por cada 10 pacientes tomando diariamente probióticos con antibióticos, uno menos tendrá diarrea.

En el MA de D'Souza y cols.<sup>(12)</sup> (MA de 9 EC) sólo incluye dos EC en niños de los 9 registrados, y en el conjunto se respalda el efecto favorable de los probióticos frente a placebo (OR = 0,3, IC95% 0,26-0,53). Los probióticos pueden utilizarse para prevenir la DA asociada a antibioterapia, pero no está demostrado su papel como tratamiento de esta tipo de diarrea; se comenta la necesidad de mejores EC en los estudios de prevención con probióticos y que también incluyan evaluación económica.

Las principales cuestiones que un pediatra se plantea a este respecto están relacionadas con la aplicabilidad y la significación clínica de los resultados de estos dos MA, pues están realizados principalmente en adultos (salvo los 4 EC referidos). El resultado global en niños sugiere que uno de cada 7 niños (IC95% 5-13) tratados estarían protegidos del riesgo de aparición de una diarrea de este tipo y, por tanto, L GG tendría efectos beneficiosos moderados.

### **Racecadotril en la DA en la infancia**

En la población infantil se han realizado 4 EC aleatorizados con racecadotril<sup>(26-29)</sup>:

El EC de Turck y cols.<sup>(26)</sup> es un estudio multicéntrico realizado en Francia, doble ciego con placebo, comparando racecadotril (1,5 mg/kg, n = 52) frente a loperamida (0,03 mg/kg, n = 50) tres veces al día, en niños de 2 a 10 años con DA no hospitalizados. Se comprueba similar eficacia respecto a número de deposiciones líquidas hasta la curación (*outcome* primario) y duración de la diarrea y tasa de recurrencias (*outcomes* secundarios), pero significativamente más estreñimiento y necesidad de medicación concomitante en el grupo con loperamida.

El EC de Cézard y cols.<sup>(27)</sup> realizado en Francia (estudio multicéntrico, n = 172, de 3 meses a 4 años) y el EC de Sa-

lazar-Lindo y cols.<sup>(28)</sup> realizado en Perú (estudio unicéntrico, n = 135, de 3 meses a 3 años) son dos estudios doble ciego con placebo para valorar el racecadotril (1,5 mg/kg, tres veces al día y durante 5 días) como tratamiento coadyuvante de la rehidratación oral en niños hospitalizados con DA. En ambos estudios disminuyó el volumen fecal entre un 40-45%, respecto al grupo control, durante las primeras 48 hs de tratamiento (*outcome* primario), así como el volumen fecal en las primeras 24 h, volumen fecal total y duración de la diarrea (*outcomes* secundarios).

Los mismos resultados se observaron si se desglosaban los grupos según la presencia o no de rotavirus como agente causal. Respecto a la tolerancia se observaron efectos adversos en el 10% del grupo racecadotril (siendo los vómitos los más frecuentes) y en el 9,7% del grupo placebo, generalmente de carácter leve.

El EC de Coccojaru y cols.<sup>(29)</sup> realizado en Francia (n = 166, de 3 meses a 3 años) compara el racecadotril (10 mg en < 9 kg y 20 mg en > 9 kg, tres veces al día hasta finalizar la diarrea y/o menos de 7 días) como tratamiento coadyuvante de la rehidratación (oral o intravenosa) en niños con DA que acuden a urgencias. El grupo con racecadotril precisó menos visitas adicionales a urgencias en la semana siguiente (*outcome* primario), así como menor número de deposiciones durante las primeras 48 h de tratamiento y duración de la diarrea (*outcomes* secundarios).

### **Aplicabilidad a la práctica clínica sobre el uso de probióticos y racecadotril en DA en la infancia**

Tras demostrar que la mejor evidencia externa encontrada en la literatura es válida e importante, nos encontramos ante la pregunta decisiva y fin último de la MBE: ¿se puede integrar esta evidencia científica con nuestra maestría clínica e incorporarla en la asistencia de nuestro(s) paciente(s)?<sup>(57)</sup>. Para su análisis nos basamos en las tres preguntas básicas propugnadas por el *Evidence-Based Medicine Working Group* en relación con artículos sobre tratamiento y/o prevención<sup>(58-60)</sup>.

– ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?: no se trata simplemente de determinar si las características de los sujetos del EC y los de nuestra consulta son diferentes, sino si estas diferencias pueden hacer sospechar que se obtendrían resultados distintos. Algunos aspectos a tener en cuenta para valorar la aplicabilidad de los resultados de un EC son aspectos biológicos, epidemiológicos, sociales y económicos.

En principio deberíamos tener en cuenta los resultados de los estudios sobre probióticos y/o racecadotril realizados en niños con DA en países desarrollados, considerando con precaución los resultados obtenidos en los estudios realizados en los países en vías de desarrollo.

– ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?: no es necesario evaluar sólo la respuesta adecuada, sino todas las otras posibles respuestas o efectos

de relevancia clínica que puede producir el tratamiento, como su impacto sobre la calidad de vida de los sujetos.

Son necesarios EC realizados íntegramente en atención primaria (donde más prevalente es la DA) que analicen otras variables clínicamente relevantes: determinar si la administración de probióticos y/o racecadotril es eficaz para disminuir el porcentaje de ingresos hospitalarios y para prevenir la posible evolución hacia una intolerancia a la lactosa; y también sería necesaria la realización de un estudio económico que tenga en cuenta los costes directos (el precio del tratamiento: los diferentes productos comercializados que contienen probióticos cuestan alrededor de seis euros, y el racecadotril en granulado de suspensión oral, alrededor de 10-11 euros), así como el coste de los posibles beneficios directos (por ejemplo, el ahorro derivado de la posible evitación de un ingreso hospitalario) e indirectos (disminución de días de ausencia del trabajo por parte de los padres para poder cuidar a su hijo, ahorro económico derivado de no tener que contratar a una tercera persona para que cuide del niño mientras los padres trabajan). También son necesarios estudios que determinen si existen diferencias entre los diversos tipos de probióticos en cuanto a su eficacia terapéutica para el tratamiento de la DA.

– ¿Los beneficios de los probióticos merecen la pena frente a los perjuicios y costes?: señalar que la consideración de beneficios y perjuicios no puede guiarse exclusivamente por medidas cuantitativas de impacto; también deben tenerse en cuenta la repercusión clínica de los mismos y, por supuesto, el coste, facilidad de aplicación, grado de cumplimiento y accesibilidad de la intervención considerada.

Según los datos actualmente disponibles, se trata de una intervención segura (no existieron diferencias entre los grupos de comparación en cuanto a los efectos adversos), y sólo deberíamos considerar el papel de los vómitos con el uso del racecadotril.

Aunque se trata de intervenciones relativamente baratas, no parece necesario que los pacientes que presenten cuadros más leves los reciban, ya que probablemente el beneficio clínico en ellos sea muy pequeño o inexistente. A la hora de valorar el beneficio también se ha de considerar el contexto familiar: en las familias donde ambos padres trabajan, el acortamiento de la enfermedad, aunque sólo sea en un día, puede ser de gran importancia en términos de ahorro económico para los progenitores y la sociedad (ahorro de horas de trabajo perdidas).

## DISCUSIÓN

En nuestro ejercicio profesional de la pediatría asistimos con frecuencia a escenarios en los que se nos plantean dudas sobre cualquier aspecto de nuestra práctica clínica: el interés de un nuevo tratamiento, la importancia de una prueba diagnóstica diferente, los efectos perjudiciales de una intervención, el pronóstico de una enfermedad, etc. La MBE aporta un mar-

co conceptual nuevo para la resolución de los problemas clínicos, pretendiendo acercar los datos de la investigación clínica a la práctica médica. Surge como un medio para que los pediatras afrontemos mejor los retos de la medicina actual y que nos afectan muy de cerca, entre ellos la existencia de una enorme información científica y en continua evolución, la exigencia de ofrecer la máxima calidad asistencial y la limitación de recursos destinados a la atención sanitaria<sup>(1,2)</sup>.

La MBE consiste en el proceso de búsqueda sistemática, evaluación crítica y aplicación de los hallazgos de la investigación a la toma de decisiones clínicas. La MBE propone un método estructurado para resolver las dudas derivadas de la práctica clínica habitual, mediante cuatro pasos fundamentales (Tabla 3), por lo que combina perfectamente la teoría (pasos 2 y 3) con la práctica (pasos 1 y 4).

En base a la valoración crítica de las publicaciones científicas sobre probióticos y/o racecadotril en la DA en la infancia, a través de la metodología de la MBE, podemos extraer las siguientes conclusiones, de interés en la toma de decisiones en la práctica clínica:

### 1. Utilidad de los probióticos en la DA en la infancia:

– En el tratamiento de la DA infecciosa, algunas cepas probióticas (principalmente lactobacilos y bifidobacterias) tienen efectos beneficiosos leves-moderados, en particular en diarreas con un componente predominantemente secretor (principalmente por rotavirus) en lactantes y niños pequeños.

– El efecto beneficioso está relacionado con la dosis administrada (superior con dosis > 10<sup>9</sup>-10<sup>10</sup> UFC) y momento de administración (superior cuando se ofrecen precozmente en las primeras 48 h del inicio de la diarrea).

– Los probióticos parecen ser ineficaces en la DA bacteriana invasiva.

– No hay evidencia sobre la utilidad de los probióticos para la prevención de la DA nosocomial.

– En el manejo de la DA postantibiótica, algunas cepas probióticas (principalmente *Lactobacillus GG*) tienen efectos beneficiosos leves-moderados en la infancia (no confirmado en adultos) como medida preventiva junto a la administración de antibióticos.

El entusiasmo despertado por la comercialización de probióticos se basa, principalmente, en estudios de experimentación animal e *in vitro* pero, desde el punto de vista clínico, las pruebas sobre su eficacia y efectividad sigue siendo limitadas. Queda pendiente por definir el tipo de probiótico, dosis óptima y duración del tratamiento, así como mejorar la calidad microbiológica y etiquetado de los probióticos<sup>(45,53)</sup>.

### 2. Utilidad de racecadotril en la DA en la infancia:

– Racecadotril tiene efectos beneficiosos leves-moderados en la DA infecciosa con un componente predominantemente secretor (principalmente por rotavirus), como tratamiento coadyuvante de la rehidratación oral y a partir de los tres meses de edad.

– No se puede aconsejar su uso, de momento, en las DA enteroinvasivas.

Es importante tratar de estudiar la eficacia en pacientes tratados de forma ambulatoria (dado que la mayoría de los EC del racecadotril valoran la DA en niños hospitalizados o que acuden a urgencias) que son las formas más frecuentes y, *a priori*, menos graves, por lo se podría esperar una menor eficacia.

En base al nivel de calidad de las pruebas científicas obtenido de las fuentes de información podemos extraer los siguientes grados de recomendación, según los criterios de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria reflejados en la tabla 1:

– Las conclusiones obtenidas en la utilidad de los probióticos en la DA en la infancia provienen principalmente de estudios con un nivel bueno de calidad (MA y EC controlados y aleatorizados de muestra grande), por lo que el grado de recomendación es de tipo A.

– Las conclusiones obtenidas en la utilidad del racecadotril en la DA en la infancia provienen principalmente de estudios con un nivel regular de calidad (EC controlados y aleatorizados de muestra pequeña), por lo que el grado de recomendación es de tipo B.

La MBE no es una panacea que resolverá todos nuestros problemas en la toma de decisiones clínicas, pero sí cambiará nuestra forma de abordar la práctica clínica basándose en la búsqueda de las mejores pruebas científicas extraídas de la literatura. En el modelo actualizado en la toma de decisiones basado en pruebas, la evidencia procedente de la investigación es uno de los cuatro círculos, en el que hay que considerar también el estado clínico y las circunstancias, la preferencia y acciones de los pacientes y, principalmente, la experiencia clínica, todo lo cual nos permitirá abordar una asistencia sanitaria basada en la evidencia<sup>(61)</sup>.

Los resultados de nuestra revisión crítica sugieren que la administración, coadyuvante a la rehidratación, de probióticos y/o racecadotril en niños con DA disminuye ligeramente la duración y la intensidad de esta enfermedad, principalmente en las gastroenteritis con un componente predominantemente secretor (especialmente rotavirus). Esto no quiere decir que tenga que administrarse a todos los niños que la padecen. Su prescripción podría restringirse al tratamiento inicial de niños con DA con un gran número de deposiciones/ día y también a aquellos casos en que la enfermedad del niño suponga un trastorno importante a sus padres en términos de horas de trabajo perdidas o de dinero, en el caso de que los padres tengan que dejar a su hijo a cargo de otra persona.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 1996; 312: 71-2.

- Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 377-82.
- Jovell AJ, Navarro Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 740-3.
- González de Dios J. Medicina basada en la evidencia y diarrea aguda. En: *Gastroenteritis aguda en Pediatría*. (En prensa).
- Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
- Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature. I. How to get started. *JAMA* 1993; 270: 2093-5.
- Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998; 39: 237-8.
- Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs* 2000; 59: 829-35.
- Allen SJ, Okoko B, Martínez E, Gregorio G, Dans LF. Probióticos para el tratamiento de la diarrea infecciosa. En: *La Cochrane Library plus en español*. Oxford: Update Software.
- Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Díaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625-34.
- Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461-7.
- D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361-4.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33(Suppl 2): S17-S25.
- Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infants formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 261-7.
- Gaon D, García H, Winter L, Rodríguez N, Quintas R, González SN, et al. Effect of *Lactobacillus* strains and *Saccharomyces boulardii* on persistent diarrhea in children. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 293-8.
- Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 112-5.
- Sudarmo SM, Ranuh RG, Rochim A, Soeparto P. Management of infant diarrhea with high-lactose probiotic-containing formula. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34: 845-8.
- Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Pedersen P, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 411-6.
- Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized chil-

- dren attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 417-9.
20. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (Supl 2): S739-S42.
  21. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001; 138: 361-5.
  22. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 54-60.
  23. Vanderhoof JA, Whytney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999; 135: 5: 564-8.
  24. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15-20.
  25. Phuapradit P, Varavithya W, Vathanophas K, Sangchai R, Podhipak A, Suthutvoravut U, et al. Reduction of rotavirus infection in children receiving bifidobacteria-supplemented formula. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 (Suppl 1): S43-8.
  26. Turck D, Berard H, Fretault N, Lecomte JM. Comparison of racecadotril and loperamide in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl 6): 27-32.
  27. Cezard JP, Duhamel JF, Meyer M, Pharaon I, Bellaiche M, Maurage C, et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001; 120: 799-805.
  28. Salazar-Lindo E, Santisteban-Ponce J, Chea-Woo E, Gutiérrez M. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Engl J Med* 2000; 343: 463-7.
  29. Cojocar B, Bocquet N, Timsit S, Wille C, Boursiquot C, Marcombes F, et al. Effet du racecadotril sur le recours aux soins dans le traitement des diarrhees aiguës du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pediatr* 2002; 9: 774-9.
  30. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52 (RR-16): 1-16.
  31. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331-51.
  32. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for children with acute gastroenteritis (AGE). Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Center; 2001.
  33. Nutrition Committee. Canadian Paediatric Society. Treatment of diarrheal disease. *Paediatrics & Child Health* 2003; 8: 455-8.
  34. Nutrition Committee. Canadian Paediatric Society. Oral rehydration therapy and early refeeding in the management of childhood gastroenteritis. *Can J Ped* 1994; 1: 160-4.
  35. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84.
  36. Schrezenmeir J, Heller K, McCue M, Llamas C, Lam W, Burrow H, et al. Benefits of oral supplementation with and without synbiotics in young children with acute bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila)* 2004; 43: 239-49.
  37. Xiao SD, Zhang de Z, Lu H, Jiang SH, Liu HY, Wang GS, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus LB* in patients with chronic diarrhea. *Adv Ther* 2003; 20: 253-60.
  38. La Rosa M, Bottaro G, Giuliano N, Gambuzza F, Di Forti F, Ini G, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with *Lactobacillus sporogens* and fructo-oligosaccharides in children. A multicentric double-blind vs placebo study. *Minerva Pediatr* 2003; 55: 447-52.
  39. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzaccara A, et al. Effect of *Lactobacillus GG* and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 527-31.
  40. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in child with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 516-9.
  41. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending on care centres : double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322: 1327.
  42. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046-9.
  43. Birken CS, Parkin PC. In wich journals will pediatricians find the best evidence for clinical practice? *Pediatrics* 1999; 103: 941-7.
  44. González de Dios J. Información y publicaciones en biomedicina: Pasado, presente y futuro. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (Suppl 6): 255-9.
  45. Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. Probióticos: criterios de calidad y orientaciones para el consumo. *Acta Pediatr Esp* 2003; 61: 476-82.
  46. Román E, Cilleruelo ML. Racecadotril en la gastroenteritis aguda infantil. *An Pediatr Contin* 2003; 1: 155-8.
  47. Frye RP, Tamer MA. Diarrhea. *eMedicine* [en línea] [fecha de consulta: 21-XI-2004]. URL disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic583.htm>
  48. Prescilla RP. Gastroenteritis. *eMedicine* [en línea] [fecha de consulta: 21-XI-2004]. URL disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic834.htm>
  49. Lozano León JM, Paipilla Monroy SH, Galindo Vergara M. Enfermedad diarreica aguda. En: Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia. Bogotá: Ed Panamericana, 2003. p. 152-69.
  50. Román Riechman E, Barrio Torres J. Diarrea aguda. Protocolos de Gastroenterología de la Asociación Española de Pediatría [en línea] [fecha de consulta: 21-XI-2004]. URL disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/gastroentero/index.htm>
  51. Polanco I, Román E, Cilleruelo ML. Diarrea aguda en la infancia. Ed EDIKAMED S.L., 2004.
  52. Probióticos en la infancia. *Anales Nestlé* 2003; volumen 61, número 2.

53. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probióticos y gastroenteritis agudas en la infancia: análisis crítico de los estudios publicados. *Anales Nestlé* 2003; 61: 74-87.
54. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (I): "infoxicación" e Internet. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 246-58.
55. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (II): fuentes de información secundarias y primarias. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 259-73.
56. González de Dios J. Lectura crítica de documentos científicos. *An Pediatr Contin* 2003; 1: 51-5.
57. González de Dios J. Aplicabilidad de los resultados de nuestra valoración crítica de documentos a nuestra práctica clínica. *Pediatr Integral* 2003; 7: 239-40.
58. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guide to the medical literature. II. How to use an article about therapy of prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1993; 270: 2598-601.
59. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's guide to the medical literature. II. How to use an article about therapy of prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 59-63.
60. González de Dios J. Revisión crítica de publicaciones sobre tratamiento. *Pediatr Integral* 2002; 6: 455-62.
61. Del Llano Señaris JE, Meneu de Guillerna R. Asistencia sanitaria basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 1999; 112 (Suppl 1): 90-6.



# Características clínicas e inmunológicas de veinte pacientes con síndrome de DiGeorge

L.M. Passero<sup>1</sup>, P. Contreras<sup>1</sup>, B. González<sup>2</sup>, F. Carrión<sup>3</sup>, C. Navarrete<sup>4</sup>,  
C. Méndez<sup>1,5,6</sup>, A. Quezada<sup>7</sup>, A. King<sup>2</sup>, E. Talesnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>2</sup>Unidad de Inmunología-Reumatología. Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. <sup>3</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. <sup>4</sup>Unidad de Inmunología-Reumatología. Hospital Roberto del Río. <sup>5</sup>Departamento de Inmunología Clínica y Enfermedades Reumatológicas. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>6</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Dr. Sótero del Río. <sup>7</sup>Unidad Inmunología-Reumatología. Hospital Exequiel González Cortez

## RESUMEN

El síndrome de DiGeorge presenta alteraciones en estructuras faciales, cardíacas conotruncales, paratiroides, timo y vía aérea, con amplio rango de deficiencia de linfocitos T.

**Objetivos.** Describir las manifestaciones clínicas, la frecuencia y tipo de malformaciones de vía aérea asociadas y los recuentos de linfocitos CD3, CD4 y CD8.

**Pacientes y métodos.** Estudio multicéntrico retrospectivo de 20 pacientes con diagnóstico de Síndrome de DiGeorge provenientes de 5 hospitales de Santiago de Chile, entre 1995 y 2004.

**Resultados.** En todos los pacientes se realizó diagnóstico en período neonatal, por la presencia de cardiopatía e hipocalcemia. Las cardiopatías más frecuentes fueron la tetralogía de Fallot e interrupción de arco aórtico tipo B. La malformación de vía aérea más frecuente fue la laringomalacia. Se demostró delección de la región 22q11.2 en 88% de los pacientes y 62,5% presentó infecciones recurrentes. Las subpoblaciones de linfocitos CD3, CD4 y CD8 se mantuvieron en rangos normales en la mayoría de los pacientes pero tres enfermos con recuentos de linfocitos CD4 < 400/mm<sup>3</sup> fallecieron durante el seguimiento.

**Conclusión.** Se encontró amplia variabilidad clínica, alta frecuencia de malformaciones asociadas de la vía aérea como de infecciones recurrentes. Recuentos de linfocitos CD4 < 400/mm<sup>3</sup> se encontró en todos los pacientes fallecidos.

**Palabras Clave:** Anormalidades cromosómicas; Cromosomas; humanos; Par 22; Síndrome DiGeorge.

## ABSTRACT

DiGeorge syndrome presents dysmorphic facial structures, conotruncal cardiac defects, parathyroid, thymus, airway malformations and a broad range of T-cell deficiency.

**Objetives.** To describe the clinical findings, frequency and type of airway malformations and CD3, CD4 and CD8 T-cells counts.

**Patients and methods.** A multicentric, retrospective chart review of twenty patients with diagnosis of DiGeorge syndrome from five hospitals of Santiago, Chile, between 1995 and 2004.

**Results.** All the patients had neonatal diagnosis with hypocalcemia and congenital heart disease. The most frequent conotruncal cardiac defects were tetralogy of Fallot and interrupted aortic arch type B. Laryngomalacia was the most frequent airway malformation. We found 22q11.2 deletion in 88% of the patients and 62,5% had recurrent infections. The CD3, CD4 and CD8 T-cell counts were in normal ranges in most of the patients but three patients with CD4 T-cell counts < 400/mm<sup>3</sup> died during the follow up.

**Conclusions.** We found variable clinical manifestations, a high frequency of airway malformations as well as recurrent infections. CD4 T-cell counts < 400/mm<sup>3</sup> were found in all the patients that died.

**Key Words:** Chromosome abnormalities; Chromosomes; Human; Pair 22; DiGeorge syndrome.

*Correspondencia:* Dr. Eduardo Talesnik. Departamento de Inmunología Clínica y Enfermedades Reumatológicas. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Casilla 114-D, Santiago, Chile.  
E-mail: etalesni@med.puc.cl  
*Recibido:* Marzo 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(3):201-206

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de DiGeorge fue descrito en el año 1968 y corresponde a un trastorno del desarrollo del tercer y cuar-

to arco branquial con compromiso de estructuras faciales, cardíacas conotruncales, paratiroides y timo<sup>(1-3)</sup>.

Este síndrome tiene una gran variabilidad en su expresión fenotípica y en el grado del compromiso inmunológico que presenta<sup>(4,5)</sup>.

Su diagnóstico clínico se basa en la facies característica: hiperterolismo, filtro corto, orejas simples de implantación baja e hipoplasia mandibular, malformaciones cardíacas conotruncales, ausencia o hipoplasia de timo y otras anomalías asociadas<sup>(3-5)</sup>.

En relación a los defectos cardíacos, ha sido reportada la predominancia de interrupción de arco aórtico tipo B y tronco arterioso, sobre otras anomalías cardiovasculares tales como tetralogía de Fallot, defecto del septum ventricular y transposición de grandes arterias<sup>(3,6)</sup>.

El compromiso de inmunidad celular va desde la disminución leve a moderada de linfocitos circulantes hasta la inmunodeficiencia celular, en la minoría de los pacientes<sup>(5,7-9)</sup>.

Diversas alteraciones en la vía aérea han sido descritas en estos pacientes, entre ellas: acortamiento de la tráquea, con reducción de sus anillos cartilagosos, traqueomalacia, broncomalacia, fistula traqueoesofágica y atresia de coanas<sup>(10,11)</sup>. En dos estudios nacionales previos se encontró una alta frecuencia de malformaciones de vía aérea<sup>(9,12)</sup>.

EL 90% de los casos presentan microdeleción en la región cromosómica 22q11.2 y se pesquisa mediante técnica de hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH)<sup>(13,14)</sup>.

Considerando los escasos datos provenientes de Latinoamérica y los resultados de las publicaciones chilenas previas, el objetivo del presente estudio es describir las manifestaciones clínicas, la frecuencia y tipo de las malformaciones de vía aérea asociadas y la evolución temporal de los recuentos linfocitos CD3, CD4 y CD8 en pacientes con diagnóstico de síndrome de DiGeorge.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo entre diciembre de 1995 y julio de 2004, de 20 pacientes provenientes de 5 hospitales de la Región Metropolitana de Santiago de Chile: Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Hospital Dr. Roberto del Río, Hospital Dr. Sótero del Río y Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Los pacientes fueron identificados como P1 a P20.

Para la recolección de datos se diseñó una ficha que contiene los aspectos más importantes a considerar en el presente estudio.

1. Edad al diagnóstico, antecedentes familiares, examen físico general y segmentario en el período neonatal. Se registró el tipo y número de infecciones. Se consideró infecciones recurrentes para los fines de este estudio, dos o más infecciones mayores: meningitis, osteomielitis, neumonía, sinusitis aguda<sup>(15)</sup>.

2. Anomalías cardiovasculares: se registró la presencia de cardiopatías congénitas tanto por hallazgo ecocardiográfico, cateterismo cardíaco o por visión directa durante la cirugía<sup>(3-6)</sup>.

3. Anomalías de vía aérea: se efectuó el diagnóstico mediante fibrobroncoscopia.

4. Estudio de deleción 22q11.2 mediante técnica de hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH)<sup>(14)</sup>.

5. Estudio inmunológico: recuento de subpoblaciones de linfocitos T por técnica de citometría de flujo, utilizando anticuerpos monoclonales murinos a antígenos de superficie de linfocitos CD3, CD4 y CD8, considerando valores normales para la edad, según lo referido por Commans-Bitter y cols.<sup>(16)</sup>. Niveles de inmunoglobulinas séricas mediante técnica de nefelometría.

Los pacientes se agruparon en tres tramos de edades: 0-5 meses, de 5 a 24 meses y de 24 a 60 meses.

Para el análisis estadístico, se utilizó el test binomial para una proporción, asumiendo significativo cuando es  $< 0,05$ , de esa manera se obtiene el intervalo de confianza y el valor p para comparar respecto al 50%.

## RESULTADOS

De los 20 pacientes estudiados, el 50% fueron de sexo femenino. La edad al diagnóstico se efectuó en el período neonatal por la presencia de cardiopatía e hipocalcemia, en la totalidad de los enfermos.

En 3/20 (15%) se encontraron antecedentes familiares de cardiopatía congénita u otra anomalía asociada: P3, primo materno con fisura palatina, P12 madre con 3 abortos espontáneos previos y un hermano fallecido a los 2 días de vida por una cardiopatía congénita no consignada, y P5 con sobrina materna fallecida por cardiopatía congénita en el período neonatal.

En 19/20 (95%) pacientes se describían las dismorfias faciales clásicas.

Todos los enfermos presentaron cardiopatía congénita (Tabla 1A). 13/20 (65%) presentaron tetralogía de Fallot e interrupción de arco aórtico tipo B. En 14/20 (70%) de los enfermos existió concomitancia de dos o más malformaciones cardíacas.

En 10 de los pacientes se realizó evaluación de la vía aérea mediante fibrobroncoscopia (Tabla 1B). Los hallazgos encontrados en estos 10 pacientes fueron: en dos laringomalacia (P10 y P12); traqueobroncomalacia en uno (P17), traqueomalacia en otro (P15) y membrana laríngea más laringomalacia en un paciente (P12). Además se constató la presencia de fisura palatina en un paciente (P3).

A 17/20 pacientes se les realizó estudio genético mediante técnica de FISH, en 15/17 (88%) se demostró deleción de la región 22q11.2.

En 16/20 pacientes se consignó el número y tipo de infecciones durante el seguimiento (Tabla 1D). Se encontra-

TABLA 1. Manifestaciones clínicas e inmunológicas en pacientes con síndrome de DiGeorge

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A. Cardiopatía congénita																				
1. T. Fallot	+									+	+	+		+						
2. Interrupción arco aórtico tipo B				+	+		+	+							+	+	+	+		
3. Coartación aórtica									+				+						+	
4. Tronco arterioso		+																		
5. Otras		+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+		+	+	+	+	+
B. Hipocalcemia																				
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
C. Anomalías de vía aérea																				
	NE					NE	NE	NE		NE		NE	NE		NE			NE	NE	
1. Traqueobroncomalacia	-	-	-	-			-			-		-			-		+	-		
2. Laringomalacia	-	-	-	-			-			+		+			-		-	-		
3. Traqueomalacia	-	-	-	-			-			-		-			+		-	-		
4. Membrana laríngea	-	-	-	-			-			-		+			-		-	-		
5. Fisura palatina	-	+	-	-			-			-		-			-		-	-		
D. Estudio genético con FISH (+)																				
	+	+	-	NE	+	-	+	+	NE	+	+	+	+	+	+	+	NE	+	+	+
E. Infecciones recurrentes																				
	NE	NE	+	+	+	-	+	-	NE	+	NE	+	+	-	-	+	-	+	-	+
G. Fallecido																				
	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

+ : presente en paciente estudiado; - : ausente en paciente estudiado; NE: estudio no efectuado; Otras: CIV aislada, CIA, ductus arterioso (DAP), forámen oval permeable (FOP).

ron infecciones recurrentes en 10/16 (62,5%), siendo las más frecuentes neumopatía aguda, infección urinaria y septicemia por bacterias Gram negativas.

Tres pacientes (15%) fallecieron durante el seguimiento (Tabla 1E), entre el mes y los 39 meses.

