

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

*Sumario*

- ORIGINALES
- 361 **Alergias alimentarias: problemática en el comedor escolar**  
*E. Pérez Blasco, M. Martínez Zamora*
- 367 **Experiencia con anti-CD20 (Rituximab) en cuatro pacientes con púrpura trombocitopénica**  
*E. Gembero Esarte, V. Etayo Etayo, T. Molins Castiella, I. Garralda, F. Gil, M. Sagaseta de Ilurdoz, J. Molina Garicano*
- REVISIONES
- 371 **Manifestaciones cardiológicas de las enfermedades musculares determinadas genéticamente**  
*M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, M.I. Novo-Rodríguez, J. Eiris-Puñal*
- 383 **Protocolo de evaluación previo al inicio de actividades físicas del nivel escolar**  
*A.C. Cis, M. López Zea*
- COMUNICACIONES BREVES
- 392 **Agnesia bilateral de glándulas parótidas asociada a estenosis de conducto lacrimonasal. A propósito de un caso**  
*R.M. Gavela Ramón, P. García González, M.C. Cuadrillero Quesada, C. Menéndez Arias, R. Castañón Hevia, C. Pérez Méndez*
- 395 **Infección por micobacterias en paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos**  
*J.M. Rizo Pascual, M.S. Maldonado Regalado, J. Fortún*
- 398 **Encefalopatía tras sedación prolongada con midazolam**  
*N. Ramos Sánchez, E. Otheo de Tejada, P. Ros Pérez, A. Carrillo Herranz, E. Álvarez Rojas, C. Pérez-Caballero, J.L. Vázquez Martínez, I. Martos Sánchez*
- 401 **Síndrome confusional agudo por intoxicación con colirio ciclopléjico en un niño**  
*A. Jordán Jiménez, I. Adrados Razola, M.J. García Mazarío, M.J. Hernández Bejarano, J.M. Jiménez Bustos*
- NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS
- 403 **Actualización de las nuevas vacunas de 2ª generación frente al rotavirus autorizadas en España: perspectivas, retos y oportunidades**  
*F. Barrio Corrales, M.J. Cuenca Burgos, M.A. García Fernández, C. Trillo Belizón*
- 426 **CRÍTICA DE LIBROS**
- 428 **NOTICIAS**

Revista Española de  
**PEDIATRÍA**

*Clínica e Investigación*

Septiembre - Octubre 2006

Volumen 62 - Número 5

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

A E Cedrato (Buenos Aires)  
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)  
M<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 Arístegui Fernández  
Raquel Barrio Castellanos  
Emilio Blesa Sánchez  
Josep Boix i Ochoa  
Luis Boné Sandoval  
Augusto Borderas Gaztambide  
Juan Brines Solanes  
Cristina Camarero Salces  
Ramón Cañete Estrada  
Antonio Carrascosa Lezcano  
Enrique Casado de Frías  
Juan Casado Flores  
Manuel Castro Gago  
Isidro Claret Corominas  
Manuel Cobo Barroso  
Joaquín Colomer Sala  
Manuel Crespo Hernández  
Manuel Cruz Hernández  
Alfonso Delgado Rubio  
Angel Ferrández Longás  
José Ferris Tortajada  
Manuel Fontoira Suris  
Jesús Fleta Zaragozano  
José M<sup>a</sup> Fraga Bermúdez  
Alfredo García-Alix Pérez

José González Hachero  
Javier González de Dios  
Antonio Jurado Ortiz  
Luis Madero López  
Serafín Málaga Guerrero  
Antonio Martínez Valverde  
Federico Martín Sánchez  
José M<sup>a</sup> Martín Sánchez  
Luis A Moreno Aznar  
Manuel Moro Serrano  
Manuel Nieto Barrera  
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 Tarrio  
Valentín Salazar Villalobos  
Pablo Sanjurjo Crespo  
Antonio Sarría Chueca  
Juan Antonio Tovar Larrucea  
Alberto Valls i Soler  
José Antonio Velasco Collazo  
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

**CONSEJO EDITORIAL**

**Presidente**

José Peña Guitián

**Vocales**

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

© 2006 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 65 €; Instituciones: 108 €; Extranjero 118 €; MIR y estudiantes 55 €.

**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*

### ORIGINALES

- 361 **Alergias alimentarias: problemática en el comedor escolar**  
*E. Pérez Blasco, M. Martínez Zamora*
- 367 **Experiencia con anti-CD20 (Rituximab) en cuatro pacientes con púrpura trombocitopénica**  
*E. Gembero Esarte, V. Etayo Etayo, T. Molins Castiella, I. Garralda, F. Gil, M Sagaseta de Ilurdoz, J. Molina Garicano*

### REVISIONES

- 371 **Manifestaciones cardiológicas de las enfermedades musculares determinadas genéticamente**  
*M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, M.I. Novo-Rodríguez, J. Eiris-Puñal*
- 383 **Protocolo de evaluación previo al inicio de actividades físicas del nivel escolar**  
*A.C. Cis, M. López Zea*

### COMUNICACIONES BREVES

- 392 **Agnesia bilateral de glándulas parótidas asociada a estenosis de conducto lacrimonasal. A propósito de un caso**  
*R.M. Gavela Ramón, P. García González, M.C. Cuadrillero Quesada, C. Menéndez Arias, R. Castañón Hevia, C. Pérez Méndez*
- 395 **Infección por micobacterias en paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos**  
*J.M. Rizo Pascual, M.S. Maldonado Regalado, J. Fortún*
- 398 **Encefalopatía tras sedación prolongada con midazolam**  
*N. Ramos Sánchez, E. Otheo de Tejada, P. Ros Pérez, A. Carrillo Herranz, E. Álvarez Rojas, C. Pérez-Caballero, J.L. Vázquez Martínez, I. Martos Sánchez*
- 401 **Síndrome confusional agudo por intoxicación con colirio ciclopléjico en un niño**  
*A. Jordán Jiménez, I. Adrados Razola, M.J. García Mazarío, M.J. Hernández Bejarano, J.M. Jiménez Bustos*

### NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

- 403 **Actualización de las nuevas vacunas de 2ª generación frente al rotavirus autorizadas en España: perspectivas, retos y oportunidades**  
*F. Barrio Corrales, M.J. Cuenca Burgos, M.A. García Fernández, C. Trillo Belizón*

### 426 CRÍTICA DE LIBROS

### 428 NOTICIAS

## Contents

### ORIGINALS

- 361 **Food allergies: problems in the school lunchroom**  
*E. Pérez Blasco, M. Martínez Zamora*
- 367 **Experience with anti-CD20 (Rituximab) in four patients with thrombocytopenic purpura**  
*E. Gembero Esarte, V. Etayo Etayo, T. Molins Castiella, I. Garralda, F. Gil, M Sagaseta de Ilurdoz, J. Molina Garicano*

### REVIEWS

- 371 **Cardiologic manifestations of genetically determined muscular diseases**  
*M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, M.I. Novo-Rodríguez, J. Eirís-Puñal*
- 383 **Assessment protocol prior to initiation of school level physical activities**  
*A.C. Cis, M. López Zea*

### SHORT COMMUNICATIONS

- 392 **Bilateral agenesis of parotid glands associated to nasolacrimal duct stenosis. A case report**  
*R.M. Gavela Ramón, P. García González, M.C. Cuadrillero Quesada, C. Menéndez Arias, R. Castañón Hevia, C. Pérez Méndez*
- 395 **Mycobacterium infection in patients subjected to hematopoietic stem cell transplant**  
*J.M. Rizo Pascual, M.S. Maldonado Regalado, J. Fortún*
- 398 **Encephalopathy after prolonged sedation with midazolam**  
*N. Ramos Sánchez, E. Otheo de Tejada, P. Ros Pérez, A. Carrillo Herranz, E. Álvarez Rojas, C. Pérez-Caballero, J.L. Vázquez Martínez, I. Martos Sánchez*
- 401 **Acute confusional syndrome due to intoxication with cycloplegic eyedrops in a child**  
*A. Jordán Jiménez, I. Adrados Razola, M.J. García Mazarío, M.J. Hernández Bejarano, J.M. Jiménez Bustos*

### DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC NOVELTIES

- 403 **Up-date of the new 2<sup>nd</sup> generation vaccines against rotavirus authorized in Spain: perspectives, challenges and opportunities**  
*F. Barrio Corrales, M.J. Cuenca Burgos, M.A. García Fernández, C. Trillo Belizón*

426 BOOKS

428 NEWS

# Alergias alimentarias: problemática en el comedor escolar

E. Pérez Blasco<sup>1</sup>, M. Martínez Zamora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Pediatra. Master en Dietética y Nutrición Clínica. Concejalía de Sanidad. Ayuntamiento de Torrejón de Ardoz.* <sup>2</sup>*Médico de Familia. Coordinadora del Área de Salud. Concejalía de Sanidad. Ayuntamiento de Torrejón de Ardoz*

## RESUMEN

La alergia a los alimentos constituye un problema de salud emergente. El Programa de Educación Nutricional iniciado en el curso escolar 1995/96 tiene como objetivos conocer la utilización del comedor escolar por alumnos con dietas especiales, obtener información sobre el cumplimiento de la normativa legal existente en nuestra comunidad, formar en el manejo de los niños con alergias alimentarias y contribuir a la coordinación de todos los estamentos implicados para conseguir un medio escolar seguro.

Las actuaciones se estructuran en:

1. Encuesta a los centros educativos para recoger datos sobre los niños con dietas especiales.
2. Reuniones de coordinación con directores de los centros, *catering* y AMPAS para conocer la implantación o no de las dietas y sus dificultades.
3. Formación y elaboración de material informativo para la comunidad educativa sobre esta problemática.

La cobertura del programa es del 87,5%. Utilizan el comedor un 34% de los escolares. Un 2,2% son alérgicos a alimentos, el 0,4% son celíacos y un 0,7% presentan dietas especiales. Las reuniones de coordinación han sido trimestrales. Se distribuye material elaborado sobre las alergias alimentarias y la enfermedad celíaca. Las empresas de restauración han asumido la elaboración de las dietas especiales.

El niño alérgico debe participar en todas las actividades incluido el comedor escolar. La coordinación y la formación y distribución de material han ayudado a la total incorporación de los escolares afectados.

*Palabras Clave:* Alergia alimentaria; Enfermedad celíaca; Comedores escolares; Programa de educación nutricional.

## ABSTRACT

Food allergic disorders are an emergent health problem. The aims of the Nutritional Educational Program, that carries out from 1995/9, have been created to know the use of the school's dinning rooms by students with special diets, to be knowledgeable about and to follow applicable laws in our state, training on managing students with food allergies and to cooperate in order to provide a safe school environment.

Its activities are structured in the following way: 1) Questionnaire to collect information about children with a special diet. 2) Coordination meetings with headmasters, catering's staff and parents. 3) Training and creation of didactic material towards the educative community about these problems.

The coverage of the program reaches the 87.5%. The school's dinning room is used by the 34% of the students. The 2.2% of the children are food allergic and the 0.4% suffer celiac disease. Another 0.7% need special diets. Coordination meetings have taken place every three month. The didactic material created about food allergy and celiac disease has been distributed in all schools centres. The catering enterprises have assumed special diets.

Food allergy children must participate in all school activities including the school dining room. The training, the cooperation and the creation of didactic material have allowed the total incorporation of the affected children.

*Key Words:* Food allergy; Celiac disease; School dining rooms; Nutritional educational program.

*Correspondencia:* Esther Pérez Blasco. Delegación de Sanidad. Urbanización Torrejón 2000. Plaza Europa 21, 1º Izqda. 28850 Torrejón de Ardoz. Madrid  
e-mail: eugeniammz@ya.com  
*Recibido:* Septiembre 2006

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad y sobre todo en las zonas urbanas, la utilización de los comedores escolares para realizar la principal comida del día es cada vez mayor y los convierte en el marco ideal para desarrollar programas de intervención comunitaria por su función social y educativa<sup>(1,2)</sup>.

Como consecuencia, surge una mayor demanda, por parte de los padres, de una atención adecuada en los comedores escolares a los niños/as con alergia a alimentos, enfermedad celíaca o enfermedades crónicas con dietas especiales.

La alergia a los alimentos es una reacción adversa en la que interviene un mecanismo inmunológico, producida por la ingesta, contacto o inhalación de un alimento, de sus derivados o de un aditivo contenido en el mismo<sup>(3,4)</sup>.

En la actualidad, la incidencia real es desconocida debido al reducido número de estudios epidemiológicos realizados, a la utilización de diferentes metodologías y por la dificultad de su diagnóstico dado su carácter evolutivo y su variabilidad clínica. Los desencadenantes de una reacción alérgica pueden ser dos o más alimentos o un alérgeno oculto. En ocasiones, se puede presentar tolerancia a algunos alimentos que previamente ocasionaban reacciones alérgicas y, también, sensibilizaciones nuevas frente a alimentos que eran tolerados. Y, además, puede manifestarse con síntomas poco claros, como diarrea, vómitos, dermatitis, asma, etc., que dificultan su diagnóstico al confundirse con otras patologías como intolerancias digestivas, cólicos del lactante, etc.<sup>(5)</sup>.

La prevalencia de la alergia alimentaria parece que ha aumentado durante la última década aunque no disponemos de una clara evidencia. Según diferentes autores, oscila entre un 5-10% en los niños menores de tres años y un 1,4-1,8% en la población adulta. El estudio español *Allergologica* sitúa la alergia alimentaria en un 7% siendo la mayor prevalencia en los dos primeros años de vida<sup>(6-11)</sup>.

Los alimentos que con más frecuencia producen reacciones alérgicas varían de acuerdo con las costumbres alimentarias, la edad y la aerobiología de la zona. En la población española, la leche de vaca (44%), el huevo (44%) y el pescado (14%) son los alimentos alergénicos más frecuentes en los niños menores de cinco años. A partir de dicha edad, las frutas frescas (37%), los frutos secos (36%), el pescado y el marisco (12%), son los alimentos predominantes<sup>(11)</sup>.

Las manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden dar síntomas cutáneos, digestivos, respiratorios y anafilaxia, que puede comprometer la vida del paciente. La gravedad de los mismos va a depender del grado de sensibilización y de la cantidad ingerida. El tratamiento es la evitación una vez identificado el alimento responsable.

La enfermedad celíaca (EC) se define como una intolerancia permanente al gluten que produce una lesión severa de la mucosa del intestino delgado superior, en sujetos

genéticamente predispuestos y con unos factores ambientales propicios. Como consecuencia, se produce una mala absorción de los nutrientes<sup>(12,13)</sup>.

La prevalencia de la enfermedad celíaca en los países europeos está entre 1/2.500 y 1/1.000 individuos. Estudios prospectivos recientes de cribado en población sana presentan, sin embargo, prevalencias mucho más elevadas como 1/300 e incluso 1/140<sup>(14,15)</sup>.

La sintomatología es muy variada y puede cursar de forma silente, siendo los síntomas intestinales y el retraso en el crecimiento los más comunes en los niños diagnosticados durante los primeros años de vida. El desarrollo de la enfermedad en edades posteriores de la infancia viene marcado por la aparición de síntomas extraintestinales como la talla baja, el retraso en el desarrollo y en la pubertad, la anemia ferropénica, la hipoplasia del esmalte, la osteopenia, las calcificaciones occipitales bilaterales, la artritis, etc.<sup>(16-18)</sup>. Se han descrito numerosas asociaciones de enfermedad celíaca con otras patologías, muchas de ellas de base inmunológica, como la dermatitis herpetiforme, la diabetes mellitus tipo 1, la tiroiditis y la hepatitis autoinmune, entre otros<sup>(19)</sup>.

El diagnóstico universalmente aceptado es la biopsia del intestino delgado superior<sup>(20)</sup> aunque sea de gran ayuda la determinación de los marcadores serológicos<sup>(21-23)</sup>. El tratamiento es la supresión del gluten a lo largo de toda la vida para evitar la malignización que constituye la complicación más grave de la enfermedad.

En los países desarrollados, la cardiopatía isquémica, el cáncer y las enfermedades cerebrovasculares son las primeras causas de muerte<sup>(24,25)</sup>. Son factores de riesgo en su presentación: la obesidad, la dislipemia, la hipertensión arterial y la resistencia a la insulina que tienen en común su relación con la alimentación, la tendencia a agregarse desde la infancia y a presentar fenómenos de *tracking*.

El niño, en las situaciones anteriormente reseñadas, debe participar con las menores modificaciones posibles, en todas las actividades escolares, incluido el comedor escolar. El desconocimiento de estas patologías en los centros educativos unidos a la sobreprotección familiar condiciona la exclusión de estos niños de las mismas.

La problemática que surge con los menús escolares viene por la dificultad, en ocasiones, de realizar la dieta de exclusión, por interpretar adecuadamente el etiquetado, ya que el alérgeno puede estar enmascarado en la composición de otros alimentos o porque pequeñas cantidades del mismo no aparezcan reseñadas, por la posible contaminación durante el proceso del cocinado y por las transgresiones alimentarias.

El Programa de Educación Nutricional iniciado en el curso escolar 1995/96<sup>(26)</sup>, en su tercera fase, tiene como objetivos conocer la utilización del comedor escolar por alumnos con dietas especiales, obtener información sobre el cum-

plimiento de la normativa legal existente en nuestra comunidad, formar en el manejo de los niños con alergias alimentarias y contribuir a la coordinación de todos los estamentos implicados para conseguir un medio escolar seguro.

## MÉTODO

Torrejón de Ardoz es un municipio de la corona metropolitana de Madrid con una población de 112.571 habitantes, de los cuales el 16% son menores de quince años. La población extranjera supone un 17,5% del total.

El municipio cuenta con 19 colegios públicos, 4 colegios concertados, 1 colegio privado, 3 escuelas infantiles públicas y 17 escuelas infantiles privadas, todas con comedor escolar.

El Área de Salud Municipal desarrolla un “Programa de Educación nutricional: comedores escolares” desde el curso 1995/96. De forma progresiva, se han ido integrando los centros educativos del municipio.

Al inicio del curso escolar se envía una encuesta en la que se recogen los siguientes datos: número de alumnos totales, escolares que hacen uso del comedor, número de extranjeros, alumnos que requieren una dieta especial por padecer alergia a alimentos (huevo, leche, pescado....), u otras patologías como enfermedad celíaca, sobrepeso u obesidad, hipercolesterolemia, diabetes, etc. y niños que realizan otras comidas en el centro escolar (desayuno, merienda).

Dentro de las actividades de coordinación que se realizan periódicamente para controlar y valorar el buen funcionamiento del programa con los directores escolares, las empresas de restauración y las AMPAS de algunos colegios se analizan los problemas que hayan podido surgir en el comedor con la implantación de las dietas especiales, las posibles dificultades que haya podido ocasionar al personal de cocina y cuidadores del comedor escolar, así como si ha existido algún problema con los niños y las familias.

Se realizan talleres con el personal docente, cuidadores y personal de cocina en los que se les explica la problemática y actuaciones ante cada enfermedad o trastorno somático que precise dietas específicas. La implicación de todos los participantes facilita la incorporación de estos menús.

Se elaboró material educativo sobre las alergias y otras patologías que puedan necesitar una dieta especial con el fin de facilitar el trabajo del personal del centro.

La Orden 917/2002, de 14 de marzo, de la Consejería de Educación, por la que se regulan los comedores colectivos escolares en los centros docentes públicos no universitarios de la Comunidad de Madrid, establece en su artículo 5 que: ...“el menú será único para todos los usuarios del servicio de comedor, salvo en aquellos casos que por razones excepcionales y justificadas sean autorizados otros menús por el Consejo Escolar”<sup>(27)</sup>.

Con todas estas actividades, se pretende la integración de los escolares y la evitación de errores que puedan tener una repercusión en su salud.

## RESULTADOS

En la actualidad, la cobertura del Programa es del 87,5%. Los centros adscritos al mismo son 15 colegios públicos, 3 escuelas infantiles, 2 colegios concertados y 15 guarderías.

La gestión del comedor escolar es propia en el 51,5% y contratada a una empresa externa en el 48,5%. Utilizan el comedor un 34% de los alumnos, de ellos un 16% de los niños/as son extranjeros.

Precisan dietas especiales por alergia a los alimentos un 2,2%, un 0,4% por ser celíacos y un 0,7% por otros problemas (sobrepeso, obesidad, diabetes, hipercolesterolemia, etc.).

Las reuniones de coordinación han tenido una periodicidad mensual, bimensual o trimestral, dependiendo de las características de cada centro escolar.

Al inicio del curso escolar se repartió al personal docente y no docente de los comedores escolares el material que habíamos elaborado para los casos en que los niños presentasen alergia a los alimentos y enfermedad celíaca.

Según la Instrucción de la Comunidad de Madrid de la Dirección General de Centros Docentes de la Consejería de Educación recogida en la Orden 917/2002 de 14 de marzo por la que se regulan los comedores colectivos escolares, el Consejo Escolar podrá autorizar a llevar comida elaborada en sus casas a los alumnos alérgicos o que padezcan cualquier enfermedad o trastorno somático que precise una alimentación específica. En todos nuestros centros escolares, previa autorización de los respectivos Consejos Escolares y con la acreditación médica, las empresas de restauración han asumido la elaboración de las dietas especiales para aquellos niños que lo han precisado, dando así también cumplimiento a la segunda opción puesta en la misma Orden.

## DISCUSIÓN

La alergia a los alimentos constituye un problema de salud emergente en el que se deben implicar las distintas administraciones públicas y los sectores de producción, distribución y venta de los alimentos.

La mayor parte de las alergias alimentarias suelen aparecer durante los dos primeros años de vida. En la edad adulta, como consecuencia de la dieta de exclusión, remite la alergia para muchos alimentos aunque para otros, como los cacahuets, las nueces, el pescado y el marisco raramente pierden su reactividad.

La sintomatología y gravedad de las alergias es muy variada siendo la anafilaxia la reacción más severa que puede llegar a comprometer la vida del niño.

Su tratamiento se basa en la evitación del alimento o alimentos responsables durante el tiempo de duración de la

alergia. Sin embargo, no siempre es posible la exclusión porque el alérgeno, a veces, viene enmascarado en la composición de otros productos o se encuentra presente en tan pequeña cantidad que no aparece reflejado en la etiqueta de los mismos. Asimismo, el alérgeno puede proceder de la contaminación durante el proceso de cocinado o bien por contacto del enfermo con una superficie o persona con restos del alimento al que es alérgico.

Por todo ello, es fundamental interpretar correctamente el etiquetado evitando aquellos alimentos cuya composición ofrezca dudas, aprender cómo manipular y preparar la dieta de estos enfermos, así como los cuidados que deben seguir sus compañeros y educadores<sup>(28)</sup>.

La prevención de la alergia, tanto digestiva como extradigestiva, no está suficiente definida, pero se basa en el mantenimiento de la lactancia materna durante el mayor tiempo posible y en la introducción lenta y progresiva de los alimentos más alergénicos, como el huevo y el pescado, y de aquellos que no son adecuados para las edades tempranas, como los frutos secos o las frutas exóticas. No se deben introducir dichos alimentos en los días posteriores a haber sufrido una gastroenteritis infecciosa por incrementarse la absorción de macromoléculas alimentarias en el intestino<sup>(29-32)</sup>.

En los niños celíacos, la ingestión de pequeñas cantidades de gluten puede producir lesión de las vellosidades intestinales, aunque no siempre estas lesiones tienen que ir acompañadas de síntomas clínicos. La dieta estricta sin gluten durante toda la vida, independientemente de que presenten o no sintomatología, es la mejor forma de prevenir sus complicaciones, así como la presentación de otras enfermedades autoinmunes. El incumplimiento o las transgresiones dietéticas se asocian con un elevado riesgo de enfermedades neoplásicas del tracto digestivo como carcinomas esofágicos y faríngeos, adenocarcinomas de intestino delgado y linfoma no Hodgkin.

Para no cometer errores en el tratamiento, se deben conocer los alimentos permitidos, aprender a leer las etiquetas y tener precaución en la manipulación de los mismos y en el uso de aquellos que sean sospechosos de contener gluten.

Parece que la ausencia de lactancia materna, la ingestión de dosis elevadas de gluten, así como la introducción temprana de estos cereales en la dieta, son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Las dos enfermedades tienen en común su evolución crónica, precisan de un tratamiento dietético y su prevención depende de la observación de una dieta saludable, realizando la introducción de los nuevos alimentos de forma lenta y progresiva y no cometiendo transgresiones alimentarias.

Los niños con alergia a alimentos o con enfermedad celíaca son personas sanas, asintomáticas durante la mayor parte del tiempo y, tal vez por esto y por la falta de conciencia de su gravedad y de sus consecuencias, existe un escaso reconocimiento social de las mismas. Esto repercute

en que muchos de los productos, tanto de alimentación como de higiene, son más caros y en numerosos casos no asumidos por la Seguridad Social. Además, los programas promovidos por el sistema sanitario en materia de educación son prácticamente inexistentes y la mayoría de las iniciativas aparecen como actividades de asociaciones de familias y pacientes implicados en estas patologías. La colaboración del pediatra con el centro escolar es necesaria para conseguir la adecuada integración de estos escolares.

Las familias con hijos con alergia a alimentos o con la enfermedad celíaca tienden a sobreprotegerlos y tienen miedo a delegar la responsabilidad de la alimentación de sus hijos en otras personas. A veces, incluso, tienen dificultades para encontrar escuelas que les ofrezca garantías de un correcto servicio de comedor a pesar de la existencia en la Comunidad de Madrid de una normativa que contempla estas situaciones especiales. También se evita que los niños participen en actividades extraescolares que impliquen comer fuera ocasionando problemas familiares y adaptativos en el desarrollo del niño.

En las escuelas infantiles es aconsejable que las educadoras identifiquen algunos síntomas reveladores, como el cambio en el número, consistencia o volumen de las heces, vómitos, reacciones cutáneas, irritabilidad, pérdida de peso o apetito, etc., que puedan orientar en el diagnóstico de la alergia alimentaria u otra patología que precise una dieta especial.

Además, deben conocer, al igual que cocineras y cuidadoras de los comedores escolares, que el simple contacto con los alimentos a los que el niño presente alergia puede ocasionarle una grave reacción, por lo que la formación de este personal es necesaria para evitar complicaciones, independientemente de que sus padres les traigan la comida de sus casas.

El porcentaje de niños que han precisado dieta especial en nuestro municipio (2,2% de alergias alimentarias y 0,4% de enfermedad celíaca) es menor que las prevalencias encontradas a nivel nacional ya que los padres de estos niños son más reacios a que participen en el comedor escolar.

Los cambios socioeconómicos se han reflejado en los hábitos dietéticos así como en la actividad física en especial en la población infanto-juvenil. Los avances tecnológicos y el transporte, sobre todo en el medio urbano, hace que disminuya el ejercicio físico en las actividades de la vida diaria, siendo España uno de los países europeos donde menos actividad física se practica. El ocio en la infancia es cada vez más sedentario.

Todos estos cambios han repercutido en el incremento del sobrepeso y la obesidad infanto-juvenil (2-24 años) situada ya en un 26,3% y un 13,9% respectivamente<sup>(33-35)</sup>. En nuestra población escolar, sólo un 0,7% de los niños han necesitado dieta especial por obesidad, diabetes o hipercolesterolemia.



La prevención y control de estas patologías debe apoyarse en el aumento de la actividad física y seguir una alimentación saludable, siendo los programas de educación nutricional en los centros escolares los que más éxito han alcanzado<sup>(1)</sup>.

En el desarrollo de este programa contamos con una amplia colaboración por parte de los centros escolares, los padres y las empresas de restauración, a pesar de que la elaboración de los menús para estos niños resulte a veces más laboriosa y costosa. Los padres no han tenido que traer el menú elaborado de sus casas y los niños han podido compartir el menú escolar con todos sus compañeros sin que hayan surgido transgresiones alimentarias que repercutieran en su salud. La formación, la coordinación y el apoyo dado a los niños ha permitido el control de este grupo pequeño, pero significativo.

Se deben fomentar programas nutricionales dirigidos a establecer unos hábitos saludables en la infancia, no olvidando que, para su correcta implantación, es necesaria la formación del personal docente, de los cuidadores del comedor y del personal de la empresa de restauración, encaminados a evitar graves consecuencias de una inadecuada alimentación para los escolares.

## CONCLUSIONES

– Los cambios socioeconómicos han contribuido a que el comedor escolar juegue un papel importante en el desarrollo del niño, tanto desde el punto de vista asistencial como del educativo.

– La alergia a los alimentos constituye un problema de salud emergente en el que se deben implicar las distintas administraciones públicas, las empresas de restauración y los sectores de producción, distribución y venta de los alimentos.

– Deben evitarse al niño y a la familia tanto las situaciones de preocupación como las de sobreprotección. El niño debe participar en todas las actividades, incluido el comedor escolar sin olvidar que las trasgresiones alimentarias pueden tener decisivas repercusiones sobre su salud, incluso de riesgo vital.

– Mediante una adecuada educación sanitaria y coordinación resulta posible incorporar estas dietas, con las mínimas modificaciones, en el menú escolar. La formación y distribución del material didáctico han ayudado a conseguir la total incorporación de los escolares afectados.

– El menor con alergia alimentaria, enfermedad celíaca, hipercolesterolemia o sobrepeso, etc., necesita educación y soporte continuado para sobrellevarla. El pediatra tiene un papel importante en el apoyo a la familia, al niño y al centro escolar.

– La educación sanitaria debe ser extendida a todos los alumnos, educadores y personal de comedor y aunque el niño afectado traiga la comida de su casa o no coma en

el colegio, le ayudará a no realizar transgresiones alimentarias, previniendo alguna reacción indeseable por desconocimiento.

– A veces, es la propia educadora, sobre todo en las escuelas infantiles, quien identificando los síntomas, puede ayudar a descartar alguna de las patologías que precisan una dieta especial.

– A través de un menú escolar saludable, se reduce significativamente el número de niños que precisan dietas alimentarias especiales y se previenen patologías más importantes, como la obesidad, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y los problemas vasculares, cuya prevalencia está aumentando considerablemente en los últimos años.

– Desde los Servicios de Salud municipales estamos realizando un gran esfuerzo para fomentar políticas de nutrición dirigidas a la promoción de la salud de la población infanto-juvenil.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Informe de la Unión Internacional de Promoción de la Salud y Educación para la Salud para la Comisión Europea. La Evidencia de la Eficacia de la Promoción de la Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2000.
2. Pérez Blasco E, Martínez Zamora M. Comedores escolares: instrumento de formación. *Rev Esp Pediatr* 2000; 56(6): 459-65.
3. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, et al. Adverse reactions to food. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. Allergy* 1995; 50(8): 623-55.
4. Martín Esteban M, Polanco I. Actualización en alergia alimentaria. *Alim Nutri Salud* 2002; 9(4): 96-108.
5. Añibarro B. Implicación de alérgenos ocultos en las reacciones graves por alimentos. *Rev Esp Alergología e Inmunología Clínica* 2001, número extraordinario de noviembre, Congreso de Bilbao.
6. Young E, Stoneham MD. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343: 1127-30.
7. Grundy J, Matthews S, Bateman B, et al. Rising prevalence of allergy to peanut in children: data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 784-9.
8. Jansen JJ, Kardinaal AF, Hijbers, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 446-56.
9. Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Immunol* 2003; 111 (suppl): 540-7.
10. Kagan RS. Food allergy: an overview. *Environ Health Perspect* 2003; 111(2): 223-6.
11. Alergia a alimentos. En *Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Alergia e Inmunología. Abelló SA, editores. Alergológica. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid; 1995. p. 165-83.*
12. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. La enfermedad celíaca. *Documentos Técnicos de Salud Pública, nº 6, Madrid, 2000.*

13. Peña AS, Garrote JA, Crusius JBA. Advances in the Immunogenetics of coeliac disease. Clues for understanding the pathogenesis and disease heterogeneity. *Scand J Gastroenterol*; 1998; 33 (Supl) 225: 56-8.
14. Troncone R, Greco L, Auricchio S. The controversial epidemiology of coeliac disease. *Acta Paediatr* 2000. p. 140-1.
15. Catassi C, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr* 1996; (Supl) 412: 29-35.
16. Polanco I, Prieto G, Pascual MJ, Molina M, Sarriá J. Coeliac disease: a review. *Pediatría* 1999; 10: 351-60.
17. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992; 340: 439-43.
18. De Lecea A, Ribes-Koninckx C, Polanco I, Ferrer Calvete J. Serological screening (antigliadin and antiendomysium antibodies) for non-overt coeliac disease in children of short stature. *Acta Paediatr* 1996; (Supl) 412: 54-5.
19. Polanco I, Ribes C. Enfermedad celíaca. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría 2002. Asociación Española de Pediatría.
20. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmits J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for the diagnosis of celiac disease. Report of Working Group of ESPGAN. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
21. Donat Aliaga E, Polo Miquel B, Ribes-Koninckx C. Marcadores serológicos de enfermedad celíaca. *Acta Paediatr* Española 2003; 61(1): 24-32.
22. Vargas Pérez ML, Melero Ruiz J, Fernández de Mera JJ, González Roiz C, Catalina Fernández I, Romero Albillos A. Marcadores serológicos y genéticos en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad celíaca. *An Pediatr* 2005; 62(5): 412-9.
23. Polanco I, Martín Esteban M, Larravi J. Relación de los anticuerpos Ig A anti-transglutaminasa tisular con la situación morfológica de la mucosa intestinal en niños con enfermedad celíaca. *Pediatr* 2001; 21: 43-54.
24. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arterioesclerosis. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74: 215-53.
25. Informe sobre la salud en el mundo, 2002: Reducir los riesgos y promover una vida sana. OMS, Ginebra, 2002.
26. Pérez Blasco E, Martínez Zamora M. Programa de educación nutricional: comedores escolares. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59(82): 165-71.
27. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid. Orden 917/2002, de 14 de marzo, de la Consejería de Educación, por la que se regulan los comedores colectivos escolares en los centros docentes públicos no universitarios de la Comunidad de Madrid. BOCAM nº 77, de 2 de abril de 2002.
28. Martín Esteban M. Los problemas de la dieta en pacientes con alergia alimentaria. *Pediatr* 2000; 20: 249-53.
29. Zeiger RS. Dietary aspects of food allergy prevention in infant and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: S77-S86.
30. Fernández Rivas M. Alergia a alimentos, un problema de todas las edades. Pautas clínicas en Alergia. Colás Sanz C, Senent Sánchez C. Menarini 2003. p. 52-63.
31. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk (Cochrane Review). En : *The Cochrane Library* 1, Oxford: Update Software; 2001.
32. Host A, Koletz B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI). Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81(1): 80-4.
33. Rodríguez Artalejo F, Garcés C, Gorgojo L, López García E, Martín-Moreno JM, Benavente M, et al. Dietary patterns among children aged 6-7 y in four Spanish cities with widely differing cardiovascular mortality *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 141-48.
34. López Nomdedeu C. Educación nutricional de niños/as y adolescentes. En: Serra LL, Aranceta J, eds. Alimentación infantil y juvenil. Estudio enKid. Barcelona: Masson, 2002. p. 61-8.
35. Serra Majem LL, Ribas L, Aranceta J. Epidemiología de la obesidad en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). En: Obesidad infantil y juvenil. Estudio enKid. Serra LL, Aranceta J. Barcelona: Masson, 2004. p. 81-108.

## Experiencia con anti-CD20 (Rituximab) en cuatro pacientes con púrpura trombocitopénica

E. Gembero Esarte, V. Etayo Etayo, T. Molins Castiella, I. Garralda, F. Gil, M Sagaseta de Ilurdoz, J. Molina Garicano

Unidad de Oncohematología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen del Camino. Pamplona (Navarra)

### RESUMEN

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) en la infancia se presenta en más de un 80% de los casos de forma aguda y, escasamente un 20%, evoluciona en un primer momento a formas crónicas. De éstas, a los 2 años de evolución de la enfermedad y tras varias opciones terapéuticas, sólo un 2-3% continúan con trombocitopenias, la mayoría sin repercusión sobre la actividad normal. En estos casos crónicos, el rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, es una alternativa terapéutica teniendo en cuenta los riesgos de la esplenectomía en niños pequeños.