Los recuentos de las subpoblaciones linfocitarias CD3, CD4 y CD8 en los 20 pacientes estudiados, se presentan en la tabla N° 2A, 2B y 2C. Algunos pacientes tuvieron más de una determinación de subpoblaciones linfocitarias. En el rango de edad de 0-5 meses la mayoría de los valores de CD3, CD4 y CD8 estaban sobre el percentil 5 con valores de p significativos, a diferencia de lo que ocurrió entre los 5 y 24 meses, en que la mayoría de los recuentos estuvo bajo el percentil 5 en tanto que todas los recuentos de linfocitos CD3, CD4 y CD8 en el grupo sobre 24 meses estuvo sobre el percentil 5. Destaca que los 3 pacientes fallecidos tuvieron recuento de linfocitos CD4 < 400/mm<sup>3</sup>.

En cuanto a los niveles de inmunoglobulinas séricas: IgG, IgA e IgM, éstos fueron normales en todos los pacientes.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El síndrome de DiGeorge corresponde a un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten una base genética común. La mayoría de los pacientes tienen la delección monosómica del cromosoma 22 en la región q11.2<sup>(14,17)</sup>. Otros síndromes en que también una proporción importante de los enfermos tienen la delección son: el síndrome velocardiofacial, el síndrome facies-anomalía conotruncal, el síndrome cardiofacial de Caylor y el síndrome Opitz G/BBB autosómico dominante<sup>(17)</sup>. La delección se ha estimado en la población general con una frecuencia de 1:4.000 a 1:6.000 recién nacidos<sup>(18)</sup>. En nuestra serie cerca del 90% de los pacientes presentó la microdelección lo que corresponde a lo reportado previamente en la literatura<sup>(13,14,18)</sup>.

El diagnóstico se realiza la mayoría de las veces en el período neonatal, tal como ocurrió en nuestros pacientes, por la presencia de cardiopatía congénita habitualmente conotruncal asociada a hipocalcemia, presente en la totalidad de los enfermos<sup>(1-4,9)</sup>.

TABLA 2. Recuento de linfocitos T (CD3, CD4 y CD8) en 20 pacientes con síndrome de DiGeorge

A. Recuento de CD3 en diferentes edades del grupo en estudio					
Edad	Mediana del grupo	Valor p5 para la edad*	Proporción sobre el p5	Valor p	CI
0 a 5 meses	1020	600	11/13 (85%)	0.022**	0.545-0.980
5-24 meses	1710	1400	3/6 (50%)	> 0.9	0.118-0.881
24 meses a 5 años	1711	900	3/3 (100%)	0.250	0.368-1.000
B. Recuento CD4 en diferentes edades del grupo en estudio					
Edad	Mediana del grupo	Valor p5 para la edad*	Proporción sobre el p5	Valor p	CI
0-5 meses	671	400	12/15 (80%)	0.035**	0.519-0.956
5-24 meses	327	900	0/6 (0%)	0.031**	0.000-0.393
24 meses a 5 años	879	500	2/2 (100%)	0.500	0.223-1.000
C. Recuento CD8 en diferentes edades del grupo en estudio					
Edad	Mediana del grupo	Valor p5 para la edad*	Proporción sobre el p5	Valor p	CI
0-5 meses	367	200	15/15 (100%)	< 0.001**	0.818-1.000
5-24 meses	354	400	3/6 (50%)	> 0.9	0.118-0.881
24 meses a 5 años	833	300	2/2 (100%)	0.500	0.223-1.000

\*Valores normales para la edad según Comans-Bitter WM et al.<sup>(16)</sup>; \*\*Estadísticamente significativo, con respecto al 50%.

Aunque la delección puede ser heredada lo más usual es que sea una mutación *de novo*. En el caso que uno de los padres la presente, tendría el 50% de riesgo de transmitirla a su descendencia. Sin embargo es interesante destacar que esta sólo se ha encontrado en el 8-28% de los padres de las personas afectadas<sup>(13)</sup>. Los padres de los pacientes presentados no tuvieron estudio sistemático de la microdelección, sin embargo el 15% de los enfermos tuvo antecedentes de cardiopatía congénita en familiares cercanos.

La cardiopatía congénita constituye uno de los hallazgos más habituales en este síndrome y se encontró en el 75% de los pacientes en una publicación previa<sup>(3)</sup>. Como causa de ésta se han postulado defectos a nivel de la cresta neural y en el último tiempo se ha reportado un gen llamado TBX1 que tendría un rol fundamental en el desarrollo de los defectos cardíacos y otras anomalías en este síndrome<sup>(19)</sup>.

En esta serie todos los pacientes presentaron cardiopatía congénita siendo las más frecuentes la interrupción de arco aórtico tipo B en 8 pacientes y tetralogía de Fallot en 5 pacientes. Estas cardiopatías junto con el tronco arterioso son las que han sido asociadas con mayor frecuencia a la delección 22q11.2.<sup>(20,21)</sup> En un estudio a nivel de población, Botto y cols. encontraron la delección 22q11.2 en 1 de cada 68 casos de cardiopatías congénitas, 1 de cada 2 casos de interrupción de arco aórtico tipo B; en 1 de cada 5 casos de tronco arterioso y 1 de cada 8 casos de tetralogía de Fallot<sup>(20)</sup>.

En cuanto a los defectos septales, la comunicación interventricular se encontró en 3 de 20 (15%) pacientes, en 2 de estos asociado a ductus arterioso permeable. La delección 22q11.2 se ha encontrado en el 10% de los pacientes con defectos ventriculares; conoventriculares, mal alineamiento posterior e hipoplasias conoseptal, lo que señala la importancia de considerar el estudio de la delección en pacientes con estas cardiopatías congénita<sup>(21)</sup>.

En 1 de los pacientes se encontró fisura palatina y aunque ésta y la incompetencia velofaríngea han sido descritas en el síndrome velocardiofacial también se han reportado en pacientes con fenotipo de síndrome de DiGeorge y ambas entidades se han asociado a la delección 22q11.2.<sup>(22)</sup>

Las malformaciones de la vía aérea han sido comunicadas preferentemente como casos aislados o series clínicas con un bajo número de enfermos y se asocian a mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, siendo probable que exista subdiagnóstico<sup>(11,23)</sup>. Dos publicaciones chilenas previas y el presente estudio, demuestran una alta frecuencia de estas malformaciones lo que permitiría postular diferencias entre poblaciones<sup>(9,12,17)</sup>. Se podría considerar de acuerdo a estos resultados, el estudio de la vía aérea en los pacientes con síntomas respiratorios persistentes. o recurrentes.

Se observó una tendencia a mantener recuentos de células T dentro de los rangos normales en los distintos gru-

pos etarios, con excepción de los recuentos de linfocitos CD4 por debajo de lo normal, para el grupo de 5 a 24 meses. Esto se podría explicar por el pequeño número de casos estudiados o por una disminución real del recuento de linfocitos CD4 en este grupo etario, con aumento en el número de estas células después de los 2 años.

La tendencia a la conservación de las poblaciones de células T, observada en esta serie ya ha sido reportada en dos trabajos previos<sup>(7,8)</sup> los cuales demostraron que pacientes con la delección 22q11.2, experimentaron un descenso temporal y progresivo de las poblaciones de linfocitos T, pero menor a lo observado en población sana. Esto reflejaría un mecanismo homeostático de las subpoblaciones de linfocitos T en los pacientes con síndrome de DiGeorge.

Los niveles normales de inmunoglobulinas séricas confirma los resultados de publicaciones previas con indemnidad de la inmunidad humoral cuantitativa y buena respuesta de anticuerpos a diferentes antígenos<sup>(24)</sup>. Sin embargo en esta serie se encontró alta frecuencia de infecciones recurrentes, concordante a lo comunicado por Gennery y cols., los que encontraron 81% de pacientes con infecciones recurrentes. Además el 50% de estos tenían alteraciones de inmunoglobulinas séricas y deficiencia de anticuerpos específicos a neumococo, lo que podría explicar la alta frecuencia de infecciones recurrentes en niños con delección 22q11.2.<sup>(25)</sup>

El hallazgo de recuentos de linfocitos CD4 < 400/mm<sup>3</sup> en los 3 pacientes fallecidos confirma lo comunicado previamente por Bastian y cols., que asociaron recuentos de CD4 < 400/mm<sup>3</sup> y falta de respuesta proliferativa de linfocitos T a mitógenos, con inmunodeficiencia celular<sup>(26)</sup>.

En esta serie se confirma la amplia variabilidad clínica de los pacientes catalogados como síndrome de DiGeorge. Se destaca la alta frecuencia tanto de malformaciones asociadas de la vía aérea como de infecciones recurrentes. Las subpoblaciones de linfocitos tendieron a mantenerse dentro los rangos normales en la mayoría de los enfermos pero se encontraron recuentos de linfocitos CD4 < 400/mm<sup>3</sup> en los 3 pacientes fallecidos.

## BIBLIOGRAFÍA

- DiGeorge AM. Congenital absence of the thymus and its immunological consequences: concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth Defects* 1968; 4: 116-21.
- Greenberg F. What defines DiGeorge anomaly? *J Pediatr* 1989; 115: 412-3.
- Conley ME, Beckwith JB, Mancor JFK, Tenckhoff L. The spectrum of the Di George syndrome. *J Pediatr* 1979; 94 : 883-90.
- Muller W, Peter H, Wilken M, Jüppner H, Kalfelz HC, Krohn H, et al. The DiGeorge Syndrome, Clinical evaluation and course of partial and complete forms of the syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 496-502.
- Muller W, Peter HH, Kalfelz HC, Franz A, Rieger CH. The DiGeorge sequence II. Immunological findings in complete and partial forms of the disorder. *Eur J Pediatr* 1989; 149: 96-103.
- Van Mierop LHS, Kutsche LM. Cardiovascular anomalies in DiGeorge Syndrome and importance of neural crest as a possible pathogenetic factor. *Am J Cardiol* 1986; 58: 133-7.
- Chinen J, Rosenblatt H, Smith O'Brian E, Shearer W, Noroski L. Long -Term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 573-9.
- Jawad A, Mc Donald-Mc Ginn D, Zackai E, Sullivan K. Immunologic features of Chromosome 22q11.2 deletion Syndrome (DiGeorge syndrome / velocardiofacial syndrome). *J Pediatrics* 2001; 139: 715-23.
- Aglony M, Lizama M, Méndez C, Navarrete C, Garay F, Repetto G, et al. Manifestaciones clínicas y variabilidad inmunológica en nueve pacientes con síndrome de Di George. *Rev Med Chile* 2004; 132: 26-32.
- Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, Robertson CF, Kemp AS. Pulmonary disease in children with Severe Combined Immune Deficiency and DiGeorge Syndrome. *Pediatr.Pulmonol.* 1997; 24: 324-30.
- Markert ML, Majure M, Harville TO, Hulka Gregory, Oldham. Severe Laringomalacia and Bronchomalacia in DiGeorge Syndrome and. CHARGE Asociacion. *Pediatric Pulmonol* 1997; 24: 364-9.
- Muñoz S, Garay F, Flores I, Heusser F, Talesnik E, Aracena M, et al. Heterogeneidad de la presentación clínica del síndrome de microdelección del cromosoma 22, región q11. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 515-21.
- Burn J, Wilson Di, Scambler P, Goodsiip JD. DiGeorge Syndrome: Part of CACHT 22. *J Med Genet* 1993; 30: 852-56.
- Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B. Prevalence of 22q11 microdeletion in DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 1993; 30: 813-7.
- Lyll H, Eden O, Dixon R, Sutherland R, Thomson A. Assessment of a clinical scoring system for detection of immunodeficiency in children with recurrent infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 673-76.
- Comans Bitter WM, de Groot R, van der Beernd R, Neijems HJ, Wirm CJ, Hap J et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. *J Pediatr* 1997; 130: 388-93.
- Pérez E, Sullivan K. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge and velocardiofacial syndromes). *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 678-83.
- Oskardóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in western Sweden. *Arch Dis Child* 2004; 89: 148-51.
- Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima I, et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003; 362: 1366-73.
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution

- to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112: 101-7.
21. McElhinney DB, Discroll DA, Levin ER, Jawad AF, Emanuel BS, Goldmuntz E. Chromosome 22q11.2 Deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies. *Pediatrics* 2003; 112: 472-6.
  22. McDonald-McGinn DM, Discroll DA, Emanuel BS, Goldmuntz E, Clark BIIIJ, Solot C, Cohen M, et al. Detection of a 22q11.2 Deletion in Cardiac Patients Suggests a Risk for Velopharyngeal Incompetence. *Pediatrics* 1997; 99.
  23. Huang RY, Shapiro NL. Structural airway anomalies in patients with DiGeorge Syndrome: A current review. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 326-30.
  24. Junker AK, Driscoll DA. Humoral immunity in DiGeorge Syndrome. *J Pediatr* 1995; 127: 231-7.
  25. Gennery AR, Borge D, O'Sullivan JJ, Flood TJ, Abinum M, Cant AJ. Antibody deficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Dis Child* 2002; 86: 422-5.
  26. Bastian J, Law SH, Vogler L, Lawton H, Herrod H, Anderson S, Horowitz SH, Hong R. Prediction of persistent immunodeficiency DiGeorge anomaly. *J Pediatr* 1989; 115: 391-6.

## Osteomielitis hematogena aguda

V.M. Navas López, J.D. González Rodríguez, D. Canalejo González,  
I. Guillén Rodríguez, E. Peromingo Matute, M. Camacho Lovillo, J.A. León Leal

Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

### RESUMEN

La osteomielitis es un proceso inflamatorio que se acompaña de destrucción ósea y está causada por un agente infeccioso. La osteomielitis hematogena aguda es la forma más frecuente de osteomielitis en la infancia. Diseñamos un estudio descriptivo transversal del periodo 1994-2004 que incluye a todos los pacientes menores de 15 años diagnosticados de osteomielitis hematogena aguda con el objetivo de determinar la etiología, características clínicas-radiológicas, pautas del manejo clínico-terapéutico y secuelas de la osteomielitis hematogena aguda en esa serie de pacientes. Se incluyeron un total de 40 pacientes con una edad mediana de 7,6 años. Los signos y síntomas más frecuentes fueron dolor, impotencia funcional, inflamación y fiebre. El hueso afectado con más frecuencia fue la tibia. El germen aislado con más frecuencia, el *Staphylococcus aureus*. Las pruebas de imagen fueron de gran utilidad en el diagnóstico de osteomielitis. El tratamiento antibiótico empírico se instauró ante la sospecha clínica, siguiendo criterios epidemiológicos y microbiológicos. Todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico endovenoso. Cuatro pacientes (10%) quedaron con secuelas.

**Palabras Clave:** Osteomielitis; Niños.

### ABSTRACT

Osteomyelitis is an inflammatory process of the bone which can lead to its destruction and is caused by an infective organism. Acute haematogenous osteomyelitis is the most frequent form of osteomyelitis in children. We designed a transversal descriptive study covering the period 1994-2004, including all patients under 15 diagnosed with acute haematogenous osteomyelitis, in order to determine the aetiology, clinical and radiological characteristics, therapeutic management and sequelae in this series of patients. A total of 40 patients were included with a median age of 7.6 years. The most common signs and symptoms were pain, restriction of movement, inflammation and fever. The tibia was the most frequently affected bone. *Staphylococcus aureus* was the most frequently isolated pathogen. Radiologic imaging was very useful in the diagnosis of osteomyelitis. Empirical antibiotic therapy was given upon clinical suspicion, following epidemiological and microbiological criteria. All patients received intravenous antibiotic therapy. Four patients (10%) remained with sequelae.

**Correspondencia:** Víctor Manuel Navas López. C/ Alcalde José de la Bandera 1, 1º A. 41003 Sevilla  
e-mail: victor.navas@gmail.com  
**Recibido:** Marzo 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(3):207-211

ned a transversal descriptive study covering the period 1994-2004, including all patients under 15 diagnosed with acute haematogenous osteomyelitis, in order to determine the aetiology, clinical and radiological characteristics, therapeutic management and sequelae in this series of patients. A total of 40 patients were included with a median age of 7.6 years. The most common signs and symptoms were pain, restriction of movement, inflammation and fever. The tibia was the most frequently affected bone. *Staphylococcus aureus* was the most frequently isolated pathogen. Radiologic imaging was very useful in the diagnosis of osteomyelitis. Empirical antibiotic therapy was given upon clinical suspicion, following epidemiological and microbiological criteria. All patients received intravenous antibiotic therapy. Four patients (10%) remained with sequelae.

**Key Words:** Osteomyelitis; Children.

### INTRODUCCIÓN

La osteomielitis es un proceso inflamatorio que se acompaña de destrucción ósea y está causada por un agente infeccioso. La infección puede estar limitada a una zona del hueso o afectar a distintas regiones como médula, cortical, periostio e incluso los tejidos blandos adyacentes. La osteomielitis hematogena aguda es la forma más frecuente de osteomielitis en la infancia. No está exenta de complicaciones y su diagnóstico tardío puede ser causa de secuelas permanentes en edad pediátrica<sup>(1)</sup>. Afecta con más frecuencia en menores de cinco años, con una incidencia aproximada de 1 por cada 5.000 niños menores de 13 años<sup>(2,3)</sup>. La infección se inicia, con más frecuencia, en la metáfisis de los huesos largos. *Staphylococcus aureus* es el agente infeccioso más frecuente<sup>(1-5)</sup>. Debido a que la infección acontece sobre un hueso en crecimiento continuo, es prioritario un diagnóstico precoz y tratamiento enérgico a fin de evitar secuelas.

Los objetivos de esta revisión son determinar la etiología, características clínicas-radiológicas, pautas del manejo clínico-terapéutico y secuelas de la osteomielitis hematógena aguda en una serie de pacientes de nuestro Hospital.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal del periodo 1994-2004 que incluye a todos los pacientes menores de 15 años diagnosticados de osteomielitis hematógena aguda en la Unidad de Infectología Pediátrica del Hospital Infantil Virgen del Rocío (Sevilla).

En cuanto a los criterios de inclusión<sup>(3)</sup>, todos los pacientes presentaban cuadro clínico compatible con osteomielitis de menos de dos semanas de evolución y ausencia de foco séptico primario (heridas, fracturas abiertas, colocación de endoprótesis), y uno o más de los siguientes: hemocultivo o cultivo óseo positivo, pruebas de imagen compatibles, pus en el aspirado óseo, resolución tras tratamiento antibiótico adecuado.

Se recogieron los datos siguientes: edad, género, lugar de procedencia, antecedentes traumáticos, factores de riesgo, síntomas y signos clínicos, datos de laboratorio, radiológicos y microbiológicos, tipo y duración de tratamiento antimicrobiano, estancia hospitalaria, tratamiento quirúrgico, complicaciones, evolución y secuelas.

Los datos recogidos se analizaron con el programa informático SPSS ver 11.5.

## RESULTADOS

### Epidemiología

Se incluyeron un total de 40 pacientes, 22 varones y 18 mujeres. La edad mediana, en los pacientes mayores de 28 días fue de 7,6 años (rango 0,57-14,94 años). Siete pacientes (17%) tenían menos de 28 días de vida (mediana 16, rango 2-24 días). El 57,5% de los pacientes acudieron al servicio de urgencias desde su domicilio. En el 82% de los pacientes derivados de otro centro sanitario, el juicio clínico inicial era de osteomielitis. Otros motivos de derivación fueron la sospecha de artritis séptica, sinovitis transitoria de cadera y tumores óseos. Se constató antecedente de traumatismo banal (sin fractura ni solución de continuidad) en la región afecta en el 30% de los pacientes. El tiempo transcurrido desde el traumatismo hasta el comienzo de los síntomas fue de 2 días, mientras que el transcurrido desde el comienzo de los síntomas al ingreso fue, en todos los casos, inferior a 72 horas.

### Manifestaciones clínicas

En el momento del ingreso, 35 (87,5%) de los 40 pacientes presentaban dolor, 29 (72,5%) impotencia funcional, 28 (70%) signos locales de inflamación y 26 (65%) fiebre. Estos cuatro signos y síntomas estaban presentes simultánea-

TABLA 1. Localización de OHA

Hueso	n	%
Tibia	11	25
Fémur	9	20
Pelvis	5	11,3
Calcáneo	5	11,3
Tarso	4	9
Húmero	3	6,8
Peroné	3	6,8
Cráneo	2	4,5
Astrágalo	2	4,5
Multifocal	4	10

OHA: osteomielitis hematógena aguda.

mente en 15 (37,5%) pacientes. La duración mediana de la fiebre fue de 5 días (IQ 1-7 días). La fiebre fue más frecuente en los mayores de 6 meses (75% frente a 25%), a diferencia de la irritabilidad y el rechazo de tomas observadas casi exclusivamente en neonatos y lactantes menores de 6 meses. Hubo un predominio no significativo por el lado derecho (55%). En el 77% de los pacientes, el proceso se localizó en la extremidad inferior. Por orden de frecuencia los huesos más frecuentemente afectados fueron tibia 11 (25%) y fémur 9 (20%) (Tabla 1). En 4 pacientes (10%) se constató afectación multifocal. En 10 pacientes (25%) junto a la afectación ósea se constató la afectación de la articulación adyacente (rodilla (3), tobillo (3), cadera (3) y codo (1)).

### Pruebas de imagen

En cuanto a las pruebas de imagen, la radiografía simple se realizó en todos los pacientes, encontrándose hallazgos sugestivos de osteomielitis en 24 (60%) de ellos. Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron la osteólisis (74%) y la reacción perióstica (30%). Las alteraciones en las partes blandas aparecieron a los 8 días (rango IQ 2,25-11,5) mientras que las lesiones osteolíticas no se pusieron de manifiesto hasta pasados 13 días (rango IQ 5-18). La gammagrafía ósea con <sup>99m</sup>Tc fue patológica en los 33 pacientes en que se realizó. La sensibilidad de la tomografía computarizada fue del 91,7% (10/11 pacientes). La RNM, se realizó en sólo cinco pacientes, encontrándose en todos ellos imágenes compatibles con osteomielitis. En un caso se constató la presencia de un absceso en el músculo aproximador mayor.

### Hallazgos de laboratorio

Los datos referentes a las pruebas de laboratorio están recogidos en la tabla 2.



TABLA 2. Datos de laboratorio

	n	Mediana	Rango IQ
Leucocitos > 15000 x 10 <sup>9</sup> /l	19/40 (47,5%)	14,5 x 10 <sup>9</sup> /l	6-24 x 10 <sup>9</sup> /l
PCR > 5 mg/l	20/21 (95,2%)	32,1 mg/l	19,22-91,62 mg/l
VSG > 10 mm/h	33/34 (97,1%)	50 mm/h	34,2-73,7 mm/h

TABLA 3. Resultados de los cultivos de 36 pacientes con OHA

	Realizados	Positivos	Germen
Hemocultivo o CAO	36/40 (90%)	17 (47%)	{ <i>S. aureus</i> 11/14 (78,5%) <i>E. coli</i> 2/14 (14,2%) <i>S. β H Grupo A</i> 1/14 (7,1%)
Hemocultivo	33/40 (82,5%)	10 (30,3%)	
Cultivo aspirado óseo	11/40 (27,5%)	7 (63,6%)	

OHA: osteomielitis hematogena aguda. CAO: cultivo del aspirado óseo.

### Microbiología

Hemocultivos (HC) y/o cultivo de aspirado óseo (CAO) se realizaron en 36 (90%) de los 40 pacientes. En 9 (22,5%) pacientes se extrajeron muestras para HC y CAO, en 25 (62,5%) sólo HC y en 2 (5%), sólo CAO.

El germen aislado con más frecuencia fue *Staphylococcus aureus* meticilin sensible (11/14 casos, 78,5%). En 4 casos con HC negativo se aisló un germen en el aspirado óseo (2 *S. aureus* y 2 *E. coli*) (Tabla 3).

### Tratamiento y evolución

Todos los pacientes, en las primeras 24 horas tras el ingreso, recibieron tratamiento antibiótico empírico por vía endovenosa durante una mediana de 19,50 días (rango IQ 11-25 días). El tratamiento endovenoso se continuó por vía oral en 27 pacientes (67,5%) con una duración de 10 días (rango IQ 6,8-15 días). La duración total del tratamiento fue de 27,5 días (rango IQ 22,5-33,75). Cloxacilina intravenosa aislada o en combinación con cefotaxima fue la opción terapéutica más empleada. Vancomicina o Teicoplanina se emplearon, asociadas a otros antibióticos en 8 pacientes. Cloxacilina y amoxicilina-clavulánico fueron los dos fármacos más empleados en el tratamiento oral.

La estancia media se situó en 24,5 días (rango IQ 15,25-30,75). En 13 (32,5%) pacientes se realizó drenaje de la lesión. Se constató un caso de absceso del músculo aproximador mayor, en un paciente de 10 años de edad con un foco de osteomielitis en la rama isquiopubiana. Como secuela, 3 pacientes presentaron limitación funcional después

de un año tras el alta y un paciente una discreta disimetría de la extremidad afecta.

### DISCUSIÓN

Los criterios que definen a la osteomielitis hematogena aguda son los utilizados por otros autores<sup>(3,4)</sup>. La osteomielitis hematogena aguda suele afectar a niños menores de 10 años<sup>(2-6)</sup>, y en un 30% de los casos se recoge historia previa de traumatismo<sup>(4,6)</sup> sin haberse encontrado hasta ahora explicación fisiopatológica clara para ello. Los signos y síntomas más frecuentes, en el momento del ingreso, son dolor, impotencia funcional, signos locales de inflamación y fiebre<sup>(2-4,6)</sup>. La localización más frecuente son los huesos largos de la extremidad inferior<sup>(2-7)</sup>. No es infrecuente, debido a la anatomía del hueso del niño, que, a partir de un foco de osteomielitis, se desarrolle una artritis séptica en la articulación adyacente, esto ocurre con más frecuencia en menores de un año. Lo más frecuente es la presencia de un único foco séptico, en nuestra serie, se constató la afectación multifocal en 4 pacientes (10%), estos hallazgos son similares a los encontrados en la literatura<sup>(3,4,6)</sup>. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) se han utilizado como marcadores evolutivos de enfermedad. En procesos como la osteomielitis aguda, la PCR, se eleva, y sobre todo disminuye su valor en sangre con más rapidez que la VSG<sup>(9,10)</sup>.

El rendimiento de los hemocultivos es bajo, en nuestra serie, sólo en un 39,3% de los pacientes se aisló germen. Esto contrasta con el mejor rendimiento que ofrece el cultivo

del aspirado óseo, quizá porque las condiciones en las que se encuentra el germen en el hueso son las ideales para su crecimiento. Floyd y cols., concluyen que en los casos de osteomielitis aguda con cultivos negativos es común la ausencia de historia previa de traumatismo, mayor duración de los síntomas, menos cambios inflamatorios en la piel y la menor necesidad de drenaje quirúrgico, datos que concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio. El germen aislado con más frecuencia sigue siendo el *S. aureus* meticilín sensible, si bien existe un incremento de procesos originados por gérmenes resistentes<sup>(2-4,11)</sup>. Ruiz Serrano y cols. describen un caso de osteomielitis secundaria a un *S. aureus* resistente a oxacilina adquirido en la comunidad todavía muy infrecuentes en nuestro medio pero que está adquiriendo gran importancia el incremento de la enfermedad invasiva por este germen en EE.UU. El *estreptococo*  $\beta$  hemolítico del grupo A es el responsable de un pequeño número de casos de osteomielitis. Suele afectar a pacientes en edad escolar y, aunque las manifestaciones clínicas no suelen diferenciarse mucho de los otros grupos etarios, suelen presentarse con fiebre muy alta y una gran leucocitosis. Este germen debe ser especialmente sospechado en casos de osteomielitis en el contexto de una varicela (generalmente a las 2-3 semanas)<sup>(6)</sup>.

El rendimiento de la radiología simple no es bajo aunque sí tardío; no obstante, es interesante su realización a fin de descartar procesos tumorales malignos. La ecografía generalmente se usa sólo para comprobar afectación articular asociada, tal y como reflejan Ávila-Agüero y cols., es un método barato y fácil de utilizar, en nuestra serie, el rendimiento fue muy inferior al recogido en otras publicaciones, con una sensibilidad del 50%. En el caso de la sospecha clínica de osteomielitis aguda, con pruebas de radiología convencional negativas, está indicada la realización de una gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc. Este planteamiento se refuerza aún más si existe escasa localización de los síntomas o en el caso de localizaciones como la pelvis<sup>(13)</sup>. La realización de una resonancia nuclear magnética puede estar indicada cuando la evolución clínica es más lenta de lo esperada o bien cuando la osteomielitis se localiza en los huesos de la pelvis por la frecuencia con la que se producen abscesos musculares en esa localización<sup>(11,13,14)</sup>. La tomografía axial computarizada (TAC) ha sido relegada últimamente a favor de la RMN, aunque es superior a ésta en la detección de los sequestros óseos.

El tratamiento de elección siguen siendo las penicilinas antiestafilocócicas (cloxacilina, meticilina y oxacilina) aunque ya se han descrito casos de osteomielitis por *S. aureus* meticilín resistente adquiridos en la comunidad en nuestro medio<sup>(10)</sup>. La duración del tratamiento debe ser al menos de 3-6 semanas y debe ser individualizada según la severidad del proceso y la respuesta clínica del paciente. En nuestro caso, la duración total del tratamiento antibiótico es simi-

lar a la encontrada en la literatura, si bien existe una gran diferencia en la duración de la terapia endovenosa<sup>(2,5,11)</sup>. Vinod y cols. en un trabajo que pretendía determinar la eficacia de una terapia corta (3 días de tratamiento endovenoso seguidos de 3 semanas de tratamiento oral) en el tratamiento de las infecciones óseas y articulares en edad pediátrica, encontraron que la duración mediana del tratamiento antibiótico endovenoso era de 3 días (rango IQ 2-5 días), y la duración total del mismo 4,5 semanas (rango IQ 3,7-6,3 semanas), encontrándose una tasa de complicaciones del 3%. Le Saux y cols. llevan a cabo un metaanálisis donde estudian 11 trabajos y los clasifican según la duración del tratamiento endovenoso en menor o mayor de 7 días. No encuentran diferencias en él los índices de curación, si bien destacan las ventajas que ofrece la terapia corta frente a la prolongada como son la menor estancia hospitalaria, menor infecciones relacionadas con el catéter y el mayor ahorro<sup>(15-17)</sup>.

## CONCLUSIONES

La osteomielitis hematógena aguda se caracteriza por una presentación clínica variable, que determina, con cierta frecuencia, que el juicio clínico al ingreso sea distinto al de osteomielitis. Los niños menores de 5 años tienen más riesgo de padecerla.

Los signos y síntomas más frecuentes son: dolor, incapacidad funcional, signos locales de inflamación y la fiebre. No existe una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de osteomielitis aguda. La PCR es el mejor parámetro de laboratorio para valorar evolución y respuesta a tratamiento. La prueba con más rentabilidad diagnóstica para el aislamiento del germen es el aspirado óseo, aunque deben extraerse, pese a su baja rentabilidad, hemocultivos a todos los niños con sospecha clínica de osteomielitis. El germen aislado con más frecuencia es el *Staphylococcus aureus* meticilín sensible.

La gammagrafía ósea debe realizarse en todo paciente con sospecha clínica de osteomielitis y radiografías simples normales, sobre todo en niños pequeños, síntomas mal localizados y osteomielitis pélvicas. La resonancia magnética nuclear debe hacerse siempre que exista mala respuesta al tratamiento, sospecha de complicaciones, osteomielitis vertebrales y osteomielitis pélvicas.

El tratamiento inicial debe ser intravenoso siguiendo criterios epidemiológicos y microbiológicos. El paso a tratamiento oral se hará en aquellos pacientes en los que esté garantizado el seguimiento y sea segura la adherencia al tratamiento, tras comprobar la respuesta clínica adecuada y descenso de reactantes de fase aguda. Estas circunstancias suelen darse a partir de la semana de tratamiento intravenoso. La duración total del tratamiento deberá ser de al menos tres semanas, pudiendo requerir tratamientos más prolongados, en función de respuesta clínica, extensión de

enfermedad, factores de riesgo o microorganismo causante. Es obligado un diagnóstico precoz y un tratamiento energético a fin de evitar secuelas.

### AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Moreno Pérez (Servicio de Infectología, Hospital Materno Infantil Carlos Haya, Málaga), Dra. Dayaldasani (Hospital Regional Carlos Haya, Málaga), Aurelio Cayuela Domínguez (Unidad de Apoyo a la Investigación y Centro de Documentación Clínica Avanzada. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lew DP, Waldvogel F. Osteomyelitis. *Lancet* 2004; 364: 369-79.
2. Karwowska A, Dele D, Jadavji T. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 17: 1021-6.
3. Bonhoeffer J, Haeberle B, Schaad U, Heininger U. Diagnosis of acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis: 20 years experience at the University Children's Hospital Basel. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 575-81.
4. Merino Arribas JM, Carpintero Martín I, Marrero Calvo M, Anso Olivan S, Elvira Pardilla AI, Iglesias Escalera G. Osteomielitis aguda: características clínicas, radiológicas, bacteriológicas y evolutivas. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 20-4.
5. Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio M. Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. The Finnish Study Group. *Pediatrics* 1997; 99: 846-50.
6. Ekopimo O, Imoisili M, Pikis A. Group A  $\beta$ -Hemolytic Streptococcal osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2003; 112: e22-e26.
7. Floyed R, Steele R. Culture-negative osteomyelitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 731-6.
8. Khachatourians AG, Michael J, Patzakis MD, Holtom MD. Laboratory Monitoring In Pediatric Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis. *Clinic Orthop Research* 2003; 409: 186-94.
9. Unkila-Kallio L, Kallio MJ, Peltola H. Serum c-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and white blood cell count in acute hematogenous osteomyelitis of children. *Pediatrics* 1994; 93: 59-62.
10. Ruiz Serrano C, Barajas Sánchez MV, Blanco Rodríguez M, González Crisóstomo R, Sánchez Granados JM, Zamora Flores ME, et al. Osteomielitis por estafilococo aureus resistente a la oxacilina adquirido en la comunidad. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60 (Suppl 3): 39-97.
11. Darville T, Jacobs RF. Management Of Acute Hematogenous Osteomyelitis In Children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 255-7.
12. Ávila-Agüero ML, Robles-Torres S, París-Coronado MM, Faingezicht-Gutman I. Diagnóstico de osteomielitis aguda hematogéna por ultrasonido en el paciente pediátrico. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 353-6.
13. Connolly LP, Connolly S, Drubach L, Jaramillo D, Treves T. Acute hematogenous osteomyelitis of children: assesment of skeletal scintigraphy-based diagnosis in the era of MRI. *J Nucl Med* 2002; 43: 1310-6.
14. Navas López VM, Peromingo Matute E, Canalejo González D, Camacho Lovillo M, Montero Valladares C, León Leal JA. Osteomielitis pélvica y absceso del músculo aproximador mayor. *Acta Pediátrica Española* 2005 (En prensa).
15. Vinod MB, Matussek J, Curtis N, Graham HK, Carapetis JR. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *Paediatr Child Health* 2002; 38: 363-7.
16. Le Saux N, Howard A, Barrowman NJ, Gaboury I, Sampson M, Moher D. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2002; 2: 16.
17. Shuford JA, Steckelberg JM. Role of oral antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 515-9.

# Púrpura trombopénica inmunológica en la infancia

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

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

## RESUMEN

La púrpura trombopénica idiopática es una enfermedad común en la edad pediátrica con tendencia a resolverse espontáneamente en la mayor parte de los casos. Sin embargo, en cerca de un 15% evoluciona a formas crónicas rebeldes a todo tratamiento que afectan significativamente a la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. La falta de evidencia en la literatura actual hace que su manejo se base a menudo en la opinión y las prácticas locales.

Presentamos 5 casos que ejemplifican los diferentes cursos clínicos y respuestas al tratamiento, así como una puesta al día de lo publicado hasta la fecha.

**Palabras Clave:** Púrpura Trombopénica; Corticoides; Gammaglobulina; esplenectomía; Rituximab.

## ABSTRACT

Idiopathic thrombopenic purpura is a common disease in the pediatric age with tendency to resolves spontaneously in most of the cases. However, it evolves to chronic forms resistant to all treatments in approximately 15%. These significantly affect the quality of life of the patients and their families. Because of lack of evidence in the present literature, its management is often based on opinion and local practices.

We present 5 cases that illustrate the different clinical courses and responses to treatment and an up-dating of that published up to now.

*Correspondencia:* Atilano Carcavilla Urquí. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid.

e-mail: tanocarcavilla@hotmail.com

*Recibido:* Abril 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(3):212-218

**Key Words:** Thrombopenic purpura; Corticosteroids; Gammaglobulin; Splenectomy; Rituximab.

## INTRODUCCIÓN

La púrpura trombopénica idiopática (PTI) es una de las formas más comunes de enfermedad autoinmune de la infancia, y la causa más frecuente de trombocitopenia en la edad pediátrica.

Su presentación en niños habitualmente sigue un curso corto y autolimitado, con buen pronóstico. Así es en el 76<sup>(1)</sup> a 85%<sup>(2)</sup> de los casos, en los que la trombocitopenia se resuelve en un período inferior a 6 meses (se trata de la PTI aguda), mientras que en el resto la plaquetopenia persiste durante más tiempo, designándose a esta variedad PTI crónica. También se ha sugerido que una duración de 12 meses podría ser más apropiada<sup>(3)</sup> para establecer la cronicidad del cuadro.

Su incidencia es similar en ambos sexos, y está estimada en 50 casos por millón y año<sup>(4)</sup>. La forma aguda habitualmente se da en niños de entre 2 y 10 años con un pico de edad aproximadamente a los 5 años. Se trata de niños previamente sanos, que presentan petequias o púrpura de forma súbita, frecuentemente unos días o semanas después de una infección. La evolución a la cronicidad, sin embargo, es más común a partir de los 10 años. Su complicación más grave es la hemorragia intracraneal, con una incidencia de entre el 0,5 y el 1% según las series.

## FISIOPATOLOGÍA

La sospecha de que la PTI está mediada por autoanticuerpos se basaba inicialmente en los casos de trombocitopenia transitoria observados en recién nacidos hijos de madres afectadas, y se confirmó al observar el desarrollo de plaquetopenias transitorias en individuos sanos tras trans-

fusiones de pacientes con PTI. Existe una producción de anticuerpos con reactividad cruzada frente a antígenos virales y de otros tipos, fundamentalmente de clase IgG, dirigidos frente a algunas glicoproteínas de la membrana plaquetaria o una reacción Ag-Ac con depósito sobre la membrana plaquetar; las células del sistema inmune mononuclear fagocítico a través de los receptores para la porción Fc captan las plaquetas procediendo a su destrucción, predominantemente en el hígado y el bazo.

## PANORAMA ACTUAL

Actualmente su manejo se basa más en la opinión y en las prácticas locales que en la evidencia. A pesar de haberse desarrollado guías prácticas, ha quedado patente que éstas no son seguidas uniformemente<sup>(7,8)</sup>, y que aún hoy es difícil encontrar consenso entre los propios expertos acerca de algunas cuestiones<sup>(9)</sup>.

Esta situación ha provocado un esfuerzo internacional por establecer vías apropiadas para la investigación y búsqueda de evidencias sólidas en las que apoyar recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. En ese sentido se enmarca el *Intercontinental Childhood ITP Registry*, establecido en junio de 1997 por el *Intercontinental Childhood ITP Study Group*, con el propósito de investigar prospectivamente la fisiopatología, curso clínico, manejo y pronóstico de los niños con PTI<sup>(10)</sup>. A su vez, la Sociedad Española de Hematología Pediátrica redactó un protocolo diagnóstico-terapéutico para la PTI<sup>(11)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Todavía hoy el diagnóstico de la entidad sigue siendo de exclusión. Entre las patologías responsables de formas secundarias de plaquetopenia se encuentran el lupus sistémico, estados de inmunodeficiencia, procesos linfoproliferativos, infecciones por el VIH y el VHC y el tratamiento con fármacos como la heparina y la quinidina. Por otra parte, en un estudio de 127 pacientes con sospecha de PTI en los que se realizó aspirado de médula ósea se identificó otra causa de trombopenia en sólo 5 (4%), todos los cuales tenían una presentación atípica<sup>(12)</sup>. Son de especial interés una historia clínica dirigida y una exploración física completa; en pacientes pediátricos es más frecuente encontrar esplenomegalia palpable, lo cual podría reflejar simplemente la elevada incidencia de bazos palpables en la infancia en general, estimada en un 10%<sup>(6)</sup>. En el estudio inicial es esencial un recuento en sangre periférica y un frotis, en el que la única alteración debería ser la plaquetopenia; la presencia de anemia podría deberse al sangrado, aunque esto último es extraño en la edad pediátrica. Por lo demás, algunos pacientes asocian anemia hemolítica autoinmune o neutropenia, lo que empobrece el pronóstico. En el frotis se pueden observar con frecuencia plaquetas grandes e inmaduras, las cuales se su-

pone son metabólicamente más activas, lo que ofrecería una explicación al hecho de que el sangrado en la PTI es típicamente menos pronunciado que en los casos de fallo medular, con un mismo nivel de plaquetopenia. Aunque la detección de anticuerpos antiplaquetarios es una práctica habitual, su negatividad no puede ser empleada para descartar el diagnóstico; de la misma forma, no han demostrado su capacidad de distinguir las formas primarias de las secundarias o de predecir el curso crónico<sup>(13)</sup>.

En cuanto a la realización de un aspirado de médula ósea, las guías publicadas, fundamentadas en estudios retrospectivos, lo consideran innecesario en los casos en que se vaya a proceder a observación o tratamiento con gammaglobulina intravenosa<sup>(6,12)</sup>. Algunos autores sostienen que éste sería apropiado en los casos en los que se vaya a instaurar tratamiento con corticoides, o en aquellos que tengan una presentación atípica<sup>(14)</sup>, mientras que en recientes publicaciones el uso de corticoides tampoco se considera indicación suficiente para practicar un aspirado medular<sup>(15)</sup>. En las primeras guías publicadas<sup>(5)</sup> se consideraba suficiente motivo la falta de respuesta al tratamiento en 2-3 semanas o la angustia paterna, mientras que en las más recientes<sup>(6)</sup> se considera innecesario en ambas situaciones.

## TRATAMIENTO

En la actualidad se sigue considerando de utilidad el conteo de plaquetas como variable de **control**, si bien se insiste en la importancia de tratar los casos clínicos y no las plaquetas. Buchanan y Adix sugieren en un estudio de 2002 que el número de plaquetas es un pobre predictor de sangrado en estos pacientes, y proponen una escala de severidad de sangrado que podría ser una herramienta útil en el manejo de la PTI<sup>(16)</sup>.

Se considera apropiada la **hospitalización** en los casos en que el sangrado sea importante y ponga en peligro la vida del paciente independientemente del conteo. Asimismo se considera necesario en aquellos casos en que las plaquetas estén por debajo de 20.000/mm<sup>3</sup> y los padres soliciten el ingreso o tengan un acceso difícil al hospital, y en aquellos en que el conteo sea menor de 20.000/mm<sup>3</sup> y el paciente presente sangrado que pueda requerir tratamiento quirúrgico.

La guía de la *American Society of Hematology* (ASH) de 1996 recomienda tratar a todos los pacientes con un conteo inferior a 10.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Hasta la fecha no se ha conseguido demostrar que el tratamiento prevenga la aparición de hemorragias graves, por lo que para algunos autores la **observación** sigue siendo una opción razonable, incluso en los casos en los que el conteo sea inferior a 5.000 plaquetas/mm<sup>3</sup><sup>(3,9)</sup>. Una vez más, se trata de individualizar las indicaciones de tratamiento, prestando especial atención al cuadro clínico.

## Corticoides

El tratamiento con corticoides ha demostrado acelerar la recuperación plaquetaria en ensayos clínicos controlados<sup>(17)</sup>, aunque su repercusión en la mortalidad y morbilidad del cuadro es incierta. Asimismo, no hay ensayos clínicos que hayan estudiado su efectividad en casos crónicos. La ASH recomienda su uso en casos con conteo inferior a 50.000/mm<sup>3</sup> plaquetas y sangrado con riesgo vital, así como casos con sangrado de mucosas y conteo inferior a 20.000/mm<sup>3</sup>, y aquellos con menos de 10.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y sangrado menor. Hay multitud de regímenes con resultados superponibles, y no hay que olvidar que el tratamiento con corticoides no está exento de efectos secundarios.

## Gammaglobulina intravenosa

En cuanto al tratamiento con gammaglobulina intravenosa los estudios demuestran una respuesta más rápida que con los corticoides, aunque una vez más no se ha podido demostrar que disminuyan el riesgo de sangrados graves en los pacientes con PTI. Sus indicaciones son similares a las de la corticoterapia; se trata de un fármaco más caro y de más difícil acceso que la corticoterapia, y tampoco carece de efectos secundarios. Recientemente se han ensayado dosis más altas en el tratamiento inicial, demostrando una elevación más rápida de los niveles plaquetarios<sup>(18)</sup>.

## Anti-Rh(D)

Se trata de una inmunoglobulina dirigida contra el antígeno D de los eritrocitos<sup>(19)</sup>, por lo que sólo puede usarse en pacientes Rh+. Igualmente es un tratamiento con efectos secundarios<sup>(20)</sup>, y estudios con evidencia de nivel I han demostrado que la respuesta plaquetaria es más lenta que con los corticoides y la gammaglobulina intravenosa. Por otra parte su coste es menor que el de la gammaglobulina.

## Esplenectomía

La esplenectomía ha demostrado ser un tratamiento efectivo en algunos casos de PTI crónica<sup>(21)</sup>, aunque no se dispone de evidencias que permitan asegurar en qué casos los beneficios superan los riesgos de esta práctica. Los estudios de imagen con Indio 111 y otros isótopos para valorar la cinética plaquetaria han sido invocados por algunos autores como un buen predictor de la eficacia de este abordaje terapéutico<sup>(22)</sup>, mientras que el *Intercontinental Childhood ITP Study Group* se muestra escéptico acerca de la utilidad de estas exploraciones complementarias<sup>(23)</sup>.

## Otros tratamientos

Entre otros tratamientos alternativos ensayados se encuentran el danazol, la azatioprina, el interferón e incluso el trasplante de células hematopoyéticas<sup>(24)</sup>, ninguno de los cuales ha demostrado su efectividad.

El anticuerpo monoclonal Rituximab ha mostrado su efectividad en algunos casos de anemia hemolítica<sup>(25)</sup>, también en la edad pediátrica. Asimismo, ha sido usado en casos de PTI en adultos con buenos resultados. Recientemente ha sido ensayado en casos de PTI en la edad pediátrica<sup>(26)</sup> y, aunque algunos autores manifiestan que se trata de casos aislados sin significación estadística<sup>(27)</sup>, ha comenzado a dar resultados esperanzadores en pequeñas series de pacientes de evolución crónica<sup>(28,29)</sup>.

## CASUÍSTICA

Presentamos a continuación 5 casos de PTI que ejemplifican las diferentes evoluciones clínicas y respuesta al tratamiento que pueden observarse en esta enfermedad.

### Caso 1

Un niño de 10 años consulta en la Urgencia de otro Centro por presentar, desde hacía 6 meses, hematomas de localización pretibial, sin traumatismo aparente. A la exploración se apreciaban hematomas en diferentes grados de evolución en dicha región, estando el resto de la exploración dentro de límites normales.

Entre sus antecedentes personales figuraban anemia ferropénica, urticaria, asma bronquial extrínseco y migrañas, así como alergia cutánea y respiratoria a la humedad, perros y gatos, en tratamiento con inmunoterapia. En el estudio inicial el hemograma presentaba 41.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> sin otras alteraciones, cuantificación de inmunoglobulinas y coagulación normales. El estudio de la médula ósea reveló como resultado hiperplasia megacariocítica.

Posteriormente las plaquetas se mantuvieron bajas, por lo que a los 20 días de evolución inició tratamiento con prednisona, sin evidenciar mejoría sostenida de los niveles de plaquetas.

Por este motivo fue derivado a nuestra Unidad donde fue completado el estudio, en el que todas las serologías fueron negativas (salvo para la IgG de la rubéola, como corresponde a un niño vacunado), la bioquímica básica y la cuantificación de inmunoglobulinas fueron normales, los anticuerpos antinucleares y los antiplaquetarios negativos, y el Coombs, tanto directo como indirecto, negativo. En el hemograma persistía la plaquetopenia, con 32.200 plaquetas/mm<sup>3</sup> sin otras alteraciones.

Se administró una primera dosis de gammaglobulina intravenosa, y mientras le era administrada presentó reacción alérgica de tipo cutáneo que cedió al administrar actocortina más dexclorfeniramina. Al día siguiente el conteo era de 132.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, por lo que el niño fue dado de alta con las indicaciones apropiadas para seguimiento ambulatorio.

Durante los siguientes 9 meses le fue administrada gammaglobulina intravenosa con la premedicación antialérgica

preceptiva en 5 ocasiones, debido a sendos descensos plaquetarios acompañados de clínica.

En los últimos 5 años de evolución el paciente ha presentado contajes desde las 65.000 hasta las 157.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> permaneciendo, por lo demás, asintomático, y no recibiendo medicación alguna. La última determinación de anticuerpos antiplaquetarios seguía siendo positiva.

Se trata de un paciente que evoluciona a la cronicidad, en el que se es muy agresivo en el tratamiento intentando que se eleven las plaquetas, lo que no se consigue.

Dada la buena tolerancia del cuadro y la falta de respuesta al tratamiento se suspende el mismo, con lo que el paciente sigue asintomático, con trombopenia crónica persistente sin resolverse.

## Caso 2

Niña de 4 años de edad que es remitida para ingreso desde otro Centro por plaquetopenia importante. Ésta fue detectada en un hemograma realizado al presentar traumatismo en cara, con inflamación y hematoma en labio inferior.

Entre sus antecedentes personales tiene alergia a penicilina no documentada, y fue adenoidectomizada a los 3 años; está correctamente vacunada. Entre sus antecedentes familiares destaca antecedentes de atopia.

A la exploración física sólo destaca el hematoma facial, de gran tamaño, con erosión superficial en labio. En hemograma presenta leucocitos totales de 3.300/mm<sup>3</sup>, con 420 neutrófilos totales, 1.800 linfocitos, 420 monocitos, 30 eosinófilos y 50 basófilos/mm<sup>3</sup>. Tiene 29.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. La bioquímica y la coagulación son normales, y todas las serologías negativas. En el medulograma se observan megacariocitos abundantes, compatible con púrpura trombopénica megacariocítica.

Con diagnóstico de púrpura trombopénica megacariocítica, posiblemente idiopática, comienza un ciclo con prednisona a 4 mg/kg/d de una semana con posterior descenso progresivo, con respuesta parcial.

Durante el siguiente año requiere ingreso y nuevo tratamiento con corticoides en 4 ocasiones. Dada la cronicidad y la corticodependencia del cuadro se realiza un estudio de cinética plaquetaria que evidencia un patrón de secuestro esplénico con reducción marcada de la vida media plaquetaria.

Se procede a esplenectomía, previa vacunación frente a *Haemophilus* y neumococo, cuando ha transcurrido un año y medio del diagnóstico. La profilaxis antibiótica se hace con penicilina intramuscular mensual, una vez demostrado por el Servicio de Alergia que no padece alergia a la penicilina.

Se evidencia un claro aumento inicial que llega hasta las 665.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, seguido de un descenso progresivo hasta las 52.000, en el transcurso de 5 meses.

Seis meses después de la esplenectomía acude a Urgencias por exantema petequeal de días de evolución y, desde 24 horas antes, fiebre y tos. En hemograma se objetiva Hb de 11 g, 6.400 Leu/mm<sup>3</sup> con 200 neutrófilos totales y 14.000 plaquetas. Se instaura tratamiento antibiótico intravenoso con Ceftacidima y Amikacina, quedando afebril en 48 horas. En la biopsia de médula ósea se observa hiperplasia megacariocítica y mielóide. Es diagnosticada de neutropenia y trombopenia de origen periférico, posiblemente autoinmune.

En ese momento, la paciente es derivada a nuestro centro. Durante el siguiente mes es ingresada en 3 ocasiones por descenso de ambas series en el contexto de cuadros febriles, con respuesta de las plaquetas a gammaglobulina intravenosa (que se administra en dos ocasiones). La cifra de neutrófilos totales sigue siendo menor de 100/mm<sup>3</sup> en todos los controles, por lo que inicia tratamiento con prednisona a dosis bajas que se puede ir reduciendo progresivamente hasta suministrarla a 0,1 mg/kg/d.

Poco después de iniciado el tratamiento con prednisona, se inicia tratamiento con factor de crecimiento de colonias granulocíticas (G-CSF). Mientras recibe ambos tratamientos sus plaquetas oscilan entre las 70.600 y las 375.000/mm<sup>3</sup>, y sus neutrófilos entre 70.000 y 651/mm<sup>3</sup>, y se mantiene asintomática salvo por un *Cushing* marcado y amigdalitis ocasionales, que se controlan con amoxiclavulánico oral.

La prednisona es suspendida a los 4 meses. El G-CSF se suspende a los 9 meses y se reanuda un mes después ante la bajada progresiva de los neutrófilos.

Cuando había transcurrido un año desde que se suspendió el tratamiento con prednisona, y estando todavía en tratamiento con G-CSF, ingresó tres veces consecutivas por cuadros de hematomas y petequias, motivo por el que recibió dos dosis de gammaglobulina intravenosa en el espacio de una semana, e inició tratamiento con prednisona a 0,5 mg/kg/d.

Durante su seguimiento en la consulta la prednisona se reduce progresivamente hasta suspenderse en dos meses.

Desde entonces hasta la fecha han transcurrido 3 años, y la paciente no ha precisado nuevos ingresos ni más tratamientos. Sus plaquetas han oscilado desde las 87.500 plaquetas hasta las 480.000/mm<sup>3</sup>, y sus neutrófilos totales, entre 500 y 11.000 elementos totales/mm<sup>3</sup>. Hace un año y medio se pudo demostrar positividad de anticuerpos antiplaquetarios.

Se trata de una paciente que debuta con trombopenia autoinmune refractaria a tratamiento, por lo que se decide esplenectomía. A pesar de realizarse estudio cinético, la esplenectomía no es eficaz, dado que no se puede prever la aparición de un fenómeno vicariante. El caso se agrava al aparecer una neutropenia que condujo, junto a la esplenectomía, a infecciones graves. Es interesante la

respuesta parcial a G-CSF, y cabe destacar que en publicaciones recientes se documentan casos de descenso de neutrófilos inducidos por tratamiento con gammaglobulina intravenosa<sup>(30,31)</sup>. Ante la respuesta parcial, se decide suspender tratamiento, estando asintomática hasta la fecha.

### Caso 3

Niño de 12 años que ingresa para estudio de trombopenia de 30.000 elementos/mm<sup>3</sup> detectada en estudio rutinario por su pediatra. Refería hematomas en miembros superiores, inicialmente relacionados con golpes recibidos, que habían evolucionado progresivamente aumentando de tamaño, desde hacía aproximadamente 5 días. Refería epistaxis leve junto con secreción mucosa. Presentó cuadro catarral leve y gastroenteritis 15 días atrás. Refería no haber presentado episodio similar previo, ni sangrados activos. Entre sus antecedentes personales destacaba un ingreso por neumonía a los 9 meses.

A la exploración presentaba petequias en zona alta de tórax, hematomas en miembros superiores y miembros inferiores en diferentes grados de evolución, así como hematomas nuevos a nivel lumbar. El bazo se palpaba a 2 cm de reborde costal izquierdo.

En las exploraciones complementarias presentaba una bioquímica y una coagulación normal, un estudio sistemático de orina normal, y un hemograma normal salvo plaquetopenia de 35.200/mm<sup>3</sup> con volumen plaquetar medio de 10 fL. Se comenzó estudio complementario y fue dado de alta al día siguiente con 32.300 plaquetas/mm<sup>3</sup> por no presentar nuevos sangrados.

En el estudio complementario las serologías para CMV, Parvovirus B19 y VIH eran negativas, y positivas para IgG de VVZ y rubéola. El Coombs directo e indirecto era negativo, las inmunoglobulinas normales y los anticuerpos antinucleares y antiplaquetarios negativos.

Los contajes de los días siguientes fueron ascendiendo progresivamente desde las 28.200 hasta las 179.000/mm<sup>3</sup> en unos 20 días, sin presentar nuevos sangrados. Fue seguido en las consultas de Hematología Infantil los 6 meses siguientes, manteniéndose asintomático en todo momento y con plaquetas superiores a 200.000/mm<sup>3</sup>, por lo que fue dado de alta.

Éste es un ejemplo de forma aguda en su vertiente más benigna en la que, sin tratamiento, se evidencia remisión espontánea.

### Caso 4

Niña de 2 años 5 meses que ingresa procedente del Servicio de Urgencias por exantema en extremidades inferiores. Desde esa tarde le habían aparecido progresivamente lesiones cutáneas hemorrágicas (petequias y hematomas) en extremidades, cara y tronco, así como en mucosas. No pre-

sentaba sangrado activo. Una semana atrás presentó infección respiratoria tratada con cefuroxima.

No tenía antecedentes patológicos de interés, se trataba de una paciente correctamente vacunada y sin alergias conocidas. Al ingreso presentaba petequias y hematomas en extremidades, cara y tronco, así como enantema petequial en paladar, labios y encías.

El hemograma tenía una plaquetopenia de 2.000 elementos/mm<sup>3</sup>, el resto de los valores eran normales.

Al día siguiente por la mañana no se habían producido nuevos fenómenos hemorrágicos, pero el contaje era de 1.600 plaquetas/mm<sup>3</sup>, motivo por el que se procedió a aspirado de médula ósea y posteriormente inició tratamiento con corticoides a 4 mg/kg/día durante una semana, con posterior descenso progresivo de la dosis y seguimiento ambulatorio.

Entre las exploraciones complementarias presentaba hiperplasia megacariocítica en el aspirado de médula ósea, serologías negativas para VHB, VHC, VHA, CMV, toxoplasma, parvovirus B19, VIH y VEB, con IgG positiva para VVZ (había pasado la varicela). El Coombs directo e indirecto eran negativos, y la cuantificación de inmunoglobulinas era normal. Los anticuerpos antineutrófilo (C-ANCA y P-ANCA) fueron negativos, y los anticuerpos antiplaquetarios positivos para la fracción GPIb-IX, negativos para la IIb-IIIa y la Ia-IIa.

Desde entonces ha sido seguida en nuestra consulta de Hematología Infantil durante 13 meses, con recuento plaquetario superior a 100.000/mm<sup>3</sup> y sin clínica de sangrado en todo momento.

Se trata de un cuadro agudo con buena evolución tras tratamiento con corticoides orales.

### Caso 5

Niña de 10 años a la que con motivo de un hemograma rutinario le detectan 94.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> con resto de series normales. La niña estaba asintomática sin fenómenos hemorrágicos de ningún tipo, y no refería antecedente infeccioso reciente de ningún tipo. No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés, y la exploración física estaba dentro de límites normales. Entre las exploraciones complementarias el Coombs directo e indirecto eran negativos y la bioquímica y la cuantificación de inmunoglobulinas eran normales. Los anticuerpos antiplaquetarios eran positivos.

Fue seguida ambulatoriamente, manteniéndose asintomática, con controles que oscilaban entre las 80.000 y las 119.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> los siguientes 6 meses. Durante los 2 años siguientes los anticuerpos antiplaquetarios se negativizaron, y los recuentos eran superiores a las 60.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Cuando llevaba 3,5 años de seguimiento el contaje alcanzó las 278.000.

Durante los siguientes dos años las plaquetas se mantienen entre las 20.000 y las 85.000/mm<sup>3</sup>.



Los anticuerpos antiplaquetarios persisten negativos, la paciente se mantiene en todo momento asintomática y no ha recibido tratamiento alguno.

Se trata de un cuadro crónico, asintomático, que no ha requerido tratamiento.

## CONCLUSIONES

La púrpura trombocitopénica inmunológica es una patología frecuente en la infancia, habitualmente con curso autolimitado, aunque algunos casos evolucionan a la cronicidad.