Presentamos resultados de 4 pacientes afectados de PTI crónica, refractaria al tratamiento establecido en el protocolo de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP), con trombopenia menor de 20.000 /mm<sup>3</sup> plaquetas, tratados con anticuerpo monoclonal anti-CD20, Rituximab. Uno de los pacientes, dada la ausencia de respuesta a los tratamientos instaurados y siendo la evolución de la PTI solamente de dos meses, se planteó esta alternativa, teniendo en cuenta además que había siendo diagnosticado y tratado de una Enfermedad de Hodgkin dos años antes.

*Palabras Clave:* Púrpura trombocitopénica; Anti CD-20 (Rituximab).

### ABSTRACT

Immune Thrombocytopenic purpura in childhood (ITP) clinical presentation is in 80% of cases as acute form and

only 20% as chronic. Two years later after different treatments, 2-3% going to chronic ITP, most of them without serious activity. Rituximab, anti CD-20 antibody is an alternative treatment so we can avoid the splenectomy in paediatric age.

We present 4 patients with chronic ITP, refractory after treatment with protocol of Haematologic Spanish Society, with thrombocytopeny less than 20.000/mm<sup>3</sup>, treated with anti CD-20 antibody, Rituximab. One of them begun the treatment only 2 months after diagnosis because he has a lot of hemorrhagic problems and he had been treated of a Hodgkin disease 2 years before.

*Key Words:* Thrombocytopenic purpura; Anti CD-20 (Rituximab).

### INTRODUCCIÓN

La PTI es un proceso autoinmune en el que el organismo del paciente produce una serie de anticuerpos antiplaquetarios, en especial de tipo IgG, dirigidos frente a alguno de los componentes de la membrana de la plaqueta, sobre todo glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX, formándose complejos antígeno-anticuerpo que por acción de los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico y mediante los receptores para la fracción Fc, captan las plaquetas y las destruyen, principalmente, en el bazo. Estos receptores Fc, pueden ser diferentes en cuanto a estructura y función, lo que podría ser la explicación de la gravedad y cronicidad de ciertas formas de PTI, descritas en la literatura<sup>(1,2)</sup>.

En la infancia, desde el punto de vista clínico se presenta como un episodio agudo hemorrágico, principalmente en forma de púrpura seca (equimosis, hematomas, petequias en la superficie corporal) y, menos frecuentemente, como púrpura húmeda (epistaxis, gingivorragias, menorragias, hemorragia gastrointestinal y, más raramente, hemorragia

*Correspondencia:* Javier Molina Garicano. Unidad de Oncohematología Pediátrica. Hospital Virgen del Camino. C/ Irunlarrea 4. 31008 Pamplona  
e-mail: jmolinag@cfnavarra.es  
*Recibido:* Septiembre 2006

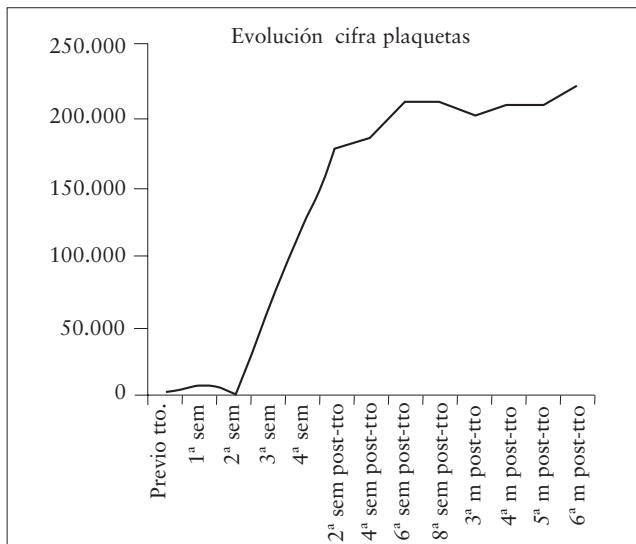


FIGURA 1. Evolución caso 1.

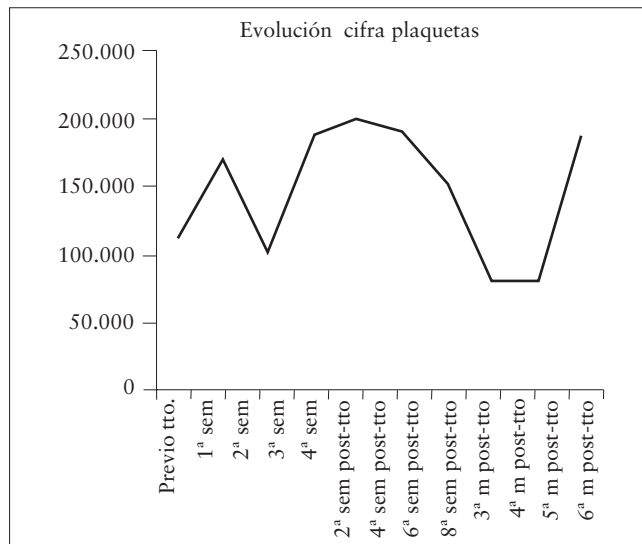


FIGURA 2. Evolución caso 2.

cerebral, que supone en torno a 0,5-1%, siendo ésta la causa más frecuente de muerte)<sup>(1,3)</sup>.

El tratamiento convencional de la PTI crónica incluye, como primeras opciones corticoides, gammaglobulinas y altas dosis de dexametasona, en segunda línea inmunosupresores y en última instancia esplenectomía. Algunos casos desarrollan resistencia y/o dependencia, principalmente corticoidea por lo que en los últimos años se han utilizado nuevos tratamientos con resultados variables. Uno de ellos es el anticuerpo monoclonal anti-CD 20 (Rituximab)<sup>(2,4-6)</sup>.

Mostramos los resultados obtenidos en los cuatro pacientes a los que hacemos referencia, todos tenían edades superiores a ocho años, dos eran niños y dos niñas.

## Casuística

### Caso 1

Niño de 11 años sin antecedentes personales ni familiares de interés que en octubre de 2003 ingresa en el servicio de pediatría de nuestro hospital con clínica de púrpura seca, con cifras de plaquetas de  $2.000/\text{mm}^3$ , siendo diagnosticado de PTI. Se inicia tratamiento con corticoides (prednisona 4 mg/kg) con respuesta parcial inicial, reingresando a los siete días por disminución importante en la cifra de plaquetas precisando tratamiento con inmunoglobulinas. Tras dos años de tratamientos alternos con corticoides e inmunoglobulinas, con pobre respuesta, manteniendo cifras de plaquetas por debajo de valores normales, se inicia tratamiento con Rituximab ( $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ ) 1 dosis semanal e.v durante 4 semanas, manteniendo a los 6 meses posttratamiento cifras de plaquetas por debajo de  $20.000/\text{mm}^3$ . En la actualidad sigue tratamiento profiláctico con inmu-

noglobulinas, sin manifestaciones hemorrágicas habiendo iniciado la reconstitución inmunológica B (Fig. 1).

### Caso 2

Niña de 8 años sin antecedentes de interés que en septiembre de 2004 ingresa con diagnóstico de PTI con cifras iniciales de plaquetas de  $15.000/\text{mm}^3$ . Se inicia tratamiento con prednisona (4 mg/kg), presentando recaída al mes de iniciado dicho tratamiento por lo que precisa tratamiento con inmunoglobulinas. Tras 15 meses de tratamiento convencional con corticoides e inmunoglobulinas se inicia tratamiento con Rituximab a la dosis antes señalada, manteniendo a los 6 meses postratamiento cifras de plaquetas en torno a  $50.000/\text{mm}^3$ . En la actualidad, dada la respuesta parcial obtenida, está recibiendo nuevo ciclo con Rituximab una dosis al mes, llevando una actividad normal sin manifestaciones hemorrágicas (Fig. 2).

### Caso 3

Niña de 11 años sin antecedentes de interés que ingresa en abril de 2004 con cifras de plaquetas de  $4.000/\text{mm}^3$ , en el contexto de cuadro de púrpura seca, con diagnóstico posterior de PTI. Presenta recuperación espontánea inicial, precisando tratamiento corticoideo (prednisona 4 mg/kg) al mes por recaída. Se mantiene con dicho tratamiento y posteriormente inmunoglobulinas por nueva recaída, hasta pasados doce meses. En enero de 2006, ante la persistencia de la trombocitopenia y manifestaciones hemorrágicas húmedas se inicia tratamiento con Rituximab a las dosis establecidas. Cinco meses más tarde y persistiendo plaquetas por debajo de  $50.000/\text{mm}^3$  con manifestaciones hemorrágicas ocasionales secas y, en ocasiones, húmedas se decide

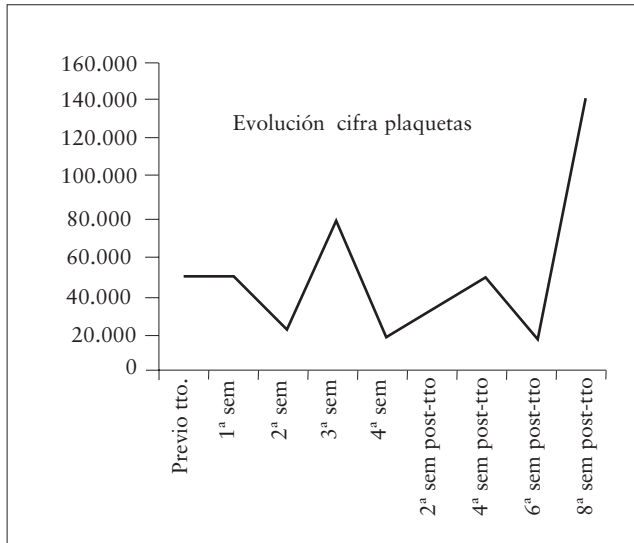


FIGURA 3. Evolución caso 3.

segunda tanda de Rituximab cómo en el paciente número dos, finalizando otras cuatro dosis más con escasa respuesta manteniendo en la actualidad cifras de plaquetas de 29.000  $\text{mm}^3$ , por lo que creemos será susceptible de esplenectomía una vez reconstituida inmunológicamente (Fig. 3).

#### Caso 4

Niño de 14 años con antecedente de linfoma de Hodgkin estadio IV en remisión completa y sin medicación desde dos años antes, que ingresa en nuestro hospital en abril de 2003 por presentar cifras de plaquetas de 1.000/ $\text{mm}^3$ , junto con un cuadro clínico de púrpura seca. Es diagnosticado de PTI y se inicia tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas con pobre respuesta. A las cuatro semanas de evolución y dada la mala respuesta se inicia tratamiento inmunosupresor con azatioprina con nula respuesta. A las seis semanas del diagnóstico se inicia Rituximab a la pauta establecida, alcanzando al final del tratamiento cifras de plaquetas dentro de la normalidad, situación que mantiene a los tres años del diagnóstico, con una total reconstitución inmunológica (Fig. 4).

#### DISCUSIÓN

Rituximab es un anticuerpo monoclonal humanizado de ratón anti CD-20, marcador que es expresado en la superficie de linfocitos pre-B y B maduros por lo que como resultado de su acción se produce una depleción de linfocitos B y por tanto de inmunoglobulinas. Su mecanismo de acción *in vivo* no está aclarado<sup>(4,7)</sup>; incluye activación del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos, inhibición de la proliferación del linfocito e inducción de apoptosis. Por esta razón, se utiliza como tratamiento de diversas en-

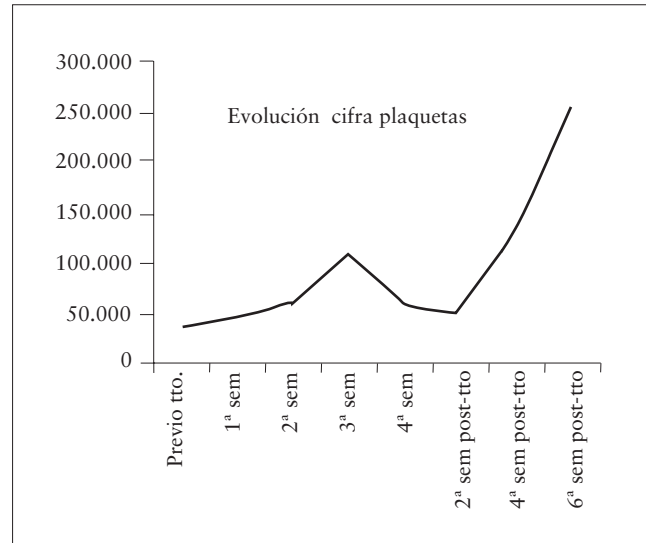


FIGURA 4. Evolución caso 4.

fermedades autoinmunes tipo anemia hemolítica y trombocitopenia disminuyendo los niveles de autoanticuerpos, y son diversos los protocolos de enfermedad de Hodgkin de predominio linfocitario y linfoma B que contemplan su utilización en adultos y actualmente en niños<sup>(5,6)</sup>.

Se administra a dosis de 375  $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$  i.v, 4 dosis en total, una por semana. El protocolo incluye administrar inmunoglobulinas i.v cada 3 semanas a razón de 400  $\text{mg}/\text{kg}/\text{dosis}$ , a partir de la tercera dosis de Rituximab hasta que los linfocitos B se normalicen y realizar controles clínicos y analíticos que incluyen: hemograma, bioquímica, poblaciones linfocitarias (CD4, CD8, CD19, CD20 y NK) e inmunoglobulinas de manera semanal durante el primer mes, quincenales desde el 2º al 3º mes y mensuales a partir del cuarto mes hasta completar un año<sup>(4,8,9)</sup>.

Recientemente, tras varios estudios realizados hay autores que refieren la no necesidad de administración de inmunoglobulinas después del Rituximab<sup>(10)</sup>.

La tolerancia al tratamiento de nuestros cuatro pacientes fue buena. Uno de ellos presentó una reacción urticarial durante la segunda administración de Rituximab, que cedió al ralentizar el ritmo de infusión. En general los efectos secundarios objetivados en otras series son leves y de breve duración, siendo los más frecuentes fiebre, escalofríos, náuseas, cefalea y diferentes manifestaciones cutáneas<sup>(5)</sup>. En los cuatro pacientes se constató la inmunodeficiencia humoral que provoca la administración de Rituximab. Se han descrito recientemente neutropenias y trombocitopenias severas pocos días después de la administración de anti CD-20, pero que son rápidamente recuperables<sup>(11)</sup>. La respuesta fue evaluada tras cuatro semanas de tratamiento, con resultados muy diferentes. Un paciente está en remisión completa continuada más de dos años y los otros tres están en remi-

sión parcial sin manifestaciones hemorrágicas, excepto el caso número tres que creemos va a ser susceptible de esplenectomía como decíamos anteriormente. Los criterios de respuesta quedan definidos como “remisión completa” a recuentos de plaquetas por encima de 150.000/mm<sup>3</sup>; “remisión parcial” a recuentos entre 100.000 y 150.000/mm<sup>3</sup>; “mínima respuesta” a recuentos de plaquetas entre 20.000 y 50.000/mm<sup>3</sup> sin necesidad de tratamiento y “nula respuesta” o “refractoriedad” a recuentos por debajo de 20.000/mm<sup>3</sup>.

Aunque nuestra experiencia es escasa creemos que esta alternativa terapéutica se debe tener en cuenta según la evolución de los pacientes, principalmente sabiendo que los efectos derivados de la esplenectomía en edad pediátrica por debajo de los seis-siete años puede ser grave.

Recientemente se ha publicado una amplia revisión de PTI donde las experiencias con Rituximab escasas en la edad pediátrica dan resultados esperanzadoras pero se necesitan más estudios<sup>(12)</sup>.

Un paciente, el número cuatro, está en remisión completa a los tres años de su diagnóstico. Dos pacientes, el uno y dos, tienen una remisión parcial que les permite una actividad absolutamente normal, uno de ellos tras la administración convencional y otro de ellos tras ocho dosis de anti CD-20. La paciente número tres tiene una escasa respuesta a pesar de ocho dosis de Rituximab y es la niña que irá a esplenectomía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Molina Garicano J, Sagaseta de Ilurdoz M. Púrpura trombocitopénica en pediatría. Programa de formación continuada en pediatría práctica. Prous Science 2002.
2. George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (8):1664-72).
3. Lilleyman JS. Intracranial hemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994; 71: 251-3.
4. Mesa del Castillo M, Maldonado MS, Hernández-Jodrá M, Muñoz A. Anemia hemolítica autoinmune refractaria: tratamiento con Rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD-20. *Rev Esp Pediatría* 2004; 60(5): 391-4.
5. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amafori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98: 952-7.
6. Parodi E, Nobili B, Perrota S, et al. Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura; efficacy and safety of treatment. *Int J Hematol* 2006; 84(1): 48-53.
7. Pescovitz MD. Rituximab, anti CD-20 monoclonal antibody history and mechanism of action. *Am J Transplant* 2006; 6(5 Pt1): 859-66.
8. Treon SP, Anderson NC. The use of Rituximab in the treatment of malignant and non malignant plasma cell disorders. *Semin Oncol* 2000; 27: 79-85.
9. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheuma* 2003; 48: 1484-92.
10. Thu Tran, Alison Rice, Ross Pinkerton. In vitro effects of Rituximab on cytotoxic induced apoptosis in B Lineage lymphoma. Second international symposium on childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin's lymphoma. New York 2006. p. 18-20.
11. Larrar S, Guitton C, Willems M, Bader-Meunier B. Severe haematological side effects following Rituximab therapy in children. *Haematologica* 2006; 91 (8 suppl): ERC 36.
12. Tamminga R, Bruin M. Rituximab Treatment for Symptomatic Chronic ITP. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 714-16.