La escasez de estudios controlados y aleatorizados dificulta la elaboración de guías basadas en la evidencia. En la forma aguda, no se ha conseguido demostrar que los tratamientos probados mejoren el pronóstico, de forma que la abstención terapéutica bajo observación es preconizada por muchos autores como la mejor actitud. En la forma crónica, la mayoría de los tratamientos presentan efectos secundarios importantes y su efectividad es variable. Recientemente se ha ensayado el tratamiento de casos refractarios con el anticuerpo monoclonal Rituximab con buenos resultados. Esta opción terapéutica precisa, por lo demás, de ulteriores estudios que confirmen su seguridad y efectividad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Watts RG. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: a 10-year natural history study at the Childrens Hospital of Alabama. *Clin Pediatr* 2004; 43: 691-702.
2. Nugent DJ. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura. *Blood Reviews* 2002; 16: 27-9.
3. Freedman J. An overview of the Conference and future directions with an abbreviated ITP history. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: S77-S84.
4. Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
5. Eden OB, Lilleyman JS. Guidelines for management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1056-8.
6. George JN, et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 3-40.
7. Kuhne T, et al. Newly diagnosed Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 2122-5.
8. Bolton-Maggs P, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura against the published guidelines. *Lancet* 1997; 350: 620-3.
9. Bolton Maggs P, Tarantino MD, Buchanan GR, Bussel JB, George JN. The Child with Immune Thrombocytopenic Purpura: Is pharmacotherapy or watchful waiting the best initial management? *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 146-51.
10. Kühne T. Investigation and management of newly diagnosed childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: problems and proposed solutions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: S24-S27.
11. Dasí MA, Díaz C, Fernández-Delgado R, Monteagudo E, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la PTI. Sociedad Española de Hematología Pediátrica 1995.
12. Halperin DS, Doyle JJ. Is bone marrow examination justified in idiopathic thrombocytopenic purpura? *Am Dis Child* 1988; 142: 508.
13. Yildimak Y, Yanikkaya-Demirel G, Palanduz A, Kayaalp N. Antiplatelet antibodies and their correlation with clinical findings in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 2005; 113: 109-12.
14. Vesely S, Buchanan GR, Cohen A, Raskob G, George J. Self-reported diagnostic and management strategies in childhood thrombocytopenic purpura: results of a survey of practicing pediatric hematology/oncology specialists. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 55-61.
15. Klaasen R. Using decision analysis techniques to deal with "unanswerable" questions in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: S62-63.
16. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002; 141: 683-8.
17. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, De Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high dose intravenous immunoglobuline G therapy, oral prednisone therapy and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989.
18. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, et al. Low dose versus high dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomised single-center trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 797-800.
19. Andrew M, Blanchette VS, Adams M, Ali K, et al. A multi-center study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr* 1992; 120: 522-7.
20. Moser AM, Shalev H, Kapelushnik J. Anti-D exerts a very early response in childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 407-11.
21. Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Ozkaynak MF, Visintainer P, Sandoval C. Long-term outcome of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in children 2004; 26: 724-6.
22. Aronis S, Platokouki H, Avgeri M, Pergantou H, Keramidas D. Retrospective evaluation of long-term efficacy and safety of splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Acta Paediatr* 2004; 93: 638-42.
23. Blanchette VS, Chir B, Price V. Childhood Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura: Unresolved Issues. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: S28-S33.
24. Passweg JR, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. *Br J Haematol* 2004; 125: 749-55.

25. Mesa M, Maldonado MS, Hernández-Jodrá, Muñoz A. Anemia hemolítica autoinmune refractaria: tratamiento con Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20. *Rev Esp Ped* 2004; 60: 391-4.
26. Pusiol A, Cesaro S, Nocerino A, Picco G, Zanesco L, Bisogno G. Successful treatment with the monoclonal antibody rituximab in two children with refractory autoimmune thrombocytopenia. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 305-7.
27. Russo G, Licciardello M, La Spina M. Rituximab in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: does it really work? *Eur J Pediatr* 2004; 163: 569.
28. Taube T, Schmid H, Reinhard H, von Stackelberg A, et al. Effect of a single dose of Rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica* 2005; 90: 281-3.
29. Wang J, Wiley JM, Luddy R, Greenberg J, et al. Chronic ITP in children: Assessment of Rituximab treatment. *J Pediatr* 2005; 146: 217-21.
30. Niebanck AE, Kwiatkowski JL, Raffini LJ. Neutropenia following IVIG therapy in pediatric patients with immune-mediated thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 145-7.
31. Sugita K, Eguchi M. Suppressive effect of intravenous immunoglobulin on peripheral blood neutrophil count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 7-10.

# Protocolo de intervención psicológica grupal en población adolescente y adulta con síntomas ansiosos y depresivos

M.C. Benedito Monleón

*Unidad de Salud Mental de Burjassot. Centro de Especialidades de Burjassot. Diputación Provincial de Valencia*

## RESUMEN

Este trabajo propone un protocolo de terapia grupal para el tratamiento de los síntomas ansiosos y depresivos, los cuales son cada vez más frecuentes, tanto en los trastornos mentales como en las enfermedades orgánicas. El objetivo es dar una respuesta eficaz, efectiva y eficiente a la creciente demanda asistencial existente en las unidades de salud mental, donde mayoritariamente se reciben derivaciones de los médicos de Atención Primaria motivadas por la presencia de síntomas ansiosos y/o depresivos en sus pacientes adolescentes y adultos.

Es un programa susceptible de ser aplicado en población adolescente y adulta. El trabajo incluye la descripción del contenido de cada sesión y un modelo explicativo integrador de la etiología, psicopatología y tratamiento de la sintomatología ansiosa y depresiva.

La implementación del programa posibilita la optimización de los recursos humanos y materiales existentes en cualquier unidad de salud mental y no requiere financiación adicional. En definitiva, con la presente iniciativa, pueden lograrse mayores niveles de calidad, eficiencia y mejora en los servicios sanitarios públicos.

*Palabras Clave:* Protocolo de terapia grupal; Sintomatología depresiva; Sintomatología ansiosa.

## ABSTRACT

This work proposes a group therapy protocol to treat depressive and anxiety symptomatology, both of them are more frequent in mental disorders and organic diseases. The

*Correspondencia:* M<sup>a</sup> Carmen Benedito Monleón. C/ 222, n<sup>o</sup> 16. Urbanización El Plantío. La Cañada. Paterna 46182.

e-mail: benedito\_mca@gva.es

*Recibido:* Febrero 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(3):219-224

aim is to offer an efficacious, effective and efficient response to the increasing demand in the Mental Health Units, to where adolescent and adult patients with anxiety and depressive symptomatology are derived by general practitioners.

This program can be applied both in adolescent and adult population. This work also includes a detailed description of each session and an explanatory integrative model of the aetiology, psychopathology and treatment of anxiety and depressive symptomatology.

The implementation of this program will make feasible to optimise both human and material resources available in every Mental Health Unit without further investment. As a result, this initiative will add higher levels of quality, efficiency and improvement of public health agencies.

*Key Words:* Group therapy protocol; Depressive symptomatology; Anxiety symptomatology.

## INTRODUCCIÓN

La pediatría y la medicina familiar y comunitaria constituyen la base de la Atención Primaria, en cuya actividad requieren con frecuencia la colaboración de otros especialistas para satisfacer las necesidades de salud de sus pacientes desde un punto de vista bio-psico-social.

Cualquier médico cuenta con repetidas experiencias de pacientes que acuden a sus consultas con síntomas difíciles de atribuir a una alteración orgánica específica y que generan un gran sufrimiento en pacientes y familiares. Estos casos a menudo solicitan valoración y tratamiento urgente. El abordaje exclusivamente médico de estos trastornos lleva a realizar múltiples pruebas diagnósticas, ensayar varios tratamientos farmacológicos y precisar ingresos hospitalarios, siendo la eficacia terapéutica global muy limitada. En la mayoría de estos casos están implicados elementos psíquicos que aconsejan un abordaje mixto psicológico y orgánico<sup>(1)</sup>.

Los trastornos mentales constituyen más del 10% del total de las enfermedades<sup>(2)</sup>, siendo su impacto social y económico creciente. Concretamente, en las últimas décadas, la prevalencia e investigación en los trastornos de ansiedad ha aumentado a un ritmo mucho más rápido que en cualquier otro trastorno mental. Los trastornos del estado de ánimo se encuentran entre los trastornos mentales más comunes y el riesgo de padecerlos va en aumento en todo el mundo. En concreto, la depresión es, probablemente, el trastorno mental más frecuente en la clínica actual. Se puede estimar que su prevalencia en la población general oscila entre el 9 y el 20%. Aunque no todas las personas con depresión buscan atención especializada, los pacientes depresivos constituyen la población psiquiátrica más numerosa<sup>(3)</sup>.

Entre el 20 y el 30% de los pacientes que acuden a la consulta del médico general sufre algún tipo de trastorno mental, generalmente ansiedad o depresión. De hecho, la depresión y la ansiedad son los trastornos psiquiátricos más prevalentes, calculándose que más del 20% de la población general sufrirá alguno de ellos en algún momento de su vida<sup>(5,6)</sup>.

Aunque la depresión y la ansiedad son consideradas entidades independientes, suele ser raro encontrarlas en “estado puro”. Lo más habitual es la presentación simultánea de síntomas ansiosos y depresivos. En unas ocasiones, los síntomas de ansiedad se hallan presentes en los trastornos depresivos de modo subsindrómico; a su vez, los trastornos de ansiedad también presentan con frecuencia síntomas depresivos sin llegar a reunir criterios de un trastorno depresivo; en otros casos, los síntomas depresivos y ansiosos presentes constituyen criterios diagnósticos de ambos trastornos. La comorbilidad de las dos enfermedades es muy frecuente, llegando a tener una prevalencia vida de cerca del 60% de los casos<sup>(5)</sup>.

La relación entre los trastornos de ansiedad y los trastornos del estado de ánimo se hace patente, no sólo a nivel diagnóstico, sino también a nivel terapéutico. Así, se ha demostrado que las puntuaciones en depresión predicen los resultados obtenidos en el tratamiento psicológico de los trastornos de ansiedad<sup>(7)</sup>.

A pesar de que el tratamiento principal de los trastornos afectivos es el farmacológico, aproximadamente el 30% de los pacientes no responde a las dosis recomendadas de antidepressivos<sup>(4)</sup>.

Por otra parte, es manifiesta la relación entre los problemas orgánicos y los anímicos y de ansiedad. Los médicos de Atención Primaria y los pediatras son testigos de esta interrelación, cada vez más frecuente, que se manifiesta no sólo en las somatizaciones, sino también en las patologías exclusivamente orgánicas.

Existe un monto importante de morbilidad oculta, no reconocida, en los pacientes atendidos en los servicios de Atención Primaria, que escapa al juicio médico y, consi-

guientemente, al tratamiento psicológico. Algunos autores han estimado que algo menos de la mitad de ellos son detectados por sus médicos y algo menos de la mitad de los detectados son derivados a un dispositivo asistencial adecuado<sup>(6)</sup>. Desde el punto de vista diagnóstico, los pediatras alcanzan el nivel más alto de sensibilidad para los problemas de adaptación y conducta, los retrasos madurativos y los trastornos depresivos, y el nivel más bajo para los problemas de relación, ansiedad, personalidad, autonomía infantil y psicósomáticos<sup>(8)</sup>.

Los factores que explican las limitaciones diagnósticas y terapéuticas de los médicos de familia y de los pediatras son las dificultades de identificación de la psicopatología, la falta de tiempo y formación, el miedo a asignar precozmente etiquetas diagnósticas, el desconocimiento de las alternativas terapéuticas psicológicas y la resistencia de los propios familiares.

Probablemente, la elaboración conjunta de protocolos, el desarrollo de la interconsulta y enlace, y el conocimiento del trabajo terapéutico del psicólogo clínico faciliten el adecuado diagnóstico y tratamiento de los problemas mentales en la adolescencia y la edad adulta.

La propuesta aquí planteada va dirigida a pacientes diagnosticados de trastorno de ansiedad o del estado de ánimo y a aquellos que presenten síntomas aislados de ansiedad y/o depresión, secundarios a enfermedades médicas o a otras enfermedades mentales. Con la presente iniciativa se pretende optimizar los recursos psicológicos para dar respuesta a la demanda asistencial de las unidades de salud mental de la red sanitaria pública. El objetivo es disminuir la creciente presión asistencial de las unidades de salud mental (mediante el tratamiento grupal) y evitar el entrenamiento reiterado del mismo contenido terapéutico en distintas patologías (tratando síntomas y no trastornos). La peculiaridad y originalidad de esta propuesta se centra en la formulación de una estrategia terapéutica común para distintos problemas (ansiedad y depresión) que requieren la utilización de técnicas idénticas. Para este propósito se han diseñado dos sistemas de registro que permiten evaluar la intensidad de los síntomas, la adhesión al tratamiento psicológico y los resultados obtenidos con las técnicas utilizadas. Del mismo modo, se ha desarrollado un modelo explicativo que integra la etiología y psicopatología de la ansiedad y depresión junto con las estrategias para su afrontamiento.

## DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO

Los instrumentos de evaluación utilizados son el Inventario de Depresión de Beck (BDI), el Inventario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAI-E/R) de Spielberger, la Escala de Adaptación (EA) de Echeburúa, un cuestionario de objetivos terapéuticos y 2 auto-registros A/B que han sido diseñados específicamente para este protocolo y recogen de-

sencadenantes, tipo e intensidad de los síntomas, estrategia utilizada y resultado obtenido.

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

El programa de tratamiento está estructurado en un total de 12 sesiones semanales de aproximadamente dos horas de duración cada una de ellas: 1 de presentación del grupo y evaluación previa, 10 de tratamiento y 1 de evaluación final.

### **1ª SESIÓN: Presentación y evaluación previa**

Se realiza el primer pase de los cuestionarios, se familiariza a los pacientes con la utilización del auto-registro A, se presenta a los miembros del grupo, se identifican los diagnósticos de los pacientes y las ventajas de la terapia grupal (V.gr., “aprender de otros”, “percibir que no soy el único”, “motivarme por la mejoría de otros”, “comprometerme públicamente con el cambio”...).

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

### **2ª SESIÓN: Psicoeducación**

El objetivo es ofrecer a los pacientes información sobre distintos aspectos del concepto de ansiedad y depresión y una explicación razonable de lo que les sucede a partir de ejemplos concretos de los pacientes que reflejan su sintomatología psicopatológica, en función de los distintos trastornos que presentan.

La tarea asignada a los pacientes es: cumplimentar el auto-registro A y hacer un resumen de la sesión.

### **3ª SESIÓN: Psicoeducación**

Se hace la presentación de los modelos explicativos que se han diseñado específicamente para este protocolo e incluyen la etiología, psicopatología y tratamiento de los síntomas ansiosos y depresivos.

Mediante un estilo de intervención socrático se intenta que los pacientes vayan razonando y deduciendo cómo sería posible romper el círculo vicioso en el que se mantiene su(s) problema(s), utilizando sus aportaciones y ejemplos. En el caso de la ansiedad, consiste en la percepción de amenaza que genera emociones, hiperventilación, sensaciones corporales, pensamientos y conductas de evitación; en el caso de la depresión, son acontecimientos negativos o pérdida de situaciones positivas que inducen emociones, pensamientos y atribuciones desajustadas, dando lugar a síntomas conductuales, cognitivos, emocionales y orgánicos. Asimismo, se les da información general sobre las distintas estrategias de afrontamiento que podrían serles de utilidad para intentar modificar su situación actual y disminuir el males-

tar emocional que les genera. Dichas estrategias son: entrenamiento en respiración lenta-relajación, técnicas de distracción, reestructuración de pensamientos, ejercicios de exposición, programa de actividades, habilidades sociales, resolución de problemas y toma de decisiones.

La tarea asignada es: cumplimentar el auto-registro A, siguiendo el diagrama de los modelos explicativos (origen, síntomas y tratamiento), aplicarlos a su(s) problema(s) y hacer un resumen de la sesión.

### **4ª-5ª SESIONES: Respiración-relajación**

El objetivo es abordar las sensaciones corporales mediante el entrenamiento en respiración lenta-relajación. En la primera de las sesiones se comienza realizando la prueba de hiperventilación para evidenciar la importancia de la pauta de respiración en el problema y la necesidad de aprender otro ritmo de respiración. Seguidamente, se enseñan las técnicas de respiración lenta-relajación y se practican con los pacientes en decúbito y sedestación. En la segunda de las sesiones, se les entrena en bipedestación (en reposo y andando) de forma que los pacientes aprendan a usar la técnica en condiciones más parecidas a la situación real problemática. Los componentes que se incluyen en la técnica respiración lenta relajación son:

- Respiración abdominal.
- Espiración asociada a la palabra “relax” para condicionar la relajación a este estímulo verbal repetitivo.
- Autosugestión: se trata de asociar las inspiraciones con emociones positivas (tranquilidad, alegría...) y las espiraciones con la eliminación de emociones negativas (nerviosismo, tristeza, tensión, preocupación...).
- Distensión muscular: consiste en trabajar la relajación de grupos musculares.

Las tareas que se asignan a los pacientes son: cumplimentar los auto-registros A y B, practicar los ejercicios aprendidos y utilizarlos para afrontar su sintomatología.

### **6ª SESIÓN: Técnicas de distracción**

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

La mayoría de los pacientes han utilizado alguna estrategia de distracción para intentar combatir su(s) problema(s) antes de iniciar el tratamiento. Teniendo en cuenta sus propias experiencias y apoyándonos en la realización de experimentos comportamentales, se les explica la importancia de la autoatención como un predisponente o una consecuencia de las emociones. A continuación, se concreta el papel de la autoatención en el desarrollo y mantenimiento del problema(s) de cada uno de los pacientes. Por último, se les propone aprender una serie de técnicas de dis-

tracción que pueden ayudarles a dejar de prestar atención a los estímulos negativos amenazantes (sensaciones corporales, emociones, pensamientos):

- Centrar la atención en el entorno pidiendo a los pacientes que describan con detalle (forma, color, tamaño...) cualquier objeto que esté ubicado cerca de ellos (V.gr., describir un cuadro, contar coches...).

- Realizar actividades mentales incompatibles que centren su atención y le distraigan de su propio cuerpo y/o pensamiento (V.gr., ejercicios de cálculo, repasar la agenda semanal, chatear o navegar por Internet...).

- Cambiar de situación y/o actividad que les resulte suficientemente absorbente como para que dejen de centrarse en su problema (V.gr., cambiar de lugar, llamar por teléfono, bañarse, hacer crucigramas...).

- Recordar y/o imaginar experiencias agradables.

La tarea que se le asigna a los pacientes es: cumplimentar los auto-registros A y B, practicar los ejercicios de respiración lenta-relajación y de distracción, y utilizar ambas estrategias terapéuticas para afrontar sus problemas.

### 7ª-8ª SESIONES: Técnicas cognitivas

Se trabajan los pensamientos distorsionados mediante la discusión cognitiva, utilizando ejemplos de pensamientos negativos de cada uno de los pacientes. Se analiza:

- La influencia del pensamiento en la conducta y las emociones.

- Tipos de sesgos cognitivos (sobregeneralización, error de evidencia, certeza *vs.* probabilidad, pensamiento todonada, pensamiento absolutista...).

- Identificación de los pensamientos negativos.

- Detención de pensamientos negativos (interrupción del curso de pensamiento ante la aparición de pensamientos negativos).

- Reestructuración de pensamientos negativos (analizar las evidencias a favor y en contra del contenido de pensamiento, probabilidades de que ocurra lo temido, interpretaciones alternativas, desdramatización o descatastrofización y consecuencias del pensamiento negativo).

- Autoinstrucciones (monólogo interno que facilita pensamientos, emociones y conductas adaptativas).

Las tareas asignadas a los pacientes son: cumplimentar los auto-registros A y B, identificar cada uno sus pensamientos negativos, utilizar las técnicas de detención de pensamiento, buscar explicaciones alternativas a los pensamientos negativos y registrar las autoinstrucciones empleadas.

### 9ª-10ª SESIONES: Técnicas de exposición y activación conductual

El objetivo es abordar la evitación mediante la técnica de exposición. Partiendo de las escalas de evitación-temor, recogidas en el Cuestionario de Objetivos Terapéuticos, se elabora una jerarquía de exposición de acuerdo con los ob-

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

Adicionalmente, se trabaja la activación conductual estableciendo un programa de actividades diarias, asignando tareas graduales, planificando actividades agradables, trabajando el juego de *roles* y habilidades sociales básicas e introduciendo la técnica de resolución de problemas y toma de decisiones.

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

### 11ª SESIÓN: Prevención de recaídas

El objetivo es la prevención de recaídas. Para ello, se analiza la evolución del problema, atribuyendo la mejoría al tratamiento y al paciente. Además, se ofrece una visión general del contenido de las sesiones y de las técnicas aprendidas y se analizan los posibles problemas futuros y su afrontamiento. Se proporciona a los pacientes un material escrito que sintetiza los aspectos fundamentales trabajados en la terapia grupal.

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

### 12ª SESIÓN: Evaluación final

Se realiza el pase del BDI, del STAI-E/R, de la EA y del cuestionario de objetivos terapéuticos.

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

### SEGUIMIENTO

Se realiza al mes, a los 3 y a los 6 meses de la finalización del tratamiento. Se evalúa cuál ha sido la evolución de cada paciente desde la última sesión y los pacientes cumplimentan los mismos instrumentos utilizados en las otras evaluaciones. La tarea que se asigna a los pacientes es: cumplimentar los auto-registros A y B y seguir con la utilización de las técnicas adquiridas.

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Existen estudios que han demostrado la eficacia de las técnicas de tratamiento expuestas<sup>(9-11)</sup> y la obtención de resultados satisfactorios con tratamientos grupales para trastornos específicos de ansiedad<sup>(12)</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado trabajos que hayan integrado en un mismo protocolo de evaluación y tratamiento el abordaje grupal de distintos trastornos y procedimientos terapéuticos.

La terapia grupal es escasamente aplicada en los trastornos depresivos y de ansiedad pese a los resultados favorables obtenidos, al menos en pacientes depresivos<sup>(13-17)</sup>.

La eficacia de las técnicas de tratamiento incluidas en este protocolo ha sido demostrada en población adolescente y adulta con síntomas de ansiedad<sup>(18-23)</sup> y con síntomas depresivos<sup>(24-28)</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado estudios que hayan integrado en un mismo modelo explicativo la etiología, psicopatología, evaluación y tratamiento de los síntomas ansiosos y depresivos para el abordaje grupal de distintos trastornos mentales y orgánicos en población adolescente y adulta.

En resumen, la literatura muestra resultados positivos obtenidos con terapia grupal dirigida a pacientes que presentan trastornos de ansiedad o trastornos depresivos, pero con protocolos diferentes e independientes. La presente iniciativa pretende dar respuesta a las demandas asistenciales que más frecuentemente aparecen en las consultas de salud mental y que responden al clásico síndrome ansioso-depresivo. Del mismo modo, tienen cabida pacientes con trastorno de ansiedad o trastorno del estado de ánimo y pacientes cuyo diagnóstico principal sea una enfermedad orgánica u otro trastorno mental que curse con síntomas ansiosos y/o depresivos, como los trastornos adaptativos, somatomorfos, de la conducta alimentaria, de las conductas adictivas, sexuales, del sueño, del control de impulsos, de aprendizaje, de la comunicación, por déficit de atención con hiperactividad, de conducta, de tics y de la eliminación.

La presente propuesta ofrece un tratamiento psicológico que recoge todos los componentes terapéuticos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la ansiedad y la depresión. Los modelos explicativos y los registros de evaluación que se han diseñado sobre la etiología, psicopatología y tratamiento permiten abordar la problemática de distintos trastornos con idénticos procedimientos de evaluación e intervención. Al igual que el médico utiliza las mismas exploraciones para determinar diferentes diagnósticos (analíticas, pruebas radiológicas) y los mismos tratamientos (antibióticos, analgésicos, antitérmicos) para tratar síntomas comunes (infecciones, dolor, fiebre) a trastornos de diversa causa, los psicólogos emplean los mismos procedimientos diagnósticos y terapéuticos para abordar síntomas de ansiedad y depresión comunes en diferentes enfermedades físicas o mentales.

La intervención psicológica que se propone puede suponer una disminución significativa del gasto sanitario que genera esta patología al contribuir a la reducción de los costes farmacéuticos (ansiolíticos, antidepresivos e hipnóticos), de las visitas a urgencias (por ataques de pánico), de las visitas programadas al médico o pediatra (por evolución desfavorable) y de los ingresos (por episodios de depresión mayor).

Dada la creciente presión asistencial existente en los Servicios de salud mental, es necesario diseñar e implementar

programas para optimizar la utilización de los recursos existentes en nuestras unidades. En este sentido, los protocolos de terapia grupal, como el que se propone, pueden proporcionar la eficacia, efectividad y eficiencia que todos deseamos en nuestro sistema sanitario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanz de la Garza CL, Gámez S, Serrano E, Gutiérrez JR. Dolores abdominales recurrentes en atención primaria: estudio del dolor abdominal recurrente funcional. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 458-68.
2. National Institute of Mental Health. Translating behavioral science into action: Report of the National Advisory Mental Council Behavioral Science Workgroup. <http://www.nimh.nih.gov/bswsummary.cfm> (consultado Octubre 2004).
3. Bernardo M. Epidemiología. En: Vallejo J y Gascó C, eds. *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Barcelona: Masson; 2000. p. 217-26.
4. Enjuto S, González C, Aldama A, Gonzalez-Iasi A, Aspiazu S, Fernandez de Corres B, et al. Terapia Cognitivo-conductual en trastornos afectivos. En: Pichot P, ed. *Investigación y Práctica Clínica en Psiquiatría*. Madrid: Grupo Aula Médica; 2004. p. 127-43.
5. Valle J. Depresión con Ansiedad. *Salud Global-Salud Mental* 2002; 3: 1-7.
6. Costello EJ. Psychopathology in Pediatric Primary Care: The new hidden morbidity. *Pediatrics* 1988; 82: 415-24.
7. Bowen R, South M, Fischer D, Looman T. Depression, mastery and number of group sessions attended predict outcome of patients with panic and agoraphobia in a behavioural/medication program. *Can J Psychiatry* 1994; 39: 283-8.
8. Pedreira JL. Diagnostic problems in Child and Adolescent Psychiatry. En: Seva A, editor. *The European Handbook of Psychiatry and Mental Health*. Barcelona: Anthropos-Prensas Universitarias de Zaragoza; 1991. p. 497-512.
9. Baker SL, Patterson MD, Barlow DH. Panic disorder and agoraphobia. En: Antony MM, Barlow DH, eds. *Handbook of assessment and treatment planning for psychological disorders*. New York: Guildford Press; 2002. p. 67-112.
10. Ehlers A, Mayou RA, Sprigings D, Birkhead J. Psychological and perceptual factors associated with arrhythmias and benign palpitations. *Psychosom Med* 2000; 62: 693-702.
11. Dugas MJ, Ladouceur R, Leger E, et al. Group cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder: Treatment outcome and long-term follow up. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 821-5.
12. Stanley MA, Beck JG, Novy DM, et al. Cognitive-behavioral treatment of late-life generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 309-19.
13. Neimeyer RA, Baker KD, Haykal RF, Akiskal HS. Patterns of symptomatic change in depressed patients in a private inpatient mood disorders program. *Bull Menninger Clinical* 1995; 59: 460-71.
14. Manning JJ, Hooke GR, Tannenbaum DA, Blythe TH, Clarke TM. Intensive cognitive-behaviour group therapy for diagnostically heterogeneous groups of patients with psychiatric disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1994; 28: 667-74.

15. Bright JI, Baker KD, Neymeyer RA. Professional and paraprofessional group treatments for depression: a comparison of cognitive-behavioral and mutual support interventions. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 491-501.
16. Swartz HA, Frank E. Psychotherapy for bipolar depression: a phase-specific treatment strategy. *Bipolar Disord* 2001; 3: 11-22.
17. Levkovitz Y, Shahar G, Native G, et al. Group interpersonal psychotherapy for patients with major depression disorder- pilot study. *J Affect Disord* 2000; 60: 191-5.
18. Méndez FX, Rosa AI, Orgilés M, Santacruz I, Olivares J. Guía de tratamientos psicológicos eficaces para miedos y fobias en la infancia y adolescencia. En: Pérez M, Fernández JR, Fernández C, Amigó I, eds. *Guía de tratamientos psicológicos eficaces III. Infancia y Adolescencia*. Madrid: Pirámide; 2003. p. 111-3.
19. Barlow DH, Raffa SD, Cohen EM. Psychosocial treatments for panic disorders, phobias and generalized anxiety disorder. En: Nathan PE, Gorman JM, editores. *A guide to treatments that work*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 301-66.
20. Hahlweg K, Fiegenbaum W, Frank M, Schroeder B, Von Witzleben I. Short and long-term effectiveness of an empirically supported treatment for agoraphobia. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 375-82.
21. Otto MW, Pollack MH, Maki KM. Empirically supported treatments for panic disorder: costs, benefits, and stepped care. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 556-63.
22. Lumpkin PW, Silverman WK, Weems CF, Markham MR, Kurtines WM. Treating a heterogeneous set of anxiety disorders in youths with group cognitive behavioral therapy: A partially nonconcurrent multiple baseline evaluation. *Behav Ther* 2002; 33: 163-77.
23. Marks IM, Mataix-Cols D, Kenwright M, Cameron R, Hirsh S, Gega L. Pragmatic evaluation of computer-aided self-help for anxiety and depression. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 57-65.
24. 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, coordinadores. *Guía de tratamientos psicológicos eficaces III*. Madrid: Pirámide; 2003. p. 57-85.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.



# El síndrome de Costello: a propósito de un caso clínico

M.C. Bravo Laguna, I. López-Pajares, M.T. Rives Ferreiro, P. Lapunzina, L. Albajara Velasco

*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

## RESUMEN

El síndrome de Costello ha sido descrito en 115 pacientes hasta la fecha. Reúne una serie de características fenotípicas que sugieren el diagnóstico ya que, en el momento actual, no existe ningún estudio que lo confirme. El interés de este caso radica en el reconocimiento de este síndrome debido al importante incremento de riesgo tumoral que presentan estos pacientes y a que, por tanto, precisan ser sometidos a un protocolo de despistaje de neoplasias: ecografía abdomino-pélvica desde el nacimiento y cada 3-6 meses hasta 8-10 años con objeto de detectar rhabdomyosarcoma; determinación de catecolaminas en orina cada 6-12 meses y hasta los 5 años de vida para objetivar neuroblastoma y búsqueda de hematuria por su relación con la presentación de cáncer de vejiga.

*Palabras Clave:* Síndrome de Costello.

## ABSTRACT

Costello Syndrome has been described in 115 patients. It consists in different clinical data that suggest the diagnosis. It is important to recognize this syndrome early because these children have an important tumoral risk so they should undergo different tests in order to find neoplasias: an abdo-pelvic ECO should be done from birth till 8-10 years of age every months to look for rhabdomyosarcoma, urinary catecholamine excretion measurements every 6-12 months up to the age of 5 years to find neuroblastoma, and annual screening for hematuria from the

age of ten onwards because it is related with the bladder cancer.

*Key Words:* Costello syndrome.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Costello fue descrito por Costello 1971<sup>(1)</sup>. En este síndrome se asocia retraso mental y ponderoestatural junto con otras anomalías, siendo característica una dismorfia facial específica. Según Hennekam R (2003), actualmente existen 115 casos descritos en la literatura<sup>(2)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Exponemos el caso de un varón de 22 meses de edad, hijo de padres no consanguíneos, pretérmino con peso elevado para su edad gestacional, que presentó numerosos episodios de aspiraciones en el contexto de un reflujo gastroesofágico moderado. Asimismo, padecía un trastorno de la deglución con retraso ponderal importante por lo que precisó cirugía antirreflujo y gastrostomía. Desde el nacimiento manifestaba trastornos del sueño, ausencia de lagrimeo, alteraciones en el control de la temperatura corporal, sudoración profusa, retraso psicomotor, hipotonía generalizada con movimientos estereotipados, rasgos fenotípicos peculiares y *pectus excavatum* (Fig. 1). En la RMN se apreció un aumento del sistema ventricular a nivel supratentorial. En el EEG, menor amplitud en los potenciales y lentificación difusa en el hemisferio izquierdo. Los potenciales evocados visuales evidenciaron retraso importante en las latencias y trastorno de la mielinización de ambas vías visuales. El resto de las pruebas complementarias fueron normales.

## Fenotipo clínico, riesgo tumoral y rasgos genéticos

El síndrome de Costello se asocia a polihidramnios, probablemente por trastornos de la deglución en el feto. Al na-

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



FIGURA 1.

cer presentan macrosomía con un aspecto edematoso y, posteriormente, fallo de medro. Es característica una macrocefalia con retraso en el cierre de la fontanela. El pelo es rizado con implantación baja. Los rasgos faciales son toscos, con orejas de implantación baja, con rotación posterior y con los lóbulos grandes. Los ojos son pequeños, marrones, con epicantus, estrabismo y la hendidura palpebral dirigida hacia abajo. La raíz nasal es amplia, con las narinas evertidas. La boca es grande, con los labios pequeños y las mejillas son prominentes. La piel es laxa y redundante, con aumento de los pliegues axilares, inguinales y palmoplantares<sup>(2)</sup>. El cuello es corto, es frecuente la presencia de un *pectus excavatum* o *carinatum* y existe un retraso en la edad ósea. Las malformaciones cardíacas aparecen en el 60% de los casos, siendo las más frecuentes la estenosis pulmonar, la miocardiopatía hipertrófica subaórtica, en el tabique interventricular o subpulmonar (generalmente no progresiva y asintomática). Existen alteraciones en el ritmo, por lo que es necesario realizar un despistaje mediante ecocardiografía y electrocardiograma<sup>(4,5)</sup>. Desde el punto de vista neurológico existen múltiples alteraciones que consisten en defectos estructurales y electrofisiológicos. Presentan retraso psicomotor; el retraso mental es leve o moderado, su comportamiento suele ser sociable y alegre aunque hay quien describe irritabilidad e interrupciones del sueño. Suelen tener anomalías en el EEG y, aunque las crisis no son frecuentes, se han descrito varios tipos de epilepsia.

En el síndrome de Costello existe un incremento en la incidencia de tumores (ganglioneuroblastoma, carcinoma de vejiga, neurinoma del acústico, epiteloma, neuroblastoma y, especialmente, rhabdomyosarcoma embrionario). Este último se puede localizar en abdomen, pelvis y área urogenital. Debido a este incremento del riesgo tumoral se ha propuesto un protocolo de seguimiento que consiste en la realización de una ecografía abdominopélvica desde recién nacidos, cada 3 ó 6 meses hasta los 8-10 años para

localizar el rhabdomyosarcoma, la determinación de catecolaminas en orina cada 6-12 meses hasta los 5 años de vida para neuroblastoma, la detección anual de hematuria a partir de los 10 años de edad con el objeto de realizar un diagnóstico precoz de cáncer de vejiga<sup>(3,6)</sup>.

El hecho de que existan ciertas semejanzas fenotípicas entre este síndrome, el de Noonan y otros síndromes cardio-cutáneo-faciales, hizo sospechar la existencia de un origen genético común, pero en una cohorte de 27 pacientes diagnosticados clínicamente de síndrome de Costello se confirmó que esto no era así<sup>(7)</sup>. Algunos autores opinan que el síndrome de Costello es, probablemente, un trastorno con herencia dominante de mutaciones adquiridas espontáneamente. Se ha publicado un caso asociado a una translocación cromosómica (1;22)(q25,q11), neurinoma del acústico y catarata, características de la neurofibromatosis tipo 2<sup>(8)</sup>. Se piensa que el gen del síndrome de Costello puede estar localizado próximo al gen NF2. El gen NF2 parece que participa en el metabolismo de la elastina, principal componente de las fibras elásticas. Hinek y cols.<sup>(9)</sup> demostraron que los pacientes con síndrome de Costello fabricaban niveles normales de tropoelastina (componente de la elastina) pero que esta proteína se depositaba sin poder ensamblarse debido a una alteración en la EBP (proteína transportadora de elastina). Es probable que este déficit de fibras elásticas sea un estímulo para la proliferación de los fibroblastos lo que podría explicar la alta incidencia de tumores<sup>(10)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Costello JM. A new syndrome. NZ Med J 1971; 74: 397.
2. Hennekam R. Costello Syndrome: An overview. Am J Med Genet 2003; 117C: 42-8.
3. Delrue MA, Arveiler B, Lacombe D. Syndrome de Costello: aspect cliniques et risque tumoral. Arch Ped 2002; 9: 1059-63.
4. Siwik ES, Zahka KG, Wiesner GL, Limwongse C. Cardiac disease in Costello syndrome. Pediatrics 1998; 101: 706-9.
5. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, et al. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome. Am J Med Genet 2002; 111: 115-29.
6. DeBaun MR. Screening for cancer in children with Costello syndrome. Am J Med Genet 2002; 108: 88-90.
7. Troger B, Kutsche K, Bolz H, Lutgen S, Gal A, Almasy Z, et al. No mutation in the gene for Noonan syndrome, PTPN11, in 18 patients with Costello syndrome. Am J Med Genet 2003; 121A: 82-4.
8. Maroti Z, Kutsche K, Sutajova M, Gal A, Northwang HG, Czeizel, et al. Refinement and delineation of the breakpoint region of a chromosome 1;22 translocation in a patient with Costello syndrome. Am J Med Genet 2002; 109: 234-7.
9. Hinek A, Rabinovich M. 67-kD elastin-binding protein is a protective "companion" of an extracellular insoluble elastin and intracellular tropoelastin. J Cell Biol 1994; 126: 563-74.
10. Li DY, Brooke B, Davis EC, Mecham RP, Soresen LK, Boak BB, et al. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. Nature 1998; 393: 276-80.

# Neumonía recurrente como presentación de displasia ectodérmica anhidrótica

G. Cabezuelo Huerta<sup>1</sup>, A. Abeledo Gómez<sup>1</sup>, M. Evole Buselli<sup>2</sup>, P. Frontera Izquierdo<sup>1</sup>

*Servicios de <sup>1</sup>Pediatría y de <sup>2</sup>Dermatología. Hospital Universitario Infantil La Fe. Valencia*

## RESUMEN

La displasia ectodérmica anhidrótica es una rara enfermedad hereditaria que afecta a los componentes del ectodermo. Se caracteriza por hipohidrosis, hipodoncia, hipotricosis y facies típica. La forma más común tiene herencia ligada al cromosoma X. Es importante el diagnóstico precoz de los varones afectados para prevenir los episodios febriles graves ocasionados por la sudoración disminuida. La escasa secreción de las glándulas mucosas origina mayor frecuencia de infecciones respiratorias, pero la presentación como neumonía recurrente es excepcional. Presentamos a un varón de 2 meses de edad remitido por un episodio de bronquiolitis seguido de problemas de alimentación y neumonía severa. Se descartaron fibrosis quística, inmunodeficiencia y trastornos de la deglución. Un mes después reingresa por un segundo episodio de neumonía llamando ya la atención la facies peculiar, con pelo escaso, e hipopigmentado. Un tío materno padece la enfermedad y la madre tiene hipodoncia. La biopsia de piel mostró la ausencia de glándulas sudoríparas. La displasia ectodérmica anhidrótica debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la neumonía recurrente.

*Palabras Clave:* Displasia ectodérmica; Anhidrotica; Hipohidrotica; Neumonía recurrente.

## ABSTRACT

Anhidrotic ectodermal dysplasia is a rare hereditary disorder affecting ectodermally-derived appendages. It is characterized by hypohidrosis, hypodontia, hypotricosis and a typical facies. The X-linked pattern of inheritance is the

most common form. Early diagnosis of affected boys is important to avoid episodes of severe fever caused by diminished sweating. Poor secretion from mucous glands results of an increased frequency of respiratory infections. The presentation as recurrent pneumonia is unusual. We present a 2-month-old boy who was referred for one episode of bronchiolitis followed by feeding problems and severe pneumonia. Was excluded the diagnoses of cystic fibrosis, deglutition disorder and immunological abnormality. One month later suffer another hospitalization for a second severe pneumonia. The physical examination revealed characteristic facies and sparse, hypopigmented hair. A maternal uncle of the children had complete features of the disease. The boy's mother had hypodontia. The skin biopsy show lack of sweat glands. Anhidrotic ectodermal dysplasia should be included in the differential diagnosis of recurrent pneumonia.

*Key Words:* Ectodermal dysplasia; Anhidrotic; Hipohidrotic; Recurrent pneumonia.

## INTRODUCCIÓN

Las displasias ectodérmicas (DE) constituyen un amplio grupo de enfermedades congénitas que presentan defectos primarios en el desarrollo de uno o varios componentes derivados del ectodermo: piel, pelo, glándulas sudoríparas, dientes y uñas<sup>(1,2)</sup>. La más frecuente es la displasia ectodérmica anhidrótica (DEA), que ya fue descrita por Thurnam hace siglo y medio<sup>(3)</sup>. Está caracterizada por hipohidrosis o anhidrosis, hipotricosis, hipodoncia o anodoncia y anomalías fenotípicas, sobre todo en la cabeza<sup>(4,5)</sup>.

La reducción de la sudoración, por hipoplasia o aplasia de glándulas sudoríparas, trastorna la capacidad del organismo del control de la pérdida del calor, por lo que las manifestaciones habituales que conducen al diagnóstico son episodios febriles recurrentes e incluso hiperpirexia<sup>(5)</sup>. En ocasiones es la dismorfia facial la que conduce al diagnós-

*Correspondencia:* Dr. P. Frontera Izquierdo. C/ Padre Ferrís 24, pta. 5. 46009 Valencia. e-mail: frontera\_pvi@gva.es  
*Recibido:* Enero 2005

tico, con la característica escasez o ausencia de cejas, pestañas, cabellos o dientes. Aunque se han descrito un mayor número de infecciones respiratorias, la presentación como neumonía de repetición es excepcional<sup>(6)</sup>.

### CASO CLÍNICO

Varón nacido a término, tras embarazo normal. Parto eutócico, no instrumentado, peso al nacer, 3.200 gramos, emisión de meconio en las primeras 24 horas. Perinatal normal. Antecedentes familiares referidos sin patología. Alimentación con lactancia materna durante 15 días y posteriormente lactancia artificial correcta. Al mes de vida pesa 3.700 g y presenta un episodio de fiebre, tos y dificultad respiratoria con radiografía de tórax normal que se diagnostica de bronquiolitis y no precisa ingreso. Desde entonces tiene accesos de tos durante la alimentación y comienza a enlentecerse su curva ponderal. No vómitos; deposiciones de aspecto normal.

A los 2 meses de vida pesa 4.180 g (P3) y comienza con fiebre elevada, tos, dificultad respiratoria y rechazo total de la alimentación e ingresa por primera vez en nuestro Hospital. En la exploración física se aprecia un escaso pániculo adiposo y rasgos dismórficos que se califican de inespecíficos. Había polipnea, auscultación con crepitantes y en la radiografía de tórax se aprecian condensaciones neumónicas en lóbulo superior derecho y lóbulo medio. En el hemograma había leucocitosis con neutrofilia, pero no se logró identificar el germen. Tratado con ampicilina y cefotaxima continúa con crisis de tos y cianosis coincidentes con las tomas, precisando alimentación por sonda nasogástrica. Se plantea el diagnóstico de una enfermedad de base, entre otras fibrosis quística, inmunodeficiencia y trastornos de la deglución. Entre las exploraciones complementarias destacan un test del sudor negativo aunque con gran dificultad para recoger el sudor, cuantificación de inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias normales, IgE total normal y niveles de hormonas tiroideas normales. Ecografía cerebral sin hallazgos patológicos. Estudio radiológico con contraste de la deglución, normal. Tránsito intestinal superior: no hay signos de reflujo gastroesofágico. La evolución clínica fue lentamente favorable, se normalizó la radiografía de tórax y se dio de alta con control ambulatorio.

A los 3 meses de edad, tiene un segundo ingreso por un nuevo episodio de fiebre, tos y rechazo de las tomas. Rehistoriando los antecedentes familiares, destacaban dos hermanas que viven sanas y un tío materno con episodios febriles recurrentes e hipodondia. La madre presentaba un pelo escaso y ausencia de algunas piezas dentarias, aunque sin intolerancia al calor. Familia del padre, normal.

A la exploración presentaba: peso 4.750 g (P menor 3), T 64 (P 97). Está febril, con regular estado general y aspecto desnutrido. Se evidencia dismorfia facial, con frente



FIGURA 1. Frente abombada, depresión del puente nasal, pelo escaso y fino en cuero cabelludo y cejas, orejas grandes, pliegues en párpado inferior y labios gruesos.

abombada, orejas grandes de implantación baja, depresión del puente nasal, *philtrum* corto y con surco marcado, labio superior grueso, pelo escaso y fino en cuero cabelludo, cejas y pestañas, hiperpigmentación periocular con aumento de pliegues en párpado inferior, y aspecto de envejecimiento (Fig. 1). Piel seca y fina. Secreciones salivales y nasales espesas. Presentaba distrés respiratorio, con tiraje subcostal y auscultación con crepitantes en lóbulo superior derecho e izquierdo. En la radiografía de tórax había condensación neumónica en lóbulo superior derecho, lóbulo inferior derecho y lóbulo superior izquierdo. El hemograma mostraba leucocitosis con neutrofilia, y los reactantes de fase aguda estaban muy elevados, pero tampoco se logró la identificación del germen. La sospecha clínica de displasia ectodérmica anhidrótica se confirmó por la ausencia de dentición en la radiografía de cráneo (Fig. 2) y los resultados de la biopsia de la piel de la palma de la mano, que mostraron la ausencia de glándulas sudoríparas (Fig. 3). El cariotipo fue normal.

La evolución fue muy lenta, precisando antibioterapia prolongada, nebulizaciones con suero fisiológico, fisioterapia respiratoria y realimentación por gastroclisis. En los controles posteriores ambulatorios la evolución fue favorable,



FIGURA 2. Ausencia de yemas dentarias.

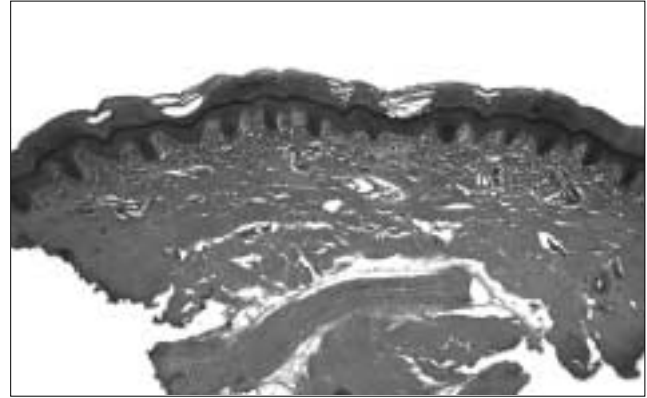


FIGURA 3. Biopsia cutánea con ausencia de glándulas sudoríparas.

si bien ha continuado con catarros frecuentes, no ha presentado nuevos episodios de neumonía, se ha logrado una curva ponderal adecuada y está con prótesis dentaria.

## DISCUSIÓN

Recientemente, Priolo y Lagana<sup>(7)</sup> han propuesto una nueva clasificación de las DE que intenta integrar los hallazgos clínicos con los datos conocidos en el plano molecular y genético, y que es más sencilla que la de Freire-Maia y Pinheiro<sup>(8)</sup>. En el grupo 1 de esta nueva clasificación se incluyen las DE, que se caracterizan por la afectación de los componentes mayores derivados del ectodermo. La más frecuente es la DEA de transmisión ligada al cromosoma X, catalogada como OMIM 305100 en la *Mendelian Inheritance in Man*<sup>(7,9)</sup>. Mucho más raras, aunque clínicamente indistinguibles, son las formas heredadas de manera autosómica dominante (OMIM 129490) y autosómica recesiva (OMIM 224900). Todavía más excepcionales y de mayor gravedad son las formas ligadas a inmunodeficiencia<sup>(10)</sup>.

La DEA ligada a X está causada por la mutación de una proteína específica morfogenética transmembrana. La mutación origina una interacción alterada entre epitelio y mesénquima durante el desarrollo de los anexos epiteliales<sup>(11,12)</sup>. La alteración de las interacciones secuenciales y recíprocas entre las dos estructuras es mayor en los varones que padecen la enfermedad y mucho menor en las mujeres que la transmiten<sup>(6,7)</sup>.

Cuando no existe orientación diagnóstica por los antecedentes familiares, como ocurrió inicialmente en nuestro caso, es difícil la identificación precoz de la DEA ligada a X. Aunque la dismorfia facial es típica y constante en todos los casos publicados (frente prominente, orejas grandes, depresión del puente nasal, labios gruesos con el inferior evertido e hiperpigmentación periorbitaria), es evidente en el niño mayor pero puede pasar desapercibida en los primeros meses de vida. Igual ocurre con las características del pelo,

los dientes o la tendencia a la piel seca y descamada. En la mayoría de casos la manifestación clínica de presentación son los episodios de hipertermia sin foco infeccioso aparente, relacionados con la escasez de sudoración<sup>(2,5)</sup>. La disminución de las glándulas mucosas del tracto respiratorio ocasiona déficit de moco protector, que suele manifestarse como mayor tendencia a infecciones respiratorias como rinitis y otitis. Las infecciones broncopulmonares son menos frecuentes pero más graves y no hemos encontrado referida en la literatura la presentación como neumonía de repetición<sup>(6,13)</sup>.

Nuestro caso no fue diagnosticado durante el primer ingreso porque, aunque se apreció la dismorfia facial y la dificultad para la sudoración, no se valoraron adecuadamente. También contribuyó la anamnesis poco cuidadosa de los antecedentes familiares, que se dieron como normales. La asociación de neumonía, trastornos de la deglución y enlentecimiento de la curva ponderal orientó el diagnóstico diferencial hacia las causas más frecuentes. El segundo ingreso por una nueva neumonía obligó a profundizar en la historia clínica y ya se hizo el diagnóstico correcto.

La DEA puede ser una enfermedad grave, con mortalidad elevada en la serie de Clarke y cols.<sup>(6)</sup>. Su diagnóstico precoz permite mejorar el pronóstico, con medidas preventivas que eviten la exposición a temperaturas elevadas y el riesgo de tratamientos innecesarios por fiebre sin foco.

Deben controlarse el ambiente y la actividad física, y se deben hidratar las vías respiratorias con instilaciones nasales con suero fisiológico y humidificación bronquial con aerosoles. La piel requiere cuidados especiales, con productos hidratantes y emolientes. Se precisan prótesis dentales individualizadas y progresivas.

En las series publicadas de neumonías recurrentes, no aparece la DEA como causa subyacente, quizás debido a su rareza<sup>(14,15)</sup>. Creemos que la DEA debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las neumonías recurrentes del lactante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bayés R, Narbona E, Molina JA. Displasia ectodérmica anhidrótica (síndrome de Christ-Siemens-Weech): aportación de cuatro casos. *Arch Pediatr* 1980; 31: 367-78.
2. Segurado Rodríguez MA, Ortiz de Frutos FG, Cornejo Navarro P, et al. Displasia ectodérmica hipohidrotica: Una causa de fiebre de origen desconocido. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 253-7.
3. Thurnam J. Two cases in which the skin, the hair and teeth were very imperfectly developed. *Proc R Chir Soc* 1848; 31: 71.
4. González Rivera F, Sierra Córcoles C, Marín Patón M, et al. Displasia ectodérmica anhidrótica. A propósito de dos casos en gemelos. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 173-4.
5. Guerrero-Fernández J, Guerrero Vázquez J, Guiote Domínguez MV. Hiperpirexia neonatal como signo guía para el diagnóstico precoz de la displasia ectodérmica hipohidrotica ligada al cromosoma X. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 122-3.
6. Clarke A, Phillips DIM, Brown R, et al. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 989-96.
7. Priolo M, Lagana C. Ectodermal dysplasias: a new clinical-genetic classification. *J Med Genet* 2001; 38: 579-85.
8. Freire-Maia N, Pinheiro M. Ectodermal dysplasias: a clinical classification and casual rewied. *Am J Med Genet* 1994; 53: 153-62.
9. Mc Kusick VA. *Mendelian Inheritance in Man*. 11 th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1994.
10. Carrol ED, Gennery AR, Flood TJ, et al. Anhidrotic ectodermal dysplasia and immunodeficiency: the role of NEMO. *Arch Dis Child* 2003; 88: 340-1.
11. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 1996; 13: 409-16.
12. Martínez F, Millán JM, Orellana C, et al. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia caused by a novel mutation in EDA 1 gene: 406T > G (Leu55Arg). *J Invest Dermatol* 1999; 113: 285-6.
13. Masse JF, Perusse R. Ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child* 1994; 71: 1-2.
14. Owayed AF, Campbell DM, Wang EEL. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 190-4.
15. Lodha R, Puranik M, Natchu UCM, et al. Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1170-3.

# Linfedema primario en la infancia. Presentación de un caso

M.J. García Mazarío, E. Bernal Vañó, A. Cayuela Maté, J.M. Jiménez Bustos

*Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Guadalajara. Departamento de Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá*

## RESUMEN

El linfedema primario es un raro trastorno del sistema linfático que se manifiesta por edema persistente de una o más extremidades. Tiene baja incidencia en la edad pediátrica.

Presentamos el caso de una niña de 8 años con tumefacción de miembro inferior derecho, confirmándose el diagnóstico de linfedema primario mediante linfografía isotópica.

*Palabras Clave:* Linfedema; Sistema linfático; Linfografía isotópica.

## ABSTRACT

Primary lymphedema is a rare disorder of the lymphatic system that is characterized by persistent swelling of one or more extremities. It has low incidence during paediatric age.

We report the case of an eight-year-old girl with swelling in a right lower limb. The diagnosis of primary lymphedema is confirmed with isotopic lymphography.

*Key Words:* Lymphedema; Lymphatic system; Isotopic lymphography.

## INTRODUCCIÓN

El linfedema primario representa una anomalía en el desarrollo del sistema linfático que se manifiesta por edema

persistente de una o más extremidades. Es un trastorno relativamente raro en la infancia<sup>(1)</sup>.

La disfunción del sistema linfático se traduce en un acúmulo anormal de líquido intersticial con elevado contenido proteico. Esto causa un edema persistente con posterior aparición de cambios inflamatorios y fibrosis progresiva<sup>(2)</sup>.

El linfedema primario se clasifica, según la edad de aparición, en tres formas clínicas: el linfedema congénito, que está presente al nacimiento o se manifiesta en los dos primeros años de vida, el linfedema precoz, que es la forma más frecuente y aparece predominantemente en mujeres alrededor de la pubertad y, por último, el linfedema de inicio tardío, que se manifiesta después de los 35 años<sup>(2,3)</sup>.

La mayoría de los casos de linfedema primario son de aparición esporádica pero hay formas de afectación familiar con patrón de herencia autosómico dominante con baja penetrancia y expresividad variable<sup>(4,5)</sup>.

Se han identificado dos mutaciones genéticas en el linfedema hereditario que se asocian, respectivamente, con el linfedema congénito, enfermedad de Milroy o linfedema hereditario tipo I (mutación en FLT4, locus 5q34-q35) y con el linfedema precoz, enfermedad de Meige o linfedema hereditario tipo II (mutación en FOXC2, cromosoma 16q24.3). Estas mutaciones sólo se encuentran en una fracción de familias afectadas<sup>(4-6)</sup>.

El linfedema hereditario en ocasiones se asocia con otras alteraciones como hipoparatiroidismo, linfangiectasia intestinal, microcefalia, ptosis, uñas amarillas, derrames pleurales, distiquiasis y defectos cardiacos congénitos<sup>(5,7)</sup>.

El linfedema secundario es más frecuente que el primario y se produce como consecuencia de una obstrucción al flujo linfático de causa infecciosa (filariasis), traumática, tumoral o como consecuencia de cirugía o radioterapia<sup>(2,3)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Niña de 8 años de edad remitida a consulta por su médico por presentar tumefacción de extremidad inferior derecha.

*Correspondencia:* M<sup>a</sup> Jesús García Mazarío. Hospital General Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de Sangre s/n. 19002 Guadalajara  
*Recibido:* Marzo 2005



FIGURA 1 y 2. Edema en miembro inferior derecho.

Antecedentes de embarazo, parto y periodo neonatal normal. Desarrollo somático y psicomotor normal. Adenoidectomía y amigdalectomía a los 5 años. Antecedentes familiares sin interés.

Desde mes y medio antes presenta tumefacción en pie derecho que se extiende al tobillo y posteriormente a todo el miembro inferior derecho. No se acompaña de dolor, fiebre ni sintomatología general. Recibió tratamiento antibiótico durante 10 días con cefalexina oral además de antiinflamatorios, sin presentar mejoría.

A la exploración presenta peso y talla en percentiles normales; está afebril, no tiene rasgos dismórficos ni lesiones cutáneas. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal son normales. Se aprecia tumefacción de extremidad inferior derecha hasta región inguinal, sin aumento de calor ni enrojecimiento local. El perímetro del MID es 2-3 cm mayor que en el lado izquierdo (Fig. 1 y 2).

Exámenes complementarios: hemograma, VSG, perfil hepático y renal, proteínas totales, albúmina, inmunoglobulinas, complemento, función tiroidea, ANA, estudio de coagulación y sistemático de orina, normales. Cariotipo en sangre periférica normal. Radiografía de tórax y de miembros inferiores normales. Ecografía abdominal, eco Doppler-color de MID y resonancia magnética de caderas normal excepto infiltrado de tejido celular subcutáneo en lado derecho. Se realiza linfografía isotópica con Tc99m de miembros inferiores que muestra ausencia de visualización de ganglios linfáticos de territorios inguinales, pélvicos e ilíacos a nivel de miembro inferior derecho (Fig. 3).

## DISCUSIÓN

El linfedema primario es un raro trastorno del sistema linfático que afecta preferentemente a miembros inferiores y es más frecuente en mujeres que en varones<sup>(8,9)</sup>.

Presenta gran variedad de patrones clínicos y, aunque está causado por una anomalía congénita del sistema linfático, el inicio de los síntomas se puede retrasar. Así sucede en el linfedema precoz, que es la forma más frecuente (hasta 94% de los casos) y aparece generalmente en mujeres cerca de la edad puberal<sup>(2)</sup>.

Esta variación en la edad de inicio del linfedema primario parece no estar estrictamente determinada por la heterogeneidad genética y representaría una modificación en la expresión de la mutación en respuesta a factores ambientales o biológicos aún desconocidos. Además, los dos genes implicados en el linfedema hereditario muestran igual afectación en mujeres que en varones, mientras que en el grupo genéticamente heterogéneo hay una mayor afectación de mujeres cerca de la edad puberal. Esto podría obedecer a un factor de regulación hormonal<sup>(4,5)</sup>.

En el linfedema precoz, el edema es normalmente de presentación unilateral afectando con mayor frecuencia a miembros inferiores, aunque hay formas atípicas. La afectación de miembros superiores es más frecuente en el linfedema congénito o enfermedad de Milroy, y en el linfedema secundario<sup>(2,9)</sup>.

Los pacientes presentan distinto grado de severidad. Inicialmente suele apreciarse hinchazón, tirantez de la piel y pérdida de pliegues en tobillos y pies. Hay una asimetría en-





FIGURA 3. Linfografía isotópica.

tre el perímetro de ambas extremidades. Es habitualmente indoloro pero cuando está plenamente establecido puede producir molestias relacionadas con el tamaño y el peso de la extremidad.

Como complicaciones, en caso de mal control del linfedema se pueden producir infecciones (celulitis o linfangitis) que, si se repiten, con frecuencia, agravarán el edema. Raramente, el linfedema crónico se puede complicar con el desarrollo de tumores malignos, como linfangiosarcomas<sup>(2,10)</sup>.

El diagnóstico en la mayoría de los casos se puede hacer por la historia clínica y el examen físico, pero en ocasiones puede ser necesario utilizar técnicas especiales, sobre todo en los estadios tempranos de la enfermedad y cuando la presentación es atípica. Entonces habrá que hacer un diagnóstico diferencial con otras causas de edema de miembros<sup>(2,8,10)</sup>. La linfografía isotópica o linfoescintigrafía se considera la técnica idónea para el diagnóstico del linfedema y es una técnica útil en niños pequeños. Se inyecta Tc99m subcutáneo en los espacios interdigitales de los miembros y se analizan las imágenes de los troncos linfáticos y nodos linfáticos en distintos tiempos<sup>(11-13)</sup>. En el caso que presentamos se demostró una ausencia de captación en ganglios linfáticos inguinales, pélvicos e ilíacos en el lado derecho.