# Manifestaciones cardiológicas de las enfermedades musculares determinadas genéticamente

M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, M.I. Novo-Rodríguez, J. Eirís-Puñal

*Departamento de Pediatría. Servicio de Neuropediatría. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela*

## RESUMEN

Habitualmente el tratamiento de los pacientes con enfermedades musculares primarias se ha centralizado en la debilidad muscular y en las complicaciones derivadas, como el fracaso respiratorio. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo de un número no desdeñable de estas entidades también depende del tipo y de la gravedad de la afectación cardíaca. Por ello, el reconocimiento y tratamiento precoces de las complicaciones cardiovasculares también deben formar parte de la asistencia y del cuidado multidisciplinario de estos pacientes. En la presente revisión se abordan los recientes avances sobre la patogenia, su variable expresión clínica, la sistemática diagnóstica, los controles evolutivos y el tratamiento de las manifestaciones cardiológicas en cada una de estas enfermedades.

**Palabras Clave:** Corazón; Distrofias musculares; Encefalomiopatías mitocondriales; Miocardiopatías; Miopatías congénitas; Trastornos en la conducción cardíaca.

## ABSTRACT

The management of individuals with a muscular disorder is usually focused on the skeletal muscle weakness and resulting complications, such as respiratory failure. Long-term prognosis of a number of muscular conditions is, however, also determined by the type and severity of cardiac

involvement. Early recognition and treatment of the cardiovascular complications are part of the task of the multidisciplinary team involved in the care of these patients. This review summarizes the recent advances of the pathogenesis and phenotypic diversity of cardiac complications associated with pediatric myopathies and provides the diagnostic systematic, the monitoring, and the therapeutic intervention in individual conditions.

**Key Words:** Cardiomyopathies; Conduction system disorders; Congenital myopathies; Heart; Mitochondrial encephalomyopathies; Muscular dystrophies.

## INTRODUCCIÓN

La frecuente afectación cardíaca en algunas enfermedades neuromusculares de la infancia y adolescencia es un hecho bien conocido desde hace bastante tiempo pero, hasta fechas muy recientes este aspecto no ha sido objeto de una atención adecuada debido a que, en la mayoría de las ocasiones, estas alteraciones fueron enmascaradas por la gravedad de las manifestaciones musculares. Por otra parte, por razones históricas, a pesar de la semejanza que hay entre la musculatura esquelética y cardíaca –ambos tejidos comparten muchas proteínas y los correspondientes genes–, da la impresión de que, en ocasiones, los cardiólogos y los neurólogos han vivido en dos mundos diferentes o de espaldas entre sí<sup>(1-4)</sup>.

El objetivo fundamental de esta revisión es resaltar la importancia de las manifestaciones cardíacas en algunas enfermedades neuromusculares durante la edad pediátrica, así como sus aspectos diagnósticos y terapéuticos. Inicialmente se abordan las distrofias musculares, en las que la participación cardíaca suele ser un hecho bastante frecuente (Tabla 1) y, posteriormente, las menos frecuentes miopatías congénitas (Tabla 2).

*Correspondencia:* M. Castro-Gago. Servicio de Neuropediatría. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. La Choupana s/n. 15706 Santiago de Compostela

e-mail: pdcastro@usc.es

*Recibido:* Julio 2006

REV ESP PEDIATR 2006;62(5):371-382

**TABLA 1.** Distrofias musculares: defecto molecular, símbolo y afectación cardíaca

Tipo de proteína	Símbolo de la enfermedad	Afectación cardíaca
<i>Proteínas de la matriz extracelular</i>		
Laminina $\alpha 2$	MDC1A	Rara (CMD)
Colágeno 6A1, A2, A3	UCMD	No referida
Integrina $\alpha 7$	ITGA7	No referida
<i>Proteínas transarcolemiales</i>		
Distrofina	DMD/MMD/XDLC	Frecuente (MCD)
$\alpha, \beta, \gamma, \delta$ sarcoglicanos	LGMD2C, 2D, 2E, 2F	Posible (MCD)
Caveolina	LGMD1C	No referida, pero defectos en el gen se pueden asociar a cardiomiopatía AD
Disferlina	LGMD2B	No referida
<i>Proteínas sarcoméricas</i>		
Miotilina	LGMD1A	No referida, pero defectos en el gen se pueden asociar a cardiomiopatía AD
Teletonina	LGMD2G	No referida
Titina	LGMD2J	No referida, pero defectos en el gen se pueden asociar a cardiomiopatía AD
<i>Proteínas nucleares</i>		
Emerina	XL-EDMD	Frecuente (DC)
Lamina A/C	AD-EDMD/LGMD1B	Frecuente (CMD + DC)
PAB2	OPMD	No referida
<i>Proteínas con actividad enzimática</i>		
Calpaína-3	LGMD2A	No referida
Fukutina	FCMD	Posible (CMD)
Proteína relacionada con la fukutina	MDC1C/LGMD2I	Frecuente (CMD)
POMGnT1	MEB	No referida
POMT1	WWS	No referida
LARGE	MDC1D	No referida
TRIM 32	LGMD2H	No referida
<i>Otras</i>		
Plectina	MD + epid. bull	No referida
Selenoproteína N	RSMD1	No referida
Miotonina	DM-1	Frecuente (DC/MCD)
<i>Desconocida</i>		
	LGMD1D	Frecuente (MCD/DC)
	LGMD1E	No referida
	LGMD1F	No referida
	MDC1B	No referida
	FSHD	Posible (DC)

AD = autosómica dominante; AD-EDMD = distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss autosómica dominante; BMD = distrofia muscular tipo Becker; CMD: cardiomiopatía dilatada; DC = defectos de conducción; DMD = distrofia muscular tipo Duchenne; DM-1 = distrofia miotónica tipo 1; epi.bull = epidermólisis bullosa; FCMD = distrofia muscular tipo Fukuyama; FSHD = distrofia facioescapulohumeral; ITGA7 = miopatía por deficiencia en integrina  $\alpha 7$ ; LGMD = distrofia muscular de cinturon; MD = distrofia muscular; MDC1A = distrofia muscular congénita tipo 1A; MDC1B = distrofia muscular congénita tipo 1B; MDC1C = distrofia muscular congénita tipo 1C; MEB = enfermedad músculo-ojo-cerebro; OPMD = distrofia muscular oculofaríngea; POMGnT1 = O-manosa  $\beta 1, 2$ -N-acetilglucosaminiltransferasa; POMT1 = O-manosiltransferasa 1; RSMD1 = síndrome de espina rígida 1; UCMD = distrofia muscular congénita de Ulrich; WWS = síndrome de Walker-Warburg; XDLC = miocardiopatía dilatada ligada a X; XL-EDMD = distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss ligada a X.



**TABLA 2.** Miopatías congénitas con participación cardíaca

**Miopatías estructurales:**

- Miopatía nemalínica.
- Miopatía miotubular autosómica recesiva.
- Miopatía congénita por desproporción de fibras.
- Enfermedad minicore “multicore”.
- Miopatía con hipoplasia de las fibras tipo 2.
- Miopatía familiar con probable lisis de las miofibrillas tipo 1.

**Miopatías miofibrilares:**

- Miopatía por acumulación de desmina.
- Miopatía por defecto en  $\alpha$ B-cristalina.
- Miopatía miofibrilar ligada al cromosoma 10q22.
- Miopatía miofibrilar, neuropatía y cardiomiopatía dependiente del gen para la miotilina “gen para la LGMD1A”.

**Miopatías metabólicas:**

- Glucogenosis musculares tipo II infantil, tipo III, tipo IV, y tipo VIII.
- Deficiencia sistémica primaria en carnitina.
- Deficiencia en carnitina palmitoiltransferasa II (CPT II).
- Deficiencia en translocasa de carnitina: acilcarnitina (CT).
- Defectos en la  $\beta$ -oxidación de cadena larga (LCAD, VLCAD, y enzima trifuncional); y ocasionalmente en algún defecto de cadena corta (SCHAD).
- Enfermedad de Danon “miopatía vacuolar autofágica con miocardiopatía y retardo mental”.

**Canalopatías iónicas:**

- Síndrome de Andersen.

**Encefalomiopatías mitocondriales:**

- Síndrome de Kearns-Sayre.
- Oftalmoplejía externa progresiva (OEP) de herencia materna (mutación A3243G del ADNmt).
- Cardiomiopatía y miopatía de herencia materna (mutaciones C3254G o C3303T del ADNmt).
- Mutaciones en los genes nucleares para las proteínas de ensamblaje o anclares SCO2 y COX15 del complejo IV.
- OEP con cardiomiopatía de herencia autosómica recesiva secundaria a deleciones múltiples del ADNmt.
- Síndrome de Barth.

*LCAD = acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga; VLCAD = acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga; SCHAD = 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta; ADNmt = ADN mitocondrial.*

## **DISTROFIAS MUSCULARES**

### **Distrofinopatías**

#### ***Distrofia muscular de Duchenne***

En esta entidad, la proteína deficiente en el sarcolema de la musculatura estriada, denominada distrofina, también se expresa en el sarcolema y en los túbulos-T del miocardio, por ello no sorprende que la afectación cardíaca constituya una manifestación integral más. Ésta se instaura en la primera década de la vida por una taquicardia sinusal evidenciable al diagnóstico y que persiste el resto de su vida<sup>(5)</sup>. Con el progreso de la enfermedad, la afectación cardíaca se hace más evidente: el electrocardiograma (ECG) muestra alteraciones típicas en el 62% de los niños afectados a la edad de 10 años, que consisten en ondas R altas en V1 y ondas Q profundas en las precordiales izquierdas y en las deriva-

ciones de las extremidades<sup>(6-15)</sup>. Los trastornos en la conducción cardíaca son poco frecuentes, mientras que la incidencia de cardiomiopatía aumenta con la edad, afectando al 30% de los pacientes a los 14 años, al 50% a los 18 años, y a todos los mayores de esta edad<sup>(6-14)</sup>. También es rara la insuficiencia cardíaca, que afecta aproximadamente al 15% de los pacientes. Aunque el ECG es una técnica útil para demostrar la afectación cardíaca, su correlación con la gravedad de la cardiomiopatía es menos satisfactoria. El mejor método para monitorizar la evolución de la cardiomiopatía en esta entidad es la ecocardiografía o bien otra técnica de imagen<sup>(2,4,16)</sup>.

A pesar de que la miocardiopatía detectada mediante ecocardiografía es frecuente, los síntomas clínicos en los estadios tardíos de la enfermedad, cuando el paciente tiene muy limitada su capacidad para el ejercicio, son difíciles de reconocer y pueden pasar desapercibidos<sup>(2)</sup>.

Los estudios histopatológicos de músculo cardíaco obtenido mediante necropsia evidencian alteraciones superponibles a las observadas en el músculo estriado: variación en el tamaño de las fibras, fragmentación de cardiomiocitos, reemplazamiento por tejido conectivo e infiltración grasa. La fibrosis afecta al miocardio del ventrículo izquierdo, mientras que el ventrículo derecho y las aurículas suelen estar respetados<sup>(5)</sup>.

En todos los pacientes se debe hacer una valoración cardíaca (ECG y ecocardiografía) al diagnóstico, que se deben repetir cada 2 años hasta los 10 años de edad y, posteriormente una cada año, o con más frecuencia si se detectan alteraciones en la ecocardiografía, y antes de cualquier intervención quirúrgica<sup>(2-4)</sup>.

En cuanto al tratamiento, algunos estudios recientes apoyan el uso, cuando se detectan anomalías cardíacas, de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y, potencialmente, de los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, y en este sentido se han establecido las siguientes recomendaciones: a) ante la presencia de alteraciones cardíacas progresivas los pacientes deben ser tratados inicialmente con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; b) posteriormente se considerará, si es necesario, añadir bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos<sup>(3,4,17-22)</sup>.

No existe evidencia de que el uso concomitante de corticosteroides tenga efectos adversos sobre la afectación cardíaca o contraindicaciones para ser usados conjuntamente con los IECA. Al contrario, datos preliminares sugieren que los corticosteroides ejercen un ligero efecto beneficioso sobre el desarrollo y progresión de la cardiomiopatía<sup>(2)</sup>.

En las fases tardías también es frecuente el fracaso respiratorio, que debe ser diagnosticado y tratado de forma correcta y en paralelo con las manifestaciones cardíacas, puesto que la hipoxia condicionada por la hipoventilación puede empeorar la función cardíaca y ser responsable de un *cor pulmonale*<sup>(22,23)</sup>.

### ***Distrofia muscular tipo Becker***

Esta entidad, que es alélica de la distrofia muscular de Duchenne, su incidencia, con importantes variaciones regionales, es aproximadamente unas 10 veces menor<sup>(5)</sup>. La afectación cardíaca es frecuente y, en algunas ocasiones, la cardiomiopatía tributaria de trasplante cardíaco debutó antes que la debilidad muscular<sup>(24-29)</sup>. La cardiomiopatía es rara por debajo de los 16 años de edad, mientras que por encima de los 40 años afecta al 70% de los pacientes<sup>(24,25,27)</sup>. Está descrita una incidencia alta de cardiomiopatía en pacientes con deleciones que incluyan al exón 49 del gen para la distrofina mientras que en la deleción exclusiva del exón 48, la afectación cardíaca es menos frecuente<sup>(24,30)</sup>. Para explicar este hecho, se ha propuesto que el intrón 48 contiene secuencias relevantes para la función de la distrofina en el músculo cardíaco, y que estas secuencias intrónicas es-

pecíficas estarían preservadas o no dependiendo del tipo de deleción que afecte al exón 48, mientras que en una deleción que afecta a los exones 48 y 49 se perderían estas secuencias<sup>(30)</sup>. También cabe la posibilidad de que una isoforma de distrofina específica para el corazón sea dependiente de una porción del gen situada entre los exones 48 y 49<sup>(2)</sup>.

En los pacientes con distrofia muscular tipo Becker, se debe realizar una valoración cardíaca (ECG y ecocardiografía) al diagnóstico, que al menos es necesario repetir cada cinco años. A partir del momento en el que se detecte un trastorno cardíaco progresivo, al margen de instaurar tratamiento con IECA asociado si se considera oportuno a bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, los controles cardiológicos evolutivos deben ser más frecuentes<sup>(4,17-21)</sup>. Como ya se citó, en ocasiones el trasplante cardíaco resuelve exitosamente el problema<sup>(28,29)</sup>.

### ***Cardiomiopatía dilatada ligada al X***

Esta entidad, alélica con las dos previas, se manifiesta por insuficiencia cardíaca en la adolescencia o más tarde, aumento en la concentración de la creatina cinasa (CK) sérica y ausencia de debilidad muscular. Su curso es rápidamente progresivo, en especial cuando se manifiesta en las primeras tres décadas de la vida, conduciendo a la muerte o al trasplante cardíaco a los pocos años de su inicio<sup>(31,32)</sup>. En la biopsia del músculo esquelético, se observan cambios miopáticos con alteraciones sutiles en la expresión de la distrofina, mientras que ésta en el miocardio con frecuencia está ausente<sup>(32)</sup>. En el aspecto genético molecular se puede dividir en dos grupos: mutaciones semejantes a las observadas habitualmente en la distrofia muscular tipo Becker, o bien alteraciones genéticas no observadas en la distrofia muscular de Duchenne y en la de Becker, que afectan a la porción 5' terminal del gen<sup>(2)</sup>. El primer grupo de pacientes portan mutaciones en la región de la distrofina semejante a la espectralina y, ocasionalmente, algunos tienen deleciones in-frame de los exones 49 a 51, 48 a 49, y 48<sup>(33,34)</sup>, región asociada también habitualmente con la cardiomiopatía de la distrofia muscular tipo Becker<sup>(24,30)</sup>. En este grupo, el fenotipo clínico suele ser algo más suave que en el segundo ya que, en este último, las mutaciones suelen condicionar ausencia de distrofina en el miocardio<sup>(33,35)</sup>.

Si se tiene presente que, en la mayoría de los pacientes, la cardiomiopatía tiene un curso rápidamente progresivo, la intervención terapéutica, semejante a la citada previamente para las distrofias de Duchenne y de Becker, debe instaurarse cuanto antes, y también se deben valorar las ventajas e inconvenientes del trasplante cardíaco<sup>(2-4)</sup>.

### ***Portadoras de distrofinopatía***

Las portadoras de distrofia muscular de Duchenne y, con menor frecuencia, las de la tipo Becker, pueden desarrollar síntomas musculares en un porcentaje que oscila entre el

12 y 15%<sup>(4,35)</sup>, pero también existen evidencias inequívocas de afectación cardíaca<sup>(4,5,36-38)</sup>. La frecuencia de alteraciones cardíacas (ECG y ecocardiografía) es significativamente mayor que de cardiomiopatía y, en general, tienden a aumentar con la edad, de tal modo que en un estudio se observó que eran raras antes de los 16 años mientras que, a edades más tardías, se afectaban el 40%<sup>(37)</sup>; sin embargo, otros han referido una incidencia baja o prácticamente nula<sup>(36,38,39)</sup>. Por otra parte, todos coinciden en la frecuencia de cardiomiopatía dilatada en las portadoras, oscilando entre el 7 y el 10%<sup>(36-38)</sup>, que incluso puede ser evidente sin que exista afectación de la musculatura esquelética<sup>(40)</sup>. La biopsia del músculo cardíaco en las portadoras de distrofia muscular de Duchenne muestra una ausencia de expresión de distrofina con un patrón en mosaico, mientras que en las portadoras de distrofia muscular tipo Becker la expresión miocárdica de distrofina está reducida<sup>(2)</sup>.

Todas las portadoras de distrofinopatía requieren una valoración cardiológica (ECG, ecocardiografía) al diagnóstico o bien después de los 16 años de edad y, posteriormente, al menos una vez cada 5 años, o con más frecuencia si se han detectado alteraciones cardíacas<sup>(3)</sup>. Las alteraciones significativas se pueden beneficiar del tratamiento con IECA asociado si se considera conveniente a bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos. Dado que en algunas portadoras el trasplante cardíaco ha resuelto el problema, ésta es una opción terapéutica que también se debe considerar<sup>(2,41)</sup>.