La resonancia magnética y la tomografía computarizada muestran los cambios estructurales atribuidos al linfedema.

El tratamiento del linfedema es fundamentalmente conservador y se basa en medidas higiénicas para evitar las infecciones, ejercicios de las extremidades, drenaje linfático manual y medidas de compresión. No están indicados los diuréticos. Los antibióticos sólo deben administrarse para tratar las sobreinfecciones. El tratamiento quirúrgico es paliativo y queda reservado para los casos muy avanzados<sup>(10,12,13)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics* 1985; 76: 206-18.
2. Rockson SG. Lymphedema. *The American Journal of Medicine*. March 2001; volume 110.
3. Lazareth I. Clasificación de lymphedema. *Rev Med Interne* 2002; 23: Suppl 3: 375s-378s.
4. Ferrell RE, Levinson KL, Esman JH, et al. Hereditary lymphedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Human Mol Genet* 1998; 7: 2073-8.
5. Levinson KL, Feingol E, Ferrell RE, et al. Age of onset in hereditary lymphedema. *J Pediatr* 2003; 142: 704-8.
6. Evans AL, Brice G, Sotirova V, et al. Mapping of primary congenital lymphedema to the 5q35.3 region. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 547-55.
7. Casado Y, Uresandi F, Montes MT, et al. Derrame pleural asociado a linfedema primario: una rara combinación. A propósito de un caso. *Medicina Clínica (Barc)* 1990; 23; 95: 141-2.
8. Wright NB, Carty HM. The swollen leg and Primary lymphoedema. *Arch Dis Child* 1994; 71: 44-9.
9. Harel L, Amir J, Nussinovitch M, et al. Lymphedema praecox seen as isolated unilateral arm involvement: case report and review of the literature. *J Pediatr* 1997; 130: 492-4.
10. Bernas MJ, Witte CL, Witte MH for the ISL Executive Committee. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Lymphologie* 2001; 34: 84-91.
11. Baulieu F, Vaillant L, Gironet N, et al. Contribution of lymphoscintigraphy in the exploration of lymphedema in children. *J Mal Vasc* 2003; 28: 269-76.
12. Szuba A, Rockson SG. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. *Vas Med* 1998; 3: 145-56.
13. Vignes S, Priollet P. Lymphology in 2002. From diagnosis to treatment of lymphedemas. *Rev Med Interne* 2002; 23: Suppl 3: 436s-441s.

# Aneurisma micótico de aorta en lactante con trasposición de grandes vasos

N. Ramos Sánchez<sup>1</sup>, H. Pian<sup>2</sup>, M. Cazzaniga Bullón<sup>2</sup>, F Villagrà Blanco<sup>3</sup>, R. Collado Gutiérrez<sup>1</sup>, D. Vellibre Vargas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. <sup>2</sup>Servicio de Cardiología Pediátrica. <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Cardíaca Infantil. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

## RESUMEN

Presentamos un caso de un aneurisma micótico de aorta tratado con éxito en lactante de dos meses y medio tras cirugía de trasposición de grandes arterias (TGA) y sepsis por *Citrobacter freundii*.

La primera manifestación fue la obstrucción del tracto respiratorio. El diagnóstico de sospecha se realizó mediante radiología simple, siendo confirmado por ecocardiografía y tomografía computarizada.

Se realizó una amplia limpieza quirúrgica y cierre con parche de PTFE.

**Palabras Clave:** Aneurisma; Aorta; Canulación aórtica; infección; Ecocardiografía.

## ABSTRACT

Our case study concerns a successfully treated aneurysm of the ascending aorta in a two and half month-old female infant following a transposition of great vessels (TGA) and sepsis with *Citrobacter Freundii*.

As a first symptom she had respiratory tract obstruction. The condition was suspected in the chest X-ray and it was confirmed by echocardiography and scanner.

A wide debridement was made and a PTF patch was employed.

**Key Words:** Aneurism; Aorta; Catheterization; Infection; Ecocardiography.

*Correspondencia:* Natalia Ramos Sánchez. C/ Ángel Múgica 3, 3º C. 28034. Madrid. e-mail: nrse@yahoo.es  
*Recibido:* Abril 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(3):234-236

## INTRODUCCIÓN

El aneurisma micótico de aorta ascendente, es una entidad poco frecuente en pediatría<sup>(1)</sup>. Se asocia con una alta mortalidad debido a los efectos compresivos sobre estructuras cercanas y su potencial ruptura espontánea. Requiere una actuación médico-quirúrgica urgente<sup>(2)</sup>.

Se conocen varios factores de riesgo, como la inmunodepresión, las cardiopatías congénitas y la cirugía previa<sup>(3)</sup>.

Presentamos un caso de un aneurisma micótico de aorta ascendente en una lactante de 2 meses y medio tras cirugía correctora de TGA, y sepsis por *Citrobacter freundii*

## CASO CLÍNICO

Neonato de 4 días de vida, diagnosticado de TGA con comunicación interventricular (CIV) pequeña; es remitido



FIGURA 1. Rx de tórax que muestra una opacidad circular grande en mediastino superior (flechas).

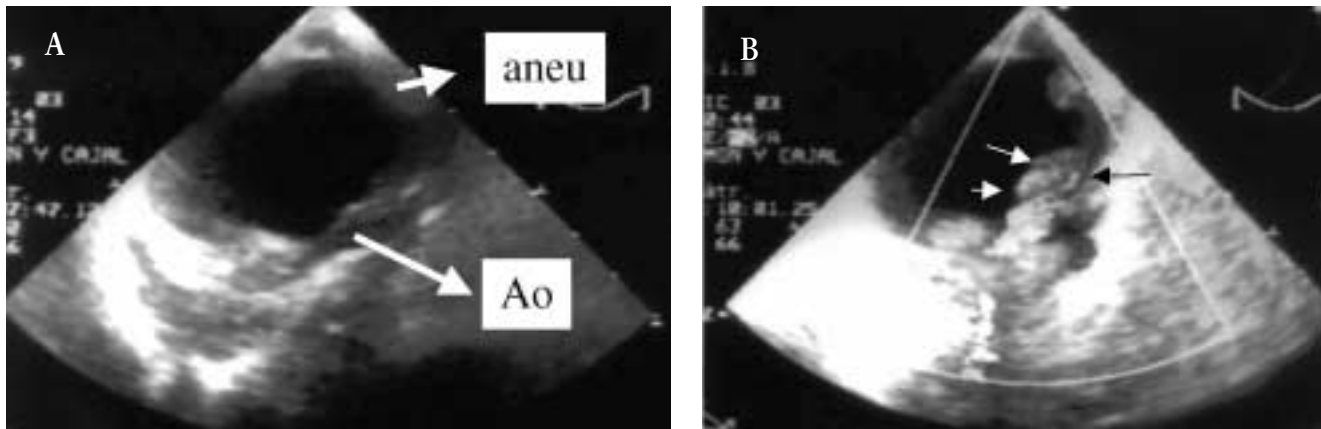


FIGURA 2. Imagen ecocardiográfica de probable origen vascular compatible con aneurisma aórtico (A). Por color se detecta flujo no turbulento que “penetra” en dicha estructura (B, flecha). Abreviaturas: Ao, aorta; aneu, aneurisma.

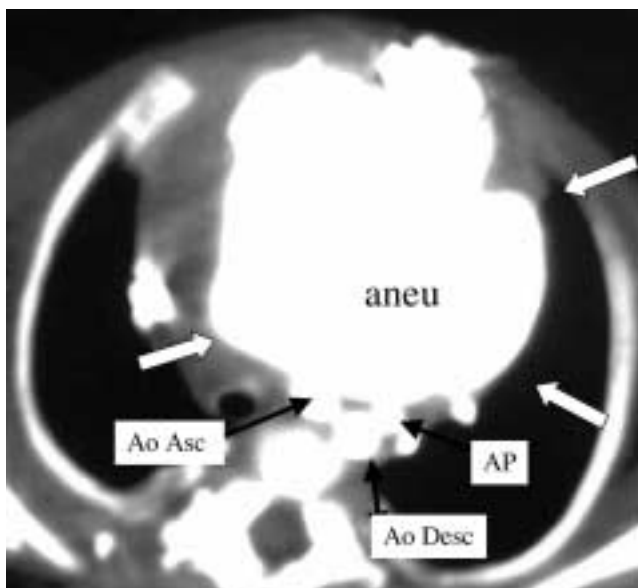


FIGURA 3. TC con contraste endovenoso que confirma la naturaleza vascular de la imagen radiológica y ecográfica con compresión adicional de estructuras vecinas (flechas). Abreviaturas: Ao Asc, aorta ascendente; Ao Desc, aorta descendente; Aneu, aneurisma; AP, arteria pulmonar.

a nuestra Unidad en Ventilación Mecánica y con perfusión de prostaglandinas E1.

Antecedentes personales y familiares sin interés. Al ingreso, peso: 2.650 g TA: 65/40 mmHg, FC: 160l pm SatO<sub>2</sub>: 76%. En la exploración encontramos: soplo sistólico en borde externo izquierdo, pulsos normales y no existían visceromegalias. En la Rx de tórax se observaba cardiomegalia, un pedículo angosto y ligero aumento de la circulación pulmonar. En el ECG, el ritmo era sinusal con conducción aurículo-ventricular normal. La ecocardiografía confirmó

el diagnóstico, la CIV era pequeña y perimembranosa. Existía un foramen oval restrictivo y un ductus arterioso persistente con mínimo gradiente. Se realizó una septostomía de Rashkind, que fue efectiva.

A los 17 días de vida se realizó una corrección quirúrgica anatómica, con cierre del defecto atrial y sección ductal, mediante circulación extracorpórea (135 minutos), clampaje aórtico (110 minutos) y cardioplejía. A los 7 días postcirugía presentó *shock* séptico y medastinitis por *Citrobacter freundii*, requiriendo reintervención quirúrgica para limpieza y antibioterapia con meropenem y vancomicina.

Un mes más tarde, se diagnosticó nueva sepsis con empiema pleural por *Pseudomonas aeruginosa* tratada con antibioterapia de amplio espectro con evolución favorable.

Dos meses y medio después, comenzó con crisis espásticas de repetición acompañadas de cianosis y bradicardia. En el control radiográfico se observó una gran masa en mediastino superior, confirmándose por ecocardiografía y tomografía computerizada (TC) con contraste el diagnóstico de aneurisma aórtico.

Se realizó cirugía urgente mediante esternotomía media y canulación de carótida derecha a arteria femoral derecha, objetivándose un aneurisma aórtico grande que desplazaba a las arterias pulmonares con una boca aneurismática de 8-10 mm que correspondía a la zona de administración de cardioplejía. El cierre se realizó con parche de PTF. La evolución de la paciente fue favorable. Al alta presentaba buena situación hemodinámica.

## DISCUSIÓN

La disección aórtica yatrogénica y el aneurisma micótico de aorta son complicaciones bien conocidas tras cirugía cardiovascular en pacientes adultos. Ambos son muy infrecuentes en pediatría y existe poca bibliografía al respecto.

El aneurisma de aorta está relacionado con enfermedades inflamatorias, anomalías congénitas, infección, trauma, yatrogenia y enfermedades hereditarias del tejido conectivo. El tamaño puede ser variable, alcanzando dimensiones que pueden llegar a comprimir la vía aérea y estructuras vasculares próximas. En el tipo micótico los procesos inflamatorios que lesionan la íntima de la pared aórtica activan las proteasas destruyendo las fibras de elastina adelgazando la pared y desarrollando la dilatación aneurismática. Además de estas alteraciones anatómicas están implicados otros factores como la inmunodepresión<sup>(4)</sup>.

En nuestra paciente, creemos que la lesión primaria fue causada por la canulación aórtica durante la circulación extracorpórea en la cirugía correctora. Otros factores secundarios pero también importantes fueron la isquemia visceral por su cardiopatía de base con la subsiguiente traslocación bacteriana, la inmunodepresión y el estado séptico prolongado. Aunque existen pocos datos en la literatura, existen estudios *in vitro* que implican a las prostaglandinas en el desarrollo de aneurismas<sup>(5)</sup>.

No podemos excluir una bacteriemia subclínica durante el Rashkind que dañara la íntima de la aorta y provocara el desarrollo del aneurisma.

El diagnóstico de certeza fue intraoperatorio. Se realizó drenaje y limpieza del mismo. Los cultivos fueron estériles, lo cual no excluye el origen microbiano dada la antibioterapia previa recibida.

Es fundamental realizar un diagnóstico precoz. Se debe sospechar en radiología simple de tórax, pero es preciso realizar tanto ecocardiografía como TC con contraste para confirmar el diagnóstico. La ecocardiografía transesofágica puede ser muy útil para detectar y definir estas anomalías vasculares<sup>(4,6)</sup>.

El primer paso en el tratamiento es el correcto diagnóstico preoperatorio. Dado que es una cirugía contaminada, es preciso desbridar y limpiar ampliamente el tejido afecto realizando una resección completa del aneurisma, si técnicamente es posible<sup>(7)</sup>.

Se debe sospechar esta patología en pacientes postquirúrgicos cardíacos que han requerido canulación y que presentan septicemia en el postoperatorio.

En el seguimiento de estos pacientes la ecocardiografía sistemática es fundamental para descartar complicaciones quirúrgicas como los aneurismas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barth H, Moosdorf R, Bauer J, Schranz D, Adiunktur H. Mycotic pseudoaneurysm of the aorta in children. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 263-66.
2. Walter T, Kiefer H, Dahnert I, Kostelka M. Successful treatment for intraoperatively evolving acute aortic dissection in a neonate. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1286-7.
3. Katsumata T, Moorjani N, Vaccari G, Westeby S. Mediastinal false aneurysm after thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 547-52.
4. Malec E, Mroczek T, Gorecki W, Kordón Z. Successful Surgical Treatment of a mycotic pseudoaneurysm of the ascending aorta in an infant after hypoplastic left heart complex repair. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 89-91.
5. Walton LJ, Franklin IJ, Bayston T, Brown LC, Greenhalgh RM, Taylor GW, et al. Inhibition of prostaglandin E2 synthesis abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1999; 100: 48-54.
6. Johansen K, Devin J. Mycotic aortic aneurysms: a reappraisal. *Arch Surg* 1983; 118: 583-8.
7. Miyatake T, Matsui Y, Imamura M, Shiya N, Murashita T, Yasuda K. A case of intraoperative acute aortic dissection caused by cannulation into an axillary artery. *J Cardiovasc Surg* 2001; 42: 809-11.

# Transposición “corregida” de las grandes arterias aislada: diagnóstico perinatal

A. Ortigado Matamala, A. García García, B. Guillén Gutiérrez del Olmo, S.K. Marrero Koteva, J.M. Jiménez Bustos

*Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario. Guadalajara*

## RESUMEN

La transposición corregida congénitamente de las grandes arterias (TGA) se caracteriza por una discordancia atrioventricular y ventriculoarterial, debido a una inversión ventricular (asa bulboventricular L si *situs solitus* viscerotrial). La TGA corregida es una cardiopatía congénita rara y generalmente asociada a otros defectos cardíacos. El diagnóstico neonatal se debe a las manifestaciones clínicas de las anomalías cardíacas asociadas (comunicación interventricular, obstrucción al tracto de salida pulmonar, anomalías de la válvula tricúspide, bloqueo auriculoventricular). Sin embargo, los pacientes con TGA corregida aislada están asintomáticos.

Presentamos un caso de TGA corregida congénitamente aislada con diagnóstico neonatal. Uno de los enigmas de esta patología es la cuestión de saber si el ventrículo morfológicamente derecho funcionará como ventrículo derecho “sistémico” a largo plazo.

**Palabras Clave:** Transposición corregida de las grandes arterias; Cardiopatía congénita; Ecocardiografía; Neonato; Diagnóstico.

## ABSTRACT

Congenitally corrected transposition of the great arteries (TGA) is characterized by atrioventricular and ventriculoarterial discordance, due to a ventricular inversion (L bulboventricular loop if viscerotrial situs solitus). Corrected TGA is a rare congenital heart disease and usually associated with other cardiac defects. Neonatal diagnosis is

made because of clinical manifestations of associated cardiac anomalies (interventricular communication, pulmonary outflow tract obstruction, anomalies of the tricuspid valve, atrioventricular block). However, patients with isolated corrected TGA are asymptomatic.

We report a case of isolated congenitally corrected TGA with neonatal diagnosis. One of the conundrums of this disorder is the question to know if whether the morphologic right ventricle will function as the “systemic” right ventricle in the long term.

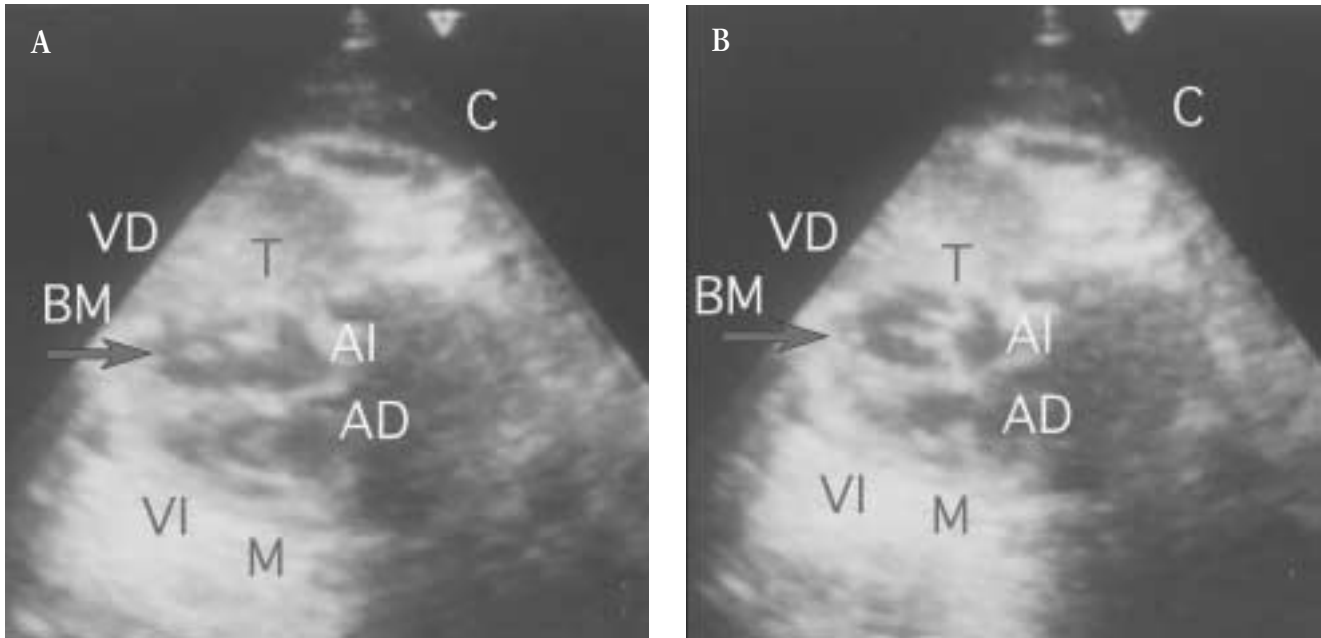
**Key Words:** Corrected transposition of the great arteries; Congenital heart disease; Echocardiography; Newborn; Diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La transposición “corregida” de las grandes arterias se caracteriza por una doble discordancia, en las conexiones atrioventricular y ventriculoarterial, debido a una inversión ventricular (asa bulboventricular L si *situs solitus* viscerotrial, l-TGA). La aurícula derecha conecta a través de una válvula mitral con un ventrículo morfológicamente izquierdo, situado a la derecha, del que sale la arteria pulmonar; la aurícula izquierda, a su vez, conecta con un ventrículo morfológicamente derecho, situado a la izquierda, del que sale la aorta. El resultado final es una circulación “normal” pero, lamentablemente se asocia a otras cardiopatías (98%) que determinan la clínica. Las anomalías cardíacas asociadas más frecuentes son la displasia de la válvula tricúspide (90%), comunicación interventricular (80%) y estenosis pulmonar (50%)<sup>(1)</sup>.

Se trata de una cardiopatía rara, menos de un 1% de las cardiopatías congénitas<sup>(2)</sup>. El diagnóstico prenatal por ecocardiografía fetal es difícil y se han reportado pocos casos en la literatura médica<sup>(3)</sup>.

*Correspondencia:* Alfonso Ortigado Matamala. C/ Segovia 3, Escalera Dcha. 2º C. 19005 Guadalajara  
e-mail: aortigado@secardiologia.es  
*Recibido:* Febrero 2005



**FIGURA 1.** Ecocardiografía fetal: proyección con cuatro cámaras (A: diástole, B: sístole). AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; T: válvula tricúspide; M: válvula mitral; BM: banda moderadora; C: columna cervical.

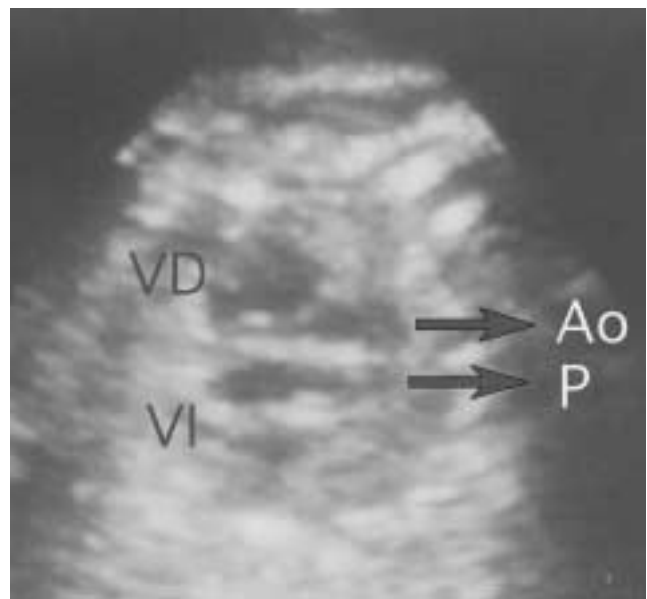
### CASO CLÍNICO

Recién nacido varón que durante la gestación fue derivado del Servicio de Obstetricia al de Cardiología Pediátrica para completar el estudio por no visualizarse con claridad, en la ecocardiografía, los tractos de salida de ambos ventrículos. En el estudio ecocardiográfico fetal se obtiene una proyección con 4 cámaras normal, pero llama la atención que la válvula auriculoventricular del ventrículo posterior tiene una inserción septal más distal que la válvula auriculoventricular del ventrículo anterior, al revés de lo normal y, además, el ventrículo posterior parece tener banda moderadora que define al ventrículo derecho (Fig. 1). Al obtener una proyección de los tractos de salida de los ventrículos, las arterias están en paralelo, por lo tanto falta el entrecruzamiento normal de la aorta y la arteria pulmonar (Fig. 2).

Madre de 34 años, primigesta, sin antecedentes de cardiopatías congénitas.

El niño, nacido a término (38 semanas de edad gestacional), mediante cesárea programada por presentación podálica, test de Apgar 9/10, peso al nacimiento 2,780 kg (p25-50), talla 49 cm (p25-50) y perímetro cefálico 35 cm (p50).

La exploración física en las primeras 24 horas es normal para su edad, sin rasgos dismórficos, color normal de piel y mucosas, sin signos de dificultad respiratoria, palpación de pulsos femorales normal, auscultación cardíaca sin soplos y con 2° tono fuerte. Radiografía de tórax normal, con silueta de hipertrofia tímica.



**FIGURA 2.** Ecocardiografía fetal: proyección de los vasos. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; P: arteria pulmonar; Ao: aorta.

El electrocardiograma presenta ritmo sinusal estable con predominio del ventrículo izquierdo, ausencia de onda "Q" en derivaciones precordiales izquierdas (V5-V6) y DI, presencia de onda "Q" en derivaciones precordiales derechas (V1) y DIII.

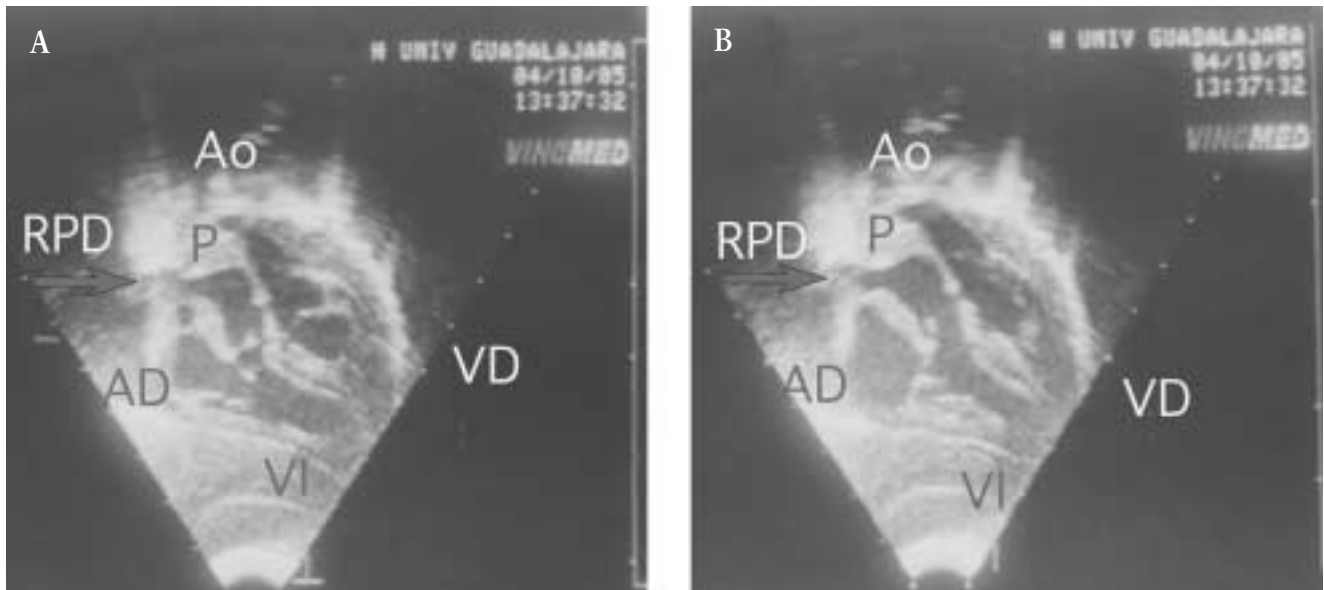


FIGURA 3. Ecocardiografía neonatal: proyección subcostal (A: diástole, B: sístole). AD: aurícula derecha; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; Ao: aorta; P: arteria pulmonar; RPD: rama pulmonar derecha.

En la ecocardiografía en las primeras 24 horas de vida, se confirma el diagnóstico de transposición corregida de las grandes arterias con *situs solitus* visceroatrial y ausencia de anomalías cardíacas asociadas, excepto un pequeño ductus arterioso permeable que cierra espontáneamente a las 48 horas (Fig. 3).

El niño es dado de alta del hospital a los 6 días de vida. Se realizan controles periódicos de forma ambulatoria, siendo en todo momento la evolución normal. En la actualidad, con 4 meses de edad, está asintomático.

## DISCUSIÓN

La transposición corregida de las grandes arterias es una cardiopatía rara, supone menos del 1% de las cardiopatías congénitas y, además que se presente de forma aislada, sin asociarse a otros defectos cardíacos es aún más raro, solo en el 1-2% de las TGA corregida<sup>(1,2)</sup>. Nuestro caso clínico es uno de ellos y por lo tanto, en ausencia de otras anomalías cardíacas, la doble discordancia, auriculoventricular y ventriculoarterial, “normaliza” la circulación de la sangre. Es cierto que nuestro paciente está asintomático pero, ¿realmente es un corazón normal?

La inversión ventricular, no sólo supone un simple cambio de la lateralidad de los ventrículos, existen además diferencias embriológicas, morfológicas y funcionales entre un ventrículo “derecho” y un ventrículo “izquierdo”. Uno de los enigmas de la TGA corregida es saber si el ventrículo morfológicamente derecho puede funcionar como ventrículo derecho “sistémico” a largo plazo. Aunque existen estudios que demuestran un normal funcionamiento ven-

tricular, derecho tras valoración con angiografía isotópica<sup>(4)</sup>, también hay trabajos que demuestran, sin embargo, una respuesta ventricular anormal al ejercicio físico<sup>(5)</sup>.

Hoy en día, se sabe que uno de los factores que determinan la evolución natural de estos pacientes es el funcionamiento de la válvula tricúspide (presencia o no de una insuficiencia progresiva) y, lamentablemente, en el 90% de los casos de TGA corregida existe una displasia de dicha válvula, en especial en la inserción de las cuerdas tendinosas de las valvas posterior y septal<sup>(6,7)</sup>.

Otro de los aspectos importantes a vigilar en la evolución de estos pacientes es el desarrollo, en la adolescencia o edad adulta, de un bloqueo auriculoventricular de grado variable, con tendencia a ser completo. Según las series, varía entre 10-50%. Esto es debido a las alteraciones estructurales del sistema de conducción, por mal alineamiento del septo interauricular con el septo interventricular<sup>(2)</sup>.

La presencia de defectos cardíacos asociados determina la indicación del tratamiento quirúrgico y el índice de supervivencia pero, incluso en los casos de TGA corregida aislada la esperanza de vida está disminuida y se plantea la posibilidad de corregir quirúrgicamente la doble discordancia, auriculoventricular y ventriculoarterial (operación doble *switch*). Sin embargo, plantear este tipo de cirugía cardíaca, en un niño aparentemente “sano” y completamente asintomático es, obviamente, complicado<sup>(8,9)</sup>.

Otro de los grandes retos de esta cardiopatía es su diagnóstico fetal por ecocardiografía, en primer lugar la dificultad de identificarla (l-TGA) y, en segundo lugar, diferenciarla de la transposición completa de las grandes arterias

(d-TGA), por las implicaciones en el manejo perinatal del paciente<sup>(10)</sup>.

La importancia de nuestro caso viene determinada, en primer lugar, por su rareza (transposición corregida de las grandes arterias aislada, sin defectos cardíacos asociados) y, segundo lugar, por su diagnóstico de sospecha fetal, confirmado al nacimiento, lo cual permite un mejor control y seguimiento del paciente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dyer K, Graham TP. Congenitally corrected transposition of the great arteries: treatment options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2003; 5: 399-407.
2. Freedom RM, Dyck JD. Congenitally corrected transposition of the great arteries. En: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ, eds. *Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2001. p. 1085-101.
3. Kawamata K, Watanabe K, Chiba Y. Prenatal diagnosis of congenitally corrected transposition of great arteries. A case report. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 16-9.
4. Benson LN, Burns R, Schwaiger M, Schelbert HR, Lewis AB, Freedom RM, et al. Radionuclide angiographic evaluation of ventricular function in isolated congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1986; 58: 319-24.
5. Peterson RJ, Franch Rh, Fajman WA, Jones RH. Comparison of cardiac function in surgically corrected and congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 227-36.
6. Lundstrom U, Bull C, Wyse RK, Somerville J. The natural and "unnatural" history of congenitally corrected transposition. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1222-9.
7. Presbitero P, Somerville J, Rabajoli F, Stone S, Conte MR. Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adults patients: clinical profile and follow up. *Br Heart J* 1995; 74: 57-9.
8. Duncan BW, Mee RB, Mesia CI, Qureshi A, Rosenthal GL, Seshadri, et al. Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 11-20.
9. Devaney EJ, Ohye RG, Bove EL. Technical aspects of the combined arterial switch and senning operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2003; 6: 9-15.
10. McEwing RL, Chaoui R. Congenitally corrected transposition of the great arteries: clues for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 68-72.



# Enfermedad diseminada por adenovirus. Caso clínico

C. Silvestre, M.J. Brito, H. Loureiro, J.M. Garrote, G. Cordeiro Ferreira, M.C. Machado

*Departamento de Pediatría. Hospital Fernando Fonseca. Amadora (Portugal)*

## RESUMEN

La enfermedad diseminada por adenovirus (EDA) es una enfermedad sistémica con afectación de dos o más órganos siendo el adenovirus aislado habitualmente en los cultivos virales. Está descrita en niños con inmunodeficiencias y es rara en niños sin alteraciones de la inmunidad.

Los autores presentan un caso clínico de una paciente de ocho meses, sexo femenino, raza negra, previamente sana, ingresada por una convulsión con fiebre, vómitos, diarrea, y deshidratación en la que posteriormente se establece un cuadro de afectación multiorgánica con coagulación intravascular diseminada y hemorragia digestiva alta, anemia, trombocitopenia, hepatitis aguda anictérica y alteraciones de la función renal, cardíaca y pancreática. Realizó tratamiento sintomático exclusivamente y la evolución fue favorable con alta estando clínicamente bien al décimo día de ingreso. La investigación etiológica identificó un adenovirus del serotipo 5 en el cultivo viral. El estudio de la inmunidad realizado posteriormente no reveló alteraciones.

*Palabras Clave:* Adenovirus; Afectación multisistémica; Niño.

## ABSTRACT

Disseminated adenovirus disease (DAD) is defined by the presence of systemic disease involving two or more organ systems and positive viral cultures for adenovirus usually, associated with immunodeficiency states. This is a rare condition in immunocompetent children.

*Correspondencia:* Catarina Silvestre. Departamento de Pediatría. Hospital Fernando Fonseca. IC 19 2700 Amadora e-mail: catsilvestre@netcabo.pt

*Recibido:* Abril 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(3):241-244

The authors describe a case of a eight months girl, black race, admitted for generalized seizure with fever, vomits, diarrhea and dysadration. She presents a multiple-organ-system involvement with intravascular coagulopathy with digestive bleeding, anemia and thrombocytopenic, anicteric acute hepatitis, and also renal, cardiac and pancreatic alterations Only symptomatic procedures were employed, but significant improvements were observed. She was discharged from the hospital after 10 days with no symptoms. Stool cultures identified an adenovirus serotype 5. Immunodeficiency states were excluded.

*Key Words:* Adenovirus; Multi-organ injury; Children.

## INTRODUCCIÓN

Los adenovirus son virus DNA sin cápsula, de la familia *adenoviridae*. En el hombre se identifican 51 serotipos, clasificados en 6 serogrupos (A a F) de acuerdo con sus características bioquímicas, estructurales e inmunológicas<sup>(1)</sup>. En el niño son responsables del 2 al 24% de todas las infecciones del aparato respiratorio, siendo los serotipos 1 a 7 los más frecuentemente implicados<sup>(2)</sup>. Los adenovirus 40 y 41 se asocian a patología digestiva y son responsables del 5 al 15% de las gastroenteritis en la edad pediátrica<sup>(1)</sup>.

Las infecciones por adenovirus ocurren en epidemias, pandemias o de forma esporádica. Los serotipos 1, 2, 5 y 6 son endémicos en regiones templadas y los tipos 3, 4 y 7 se asocian a epidemias en invierno, primavera y al inicio del verano. Un número importante de serotipos puede aparecer de forma esporádica<sup>(3)</sup> en el aparato respiratorio pero es más frecuente en el tracto gastrointestinal<sup>(4)</sup>.

El modo de transmisión es bien, por contacto interpersonal a través de la emisión de partículas virales en las secreciones respiratorias que se depositan en la mucosa nasal, boca o conjuntiva del enfermo, o bien, por vía fecal-

oral, por contacto directo o indirecto. Por ser muy estable en el medio ambiente son difíciles de eliminar de la piel, objetos y superficies<sup>(1)</sup>.

La mayoría de las infecciones ocurre entre los seis meses y los dos años de edad, aunque están descritos casos hasta los 5 años. También son más frecuentes en los niños que acuden a guardería y aquellos con malas condiciones socioeconómicas<sup>(4)</sup>. La desnutrición, enfermedades genéticas, metabólicas, malformaciones congénitas o déficit de la inmunidad son factores de riesgo para un mal pronóstico de la enfermedad<sup>(5)</sup>.

En el niño inmunocompetente las manifestaciones más comunes son las del tracto respiratorio superior –faringitis, amigdalitis, coriza, otitis media aguda, laringitis– e inferior –bronquiolitis, neumonías necrotizantes y secuelas pulmonares graves como bronquiolitis obliterante y displasia pulmonar<sup>(2,3)</sup>.

El virus puede, además, originar otros cuadros clínicos como fiebre faringoconjuntival, conjuntivitis folicular, queratoconjuntivitis epidémica y gastroenteritis. Otras formas de presentación menos frecuentes, como cistitis hemorrágica, invaginación intestinal, hepatitis, encefalomielitis y miocarditis, también están descritas<sup>(1-4)</sup>.

La enfermedad diseminada por adenovirus (EDA) es una entidad clínica muy rara, descrita habitualmente en niños inmunocomprometidos que cursa con elevada mortalidad. Se define por afectación de dos o más órganos y el virus es habitualmente aislado en cultivo<sup>(5)</sup>. Se presenta un caso clínico de un niño aparentemente saludable con infección diseminada por adenovirus.

## CASO CLÍNICO

Paciente de siete meses de edad, sexo femenino, raza negra, ingresado por convulsión tónico-clónica generalizada de corta duración. En el día del ingreso inició fiebre alta, vómitos y diarrea líquida sin moco, pus o sangre. Presentaba temperatura axilar de 39° C, frecuencia cardíaca de 193 lpm, tensión arterial de 102/45 mmHg. A la exploración física presentaba buen color de piel y mucosas con buena perfusión periférica con signos de deshidratación con mucosas secas y ojos hundidos. No había lesiones dérmicas, ictericia o hepatomegalia y el resto de la exploración física era normal. No había antecedentes de contactos con personas eventualmente enfermas y no había historia de viajes recientes, ingestión de fármacos o de otras sustancias. Los antecedentes familiares y personales eran irrelevantes. Al ingreso presentaba leucocitos 22.200/mm<sup>3</sup> (neutrófilos, 36% y linfocitos 57%), proteína C reactiva (PCR) 5 µg/L, hemoglobina 11,7 g/dL, urea 18,2 mmol/L, creatinina 79,5 µmol/L, sodio 145 mmol/L, potasio 3,6 mmol/L, cloro 99 mmol/L. La gasometría mostraba acidosis metabólica: pH: 7.31, PCO<sub>2</sub>: 29,4 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 14,6 mmol/L, EB: 11,6 mmol/L y no había hipoxemia. Inició suero de rehidrata-

ción intravenoso, se mantuvo en dieta absoluta y observación. A las 12 horas de ingreso inició vómitos con hebras de sangre y posteriormente hematemesis. Analíticamente no presentaba parámetros compatibles con infección bacteriana, pero presentaba hemoglobina 10,7 g/dL, plaquetas 109000/mm<sup>3</sup> y las pruebas de coagulación estaban alteradas con tiempo de protrombina (TP) 22,7 s, INR 1,89, aPTT 40,6s, D Dímeros > 8.000 µg/L e fibrinógeno 0,62 g/L. El sedimento de orina reveló hematuria microscópica. Concomitantemente había alteraciones bioquímicas compatibles con lesión a nivel de varios órganos: hepática con ALT 2313 U/L y AST 1207 U/L, pancreática con amilasa 688 U/L, cardíaca con CPK 324 U/L y fracción MB de 78 U/L (24%) y renal con urea 22,8 mmol/L y creatinina 35,3 mol/L. El frotis de sangre periférica no presentaba esquistocitos. Para esclarecer el cuadro fueron pedidas serologías para los virus de hepatitis A, B, C, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, parvovirus B19, adenovirus, influenza, virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2, coprocultivo para *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Yersinia*, detección de rotavirus en las heces, hemocultivo y cultivo viral para enterovirus y adenovirus. Clínicamente la niña se mantuvo estable con tratamiento sintomático, monitorización y observación en cuidados intensivos. El cuadro de gastroenteritis mejoró al 3<sup>er</sup> día de ingreso con desaparición de los vómitos y la diarrea. Al día de ingreso presentó una trombopenia de 4.000/mm<sup>3</sup> con alteración de las pruebas de coagulación y necesidad de transfusión con crioprecipitado, plasma y plaquetas hasta la normalización de la coagulación al 6<sup>o</sup> día de ingreso. La hemoglobina bajó progresivamente hasta 8,3 g/dL estabilizándose al 5<sup>o</sup> día de ingreso sin necesidad de soporte transfusional (Tabla 1). Las alteraciones compatibles con lesión hepática fueron más relevantes, los valores de transaminasas alcanzaron un pico máximo al 2<sup>o</sup> día de ingreso con AST de 5.000 U/L, ALT de 3.000 U/L, aumento concomitante de LHD y descenso del factor V hasta el límite inferior de lo normal (50%). La bilirrubina, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa y amonio se mantuvieron sin alteraciones (Fig. 1). Relativamente a la evolución neurológica, al 4<sup>o</sup> día de ingreso volvió a registrarse un segundo episodio convulsivo, esta vez focalizado en el miembro superior izquierdo con necesidad de tratamiento anticonvulsivante con fenitoína. La tomografía axial computarizada (TAC) craneoencefálica, punción lumbar y electroencefalograma no revelaron alteraciones. Las restantes alteraciones analíticas registradas inicialmente también normalizaron.

Tuvo alta al 10<sup>o</sup> día de ingreso clínicamente bien. En el cultivo viral de las heces se aisló un adenovirus del serotipo 5 siendo negativas las investigaciones etiológicas restantes. Posteriormente al alta repitió el cultivo viral en las heces, que fue negativo con seguimiento en consulta externa donde se realizó estudio de la inmunidad, que fue nor-

TABLA 1. Alteraciones hematológicas

	Crioprecipitado + Plasma				Plaquetas		
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	22.200	6.500	5.000	7.600	6.100	6.600	6.100
Hemoglobina (mg/dl)	11,7	10,7	9,3	9,7	8,3	10,1	9,7
Plaquetas(mm <sup>3</sup> )	432.000	109.000	34.000	44.000	4.000	97.000	111.000
TP (s)	15,9	21,4	22,7	19,6	19	18,5	15
aPTT (s)	>120	42	40,6	36,4	21,6	26	30

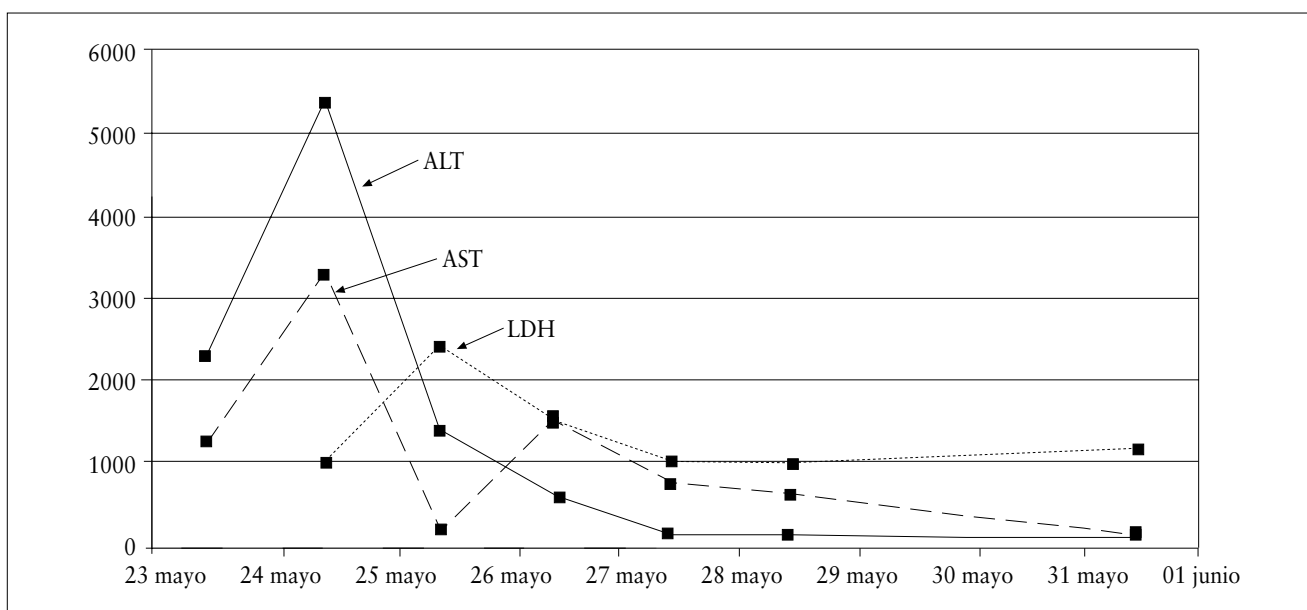


FIGURA 1. Alteraciones hepáticas durante el ingreso. ALT, AST, LDH en U/L.

mal. Actualmente, después de un año, la paciente se encuentra sin signos o síntomas de enfermedad.

## DISCUSIÓN

La enfermedad diseminada por adenovirus (EDA) es una entidad rara descrita en niños con inmunodeficiencias primarias o adquiridas, neoplasias y trasplantados con tratamiento inmunosupresor. La incidencia ha aumentado asociada al aumento del número de casos de niños con inmunodeficiencias<sup>(6)</sup>. También está descrita en recién nacidos y en individuos inmunocompetentes con supresión temporal de la inmunidad celular<sup>(5)</sup>, siendo muy rara en niños sanos e inmunocompetentes<sup>(2,3)</sup>.

En el caso clínico descrito la EDA ocurrió en una niña inmunocompetente, situación rara, apenas descrita por Mu-

ñoz y cols. en cinco de once casos de EDA revisados en la literatura<sup>(5)</sup>.

El inicio de la enfermedad es agudo y habitualmente cursa con fiebre, coriza y neumonía grave. Las manifestaciones extrapulmonares incluyen meningoencefalitis, miocarditis, nefritis, hepatitis, coagulopatía, conjuntivitis y exantema<sup>(4)</sup>. En el caso descrito no hubo manifestaciones pulmonares, lo que es poco habitual aunque no excluye el diagnóstico. Por otra parte, se verificó afectación hematológica, hepática, neurológica, gastroenterológica y, además, alteraciones pancreáticas, renales y cardíacas, lo que está de acuerdo con otros casos descritos.

Relativamente al número de órganos afectados en individuos inmunocompetentes en la literatura está descrita la afectación de dos a siete órganos (media = 4,4)<sup>(5)</sup>,

verificándose en nuestro caso la afectación de siete órganos.

La edad de la niña es muy similar a la mediana de las edades de los niños inmunocompetentes (11 meses) descritos en el estudio referido anteriormente e inferior a los niños con alteraciones de la inmunidad (22,5 meses)<sup>(5)</sup>.

En el caso de nuestro paciente, que no presentaba alteraciones de la inmunidad, el virus aislado fue el serotipo 5 más frecuentemente descrito en inmunodeficiencias. En inmunocompetentes la EDA está asociada a los serotipos 3, 7 y 21 ocurriendo generalmente durante época de epidemias<sup>(5)</sup> mientras que en inmunocomprometidos los serotipos 1, 2 y 5 son los más frecuentes<sup>(7)</sup>.

En el caso descrito la evolución fue favorable. A pesar de que en la EDA los serotipos 3 y 7, los más patógenos, se asocian a un curso fatal en niños previamente sanos, en literatura también hay referencia a un caso fatal de EDA por adenovirus 5 en un niño sin inmunodeficiencia<sup>(5,8)</sup>. La mortalidad de la EDA varía entre el 50 y 80%<sup>(4,5)</sup> siendo más elevada, cerca de 83%, en enfermos inmunocomprometidos y recién nacidos de menos de 61% en inmunocompetentes<sup>(5)</sup>.

En el caso clínico presentado, el aislamiento del adenovirus fue efectuado por cultivo viral en las heces. El aislamiento del virus por cultivo viral es el método *gold standard* para el diagnóstico de la infección por adenovirus, permitiendo el tipaje subsecuente del virus aislado<sup>(4,10)</sup>. A pesar de todo es un método lento y el efecto citopático del virus puede demorar 3 semanas en desarrollarse. Algunos grupos desarrollaron protocolos de detección por *polymerase-chain-reaction* (PCR) para adenovirus en muestras biológicas (sangre, suero, heces, secreciones, orina, exudado ocular y nasofaríngeo), que permiten una detección más precoz<sup>(8)</sup>.

El aislamiento del virus en heces puede relacionarse con la excreción asintomática del virus<sup>(4)</sup> que, en el caso descrito, es poco probable porque el aislamiento viral coincidió con el período de enfermedad, el segundo cultivo viral después del alta fue negativo y las restantes investigaciones etiológicas fueron también negativas.

Nuestra enferma realizó apenas tratamiento sintomático debido a que no hay anti-retrovirales aprobados para las infecciones graves por adenovirus. En enfermos inmunocomprometidos con infección grave por adenovirus fue realizado con éxito tratamiento con ribavirina<sup>(5)</sup>; sin embar-

go los estudios no randomizados sobre la utilización de ribavirina intravenosa en casos clínicos aislados o en pequeñas series de enfermos no son conclusivos<sup>(6)</sup>. El cidofovir, un análogo de los nucleósidos de la citosina, se mostró eficaz en el tratamiento de la infección por adenovirus, pero la toxicidad renal, muy elevada, limita su utilización<sup>(9,11)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Reports of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL; American Academy of Pediatrics 2003. p. 162-163.
2. Baum SG. Adenoviridae. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5 th ed. New York; Churchill Livingstone, 1999. p. 1624-1629.
3. Hammond GW. Adenoviruses. En: Long S, Pickering L, Prober C. Principles and practice of Pediatrics Infectious Diseases. 1 th ed. Churchill Livingstone, 1997. p. 1182-1186.
4. Cherry JD. Adenoviruses. En: Feigen RD, Cherry JD, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4 th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1998. p. 1666-1684.
5. Muñoz FM, Piedra AP, Demmler JG. Disseminated Adenovirus Disease in Immunocompromised and immunocompetent Children. Clinical Infectious Diseases 1998; 27: 1194-1200.
6. Gavin PJ, Katz BZ. Intravenous Ribavirin Treatment for severe Adenovirus Disease in Immunocompromised Children. Pediatrics. 2002; 110(1): (Online) <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/1/e9>.
7. Hong JY, Lee HJ, Piedra PA, Choi EH, Park KH, Koh YY, et al. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: epidemiology, clinical features, and prognosis. Clin Infect Dis 2001; 32: 1423-1429.
8. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Akerblom P. Rapid and Quantitative Detection of Human Adenovirus DNA by Real-Time PCR. Journal of Medical Virology 2003; 70: 228-239.
9. Bordigoni P, Carret A, Venard V, Witz F, Faou A. Treatment of Adenovirus Infections in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical Infectious Diseases 2001; 32: 1290-1297.
10. Respiratory and Enteric Virus Branch, Division of Viral Diseases, Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control. Adenovirus infection in the immunocompromised Host. Clinical Microbiology Reviews 1992; 5: 262-274.
11. Carter BA, Karpen JS, Ruben E, Tejeira Q, Chang IF, Clark BS, et al. Intravenous cidofovir therapy for disseminated adenovirus in a pediatric liver transplant recipient. Transplantation. 2002; 74: 1050-1052.

## Metapneumovirus humano (MPVh), un nuevo patógeno causante de infecciones del tracto respiratorio

J. Reina

Unidad de Virología. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

El metapneumovirus humano (MPVh) es un nuevo virus perteneciente al género *Metapneumovirus*, de la subfamilia *pneumovirinae* dentro de la familia *Paramyxoviridae*. El MPVh es un virus con envoltura y pleomórfico, con espículas superficiales sin capacidad hemaglutinante, de unos 200 nm de diámetro (rango 150-1.000 nm) y con un genoma RNA negativo monofilar de 13.300 bases<sup>(1-3)</sup>. Este virus presenta una semejanza y homología genética muy elevada con los *metapneumovirus aviares*. Así las secuencias nucleotídicas de los principales genes (N, P, M, F, M2-1, M2-2 y L) presentan una homología del 56-88%<sup>(4)</sup>. Filogenéticamente está muy cerca del virus respiratorio sincitial (VRS), perteneciendo ambos a la misma subfamilia y presentando cuadros clínicos respiratorios de sintomatología muy similar<sup>(1,5-7)</sup>. Los diferentes estudios moleculares de secuenciación y de relación filogenética (proteínas F y G) parecen indicar la existencia de dos subgrupos genéticos (designados como A y B) en este nuevo virus<sup>(1,2,8)</sup>.

El MPVh fue identificado por primera vez en el año 2001 en Holanda en aspirados nasofaríngeos de niños y adultos con infección aguda del tracto respiratorio<sup>(1)</sup>. Estudios posteriores demostraron que este virus es el responsable de una parte importante de las infecciones víricas respiratorias de la comunidad que afectan a la población infantil en todo el mundo<sup>(1-10)</sup>. Las coinfecciones entre el MPVh y el VRS son bastante frecuentes y parecen agravar el pronóstico y morbilidad de las bronquiolitis infantiles<sup>(7,11)</sup>.

Para realizar el diagnóstico virológico debe tenerse en cuenta que el MPVh apenas crece en las líneas celulares Ve-

ro y A-549 y no se replica en las líneas MDCK y MRC-5, utilizadas habitualmente para el aislamiento de otros virus respiratorios<sup>(1,2)</sup>. Sin embargo Boivin y cols.<sup>(9,12)</sup> han demostrado que este virus crece bien en la línea LLC-MK2, utilizada rutinariamente para el aislamiento del virus parainfluenza, con un efecto citopático de redondeamiento celular pero sin formación de sincitios. El período de incubación de los cultivos es variable; inicialmente se recomendaba un mínimo de 14-17 días<sup>(1,2)</sup> pero estudios posteriores parecen demostrar que incubaciones más prolongadas parecen aportar un mayor número de positividades<sup>(6)</sup>. En un estudio realizado por Schirm y cols.<sup>(13)</sup> con la línea celular tMKC (LLC-MK2) en el formato shell-vial o de incubación postcentrifugación, esta línea permitió el aislamiento vírico en el 63% de las muestras positivas por amplificación genética (RT-PCR) (100% de sensibilidad). Además, el 72% de los cultivos positivos lo fueron a las 48 horas de incubación, por lo tanto con esta metodología, al alcance de muchos laboratorios, probablemente el período de incubación sea suficiente con 48-72 horas y se acorte enormemente el diagnóstico específico. La técnica de amplificación genética (RT-PCR) es la que ha mostrado, desde su primera aplicación<sup>(1-6)</sup>, los mejores resultados de detección viral tanto por su sensibilidad como por su especificidad, de modo que se considera como técnica de referencia para el diagnóstico de seguridad de las infecciones por el MPVh<sup>(1-3)</sup>.

El diagnóstico serológico de las infecciones por el MPVh ha mostrado una prevalencia de entre el 5-100% de los niños de 5 años<sup>(1,9,12)</sup> y presencia en sueros de hace más de 40 años, lo cual indica la existencia del mismo y su permanencia en la especie humana desde antiguo<sup>(1,12)</sup>. El estudio serológico realizado por Ebihara y cols.<sup>(14)</sup> demuestra la escasa utilidad en el diagnóstico tanto de infección aguda (IgM) como de presencia de anticuerpos (IgG). La mayoría de niños con detección por RT-PCR y/o cultivo (infección aguda) no mostraban la presencia de una IgM específica, dato que es muy semejante a lo que se presenta en las in-

*Correspondencia:* Dr. Jordi Reina. Unidad de Virología. Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Universitario Son Dureta. Andrea Doria 55. 07014 Palma de Mallorca  
e-mail: jreina@hsd.es  
*Recibido:* Febrero 2005

REV ESP PEDIATR 2005;61(3):245-247

fecciones agudas por el VRS<sup>(14)</sup>; por lo tanto, las mejores y únicas técnicas diagnósticas en la infección por el MPVh son las de biología molecular y el cultivo celular.

Van den Hoogen y cols.<sup>(1)</sup> detectaron por primera vez en Holanda que la presencia por RT-PCR del MPVh es el 10% de las muestras respiratorias pediátricas y Nissen y cols.<sup>(10)</sup>, en el 1,5% en Australia. Por su parte Boivin y cols.<sup>(9)</sup> lo detectan inicialmente en el 7,1% en Canadá y posteriormente en el 6% de los niños hospitalizados con síndromes respiratorios agudos invernales<sup>(3)</sup>; en estos casos el 68% presentaban bronquiolitis y el 17% neumonitis frente al 84 y 25%, respectivamente, de los pacientes infectados por el VRS.

Los casos iniciales<sup>(1)</sup> correspondían a niños con edad inferior a 5 años y con una infección respiratoria aguda clínicamente inespecífica. Los casos canadienses correspondían tanto a niños como a adultos y ancianos con cuadros clínicos de bronquiolitis, bronquitis, neumonitis y bronquitis crónica<sup>(15,16)</sup>. En Estados Unidos se ha descrito una incidencia de este tipo de infección del 6,4% con manifestación clínica predominante de bronquiolitis inespecífica en niños menores de 3 años<sup>(17)</sup>. En otro estudio se ha comunicado que el 70% de los pacientes infectados por el VRS que ingresan en la UCI por la gravedad de su cuadro respiratorio están co-infectados por el MPVh<sup>(11)</sup>. Los principales síntomas de estos pacientes son tos no productiva, congestión nasal y sibilancias<sup>(5,7,10,18)</sup> y el dato radiológico más frecuente son los infiltrados bilaterales indicativos de neumonía<sup>(10,18)</sup>.

Stockton y cols.<sup>(5)</sup> han detectado la presencia del virus en el 2,2% de los casos de infección del tracto respiratorio inferior procedentes de la comunidad. En el 0,9% de los casos se detectó coinfección con el VRS o algún virus gripal, siendo el MPVh aislado como único agente etiológico en el 1,3% de los casos. Clínicamente no puede diferenciarse de otros virus respiratorios.

Chan y cols.<sup>(6)</sup> han estudiado la presencia de este virus en las muestras respiratorias de pacientes con el diagnóstico de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y han observado cómo en el 52,1% de ellos podía detectarse su presencia; además, en el 12% existía una coinfección entre este virus y el coronavirus. Peiris y cols.<sup>(7)</sup> han calculado en Hong Kong una tasa de admisiones hospitalarias por infecciones respiratorias causadas por este virus de 441,6/100.000 niños menores de 6 años.

Maggi y cols.<sup>(4)</sup> en Italia, han detectado la presencia del virus en el 25% de los niños menores de 2 años hospitalizados por infección respiratoria aguda. También destaca la presencia del virus en el plasma del 41% de los niños con muestras respiratorias positivas sin que se pueda extraer ninguna conclusión de este hallazgo. El 91% de los casos se detectaron entre enero y mayo y se han observado variaciones porcentuales en diferentes años a lo largo del

estudio. En un estudio prospectivo reciente realizado entre Italia y Holanda sobre 1.505 niños con infección respiratoria aguda se detectó la presencia del MPVh en el 2,8% de los pacientes con una tasa de coinfección con otros virus respiratorios del 16,7%. La sintomatología predominante en los niños infectados por el MPVh fue de fiebre, bronquiolitis y cuadros asmáticos<sup>(19)</sup>. En Alemania, en el 17,5% de los niños<sup>(20)</sup>. El MPVh representa el 17 y 25% de los virus respiratorios aislados en los meses de marzo y abril en niños menores de 5 años<sup>(21)</sup>.

En el estudio retrospectivo realizado por Williams y cols.<sup>(22)</sup> se observa una prevalencia global de infecciones respiratorias agudas por el MPVh del 20%, lo que representa el 12% de las infecciones víricas respiratorias detectadas. La edad media de los pacientes fue de 11,6 meses y la relación niño:niña de 1,8:1. El 78% de los 45 casos estudiados se presentaron entre diciembre y abril y comportaron una tasa de hospitalización del 2%. Edad media de presentación 11,5 meses superior a la del VRS<sup>(18)</sup>. En Japón la mayoría de casos se detectan entre marzo y junio<sup>(23)</sup>, mientras que en Estados Unidos lo fue entre enero y mayo<sup>(24)</sup>.

En España Vicente y cols.<sup>(25)</sup> han estudiado la presencia del virus en niños menores de 3 años, obteniendo una positividad del 4,1% en los que fueron negativos a otros virus respiratorios. En el estudio prospectivo de García y cols.<sup>(26)</sup> en lactantes menores de 2 años ingresados por una infección respiratoria aguda detectan la presencia, por RT-PCR, de un 9% de positividades frente al MPVh. Este virus fue el responsable del 18% de todas las muestras positivas frente a los diferentes virus respiratorios estudiados. La totalidad de los casos se diagnosticaron entre marzo y abril, detectándose un 33% de coinfecciones con otros virus (adenovirus, VRS e influenza).