### Distrofias de cintura

Constituyen un grupo muy heterogéneo de distrofias musculares, tanto en el aspecto clínico como genético, denominadas LGMD; las que llevan el sufijo 1 tienen herencia autosómica dominante y las que contienen el 2 son autosómicas recesivas<sup>(42,43)</sup>. En algunas existe inequívocamente afectación del corazón, como ocurre, por ejemplo, en las sarcoglicanopatías (LGMD2C, 2D, 2E y 2F), en la LGMD2I y en la LGMD1B. En la tabla 1 se resumen estos hechos.

### Sarcoglicanopatías

Una serie de pacientes con LGMD de herencia autosómica recesiva tienen deficiencia en proteínas que pertenecen al complejo de glicoproteínas asociadas a la distrofina, denominadas sarcoglicanos<sup>(42-44)</sup>. En concreto, deficiencia de cuatro de los componentes del complejo, los sarcoglicanos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ , que condicionan las distrofias referidas como LGMD2D, LGMD2E, LGMD2C, LGMD2F, respectivamente<sup>(42-46)</sup>. Su curso clínico es superponible al de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne o con la forma grave de distrofia muscular tipo Becker. Aunque inicialmente se pensó que en estas entidades no existía afectación cardíaca, estudios recientes han puesto en evidencia su afectación. En concreto, en una investigación con pacientes afectados de LGMD2D, LGMD2E y LGMD2C,

aproximadamente en el 30% se detectó participación del corazón<sup>(47)</sup>. Las alteraciones observadas en el ECG consistieron en bloqueo incompleto de la rama derecha, ondas R prominentes en V1 y V2, o hemibloqueo anterior izquierdo. En la ecocardiografía se observaron alteraciones ventriculares izquierdas, que se manifestaron por reducción en la fracción de eyección e hipocinesia de la pared inferior y de la parte posterior del tabique. No observaron correlación entre la afectación cardíaca y el tipo de sarcoglicanopatía<sup>(47)</sup>. En otros estudios realizados en pacientes con  $\gamma$ -sarcoglicanopatía también se observó afectación cardíaca<sup>(46,48)</sup>. Ocasionalmente, los trastornos en la conducción cardíaca son reversibles<sup>(49)</sup>. Politano y cols.<sup>(50)</sup>, en pacientes con sarcoglicanopatías  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  caracterizadas molecularmente, observaron en el 43,7% una miocardiopatía preclínica, en el 18,7% signos de una cardiomiopatía dilatada, y en el 6,3% defectos en la conducción cardíaca. Los pacientes con sarcoglicanopatías  $\beta$  y  $\delta$  presentaban las alteraciones más graves. Este último hecho también fue confirmado por Barresi y cols.<sup>(51)</sup>, al detectar una grave cardiomiopatía dilatada progresiva en dos pacientes con  $\beta$ -sarcoglicanopatía. Dado que, tanto el  $\beta$  como el  $\delta$  sarcoglicano también se expresan en el músculo liso, se ha sugerido que una alteración en la función de la musculatura lisa de las arterias coronarias podría explicar la gravedad de sus manifestaciones cardíacas<sup>(52,53)</sup>. Esta hipótesis está apoyada por el hecho de que el tratamiento a largo plazo con verapamilo, un bloqueante de los canales del calcio con propiedades vasodilatadoras, mejora la miocardiopatía grave que padece el ratón con ausencia de los sarcoglicanos  $\beta$  y  $\delta$ <sup>(54)</sup>.

Los pacientes que padecen una sarcoglicanopatía deben ser valorados cardiológicamente siguiendo el mismo protocolo que se usa en los que padecen una distrofia muscular de Duchenne o de Becker. El ECG y la ecocardiografía son las investigaciones idóneas, tanto para la valoración inicial como para su seguimiento<sup>(3,4)</sup>. Cuando se detecte una anomalía progresiva es necesario instaurar tratamiento con IECA y, si se considera indicado, asociar un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico<sup>(16-20)</sup>. Otra opción terapéutica es el trasplante cardíaco<sup>(2,4,55)</sup>. Algunos estudios experimentales en animales, pendientes de su confirmación en el humano sugieren que, en el tratamiento de la cardiomiopatía asociada a las  $\beta$  y  $\delta$  sarcoglicanopatías, pueden resultar beneficiosos los bloqueantes de los canales del calcio<sup>(53,54)</sup>.

### Distrofia de cinturas 2I (LGMD2I)

Esta entidad, alélica de la distrofia muscular congénita 1C (MDC1C), depende de mutaciones en el gen para la proteína relacionada con la fukutina (FKRP) –una glicosiltransferasa putativa–<sup>(56)</sup>. Esta proteína, que es transcrita tanto en el miocardio como en el músculo esquelético, participa en la glicosilación del  $\alpha$ -dístroglicano, y la hipoglicosilación

de esta molécula afecta a su función y, en particular, a su unión con la cadena de laminina  $\alpha 2$ <sup>(57,58)</sup>. Clínicamente es bastante semejante a la distrofia muscular de Becker –hipertrofia muscular, debilidad proximal y aumento marcado de la CK sérica–. La afectación cardíaca en forma de miocardiopatía dilatada es muy frecuente, habiéndose estimado que el riesgo de padecerla es del 50%<sup>(56,57,59,60)</sup>. Estos pacientes requieren controles cardiológicos y pautas terapéuticas semejantes a las citadas para las distrofinopatías<sup>(2,4)</sup>.

### **Otras distrofias de cintura**

Las evidencias sugieren que, en general, no es necesaria la vigilancia cardiológica rutinaria en los pacientes afectados por las distrofias de cintura (LGMD) 2A, 2B, 2G, 2H, 2J, 1A, y 1C (deficiencia en calpaína, disferlina, teletonina, Trim-32, titina, caveolina y miotilina, respectivamente)<sup>(1,2,61)</sup>. Están descritas cardiomiopatías ocasionales sin afectación de la musculatura esquelética secundarias a alteraciones en los genes de la LGMD1C y de la LGMD2J, y asociadas a miopatía miofibrilar en mutaciones del gen para la LGMD1A<sup>(61)</sup>. También, aunque es una entidad poco frecuente y habitualmente de la edad adulta, en la LGMD1D “ligamiento con el cromosoma 6q22” suelen surgir defectos en la conducción cardíaca y una miocardiopatía dilatada (Tabla 1)<sup>(1,2,61)</sup>. En todas estas entidades, puede ser de ayuda una revisión cardiológica ocasional, por ejemplo, al diagnóstico y cuando los pacientes pierden la deambulación<sup>(3)</sup>.

### **Distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss**

Esta entidad es genéticamente heterogénea, de tal modo que la forma ligada al cromosoma X es debida a mutaciones en el gen STA que codifica la proteína nuclear denominada emerina<sup>(62)</sup>, mientras que la variante autosómica dominante depende de mutaciones en el gen que codifica la lámina A/C, otra proteína nuclear<sup>(63)</sup>. Mutaciones en este último gen también pueden condicionar la distrofia tipo Emery-Dreifuss, de herencia autosómica recesiva, y la forma proximal de distrofia de cinturas 1B<sup>(64,65)</sup>. Debido a sus diferentes implicaciones genéticas y terapéuticas, ambas entidades se discuten por separado.

### **Distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss ligada al cromosoma X**

Constituye la forma menos frecuente de las dos variantes de este tipo de distrofia muscular, y su pronóstico a largo plazo depende directamente del corazón<sup>(62,66,67)</sup>, siendo el problema cardíaco más importante los trastornos en la conducción auriculoventricular. Éstos, habitualmente, comienzan con bradicardia y prolongación del intervalo PR, evolucionando a un bloqueo cardíaco completo y flúter auricular, seguido de parálisis atrial completa<sup>(66,67)</sup>. En un estudio de 109 pacientes con parálisis atrial completa con más de 6 meses de duración, el 33% padecía este tipo de dis-

trofia muscular<sup>(68)</sup>. En la ecocardiografía se puede observar una dilatación de la aurícula derecha<sup>(66,67)</sup>. Por otra parte, la insuficiencia cardíaca es excepcional, y las mujeres portadoras sólo ocasionalmente presentan signos de la enfermedad en forma de trastornos en la conducción cardíaca<sup>(2)</sup>. En los varones afectados la afectación cardíaca aumenta con la edad, de tal modo que, salvo algunas excepciones, suele ser excepcional en la primera década de la vida<sup>(69)</sup>, y constante a los 30 años de edad<sup>(70)</sup>.

Estos pacientes necesitan controles cardiológicos periódicos, siendo recomendable una valoración al diagnóstico y, posteriormente, una vez al año, incluyendo una monitorización electrocardiográfica continua para detectar taquico o bradiarritmias, mientras que la ecocardiografía, debido a que el riesgo de cardiomiopatía dilatada es limitado, es suficiente realizarla cada 5 años<sup>(2)</sup>. Los trastornos en el ritmo cardíaco requieren, incluso en los pacientes asintomáticos, la implantación de un marcapasos<sup>(3)</sup>. Dado que algunas mujeres portadoras pueden presentar trastornos en la conducción auricular o auriculoventricular, éstas precisan una vigilancia electrocardiográfica periódica<sup>(1,2)</sup>.

### **Distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss autosómica dominante (laminopatías, incluyendo la LGMD1B)**

La mayoría de los pacientes con esta entidad presentan un curso clínico muy parecido al de la forma ligada al cromosoma X, aunque la progresión de la debilidad muscular es más intensa, con una proporción mayor de pacientes que pierden la capacidad para la deambulación sin apoyo<sup>(70,71)</sup>. También la afectación cardíaca es más grave y progresiva, puesto que, al margen de los trastornos en la conducción auriculoventricular, pueden presentar disritmias ventriculares, muerte súbita cardíaca y cardiomiopatía dilatada que, eventualmente, puede condicionar insuficiencia cardíaca<sup>(72-74)</sup>. Como en la forma ligada al cromosoma X, la afectación cardíaca es rara en la primera década de la vida y se hace casi invariable a los 30 años de edad<sup>(70)</sup>. Mutaciones en el gen para la lámina A/C también condicionan una cardiomiopatía dilatada familiar<sup>(73,75)</sup>, y otras entidades sin participación cardíaca ni esquelética, como una lipodistrofia parcial, una neuropatía periférica autosómica recesiva (CMT2B1, AR) y la disostosis acromandibular<sup>(2)</sup>.

El manejo cardiológico de este grupo de pacientes es más complejo que en la forma recesiva ligada a X. Precisan un ECG al diagnóstico y, posteriormente, cada año, incluida una monitorización electrocardiográfica continua para monitorizar las arritmias, y una ecocardiografía anual<sup>(3)</sup>. Su manejo terapéutico, que debe realizarse en centros especializados, incluyen, dependiendo de cada caso en particular, la implantación de un marcapasos o de un desfibrilador, profilaxis antitromboembólica con ácido acetilsalicílico o warfarina<sup>(3,4)</sup>, siendo necesario, en ocasiones, valorar las ventajas e inconvenientes de un trasplante cardíaco<sup>(72,75)</sup>.

### Distrofias musculares congénitas (MDC)

Constituyen un grupo de entidades muy heterogéneas, y el que exista o no afectación cardíaca depende del tipo de MDC<sup>(76,77)</sup>. En el síndrome de Ullrich por deficiencia en colágeno VI y en la distrofia muscular congénita con espina rígida el corazón suele ser normal, mientras que, en la distrofia por deficiencia primaria en merosina (distrofia muscular congénita deficiente en merosina, MDC1A) y en las que existe algún defecto en la glicosilación del  $\alpha$ -dístroglicano, como en la tipo Fukuyama y en la MDC1C –alélica de la LGMD2I–, suele existir participación cardíaca, que en la primera se manifiesta por una leve hipocinesia del ventrículo izquierdo y, en las dos últimas, en forma de miocardiopatía dilatada (Tabla 1)<sup>(78-81)</sup>. En todos estos pacientes, el pronóstico a largo plazo depende mucho más de la gravedad de la debilidad muscular que de la afectación cardíaca<sup>(2)</sup>. Es recomendable la realización de un ECG y de una ecocardiografía al diagnóstico, antes de cualquier intervención quirúrgica, y cuando clínicamente se considera indicada<sup>(3)</sup>. El factor más importante para prolongar la supervivencia es la monitorización de las complicaciones respiratorias<sup>(1,2)</sup>.

### Distrofia muscular facioescapulohumeral

Existen algunas observaciones de la era “pre molecular” que presentaban parálisis atrial<sup>(82)</sup>, pero una serie de hechos clínicos sugieren que estos pacientes padecían la forma autonómica dominante de la distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss. Recientemente se han comunicado algunas observaciones, la mayoría en adultos, con trastornos en la conducción cardíaca y con arritmias auriculares, potencialmente complicadas por embolismos<sup>(83-87)</sup>. En algunos niños con un fenotipo grave está descrita la presencia de disfunción y dilatación ventricular, este hecho sugiere que la prevalencia de complicaciones cardíacas puede ser diferente en las formas infantiles más severas<sup>(2)</sup>.

En la forma clásica se debe realizar un ECG y una ecocardiografía al diagnóstico, y su seguimiento dependerá de la situación clínica evolutiva. Los pacientes con la forma infantil grave requieren una estrecha vigilancia cardíaca. Ante la presencia de una fibrilación auricular se debe instaurar profilaxis antitromboembólica con ácido acetilsalicílico o warfarina<sup>(1,3)</sup>.

### Distrofia miotónica tipo 1

La afectación cardíaca acontece tanto en la forma congénita como en la infantil o del adulto, existiendo una correlación entre su gravedad y el grado de expansión del gen<sup>(3,88-93)</sup>. En esta entidad, en especial en la forma congénita, es frecuente la alteración de la musculatura lisa, y de hecho se ha observado que la reserva coronaria está alterada, y que esta disfunción de las arterias coronarias se correlaciona con el tamaño de la expansión del gen<sup>(94)</sup>. En la

mayoría de las ocasiones la afectación cardíaca, que suele progresar con la edad, consiste en trastornos en su sistema de conducción<sup>(88-92)</sup> y, en ocasiones las arritmias ventriculares pueden ser causa de muerte súbita<sup>(2)</sup>. También están descritas disfunciones cardiovasculares dependientes del sistema nervioso autónomo<sup>(95)</sup>. Ocasionalmente se ha observado la presencia de una miocardiopatía hipertrófica fatal en niños con la forma congénita<sup>(2,96)</sup>. La patogenia de la afectación cardíaca en esta entidad suele ser multifactorial, reflejando la complejidad de los mecanismos responsables de la enfermedad<sup>(97-101)</sup>.

La valoración y seguimiento cardiológicos de estos pacientes incluyen los siguientes hechos: a) ECG anual a partir del diagnóstico y, en la mayoría de los pacientes adultos debe incluir monitorización electrocardiográfica continua; b) ecocardiografía al diagnóstico; c) monitorización electrocardiográfica continua si en el ECG anual se detecta aumento del intervalo PR o cualquier otra evidencia que sugiera aumento en el riesgo de que surja bradicardia; d) la valoración invasiva del intervalo HV (retraso en la conducción infra-nodal: HV > 70 m) puede ser de ayuda para decidir la implantación de un marcapasos; e) las taquiarritmias auriculares (flúter auricular y fibrilación) son frecuentes, y pueden justificar un tratamiento con antiarrítmicos; sin embargo, estos fármacos pueden agravar la tendencia previa a bradicardia o a taquiarritmias ventriculares; f) cuando se detecte una arritmia progresiva está indicada la implantación de un marcapasos, incluso antes de que sea sintomática; g) aunque están descritas taquiarritmias ventriculares, su incidencia no es tan alta para justificar el uso rutinario de un desfibrilador cuando esté indicado un marcapasos permanente; h) cuando se detecta una fibrilación auricular se debe considerar la profilaxis antitromboembólica con ácido acetilsalicílico o warfarina<sup>(2,3)</sup>.

## MIOPATÍAS CONGÉNITAS

### Miopatías congénitas estructurales

En este amplio grupo de enfermedades musculares la participación del corazón es poco frecuente (Tabla 2)<sup>(2,102)</sup>. Está descrita la presencia de cardiomiopatía en algunos pacientes con miopatía nemalínica, en particular en los que tienen deficiencia en troponina T1 “gen en el cromosoma 19q13.4”<sup>(102,103)</sup>. En cuanto a la miopatía miotubular autosómica recesiva, se ha observado ocasionalmente la presencia de miocardiopatía dilatada<sup>(2,104)</sup>, eventualidad desconocida en la más frecuente y grave miopatía miotubular ligada al cromosoma X<sup>(2,102)</sup>. También en la miopatía congénita por desproporción de fibras puede surgir una miocardiopatía dilatada grave, tributaria incluso de trasplante cardíaco<sup>(2,102,105)</sup>. Otras entidades en las que ocasionalmente surgen manifestaciones cardíacas son la enfermedad *minicore* “*multicore*”, la miopatía con hipoplasia de las fibras

tipo 2 “hipotonía congénita con fibras tipo 2 pequeñas” y la miopatía familiar con probable lisis de las miofibrillas tipo 1<sup>(102,106)</sup>. Los pacientes que padecen una de estas enfermedades requieren un ECG y una ecocardiografía al diagnóstico y, posteriormente, los controles cardiológicos dependerán de la situación clínica evolutiva, excepto cuando se trata de una miopatía congénita por desproporción de fibras, ya que en estos pacientes es necesario realizar un ECG y una ecocardiografía al menos cada 5 años<sup>(2)</sup>.

### Miopatías miofibrilares

La afectación cardíaca forma parte integral de varias miopatías miofibrilares<sup>(107)</sup>, en particular en las formas con acumulación de desmina, en los defectos en  $\alpha$ B-cristalina, en la rara variante debida a mutaciones en el gen para la miotilina –habitualmente responsable de la LGMD1A–, y en la que ha sido mapeada en el cromosoma 10q22 –defecto genético no conocido– (Tabla 2)<sup>(61,102,108-110)</sup>. La desmina y otros materiales miofibrilares se acumulan en la musculatura estriada y en el miocardio<sup>(102,107)</sup>. Estas entidades se deben sospechar cuando existe una herencia autosómica dominante<sup>(2,102)</sup>. En algunas la gravedad de la afectación cardíaca puede enmascarar la debilidad muscular, y sus manifestaciones clínicas incluyen síndromes restrictivos, dilatación ventricular izquierda e hipocinesia, displasia ventricular derecha, y trastornos en la conducción cardíaca<sup>(2)</sup>. Estos pacientes requieren controles de ECG y de ecocardiografía anuales, y si se detecta alguna alteración éstos deben ser más frecuentes. El tratamiento de la cardiomiopatía dilatada es semejante al descrito para las distrofias musculares. Cuando se asocian trastornos en la conducción cardíaca se debe valorar la implantación de un marcapasos. En las formas restrictivas están indicados los diuréticos. Si surge fibrilación o parálisis auricular se debe valorar el uso de profilaxis antitromboembólica con ácido acetilsalicílico o warfarina. Una opción terapéutica a considerar es el trasplante cardíaco<sup>(2)</sup>.

### Miopatías metabólicas

La afectación cardíaca se suele observar en las siguientes glucogenosis con participación muscular: en la forma infantil de deficiencia en  $\alpha$ -glucosidasa ácida (glucogenosis tipo II) o enfermedad de Pompe, en la deficiencia en enzima desramificante (glucogenosis tipo III), en la deficiencia en enzima ramificante (glucogenosis tipo IV), y en la deficiencia en fosforilasa b cinasa (glucogenosis tipo VIII). En cuanto a las miopatías lipídicas, el corazón se suele afectar en la deficiencia sistémica primaria en carnitina, en la deficiencia en carnitina pantoiltransferasa II (CPT II), en la deficiencia en translocasa de carnitina:acilcarnitina (CT), en los defectos enzimáticos de cadena larga de la beta-oxidación (LCAD, VLCAD, enzima trifuncional) y, ocasionalmente, en algún defecto de cadena corta (SCHAD). También la par-

ticipación del corazón es constante en la enfermedad de Danon “miopatía vacuolar autofágica con miocardiopatía y retardo mental”, en la que la única opción terapéutica es el trasplante cardíaco (Tabla 2)<sup>(111,112)</sup>. Excepto la miocardiopatía asociada a la deficiencia sistémica primaria en carnitina, que responde muy bien a la L-carnitina por vía oral, en las demás entidades no existe un tratamiento específico para la afectación cardíaca, que suele ser de pronóstico infausto o muy grave en las glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe, tipo IV y tipo VIII, en la enfermedad de Danon y en la deficiencia en CT<sup>(111-113)</sup>.

Estos pacientes requieren controles de ECG y ecocardiografías periódicas, algunos monitorización electrocardiográfica para detectar ciertos trastornos del ritmo cardíaco. En la mayoría de las ocasiones, como se citó previamente, el tratamiento será sintomático.

### Canalopatías iónicas (síndrome de Andersen)

Varias canalopatías iónicas afectan de forma selectiva al corazón, condicionando síndromes que cursan con el intervalo QT largo. De éstas sólo una asocia afectación muscular, el denominado síndrome de Andersen (Tabla 2)<sup>(114)</sup>. Esta entidad con herencia autosómica dominante se caracteriza por episodios de parálisis periódica, que tienden a disminuir con la edad; moderados hechos dismórficos, que consisten en mandíbula pequeña, hipoplasia facial media, nariz prominente y clinodactilia; y afectación cardíaca en forma de prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular<sup>(2,114)</sup>. El defecto molecular responsable del síndrome reside en el gen para el canal del potasio, denominado KCNJ2<sup>(115)</sup>. Estos pacientes requieren un ECG y una monitorización electrocardiográfica continua al diagnóstico y anualmente. Si surge una arritmia progresiva está indicado implantar un marcapasos.

### Defectos mitocondriales

Algunos trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial, dependientes del genoma mitocondrial (ADNmt) o del nuclear, cursan con participación simultánea de la musculatura estriada y del corazón “miocardiopatía y/o trastornos en la conducción cardíaca”. Ejemplos de esta asociación son las siguientes entidades (Tabla 2): síndrome de Kearns-Sayre “deleciones simples y esporádicas del ADNmt”, oftalmoplejía externa progresiva (OEP) de herencia materna asociada a la mutación A3243G del ARNt<sup>Leu(UUR)</sup>, cardiomiopatía y miopatía de herencia materna debidas a las mutaciones C3254G o C3303T del ARNt<sup>Leu(UUR)</sup>, mutaciones en los genes nucleares que codifican las proteínas de ensamblaje o anclares SCO2 y COX15 para la citocromo c oxidasa (complejo IV), “herencia autosómica recesiva”, OEP con cardiomiopatía autosómica recesiva secundaria a deleciones múltiples del ADNmt, y el síndrome de Barth “con herencia recesiva ligada al cromosoma X”<sup>(116-122)</sup>. De to-

dos modos, dada su enorme complejidad, estos procesos forman parte de un amplio capítulo perfectamente definido –el de las encefalomiopatías o citopatías mitocondriales “renombrado recientemente como: medicina mitocondrial”–, cuyo contenido se escapa a esta breve revisión sobre las manifestaciones cardiológicas de las enfermedades musculares primarias<sup>(118,120-122)</sup>.

## CONCLUSIONES

De todo lo expuesto se deduce la importancia de las manifestaciones cardiológicas en un número no desdeñable de enfermedades musculares primarias y, aunque en bastantes ocasiones ésta es sobrepasada por la gravedad de la debilidad muscular, excepcionalmente en otras su gravedad constituye un factor pronóstico de primer orden, circunstancia que justifica un diagnóstico y tratamiento precoz<sup>(123)</sup>. Por otra parte, su identificación también puede constituir un pilar básico para la orientación definitiva del correspondiente diagnóstico genético molecular, como, por ejemplo, acontece en el diagnóstico diferencial entre la LGMD2A y la LGMD2I, entre la distrofia muscular tipo Emery-Dreifuss autosómica dominante y la ligada al cromosoma X, y en algunos defectos mitocondriales. Por último, para algunas de estas enfermedades existe el correspondiente modelo animal, circunstancia que posibilita la investigación básica de nuevas alternativas terapéuticas tanto para la debilidad muscular como para la afectación cardiovascular, y en este sentido se está experimentando, en especial en el amplio y frecuente grupo de las distrofinopatías, la terapia con células madre y la terapia génica mediante nuevos vectores víricos<sup>(124)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Urtizbera JA, Duboc D, Schwartz K, Bonne G. Dilated cardiomyopathy and related cardiac disorders in muscular dystrophy. En: Emery AEH, ed. *The muscular dystrophies*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 202-22.
- Muntoni F. Cardiac complications of childhood myopathies. *J Child Neurol* 2003; 18: 191-202.
- Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 166-72.
- Muntoni F. Cardiomyopathy in muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 577-83.
- Emery AEH, Muntoni F. *Duchenne Muscular Dystrophy*. Oxford: Oxford University Press; 2003.
- Slucka C. The electrocardiogram in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* 1968; 38: 933-40.
- Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990; 26: 271-7.
- Perloff JK. Cardiac rhythm and conduction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1263-7.
- Heysfield SB, McNish T, Perkins JV, Felner JM. Sequence of cardiac changes in Duchenne muscular dystrophy. *Am Heart J* 1978; 95: 283-94.
- de Kedrmedec JM, Becane HM, Chenard A, Tertrain F, Weiss Y. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: An echocardiographic study. *Am Heart* 1994; 127: 618-23.
- Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terengui L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 838-41.
- Farah MG, Evans EB, Vignos PJJr. Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. *Am J Med* 1980; 69: 248-54.
- Takenaka A, Yokota M, Iwase M, Miyaguchi K, Hayashi H, Saito H. Discrepancy between systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Heart J* 1993; 14: 669-76.
- Backman E, Nylander E. The heart in Duchenne muscular dystrophy: A non-invasive longitudinal study. *Eur Heart J* 1992; 13: 1239-44.
- Fuster Siebert M, Rodríguez Núñez A, Camino López MA, Castro Gago M. Semiología electrocardiográfica de la distrofia muscular progresiva de Duchenne. *Rev Clin Esp* 1991; 189: 355-8.
- Fuster Siebert M, Quiles Llorens J, Castro Gago M. Estudio ecocardiográfico de la relajación diastólica del ventrículo izquierdo en ocho casos de distrofia muscular progresiva de Duchenne tratados con alopurinol. *Ultrasonidos* 1986; V: 117-20.
- Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 1999; 137: 895-902.
- Kober L, Torp-Petersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor, trandolapril, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJJr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
- Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Bécane HM. Effect of Perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 855-7.
- McMurray JJ. Major beta-blocker mortality trials in chronic heart failure: A critical review. *Heart* 1999; 82 (Suppl IV): 14-22.
- Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullo CK, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: Improvement in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 926-9.
- Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998; 53: 949-52.

24. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, Fasoli G, Villanova C, Angelini C, et al. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1927-34.
25. Nigro G, Comi LI, Politano L, Limongelli FM, Nigro V, De Rimini ML, et al. Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995; 18: 283-91.
26. Saito M, Kawai H, Akaike M, Adachi K, Nishida Y, Saito S. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am Heart J* 1996; 132: 642-7.
27. Hoogerwaard EM, de Voogt WG, Wilde AA, van der Wouw PA, Bakker E, van Ommen GJ, et al. Evolution of cardiac abnormalities in Becker muscular dystrophy over a 13-year period. *J Neurol* 1997; 244: 657-63.
28. Quinlivan RM, Dubowitz V. Cardiac transplantation in Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 165-7.
29. Piccolo G, Azan G, Tonin P, Arbustini E, Gavazzi A, Banfi P, et al. Dilated cardiomyopathy requiring cardiac transplantation as initial manifestation of Xp21 Becker type muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994; 4: 143-6.
30. Nigro G, Politano L, Nigro V, Petretta VR, Comi LI. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord* 1994; 4: 371-9.
31. Towbin JA, Hejtmancik JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS, et al. X-linked cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 1993; 87: 1854-65.
32. Muntoni F, Cau M, Ganau A, Congiu R, Arvedi G, Mateddu A, et al. Deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 921-5.
33. Ferlini A, Sewry CA, Melis MA, Mateddu A, Muntoni F. X-linked dilated cardiomyopathy and the dystrophin gene. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 339-46.
34. Muntoni F, Di Lenarda A, Porcu M, Sinagra G, Mateddu A, Marrosu G, et al. Dystrophin gene abnormalities in two patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 1997; 78: 608-12.
35. Milasin J, Muntoni F, Severini GM, Bartolini L, Vatta M, Krajinovic M, et al. A point mutation in the 5' splice site of the dystrophin gene first intron responsible for X-linked dilated cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 73-9.
36. Grain L, Cortina-Borja M, Forfar C, Hilton-Jones D, Hopkin J, Burch M. Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 186-91.
37. Politano L, Nigro V, Nigro G, Petretta VR, Pasamano L, Papparella S, et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA* 1996; 275: 1335-8.
38. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 347-51.
39. Castro-Gago M, Fuster M, Alonso A, Ferrer V, Novo I, Peña J. Detección de portadoras de distrofia muscular progresiva tipo Duchenne. Estudio comparativo entre la CPK, el electrocardiograma, la electromiografía y el *scanner* muscular. *Rev Esp Neurol* 1986; 1: 169-72.
40. Mirabella M, Servidei S, Manfredi G, Ricci F, Frustaci A, Bertini E, et al. Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1993; 43: 2342-5.
41. Melacini P, Fanin M, Angelini A, Pegoraro E, Livi U, Danieli GA, et al. Cardiac transplantation in a Duchenne muscular dystrophy carrier. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 585-90.
42. Bushby KMD. The limb-girdle muscular dystrophies. En: Emery AEH, ed. *The muscular dystrophies*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 109-36.
43. Bushby KMD. The limb-girdle muscular dystrophies: Multiple genes, multiple mechanisms. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1875-82.
44. Campbell KP. Three muscular dystrophies: Loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell* 1995; 80: 675-9.
45. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Pintos-Martínez E, Gallano P, Eirís-Puñal J. Adhaliopatía primaria (LGMD2D) de inicio en los primeros meses de la vida que simula una distrofia muscular congénita. *Rev Neurol* 2001; 32: 631-5.
46. Eirís-Puñal J, Pintos-Martínez E, Lasa A, Gallano P, Castro-Gago M. Distrofia muscular por déficit de  $\gamma$ -sarcoglicano. Aportación de tres pacientes con la mutación  $\Delta$ -521T. *Rev Neurol* 2002; 34: 486-9.
47. Melacini P, Fanin M, Duggan DJ, Freda MP, Berardinelli A, Danieli GA, et al. Heart involvement in muscular dystrophies due to sarcoglycan gene mutations. *Muscle Nerve* 1999; 22: 473-9.
48. Calvo F, Teijeira S, Fernández JM, Teijeiro A, Fernández-Hojas R, Fernández-López XA, et al. Evaluation of heart involvement in gamma-sarcoglycanopathy (LGMD2C). A study of ten patients. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 560-6.
49. Fuster Siebert M, Castro Gago M. Distrofia muscular progresiva, bloqueo interauricular y alopurinol. *Med Clin (Barc)* 1984; 83: 267.
50. Politano L, Nigro V, Passamano L, Petretta V, Comi LI, Papparella S, et al. Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 178-85.
51. Barresi R, Di Blasi C, Negri T, Brugnoli R, Vitali A, Felisari G, et al. Disruption of Herat sarcoglycan complex and severe cardiomyopathy caused by  $\beta$  sarcoglycan mutations. *J Med Genet* 2000; 37: 102-7.
52. Gniecchi-Ruscione T, Taylor J, Mercuri E, Patemostro G, Pogue R, Bushby L, et al. Cardiomyopathy in Duchenne, Becker, and sarcoglycanopathies: A role for coronary dysfunction?. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1549-56.
53. Coral-Vázquez R, Chohn RD, Moore SA, Hill JA, Weiss RM, Davisson RL, et al. Disruption of the sarcoglycan-sarcospan complex in vascular smooth muscle: A novel mechanism for cardiomyopathy and muscular dystrophy. *Cell* 1999; 98: 465-74.
54. Cohn RD, Durbeek M, Moore SA, Coral-Vázquez R, Prouty S, Campbell KP. Prevention of cardiomyopathy in mouse models lacking the smooth muscle sarcoglycan complex. *J Clin Invest* 2001; 107: R1-R7.
55. Ruiz-Cano MJ, Delgado JF, Jiménez C, Jiménez S, Cea-Calvo L, Sánchez V, et al. Successful herat transplantation in patients with inherited myopathies associated with end-stage cardiomyopathy. *Transplant Proc* 2003; 35: 1513-5.
56. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Bensow MA, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb-girdle muscular dystrophy 2I as a



- milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2851-9.
57. Poppe M, Cree L, Bourke JP, Eagle M, Anderson LV, Birchall D, et al. Phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 2003; 60: 1246-51.
  58. Muntoni F, Brockington M, Blake D, Torelli S, Brown S. Defective glycosylation in muscular dystrophy. *Lancet* 2002; 360: 1419-21.
  59. Poppe M, Bourke J, Eagle M, Frosk P, Wrogemann K, Greenberg C, et al. Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Ann Neurol* 2004; 56: 738-41.
  60. Müller T, Krasnianski M, Witthaut R, Deschauer M, Zierz S. Dilated cardiomyopathy may be an early sign of the C826A fukutin-related protein mutation. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 372-6.
  61. Goodwin FC, Muntoni F. Cardiac involvement in muscular dystrophies: Molecular mechanisms. *Muscle Nerve* 2005; 32: 577-88.
  62. Bione S, Maestrini S, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G, et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1994; 8: 323-7.
  63. Bonne D, Di Barletta MR, Varnous S, Becave HM, Hammouda EH, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999; 21: 285-8.
  64. Di Barletta RM, Ricci E, Galluzzi G, Tonali P, Mora M, Marandi L, et al. Different mutations in the LMNA gene cause autosomal dominant and autosomal recessive Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1407-12.
  65. Van der Kooij AJ, van Meegen M, Ledderhof TM, McNally EM, de Visser M, Bolhuis PA. Genetic localization of a newly recognized autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy with cardiac involvement (LGMD1B) to chromosome 1q11-21. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 891-5.
  66. Funakoshi M, Tsuchiya Y, Arahata K. Emerin and cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 108-14.
  67. Buckley AE, Dean J, Mahy IR. Cardiac involvement in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a case series. *Heart* 1999; 82: 105-8.
  68. Bensaid J, Vallat JM, Amsellem D, Bernard Y, Rauscher M, Borsotti JP. La paralysie auriculaire permanente totale. *Revue de la littérature a propos de 109 cas. Ann Cardiol Angeiol* 1995; 44: 139-45.
  69. Talkop ÜA, Talvik I, Sönajalg M, Sibul H, Kolk A, Piirsoo A, et al. Early onset of cardiomyopathy in two brothers with X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 678-81.
  70. Wehnert M, Muntoni F. 60th ENMC International Workshop: Non X-linked Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy, 5-7 June, 1998, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 115-21.
  71. Bonne G, Mercuri E, Murchir A, Utizbera A, Becane HM, Reacan D, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutation of the lamin A/C gene. *Ann Neurol* 2000; 48: 170-80.
  72. Becane HM, Bonne G, Varnous S, Muchir A, Ortega V, Hammouda EH, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamin A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1661-6.
  73. Nelson SD, Sparks EA, Graber HL, Boudoulas H, Mehdarad AA, Baker P, et al. Clinical characteristics of sudden death victims in heritable (chromosome 1p11-1q11) conduction and myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1717-23.
  74. Brodsky GL, Muntoni F, Miodic S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation* 2000; 101: 473-6.
  75. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolf MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense mutation in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1715-24.
  76. Mercuri E, Muntoni F. Congenital muscular dystrophies. En: Emery AEH, ed. *The muscular dystrophies*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 10-38.
  77. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Pintos-Martínez E, Blanco-Barca MO, Eirís-Puñal J. Aspectos actuales de las distrofias musculares congénitas. *Rev Esp Pediatr* 2004; 60: 451-67.
  78. Spyrou N, Philpot J, Foale R, Camici PG, Muntoni F. Evidence of left ventricular dysfunction in children with merosin deficient congenital muscular dystrophy. *Am Heart* 1998; 136: 474-6.
  79. Saito K, Kobayashi M. Fukuyama congenital muscular dystrophy. En: Emery AEH, ed. *The muscular dystrophies*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 39-54.
  80. Nakanishi T, Sakauchi M, Kaneda Y, Tomimatsu H, Saito K, Nakazawa M, et al. Cardiac involvement in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Pediatrics* 2006; 117: e1187-e1192.
  81. Brockington M, Blade DJ, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin alpha-2 deficiency and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1198-209.
  82. Baldwin BJ, Talley RC, Johnson C, Nutter DO. Permanent paralysis of the atrium in a patient with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 1973; 31: 649-53.
  83. Kimura T, Moriwaki T, Sawada J, Naka T, Hazaña T, Nakata T. A family with facioscapulohumeral muscular dystrophy and hereditary long-QT syndrome. *Rinsko Shinkeigaku* 1997; 37: 690-2.
  84. Laforet P, de Toma C, Eymard B, Becane HM, Jeanpierre M, Fardeau M, et al. Cardiac involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1998; 51: 1454-6.
  85. Woelfel A, Cascio W, Smith SW. Cerebral embolization in two young patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy and atrial dysrhythmias. *Am Heart* 1989; 118: 632-3.
  86. Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN, Anderson TL. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Evidence for selective genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 292-9.
  87. Galetta F, Franzoni F, Sposito R, Plantinga Y, Femia FR, Galluzzi F, et al. Subclinical cardiac involvement in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 403-8.
  88. Olofsson BO, Forsberg H, Andersson S, Bjerle P, Henriksson A, Weldin I. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. *Br Heart J* 1988; 59: 47-52.