Todavía se desconocen muchos aspectos, tanto clínicos como epidemiológicos, del MPVh y carecemos de un fármaco antiviral de demostrada eficacia frente al mismo. Por lo tanto estamos en la actualidad empezando a conocer el impacto clínico y patogénico de un virus de distribución mundial que ha existido siempre en nuestro entorno pero que desconocíamos su presencia y su implicación en patología humana.

A la vista de la gran cantidad de estudios que se están publicando<sup>(27-32)</sup>, el MPVh deberá tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las infecciones víricas del tracto respiratorio<sup>(19,33)</sup> y su investigación rutinaria en las muestras respiratorias permitirá conocer cuál es la verdadera implicación de este nuevo agente viral en la patología respiratoria pediátrica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724.

2. Peret TC, Boivin G, Li Y, Couillard M, Humphrey C, Osterhaus AD, et al. Characterization of human metapneumovirus isolated from patients in North America. *J Infect Dis* 2002; 185: 1660-1663.
3. Van den Hoogen BG, Besterbroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology* 2002; 295: 119-132.
4. Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis J* 2002; 8: 897-901.
5. Maggi F, Pifferi M, Vatteroni M, Fornari C, Tempestini E, Anzilotti S, et al. Human metapneumovirus associated with respiratory tract infections in a 3 year study of nasal swabs from infants in Italy. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2987-2991.
6. Chan PKS, Tam JS, Lam CW, Chan E, Wu A, Li CK, et al. Human metapneumovirus detection in patients with severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis J* 2003; 9: 1058-1063.
7. Peiris JSM, Tang WH, Chan KH, Khong PL, Guan Y, Lau YL, et al. Children with respiratory disease associated with metapneumovirus in Hong Kong. *Emerg Infect Dis J* 2003; 9: 628-633.
8. Van den Hoogen B, Herfst S, Sprong L, Cane PA, Forleo-Neto E, de Swart RL, et al. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 658-666.
9. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Cote S, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002; 186: 1330-1334.
10. Nissen MD, Siebert DJ, MacKay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust* 2002; 176: 188.
11. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 372-375.
12. Boivin G, De Serres G, Cote S, Gilca R, Abed Y, Rochette L, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis J* 2003; 9: 634-640.
13. Schirm J, van Gijssel P, Benner R, Doedens R, Schölvinck L, de Waard P. Detection of human metapneumovirus in clinical specimens from infants by shell-vial culture and RT-PCR. *Eurovirology Madrid*, 2004.
14. Ebihara T, Endo R, Kikuta H, Ishiguro N, Ishiko H, Hara M, et al. Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 126-132.
15. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Trallero E. Human metapneumovirus and chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1338-1339.
16. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE. Human metapneumovirus in young and elderly adults. *J Infect Dis* 187: 785-790.
17. Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello RA, Kahn JS. Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003; 111: 1407-1410.
18. Pelletier G, Dery P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfection by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 976-978.
19. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P, Osterhaus A, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005; 75: 101-104.
20. Viazov S, Ratjen F, Scheidhauer R, Fiedler M, Roggendorf M. High prevalence of human metapneumovirus infection in young children and genetic heterogeneity of the viral isolates. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3043-3045.
21. Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years. *J Infect Dis* 2004; 189: 1388-1396.
22. Williams JV, Harris PA, Toilefson SJ, Halburnt-Rush LL, Joyce ME, Pingsterhaus JM, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-450.
23. Takao S, Shimoxono H, Kashiwa H, Shimazu Y, Fukuda S, Kuwayama M, et al. Clinical study of pediatric cases of acute respiratory diseases associated with human metapneumovirus in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56: 127-129.
24. Mullins JA, Erdman DD, Weinberg GA, Edwards K, Hall CB, Walker FJ, et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 700-705.
25. Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Trallero E. Human metapneumovirus and community-acquired respiratory illness in children. *Emerg Infect Dis J* 2003; 9: 602-603.
26. García ML, Calvo C, Martín del Valle F, López MR, Casas I, Diaz-Delgado R, et al. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 213-218.
27. Cuevas LE, Ben Nasser AM, Dove W, Gurgel RQ, Greensill J, Hart CA. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1626-1628.
28. Freymouth F, Vabret A, Legrand L, Etteradossi N, Lafay-Delaire F, Brouard J, et al. Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 92-94.
29. Kashiwa H, Shimozono H, Takao S. Clinical pictures of children with human metapneumovirus infection: comparison with respiratory syncytial virus infection. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 80-82.
30. Bach N, Cuviron D, Brouard J, Lafay F, Freymuth F, Legrand L, et al. Acute respiratory tract infections due to a human metapneumovirus in children: descriptive study and comparison with respiratory syncytial virus infections. *Arch Pediatr* 2004; 11: 212-215.
31. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, Tsoila M, Gourgoutis D, Liapi-Adamidou G, et al. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004; 30: 267-270.
32. Dollner H, Risnes K, Radtke A, Nordbo SA. Outbreak of human metapneumovirus infection in Norwegian children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 436-440.
33. Ulloa-Gutiérrez R. Human metapneumovirus: a new agent in the differential diagnosis of respiratory tract infection. *An Pediatr* 2003; 59: 1-2.

## SÍNDROME DE DOWN. ASPECTOS MÉDICOS ACTUALES

Corretger JM, Serés A, Casaldàliga J, Trías Trueta K  
Masson; 2005.

Hace poco la Fundació Catalana Síndrome de Down celebró casi al mismo tiempo tres acontecimientos de gran significado: el 20 aniversario de su meritoria actividad, la tercera Conferencia Internacional sobre el síndrome de Down y la presentación de un excelente libro, que tuve la satisfacción y el honor tener de presentar.

“Síndrome de Down, aspectos médicos actuales”, siendo los autores-editores principales: Josep Maria Corretger, Agustí Serés, Jaume Casaldàliga y Katy Trías Trueta. Me alegró aceptar esta responsabilidad, entre otros motivos, porque me permitió evocar toda la historia moderna del síndrome de Down, que he ido conociendo de primera mano. Baste decir que salí de la Facultad de Medicina de Granada en 1951 cuando no se sabía todavía el número exacto de cromosomas de las células de la especie humana y que el fundamento genético del síndrome, que hoy merece este valioso libro, la trisomía 21, fue descrito en 1958 por Jerome Lejune y Pat Jacob, casi al mismo tiempo pero de manera independiente. Entonces hacía ya un año que yo era catedrático de pediatría. ¿Qué ocurría entonces? A mediados del siglo XX existía una pésima atención de este síndrome: para el diagnóstico apenas se contaba con otra cosa que la descripción clínica realizada un siglo antes por Down. El pronóstico vital era muy malo con mortalidad precoz por infecciones respiratorias o cardiopatía y en cuanto al pronóstico funcional se consideraba unido de forma inexorable a una discapacidad psíquica grave. El tratamiento médico era prácticamente nulo y el psicopedagógico estaba presidido por la institucionalización o ingreso en un colegio especial, con alguna ventaja y muchos inconvenientes, que hoy se conocen, en esta moderna etapa presidida por la integración social. El problema estaba agravado por su frecuencia, en cuanto uno de cada 700 recién nacidos presentaba el síndrome, frente a la situación presente donde las

técnicas de diagnóstico prenatal han rebajado la incidencia en nuestro medio a 3 por cada 10.000 recién nacidos, entrando dentro de los parámetros definitorios de las enfermedades de baja incidencia, si no fuera por las numerosas personas Down en edad adulta.

Tal vez esta vivencia personal, seguida primero en Granada, luego en Cádiz y hace casi 40 años en Barcelona, ha sido una razón por la que los autores de esta importante publicación recurrieron a mí para su presentación ante autoridades y un numeroso público. Además los autores saben que siempre pertencí a ese grupo de pediatras que no aceptaban aquel nihilismo terapéutico imperante hace décadas y tampoco el mayor pesimismo pronóstico. Al contrario, consagramos parte de nuestra actividad asistencial, docente y científica para intentar ayudar a las personas con síndrome Down.

Con este ánimo leí con especial atención y creciente interés el libro que debía comentar, coincidiendo con la citada fecha, en la que la Fundación catalana Síndrome de Down cumple 20 años largos de eficaz labor, bajo la presidencia de la admirada Sra. Montserrat Trueta y la Dirección general actual de Katy Trias Trueta. En ella, con sus 1.600 historias clínicas, han encontrado un eficiente punto de encuentro tanto los afectos de síndrome de Down y sus familias, como los profesionales interesados en ayudarles. Como son precisamente los autores de esta monografía, muy bien presentada por Editorial Masson y con la colaboración del Banco Urquijo.

Participan como autores ilustres colegas de todas las especialidades médicas y estaría fuera de lugar y de tiempo enumerarlos a todos, suman 57, pero están bien representados por los autores principales citados al principio: J.M. Corretger, como Director del Centro Médico de la Fundación catalana Síndrome de Down, Agustí Serés como Coordinador de este centro, Jaume Casaldàliga como cardiólogo y reflejo de los otros especialistas y la presencia de la Directora general de la Fundación, Katy Trias. Sus méritos, como de todos los demás, son evidentes y si no lo fueran, la participación en este libro es un dato valioso que pueden



añadir con orgullo a su curriculum científico y profesional. Destacaré, simbolizando a todos los numerosos autores y colaboradores, a J.M. Corretger, con quien he compartido tareas clínicas, de enseñanza y de investigación durante largos años en el Hospital Clínico y Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. Su creciente especialización dentro de la Infectología pediátrica, en la que es una autoridad indiscutible, no le ha hecho olvidar algo fundamental en la pediatría y más aún en los trastornos crónicos y en la discapacidad: la consideración global de la persona, con su vertiente física, psíquica y social, mirando siempre la influencia del entorno y con la mirada fija en el futuro. En suma, tanto el Dr. Corretger, como los demás autores, son garantía de la utilidad de este libro. Además, todos ellos muestran en esta obra un mérito añadido, el trabajo en equipo y multidisciplinario, lo que es básico si se quiere ser verdaderamente eficaz en problemas psicosociales como el que nos ocupa. ¿Qué se podría destacar de este libro? En cuanto a su contenido, sería igualmente muy larga la exposición de los 27 capítulos que lo conforman. Es suficiente dejar constancia de que todo lo importante sobre el síndrome de Down es revisado y actualizado en sus 385 páginas, desde la cabeza a los pies, por así decir. En efecto, allí encontrará el lector sucesivamente la problemática psicológica y psiquiátrica, en su posible presentación durante la infancia y más adelante en el adulto, donde ha sido obligada la disquisición sobre el posible padecimiento temprano de la enfermedad de Alzheimer; la frecuente alteración ocular y auditiva, lo mismo que la patología cutánea; la mayor incidencia y gravedad de las infecciones respiratorias; el gran capítulo de las cardiopatías congénitas, actualmente de posible corrección quirúrgica temprana, exceptuando la temible y rara hipertensión pulmonar; la fisiopatología del aparato digestivo, desde las alteraciones en la lengua y toda la boca hasta el estreñimiento, pasando por la intolerancia al gluten y la vigilancia del hígado; la posible alteración en genitales y en el desarrollo sexual; problemas de tiroides y otras glándulas de secreción interna con su crecimiento distinto, que debe ser valorado en curvas especiales (Duran y cols.); los problemas de nutrición con la te-

medida tendencia al sobrepeso y por supuesto la vigilancia neurológica y ortopédico-traumatológica; sin olvidar los fundamentos etiológicos y los principios del diagnóstico pre y postnatal, terreno en el que se avanza de forma continua.

A los diversos especialistas en el sentido clásico, dedicados a un órgano o aparato, se unen otros autores más generales como el pediatra, el internista, el inmunoalergólogo, el oncohematólogo, el biólogo celular, el experto en informática y estadística o el correspondiente al campo de la enfermería.

En fin, si la temática es completa, también lo son los distintos autores. Es difícil de esta forma que el resultado del libro presentado no sea excelente. Tal es mi impresión personal y espero que igualmente lo sea en todos aquellos que se pueden beneficiar ciertamente de su lectura y consulta, como son: desde los pediatras y diversos especialistas, hasta los pedagogos, psicólogos, logopedas, familias e incluso algunas personas Down. Todos encontrarán en este libro una rápida y eficaz respuesta a sus preguntas, más que en otros sistemas de información, como Internet, donde a veces es excesiva, poco actualizada, dispersa y sin un criterio de calidad, de modo que puede perjudicar y a menudo distorsionar la buena relación entre pediatra, psicólogo o pedagogo y la persona Down. La pervivencia del libro e incluso su auge paradójico, en esta era de la informática, está basada en parte porque en general proporciona una información veraz, ponderada, contrastada con la experiencia y seleccionada como de verdadero interés. Resulta de especial interés en el libro que hoy ve la luz el programa de salud para niños y adolescentes y luego para adultos. De manera que no es sólo un libro de estudio y de consulta, sino una guía de los cuidados en cada edad. Mucho más podría añadir sobre el libro y sus autores, pero siempre sería poco. Por ello, termino expresando la felicitación a la Fundación catalana Síndrome de Down, a todos los autores y a todos los que lo han hecho una realidad. Al mismo tiempo me atrevo a expresar la gratitud en nombre de los que he mencionado como posibles beneficiarios.

*M. Cruz Hernández*

JUNIO 2005

**30 de mayo a 1 de junio 2005**

*CNIO Cancer Conference: MAPkinases and Cancer*  
 Madrid (España)  
 Organización: Conference Secretariat, CNIO  
 Melchor Fernández Almagro, 3  
 Madrid (España) 28002  
 ccc@cnio.es

**30 de mayo a 3 de junio 2005**

*Ghe 12th International Congress of Biorheology (12thICB)  
 AND THE 5TH International Conference on Clinical  
 Hemorheology (5thICCH)*  
 Chongqing (China)  
 Organización: S.X.Cai  
 biorheo@cqu.edu.cn

**1-4 de junio de 2005**

*XXVII Congreso de la Sociedad Española de Anestesiología,  
 Reanimación y Terapéutica del Dolor*  
 Palma de Mallorca (España)  
 Organización: Grupo Arán de Comunicaciones, S.L  
 Castelló, 128 - 1º  
 Madrid (España) 28006  
 www.grupoaran.com

**1-4 de junio 2005**

*XL Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Plástica  
 Estética y Reparadora*  
 La Coruña (España)  
 Organización: Grupo Congrega  
 Rosalia de Castro, 13 - 1º Izda.  
 La Coruña (España) 15004  
 congrega@congrega.es  
 www.congrega.es

**1-4 de junio 2005**

*14th European Congress on Obesity*  
 Atenas (Grecia)  
 Organización:  
 Executive Boiard, ECO 2005, c/o Ms. Katerina Gerodemou,  
 Operation Manager, 49 Kifissias Ave  
 Atenas (Grecia) 11523  
 info@eco2005.gr

**1-4 de junio 2005**

*International Family Nursing Conference*  
 Victoria (Canada)  
 Organización: Conference Secretariat  
 congress@venuewest.com

**2-4 de junio 2005**

*The 11th Congress of the International Society of Holter and  
 Noninvasive Electrocardiology and the 32nd Congress of the  
 International Society of Electrocardiology*  
 Gdansk (Poland)  
 Organización: rbaranowski@ikard.waw.pl

**2-4 de junio 2005**

*1er Simposium Iberoamericano del uso de Srufactante y  
 Ventilacion*  
 Cancun (México)  
 Organización: drdebebes@hotmail.com

**2-4 de de junio 2005**

*XIV Congreso Nacional del Laboratorio Clinico*  
 Alicante (España)  
 Organización: Asociación Española de Farmacéuticos Analistas  
 www.aefa.es

**2-4 de junio 2005**

*6th congress of the European Society of Gyanecology*  
 Helsinki (Finlandia)  
 Organización: seg2005@congreszon.fi

**2-4 de junio 2005**

*XIII Reunión Nacional de Cardiología Extrahospitalaria de la  
 Sociedad Española de Cardiología*  
 Zaragoza (España)  
 Organización: Grupo Congrega  
 Rosalia de Castro, 13 - 1º Izda.  
 La Coruña (España) 15004  
 congrega@congrega.es

**2-4 de junio del 2005**

*XIII Reunión Nacional de Cardiología Extrahospitalaria de la  
 Sociedad Española de Cardiología*  
 La Coruña (España)  
 Organización: Grupo Congrega. Rosalia de Castro, 13. 1º Izda  
 La Coruña (España) 15004  
 congrega@congrega.es  
 www.congrega.es

**2-5 de junio 2005**

*EHA-10: 10th Congress of the European Haematology Association*  
 Stockholm (Sweden)  
 Organización: European Haematology Association/Eurocongres  
 Conference Management. Jan van Gohenkade 11  
 Amsterdam (Holanda) 1075 HP  
 info@ehaweb.org/eha2005@eurocongres.com

**3 de junio 2005**

*Sepsis, SIRS, Immune Response- 1vth International Symposium*  
Hamburgo (Alemania)  
Organización: Axel Nierhaus, M.D.  
witt@uke.uni-hamburg.de

**3-6 de junio 2005**

*81st Congress of the European Orthodontic Society*  
Amsterdam (Holanda)  
Organización: hamburger@eurocongres.com

**4-7 de junio 2005**

*5th European Cytogenetic Conference*  
Madrid (España)  
Organización: eca2005@pacifico-madrid.com

**4-7 de junio 2005**

*7th Congress of the European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT)*  
Lisboa (Portugal)  
Organización: Meeting Point  
efort2005@netcabo.pt

**4-7 de junio 2005**

*13th Annual Congress on Women's Health*  
Hilton Head Island (EE.UU.)  
Organización: Aimee Burt  
aburt@liebertpub.com

**5-9 de junio 2005**

*16th International Congress on Parkinson's Disease and Allied Disorders*  
Berlin (Alemania)  
Organización: CPO HANSER SERVICE GmbH,  
Paulsborner Strasse, 44 Berlin Alemania D-14193  
berlin@cpo-hanser.de

**6-10 de junio 2005**

*XXVIII Congreso Español de Ginecología y Obstetricia*  
La Coruña (España)  
Organización: Congrega, s.l.  
Rosalia de Castro, 13 - 1º Izq.  
La Coruña (España) 15004  
congrega@congrega.es  
www.congrega.es

**8-11 de junio 2005**

*11th European Congress on Extracorporeal Circulation Technology*  
Orosei (Italia)  
Organización: Elsevier Congresses, Reed Business Information  
congress.fecect@reedbusiness.nl

**8-11 de junio 2005**

*EULAR 200: European Congress of Rheumatology*  
Viena (Austria)  
Organización: EULAR Secretariat  
Witikonstrasse, 15  
Zurich Sztizerland CH-8032  
secretariat@eular.org

**8-12 de junio 2005**

*4th World Conference on Breast Cancer*  
Halifax (Canada)  
Organización: wbcwbc@cogeco.net

**8-12 de junio 2005**

*10th Symposium European Society for the Study of Purine and Pyrimidine Metabolism in Man*  
Praga (Rep. Checa)  
Organización: I. Sebesta, MD.,Phd.  
isebes@LF1.cuni.cz

**8-11 de junio 2005**

*EULAR 2005: European Congress of Rheumatology*  
Viena (Austria)  
Organización: EULAR Secretariat, Witikonstrasse 15, CH-8032 Zurich, Sztizerland.  
eular@bluewin.ch

**8-11 2005**

*9th International Conference on Malignant Lymphoma*  
Lugano (Switzerland)  
Organización: Conference Secretariat, Lymphoma Conference Secretary  
Viale Cattaneo, 23  
Lugano Switzerland 6900  
lymphcon@dial.eunet.ch

**9-10 de junio 2005**

*XV Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Plástica Ocular y Orbitaria*  
Chiclana de la Frontera (Cadiz) España  
Organización: jmvaca@telefonica.net

**9-11 de junio 2005**

*VI Congreso de la Asociación Gallega de Salud mental "O saber Holístico"*  
Lugo (España)  
URL: www.agsm.es  
Organización: Congrega, s.l.  
Rosalia de Castro, 13 - 1º Izq.  
La Coruña (España) 15004  
congrega@congrega.es  
www.congrega.es

**9-11 de junio 2005**

*International Symposium on Antimicrobials 2005*  
Jakarta (Indonesia)  
Organización: Meeting Organiser  
antimicrobials2005@pharma-pro.com

**10-11 de junio 2005**

*Aesthetica Biarritz 2005*  
Biarritz (Francia)  
Organización: Asso Aesthetica  
Layats,2  
Saint Jean de Luz Francia 64500  
spascual@ophtaluz.com  
www.asso-oel.com

**10-13 de junio 2005**

*XIII Congreso Argentino de Hepatología*  
Buenos Aires (Argentina)  
Organización: frider@bigfoot.com

**11-14 de junio 2005**

*1st International Congress of IASSID-Pacific*  
Taipei (Taiwan)  
Organización: sowkyw@ccunix.ccu.edu.tw

**11-14 de junio 2005**

*Heart Failure 2005*  
Lisboa (Portugal)  
Organización: The European Heart House  
2035 Route des Colles B.P. 179  
Les Templiers  
Sophia Antipolis Francia FR-06903  
Hfsecretariat@escardio.org

**11-13 de junio 2005**

*1st World Congress on Ultrasound in Emergency and Intensive Care*  
Milan (Italia)  
Organización: secretariat.cgr2005@118milano.it

**13-18 de junio 2005**

*XVIII Congreso Nacional de Cirugía Oral y Maxilofacial*  
La Coruña (España)  
Organización: Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial  
www.grupoaran.com/coruna2005

**13-15 de junio 2005**

*XXIV Meeting of the Society of Cardiac Surgeons-Fourth World Live Teleconference Interinstitutional*  
La Coruña (España)  
Organización: Congrega, s.l.  
Rosalía de Castro, 13 - 1º Izq.  
La Coruña España 15004  
congrega@congrega.es  
www.congrega.es

**14-18 de junio 2005**

*History of anaesthesia Society, 6th International Symposium on the History of Anesthesia*  
Cambridge (Reino Unido)  
Organización: adams118@keme.co.uk

**15-17 de junio 2005**

*XVIII National Congress of SPIGC (Italian Society of Young Surgeons)*  
Roma (Italia)  
Organización: gentilp@yahoo.com

**15-18 de junio 2005**

*World congress on Gastrointestinal Cancer 06/15/2005*  
Barcelona (España)  
Organización: conference Secretariat, Imedex, Inc.- World congress on Gastrointestinal Cancer  
meetings@imedex.com

**16-18 de junio 2005**

*6th International Bipolar Conference*  
Pittsburgh (United States)  
Organización: healymk@upmc.edu

**16-19 de junio 2005**

*1st International Symposium in Hot Topics & Controversies in Perinatal Medicine*  
Rhodes Island (Grecia)  
Organización: info@erasmus.gr

**17-20 de junio 2005**

*World Psychiatric Association Thematic Conference "Quality and Outcome Outreach in Psychiatry"*  
Valencia (España)  
Organización: Meeting Organiser  
barcelona@geyseco.com

**17-21 de junio 2005**

*International Society of Heart Valve Disease*  
Vancouver (Canada)  
Organización: Conference Secretariat  
congress@venuewest.com

**17-21 de junio 2005**

*15th European Meeting on Hypertension*  
Milan (Italia)  
Organización: info@eshmilan.org

**17-18 de junio 2005**

*2nd Congress of the Mediterranean Association for Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*  
Rhodes Island (Grecia)  
Organización: info@erasmus.gr

**18-21 de junio 2005**

*9th ECOTS - IX European Conference on Traumatic Stress*  
Estocolmo (Suecia)  
Organización: Conference Secretariat/The National Centre for Disaster Psychiatry. Sparrisgata 2, 46 Uppsala Suecia SE-754  
info@sfph.se

**19-22 de junio 2005**

*5th Annual Meeting of the International Society for Computer Assisted Orthopaedic Surgery*  
Helsinki (Finlandia)  
Organización: CAOS 2005 Office  
CAOS2005@CAOS-international.org

**19-23 de junio 2005**

*The 15th World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons*  
Vilnius (Lithuania)  
Organización: Conblatas, Baltic conference Organiser  
info@balticconference.com

**19-23 de junio 2005**

*The 7th European Federation of Audiological Societies*  
Göteborg (Sweden)  
Organización: Marie Andreasson  
marie.andreasson@gbg.congrex.se

**22-25 de junio 2005**

*CAD - 7th International Workshop on Compute-Aided Diagnosis*  
Berlin (Alemania)  
Organización: CARS Conference Office,  
Kuessaberg (Alemania) 79790  
office@cars-int.org

**22-25 de junio 2005**

*CARS 2005 - Computer Assisted Radiology and Surgery - 19th International Congress and Exhibition*  
Berlin (Alemania)  
Organización: CARS Conference Office  
Kuessaberg Alemania D- 79790  
office@cars-int.org

**22-25 de junio 2005**

*Annual Meeting of the European Society of Paediatrics ESSOP 2005*  
Sibenik (Croatia)  
Organización: Milivoj Jovancevic MD. Ph.D.  
milivoj.jovancevic@zg.htnet.hr

**22-25 de junio 2005**

*2nd Latin american Congress on Qualitative Health Research*  
Madrid (España)  
Organización: mmoreno@isciii.es

**22-25 de junio 2005**

*12th International Congress Musculoskeletal Laser Society*  
Antalya (Turkey)  
Organización: Bener Atakay  
beneratakay@figur.net

**22-25 de junio 2005**

*CMI - 11th Computed Maxillofacial Imaging Congress*  
Berlin (Alemania)  
Organización: CARS Conference Office,  
Kuessaberg Alemania 79790  
office@cars-int.org

**23-25 de junio 2005**

*16th Video - Urology World Congress*  
Atenas (Grecia)  
Organización: Congreso Secretariat  
info@erasmus.gr and cdimop@med.uoa.gr

**23-25 de junio 2005**

*1st Latin American Congress in Aging Male*  
Camcum (Mexico)  
Organización: Grupo Destinos  
lassam2005@grupodestinos.com.mx

**23-24 de junio 2005**

*21st Annual Meeting of the CSRS (cervical Spine Research Society) European Section*  
Roma (Italia)  
Organización: Marjorie Salé, CSRS Administrative Office, Secretary of The Cervical Spine Research Society (European Section)  
marjorie@csrs.de

**23-26 de junio 2005**

*3rd Annual Meeting of International Society for Stem Research*  
San Francisco (EE.UU.)  
Organización: Deb Pederson  
dpederson@isscr.org

**23-25 de junio 2005**

*5th Congress on Psychic Trauma and Traumatic Stress*  
Buenos Aires (Argentina)  
Organización: Lic. Susana Orlando  
info@psicotrauma.org.ar

**23-24 de junio 2005**

*The 18th IEEE Symposium on computer-Based Medial Systems CBMS 2005*  
Dublin (Irlanda)  
Organización: tsymbalo@tcd.ie

**24-25 de junio 2005**

*Avances en Cirugía Ocular 2005*  
Madrid (España)  
Organización: Secretaría del Servicio de Oftalmología. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. Colmenar Viejo, km. 9,1  
Madrid (España) 28034  
franciscojmunoz@telefonica.net

**24-28 de junio 2005**

*6th International Conference on Cryptococcus & Cryptococcosis*  
Boston (EE.UU.)  
Organización: Boston University School of Medicine  
Continuing Medical Education  
cme@bu.edu

**25-28 de junio 2005**

*8th European Congress of Neuropathology*  
Amsterdam (Holanda)  
Organización: i.m.huang@amc.uva.nl or a.vanschendel@amc.uva.nl

**25-27 de junio 2005**

*International Congress on Gastrointestinal Oncology*  
Santorini (Grecia)  
Organización: meetings@kivotostravel.com

**25-29 de junio 2005**

*2nd Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society*  
Genova (Switzerland)  
Organización: European Calcified Tissue Society  
admin@ectsoc.org

**26-30 de junio 2005**

*International Interdisciplinary Conference on Emergencies - Congrès international interdisciplinaire sur les urgences*  
Montreal (Canada)  
Organización: Louise Clément  
congres@amuq.qc.ca/info@iice2005montreal.com

**26-30 de junio 2005**

*3rd World Congress of Nephrology*  
Singapore  
Organización: Congress Secretariat  
admin@wcn2005.org

**26-30 de junio 2005**

*XVIII World Congress of Gerontology: New Perspective: Healthy Aging in the XXIst century: "Building Bridges Between Research and Practice"*

Rio de Janeiro (Brazil)

Organización: nortonsa@uol.com.br

**27-30 de junio 2005**

*14th International Scientific Congress CNIC 2005*

Habana (Cuba)

Organización: pavel.diaz@cnic.edu.cu

**27-30 de junio 2005**

*14 Congreso Científico Internacional CNIC 2005*

Habana (Cuba)

Organización: Palacio de las Convenciones de la Habana

La Habana Cuba Apartado Postal 16046

migdalia@palco.cu

www.complejopalco.com

**28 de junio a 3 de julio 2005**

*8th World Congress of Biological Psychiatry*

Viena (Austria)

Organización: wfsbp2005@mondial.at

**29 de junio al 2 de julio 2005**

*II Congreso Iberoamericano de Neonatología*

Porlamar (Venezuela)

Organización: chefa@cantv.net/v\_plus@cantv.net

**29 de junio a 2 de julio 2005**

*49th Annual Scientific Meeting of the Society for Research into*

*Hydrocephalus and Spina Bifida*

Barcelona (España)

Organización: honsec@srhsb.org

**29 de junio a 10 de julio 2005**

*Emergency Medicine CME*

Santiago de Compostela (España)

Organización: milalatin@aol.com

**29 de junio al 2 de julio 2005**

*The International 18th Puijo Symposium: Physical Activity in*

*Conjunction with Pharmacological Therapy for Chronic*

*Vascular Diseases*

Kuopio (Finlandia)

Organización: Sirpa Tavasti

puijo.symposim@uku.fi

**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 ER-GON 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

<b>Dirección de envío</b>	Nombre y Apellidos		
	Dirección		
	Teléfono	Población	
	C.P.	Provincia	NIF

Suscríbame a:	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Extranjero
<b>Revista Española de Pediatría</b> (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