89. Groh WJ, Miriam R, Lowe MS, Zipes DP. Severity of cardiac conduction involvement and arrhythmias in myotonic dystrophy type 1 correlates with age and CTG repeat length. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 444-8.
90. Hayashi Y, Ikeda U, Kojo T, Nishinaga M, Miyashita H, Kuroda T, et al. Cardiac abnormalities and cytosine-thymine-guanine repeats in myotonic dystrophy. *Am Heart J* 1997; 134: 292-7.
91. Finsterer J, Gharehbaghi-Schenell E, Stollberger C, Theodoroff K, Seiser A. Relation of cardiac abnormalities and CTG-repeat size in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 2001; 59: 350-5.
92. Antonini G, Giubilei F, Mammaarella A, Amicucci P, Fiorelli M, Gragnani F, et al. Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: Correlation with CTG repeats. *Neurology* 2000; 55: 1207-9.
93. Vignaux O, Lazarus A, Varin J, Coste J, Casrlie P, Argaud C, et al. Right ventricular MR abnormalities in myotonic dystrophy and relationship with intracardiac electrophysiology test findings: Initial results. *Radiology* 2002; 224: 231-5.
94. Annane D, Merlet P, Radvanyi H, Mazoyer B, Eymard B, Fiorelli M, et al. Blunted coronary reserve in myotonic dystrophy. An early and gene-related phenomenon. *Circulation* 1996; 94: 973-7.
95. Di Leo R, Rodolico C, De Gregorio C, Recupero A, Coglitore S, Annesi G, et al. Cardiovascular autonomic control in myotonic dystrophy type 1: a correlative study with clinical and genetic data. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 136-41.
96. Igarashi H, Momoi MY, Yamagata T, Shiraishi H, Eguchi I. Hypertrophic cardiomyopathy in congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 366-9.
97. Timchenko LT. Myotonic dystrophy: The role of RNA CUG triplet repeats. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 360-4.
98. Miller JW, Urbinati CR, Teng-Umuay P, Stenberg MG, Ayme BJ, Thomson CA, et al. Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG) (n) expansions associated with myotonic dystrophy. *EMBO J* 2000; 19: 4439-48.
99. Philips AV, Cooper TA. RNA processing and human disease. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 235-49.
100. Savkur RS, Philips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2001; 29: 40-7.
101. Philips AV, Timchenko LT, Cooper TA. Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. *Science* 1998; 280: 737-41.
102. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Pintos-Martínez E, Blanco-Barca MO, Eirís-Puñal J. Aspectos actuales de las miopatías congénitas estructurales. *Rev Esp Pediatr* 2005; 61: 114-25.
103. Skyllouriotis ML, Marx M, Skyllouriotis P, Bittner R, Wimmer M. Nemaline myopathy and cardiomyopathy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 319-21.
104. Gospe SM Jr, Armstrong DL, Gresik MV, Hawkins HK. Life-threatening congestive heart failure as the presentation of centronuclear myopathy. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 117-20.
105. Banwell BL, Becker LE, Jay V, Taylor GP, Vajsar J. Cardiac manifestations of congenital fiber-type disproportion myopathy. *J Child Neurol* 1999; 14: 83-7.
106. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez I, Pintos Martínez E, Beiras Iglesias A, Eirís Puñal J. Congenital myopathy with type II muscle fiber hypoplasia. *Child's Nerv Syst.* 1996; 12: 262-5.
107. Engel AG. Myofibrillar myopathy. *Ann Neurol* 1999; 46: 681-83.
108. Goldfarb LG, Park KY, Cervenakova L, Gorokhova S, Lee HS, Vasconcelos D, et al. Missense mutations in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. *Nat Genet* 1998; 19: 402-3.
109. Vicart P, Caron A, Guicheney P, Li Z, Prevost MC, Faure A, et al. A missense mutation in the alpha-B-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. *Nat Genet* 1998; 20: 92-5.
110. Melberg A, Oldfors A, Blomstron-Lundqvist C, Stalberg E, Carlsson B, Larsson E, et al. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy linked to chromosome 10q. *Ann Neurol* 1999; 46: 684-92.
111. Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part II. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 171-81.
112. Castro-Gago M, Gómez-Lado C, Novo-Rodríguez MI, Eirís-Puñal J. Aspectos actuales de las miopatías metabólicas. *Rev Esp Pediatr* 2006; 62: 185-204.
113. Castro-Gago M, Eirís-Puñal J, Rodríguez-Núñez A, Pintos-Martínez E, Benlloch-Marín T, Barros-Angueira F. Forma grave de glucogenosis tipo II juvenil en un niño heterocigoto compuesto (Tyr-292→Cys/Arg-854→Stop). *Rev Neurol* 1999; 29: 46-9.
114. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies: A new syndrome? *Acta Paediatr Scand* 1971; 60: 559-64.
115. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; 105: 511-9.
116. Kawarai T, Kawakami H, Kozuka K, Izumi Y, Matsuyama Z, Watanabe C, et al. A new mitochondrial DNA mutation associated with mitochondrial myopathy: tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> 3254 C-to-G. *Neurology* 1997; 49: 598-600.
117. DiMauro S, Hirano M. Mitochondria and heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 190-7.
118. Castro-Gago M, Novo-Rodríguez MI, Pintos-Martínez E, Campos Y, Arenas J, Eirís-Puñal J. Encefalomiopatías mitocondriales. *Rev Neurol* 2000; 31: 263-82.
119. Campos Y, García A, Eirís J, Fuster M, Rubio JC, Martín MA, et al. Mitochondrial myopathy, cardiomyopathy and psychiatric illness in a Spanish family harbouring the mtDNA 3303C>T mutation. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 685-7.
120. DiMauro S, Hirano M. Mitochondrial encephalomyopathies. an update. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 276-86.
121. Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Campos-González Y, Arenas-Barbero J, Pintos-Martínez E, Eirís-Puñal J. Epidemiology of pediatric mitochondrial respiratory chain disorders in northwest Spain. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 204-11.
122. Sarnat HB, Menkes JH. Mitochondrial encephalomyopathies. En: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, eds. *Child Neurology*. 7ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 143-61.
123. English KM, Gibbs JL. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 231-5.
124. McNally EM, Towbin JA. Workshop report: Cardiomyopathy in Muscular Dystrophy Workshop. 28-30 september 2003, Tucson, Arizona. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 222-8.

# Protocolo de evaluación previo al inicio de actividades físicas del nivel escolar

A.C. Cis<sup>1</sup>, M. López Zea<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Examen Prepráctica Deportiva (CEDENA) Almería.

<sup>2</sup>Cardiología Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

## INTRODUCCIÓN

Los niños manifiestan desde pequeños una tendencia natural a realizar actividades físicas. Inicialmente forman parte de sus juegos habituales individuales y, más tarde, en el desarrollo normal las incorporan en forma colectiva<sup>(1)</sup>.

Cuando llegan al nivel escolar, la enseñanza de la educación física tiende a optimizar esta actividad natural, brindando la oportunidad para incorporar normas y estrategias que la disciplinan<sup>(1-2)</sup>.

Al mismo tiempo, es cada vez más frecuente el inicio de las actividades físicas de carácter ya netamente competitivo en los niños, fuera del ámbito de la escuela, lo cual surge de la tendencia de la imitación de los ídolos (fútbol, tenis, baloncesto u otros deportes) o del interés normal de incorporarse a juegos en equipo como parte de su integración social<sup>(4-6)</sup>.

También cobra cada vez más importancia la prescripción de actividades físicas dentro de las pautas para reducir el riesgo cardiovascular en adultos y esto mismo se debe introducir en niños con carácter educacional y preventivo<sup>(2-3,19)</sup>.

Como consecuencia de este interés cada vez mayor por el deporte en sus diferentes expresiones, vemos cómo la sociedad en su conjunto y, sobre todo, el deportista han ido descubriendo las ventajas de su práctica y, simultáneamente las diferentes lesiones físicas relacionadas con el ejercicio, y en los casos más serios del fenómeno conocido como muerte súbita (MS) en los atletas.

Dicho suceso se define como un inesperado evento no violento o traumático resultante de un paro cardíaco, con un testigo que acredite salud previa aparente normal, dentro del intervalo de seis horas inmediatas anteriores<sup>(7-9)</sup>.

Su frecuencia oscila entre 1/100.000 a 1/300.000 atletas de nivel secundario educativo por año académico, con mayor proporción de varones sobre las mujeres<sup>(7-9)</sup>.

Las causas de muerte súbita en atletas jóvenes menores de 35 años son debidas a malformaciones congénitas severas: la miocardiopatía hipertrófica es la predominante en un tercio de los casos<sup>(7-10)</sup>.

La siguiente causa en el mismo grupo de edad son las anomalías congénitas de las coronarias, siendo muy común hallazgo en jugadores de baloncesto y/o futbolistas con alto nivel competitivo<sup>(7-9)</sup>.

Restantes causas son una variedad compuesta por la miocardiitis, síndrome de Marfan, prolapso de válvula mitral, arritmias cardíacas, estenosis aórtica, síndrome de Wolf-Parkinson-White, síndrome de QT largo congénito, displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), abuso de cocaína o anabólicos, bulimia, anorexia, asma, trastornos relacionados con el calor<sup>(7-9)</sup>.

Estas cifras reflejan la casuística americana. Diferente son los datos de Italia, en donde por ejemplo en la zona de Veneto, es mayor la incidencia de DAVD (atribuido a razones genéticas o étnicas) y otras anomalías coronarias, las cuales muchas veces son subdiagnosticadas y requieren de mayor esfuerzo y sospecha para su detección<sup>(33)</sup>.

Además, no podemos olvidar que 8 de cada 1.000 recién nacidos vivos, tiene una cardiopatía congénita eventualmente no diagnosticada, en su mayoría asintomática, que puede hacer su debut durante la práctica deportiva. Por otro lado, más del 70% de la indicación de los implantes de desfibriladores en este grupo de edad es secundaria a un evento de MS recuperada.

En este contexto se ha hecho necesario cubrir una evaluación básica del niño sobre todo del aparentemente sano, previo a la concesión de la aptitud para la práctica de una actividad física, más aún si hablamos de un interés futuro hacia la alta competición.

*Correspondencia:* Adela Cristina Cis. Centro de Examen Prepráctica Deportiva (CEDENA) Almería

*Recibido:* Octubre 2006

REV ESP PEDIATR 2006;62(5):383-391

TABLA 1. Interrogatorio general 1<sup>(9)</sup>

Fecha de la evaluación / /		HOJA N°1	
Nombre:			
Sexo:			
Edad:		Fecha de nacimiento:	
Nivel escolar:		Deporte practicado:	
Dirección:		Telf:	
Médico personal del paciente:			
Médico que realiza la evaluación:			
En emergencias contactar a :			
Relación con el menor:		Telf:	
1.	¿Ha tenido alguna enfermedad desde el último control?	Sí	No
2.	¿Ha estado hospitalizado toda una noche?	Sí	No
	¿Se ha operado alguna vez?	Sí	No
3.	¿Toma alguna medicación o inhaladores indicados o no por un médico?	Sí	No
	¿Ha tomado vitaminas o algo para mejora su rendimiento?	Sí	No
4.	¿Tiene alergias?	Sí	No
	¿Ha tenido algún <i>rush</i> (erupción) durante o después del ejercicio	Sí	No
5.	¿Ha tenido algún desmayo durante o después de un ejercicio?	Sí	No
	¿Ha tenido mareos durante o después de un ejercicio?	Sí	No
	¿Ha tenido dolor precordial durante o después del ejercicio?	Sí	No
	¿Se ha cansado más rápidamente que el resto durante el ejercicio?	Sí	No
	¿Ha tenido aumentos o falta de latidos cardíacos?	Sí	No
	¿Ha tenido aumento de tensión arterial?		
	¿Colesterol alto?	Sí	No
	¿Le han mencionado alguna vez un soplo cardíaco?	Sí	No
	¿Tiene algún familiar muerto súbitamente o fallecido de causa cardiaca antes de los 50 años?	Sí	No
	¿Ha tenido alguna infección viral en último mes? (Mononucleosis , miocarditis)?	Sí	No
	¿Le ha negado su médico la participación en deportes por problemas cardiacos?	Sí	No
6.	¿Tiene problemas habituales de piel (hongos, acné, erupciones, etc)?	Sí	No
7.	Ha tenido accidentes con traumatismo en la cabeza?	Sí	No
	¿Ha tenido pérdidas de conocimiento o de memoria?	Sí	No
	¿Convulsiones?	Sí	No
	¿Dolores de cabeza?	Sí	No
	¿Ha tenido hormigueos en sus brazos, piernas o pies?	Sí	No
	¿Ha tenido quemaduras o pinchazos en nervios?	Sí	No
8.	¿Se ha sentido enfermo haciendo ejercicio al calor?	Sí	No
9.	¿Tiene tos, o problemas para respirar al hacer ejercicio?	Sí	No
	¿Tiene asma?	Sí	No
	¿Tiene alergias estacionales que requieran de tratamiento médico?	Sí	No
10.	¿Usa protectores especiales o aditamentos no necesarios para su deporte en particular? ejemplo: audífonos, collares cervicales	Sí	No
11.	¿Tiene problemas visuales?	Sí	No
12.	¿Ha tenido esguinces o fracturas?	Sí	No
	¿Ha tenido problemas con dolor musculares, tendones, articulares u óseos? Cabeza, cuello, espalda, tórax, hombro, brazo, codo, antebrazo, muñeca, mano, dedos, cadera, muslo, rodilla, pantorrilla, tobillo, pies	Sí	No

.../...

**TABLA 1.** Interrogatorio general 1<sup>(9)</sup> (continuación)

13. ¿Desea tener más o menos peso que ahora?	Sí	No
14. ¿Ha perdido peso por requerimientos de su deporte?	Sí	No
15. Sus vacunas: tétanos, hepatitis B, parotiditis, varicela		
16. Antecedentes personales o familiares de cuadros de sangrado o trombosis:	Sí	No
17. Usa ordenador: Sí No Internet: Sí No Horas/semana: Play Station: Sí No Horas/semana: Televisión: horas al día:		
<b>Sólo para mujeres (adolescentes)</b>		
18. ¿Fecha de la 1º menstruación?		
¿Fecha de la última menstruación?		
Regularidad, características		
Firma del interesado-a DNI:	Firma del tutor o padres DNI:	Fecha

Teniendo en cuenta estos datos y considerando a esta población en riesgo de presentar dicho evento, se han desarrollado en forma conjunta entre los diferentes especialistas implicados en la medicina del deporte, normas para establecer una guía a seguir en la evaluación pre-participativa deportiva en los adultos jóvenes con alguna enfermedad basal y más aun en los aparentemente sanos.

Recordando el inicio cada vez mas precoz de la participación de chicos de últimos grados de nivel escolar primario y, sobre todo, los del secundario en actividades deportivas que requieren o demandan cada vez mayor entrenamiento, hemos diseñado este protocolo partiendo de las normas de los adultos, corregidas con las publicaciones y guías establecidas a través de consensos en asociaciones pediátricas, cardiológicas, medicina de familia, traumatología y /u otros especialistas en medicina del deporte, para poder aplicarlas en niños<sup>(1-2,7-9,11-18, 38-41)</sup>.

Deben ser mencionadas entre ellas las sugeridas por la Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Argentina de Pediatría, la Sociedad Europea de Cardiología y los Colegios Americanos de Cardiología y de Medicina del Deporte, estos últimos a través de la 26<sup>th</sup> y 36<sup>th</sup> Conferencias de Bethesda<sup>(9,28-29-35-37)</sup>.

Lo llevamos a cabo en el Centro de Evaluación de Niños y Adolescentes que desarrollaran actividades físicas (CEDENA), en Almería.

Desde la pediatría y considerando al niño en su conjunto de sistemas y aparatos creemos se debe realizar un interrogatorio y examen físico global, el cual “no debe” reemplazar a los controles habituales pediátricos que lleve su médico de cabecera, pero estará especialmente dedicado a las áreas implicadas más frecuentemente en la práctica de actividades físicas, por ejemplo: aparato locomotor, respiratorio, órganos de los sentidos, etc. Para ello usamos los formularios 1 y 2 del protocolo (Tablas 1, 2).

Como cardiólogos pediatras nos interesa una evaluación más específica dirigida a detectar aquellos antecedentes, signos o síntomas, de mayor ayuda en la prevención de la muerte súbita. En este caso usamos el formulario 3 del protocolo (Tabla 3).

#### OBJETIVOS DEL PROTOCOLO

1. Detectar enfermedades que puedan significar riesgo vital para el niño, sus compañeros o contrarios durante el desempeño de la actividad física.

2. Establecer contraindicaciones relativas o absolutas para la práctica de la actividad física en sus diferentes formas.

3. Excluir a los que tiene mayor riesgo sobre todo en actividades físicas peligrosas.

4. Medir la capacidad funcional y/ o tolerancia al esfuerzo.

5. Cubrir los requerimientos legales y/ o de seguridad que debería ofrecerse al niño para la práctica de una actividad física organizada.

Para el caso de los niños con enfermedad conocida sin duda la valoración ofrecida, está justificada, en la medida que permitirá ajustar correctamente las pautas del tipo de actividad física más conveniente a cada caso y evitar limitaciones innecesarias o exposiciones a situaciones de riesgo no deseadas.

La AHA determina que en niños de secundaria, deben ser re-evaluados cada 2 años y para atletas colegiados debe ser completo en el 1º año de su ingreso al programa deportivo y luego cada 3-4 años, de acuerdo a lo que se detecta en el 1º<sup>(7-8)</sup>.

#### PARÁMETROS A TENER EN CUENTA EN LA EVALUACIÓN

- El carácter de la actividad física a desarrollar<sup>(1,4-6,11,19-20)</sup>
- Si son actividades del nivel recreativo escolar

TABLA 2. Formulario de examen físico general 2<sup>(9)</sup>

Nombre ..... fecha de nacimiento .....  
 Peso ..... Talla ..... % grasa(opcional) ..... IMC (opcional) .....  
 Pulso ..... TA .....

	Normal	Anormales hallazgos
<b>Médicos</b>		
Apariencia .....		
Ojos/ orejas /nariz/ fauces .....		
Nódulos linfáticos .....		
Corazón .....		
Pulsos .....		
Pulmones .....		
Abdomen .....		
Genitales .....		
Piel .....		
<b>Musculoesqueléticos</b>		
Cuello .....		
Espalda .....		
Hombros/ brazos .....		
Codos/ antebrazos .....		
Muñeca/ manos .....		
Caderas/ muslos .....		
Rodillas .....		
Piernas/ pantorrillas .....		
Pies .....		

**Conclusiones**

En condiciones de hacer actividades

En condiciones después de completar más evaluación o rehabilitación por:

No en condiciones de hacer actividades:

Razones:

Recomendaciones especiales:

Nombre del médico

Fecha

Hora

Dirección

Firma del médico

- Si son actividades del tipo deportivo competitivo de nivel nacional o internacional, federados o no
- Detallar el tipo de actividad a realizar<sup>(1,4-6,11,19-20)</sup>
- Dinámico o estática
- Intensidad
- Duración de la actividad por día
- Horas semanales empleadas
- Carácter individual o en equipos de la misma

- La edad del paciente
- Preescolar
- Escolar primario
- Escolar secundario
- Estado de salud previo a la evaluación<sup>(11,31,39)</sup>
- Aparentemente sano
- Con enfermedad previa de carácter asintomático
- Con enfermedad previa de carácter sintomático

TABLA 3. Formulario de evaluación cardiovascular específica 3<sup>(11)</sup>

Nombre y apellidos:	Fecha de la exploración:		
Fecha de nacimiento:	Edad:	Sexo:	
<b>Antecedentes familiares</b>			
Cardiopatía isquémica	Sí	No	
Muerte súbita en familiares menores de 35 años	Sí	No	
Otras cardiopatías:			
<b>Antecedentes personales</b>			
Deportivos	Especialidad:		
Edad de inicio del deporte:			
Horas de entrenamiento semanal:			
<b>Antecedentes personales patológicos</b>			
Soplo cardíaco	Sí	No	
Hipertensión arterial:	Sí	No	
Obesidad:	Sí	No	
Sedentarismo:	Sí	No	
Dieta alta en calorías, grasas saturadas y colesterol:	Sí	No	
Tabaquismo (adolescentes):	Sí	No	
Padece otras enfermedades: (Indicar cuál/es):	Sí	No	
Sintomatología cardíaca previa	Sí	No	
Denegación previa médica para hacer deportes:	Sí	No	
<b>Anamnesis</b>			
Dolor/ molestia precordial con el esfuerzo:	SI	NO	
Síncope/ presíncope o mareo intenso:	SI	NO	
Palpitaciones, latidos irregulares o taquicardia no fisiológica:	SI	NO	
Disnea ante esfuerzos de intensidad baja o moderada:	SI	NO	
Ortopnea o disnea paroxística nocturna:	SI	NO	
Fatiga con el esfuerzo:	SI	NO	
<b>Examen físico</b>			
Frecuencia y ritmo cardíaco:			
Auscultación cardíaca:			
Presión arterial:			
Pulsos periféricos:			
Estigmas de Marfan:			
ECG (en reposo)			
Frecuencia:	Eje:	Intervalo PR:	QTc:
<b>Ritmo</b>			
Sinusal:	Taquicardia sinusal:	Bradicardia sinusal:	Arritmia sinusal:
Nodal:	Marcapasos migratorio:		
<b>Conducción auriculoventricular</b>			
Normal:	Bloqueo de 1°:	Bloqueo de 2°:	Bloqueo de 3°:
Wolf-Parkinson-White:	PR corto:		
<b>Conduccion intraventricular</b>			
Normal:	Bloqueo rama derecha incompleto:	Completo:	
Bloqueo rama izquierda:	Hemibloqueo anterior:	Hemibloqueo posterior:	

.../...

**TABLA 3.** Formulario de evaluación cardiovascular específica 3<sup>(11)</sup> (continuación)

**Excitabilidad**

Extrasístoles auriculares:  
Extrasístoles ventriculares:

Extrasístoles supraventriculares:

HOJA N°2

**Repolarización**

Signos de crecimiento de cavidades derechas:  
Signos de crecimiento de cavidades izquierdas:  
Vagotonía: alteraciones inespecíficas de repolarización ventricular:

QT largo:

**Otras observaciones**

Prueba de esfuerzo en banco de Astrand  
Frecuencia cardíaca: TA:

Altura del banco:

Test Ruffier-Dickson: P P' P'' resultado

**Otros estudios**

Firma del interesado-a  
DNI:

Firma del padre o tutor  
DNI:

Nombre del médico:  
Dirección:  
Firma del médico:

Hora

**HERRAMIENTAS USADAS EN LA EVALUACIÓN**

**Interrogatorio**<sup>(1,3,7-16-35-40-41)</sup>

Formulario 1 para evaluaciones pediátricas generales y el número 3 para el específico cardiovascular (véanse tablas 1 y 3).

Hemos seguido normas de la AHA y otros consultados en la bibliografía respecto a la importancia de un buen interrogatorio, con modelos pre-impresos que nos sirvieron como guías. Lo puede efectuar un pediatra comprometido o informado sobre los datos más relevantes a recoger. En casos específicos, como el cardiológico, debe ser dirigido por el especialista.

- Antecedentes personales:
  - Hábitos (alimentarios, higiénicos, tóxicos, drogas)
  - Antecedentes deportivos
  - Presencia de síntomas
  - Antecedente de cirugías o traumatismos

- Antecedentes familiares:
  - Cardiopatía isquémica
  - S. de Marfan
  - Muerte súbita en menores de 35 años
  - Miocardiopatía hipertrófica en familiares
  - Síndrome de QT largo
  - Arritmias en un familiar
  - Otras enfermedades hereditarias
- Inmunizaciones

**Examen físico**

Formulario 2 para el examen general (Tabla 2) y el número 3 (Tabla 3) para el específico cardiovascular.

- Antropometría: peso/ talla e IMC<sup>(1,2,11-14)</sup>
- Se siguen normas de percentiles de Hernández y colaboradores.
- Examen cardiovascular<sup>(2,7-16,21,26, 35,40)</sup>
- Color de la piel



**TABLA 4.** Modelo de certificado de aptitud para actividades físicas (en base al sugerido por el Consenso de los Comités de Cardiología, Adolescencia, Medicina del Deporte Infanto-Juvenil; y Grupo de Trabajo de Salud Escolar, todos de la Sociedad Argentina de Pediatría)<sup>(1-35)</sup>

Dejo constancia que .....  
 DNI n° .....de ..... años de edad, ha sido examinado clínicamente en el día de la fecha, a las ..... horas, se encuentra: Sí/No en condiciones de realizar actividades físicas, recreativas/ deportivas, acordes a su edad, sexo, maduración y desarrollo.  
 Observaciones .....

.....  
 Firma del padre/madre o responsable legal  
 DNI N° .....

.....  
 Firma y sello del médico

Fecha:

- Pulsos
- Palpación de precordio
- Auscultación
- Registro de la TA<sup>(22-25)</sup>

Se deben tener en cuenta las guías de la *Task Force* y de la AAP en cuanto a formas del registro, manguitos a usar y tablas comparativas adaptadas para edad/ talla y sexo

En el caso de evaluaciones en pacientes portadores de miocardiopatía hipertrófica, se ve una respuesta anormal de la TA, con mayor frecuencia asociada a muerte súbita<sup>(10)</sup>.

- Resto del examen físico:
- Aparato respiratorio
- Osteomioarticular
- Abdomen
- Sistema nervioso
- Órganos de los sentidos

Establecer hora y fecha exacta de la evaluación, de rutina

#### Estudios complementarios

Desde el punto de vista general pediátrico dependerá de los hallazgos del examen. En cuanto a los estudios cardiovasculares, hay muchas discusiones sobre la necesidad de hacerlos de rutina, *versus* el costo beneficio de los mismos en función de su valor predictivo positivo o negativo. El modelo americano difiere, por ejemplo, del italiano que solicita de rutina estudios, dispuesto por ley en 1971 y reforzado en 1982,<sup>(30)</sup> en que en el primero se sostiene y refuerza el valor de un buen examen físico y/o interrogatorio dirigido, como métodos válidos de *screening*<sup>(7-9)</sup>.

- ECG: discutida su costo-eficacia. Se describe como 90% anormal en miocardiopatía hipertrófica y 95% de los

mismos que fallecieron súbitamente. Permite medir el QT: largo en casos congénitos. Permite detectar signos del síndrome de Brugada o pre-excitaciones<sup>(7-8,10-11-40)</sup>.

Detecta arritmias sinusales, bloqueos, o diagnostica diferencias entre hipertrofia fisiológica del corazón del deportista, debiendo formar parte del reconocimiento básico obligatorio de acuerdo al modelo italiano y al actual consenso en Argentina se recomienda una vez en nivel escolar primario y otro en el secundario<sup>(11,30-33)</sup>.

- Rx tórax: surge su necesidad de acuerdo a los hallazgos del interrogatorio o examen físico. No por rutina. Poco valor en sanos.

- Ecocardiograma: debería incluirse en el básico de los deportistas si surge alguna sospecha del interrogatorio o examen físico. No por rutina según el modelo americano. Con el Doppler usado de rutina de acuerdo al modelo italiano, no hay resultados concluyentes. Sólo para deportistas de alto nivel competitivo nacional y/o internacional, podría aportar más datos, más aún con signos sospechosos previos<sup>(11,30-40)</sup>.

- Prueba de capacidad funcional o esfuerzo submáxima: test de Ruffier-Dickson. Para deportistas de nivel básico<sup>(35)</sup>.

- Prueba de esfuerzo graduada: con protocolo de Bruce se puede plantear en niños en nivel competitivo nacional e internacional, según surja del examen físico y/ o interrogatorio o indicación del cardiólogo pediatra, o en forma rutinaria en el modelo italiano<sup>(30-34)</sup>.

- Holter de FC: ante situaciones específicas<sup>(11,34)</sup>.
- Holter de TA: también ante situaciones específicas.
- Otros estudios invasivos o analíticas: solo en situaciones específicas<sup>(10,11)</sup>.

## CONCLUSIONES

Con todos estos elementos, se podrá elaborar la conclusión final de la evaluación y determinar si el niño/ a se encuentra en condiciones de realizar actividades físicas y la calidad o intensidad autorizada de las mismas, en forma de certificado (ver ejemplo en modelo adjunto, tabla 4), quedando los datos recogidos de la historia clínica bajo el secreto médico. El mismo no tiene duración ni plazos, ni es pronóstico, sólo vale para el presente<sup>(1-35-36)</sup>.

Finalmente, queremos reseñar que si la conclusión final es la “no autorización” y esto no es aceptado por el menor o sus responsables directos, dicho rechazo debe quedar debidamente registrado y, por otro lado, hay que ser conscientes de las consecuencias que pueden derivarse de la expedición de certificados, por **precipitación**, sin la adecuada historia y exploración clínica.

Queda mucho trabajo de sensibilización por hacer y hay que encontrar los cauces adecuados para cubrir esta necesidad sanitaria derivada del constante desarrollo económico de nuestra sociedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité de Medicina del Deporte Infanto-Juvenil. Grupo de trabajo de salud escolar. Comité de Cardiología. Comité de Adolescencia. Certificación para la actividad física escolar y pre-participativa deportiva. Arch Arg Pediatr 2001; 99: 538-41.
2. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, et al. AHA Scientific Statement. Cardiovascular Health in Childhood. A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2002; 106: 143-60.
3. Paterno CA. Factores de riesgo coronario en la adolescencia. Estudio FRICELA. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 452-8.
4. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness. Intensive training and Sports Specialization in Young Athletes. Pediatrics 2000; 106: 154-57.
5. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness and Committee on School Health. Organized Sports for Children and Preadolescents. Pediatrics 2001; 107: 1459-62.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness. Triathlon Participation by Children and Adolescents. Pediatrics 1996; 98: 511-2.
7. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, et al. AHA. Medical / Scientific Statements. Cardiovascular Preparticipation Screening of Competitive Athletes. A Statement for Health Professionals From the Sudden Death Committee (Clinical Cardiology) and Congenital Cardiac Defects Committee (Cardiovascular Disease in the Young). Circulation 1996; 94: 850-6.
8. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, Mc Grew CA, Strong WB, Douglas PS, et al. Cardiovascular Preparticipation Screening of Competitive Athletes: Addendum. American Heart Association. Circulation 1998; 97: 2294.
9. Lyznicki JM, Nielsen NH, Schneider JF. Screening of Students Athletes. Am Fam Physician 2000; 62: 765-84.
10. McKenna WJ, Montserrat Iglesias L. Identificación y tratamiento de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y riesgo de muerte súbita. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 123-30.
11. Boraita Pérez A, Baño Rodrigo A, Berrazueta Fernández, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de cardiología sobre actividad física en el cardiópata. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 684-726.
12. Glover DW, Maron BJ. Profile of Preparticipation Cardiovascular Screening for High School Athletes. JAMA 1998; 279: 1817-30.
13. Gómez JE, Lantry BR, Saathoff KN. Current Use of Adequate Preparticipation History Forms for Heart Disease Screening of High School Athletes. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153: 723-26.
14. Kuroswski K, Chandran S. The preparticipation Athletic Evaluation. Am Fam Physician 2000; 61: 2683-90.
15. Pfister GC, Puffer JC, Maron BJ. Preparticipation Cardiovascular Screening for US Collegiate Student-Athletes. JAMA 2000; 283: 1597-99.
16. Luckstead EF. Factores de riesgo cardiovascular en jóvenes y directrices para la participación en deportes. Pediatr Clin N Am 2002; 49: 681-707.
17. Shry EA, Leding CJ, Rubal BJ, et al. The role of limited echocardiography and electrocardiography in screening physicals for amateur athletes. Mil Med 2002; 167: 831-4.
18. Bratton RL. Preparticipation screening of children for sports. Current recommendations. Sports Med 1997; 24: 300-7.
19. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness and Committee on School Health. Physical Fitness and Activity in Schools. Pediatrics 2000; 105: 1156-57.
20. Mitchell JH, Haskell WL, Raven PB. Classification of Sports. JACC 1994; 24: 864-6.
21. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness. Medical Conditions Affecting Sports Participation. Pediatrics 2001; 107: 1205-9.
22. Reusz GS, Hóbor M, Tulassay T, et al. 24 Hour blood pressure monitoring in healthy and hypertensive children. Archives of Disease in Childhood 1994; 70: 90-4.
23. Kaplan NM, Devereaux RB, Miller HS. Task Force 4: Systemic Hypertension. JACC 1994; 124: 885-8.
24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. Pediatrics 1996; 98: 649-58.
25. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness. Athletic Participation by Children and Adolescents Who have Systemic Hypertension. Pediatrics 1997; 99: 637-38.
26. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness. Mitral Valve Prolapse and Athletic Participation in Children and Adolescents. Pediatrics 1995; 95: 789-90.
27. Rowland T, Kline G, Goff D, et al. One-Mile Run Performance and Cardiovascular Fitness in Children. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153: 723-6.

28. Maron BJ, Mitchell JH. 26th Bethesda Conference: Recommendations for Determining Eligibility for Competition in Athletes With Cardiovascular Abnormalities. *JACC* 1994; 24: 845-99.
29. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness. Medical Conditions Affecting Sports Participation. *Pediatrics* 1994; 24: 757-60.
30. Pelliccia A, Maron BJ. Preparticipation Cardiovascular Evaluation of the competitive Athlete: Perspectives From the 30-Year Italian Experience. *Am J Cardiol* 1995; 75: 827-9.
31. Corrado D, Baso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-9.
32. Pelliccia A, Maron BJ, Culaso F, Di Paolo F, Spataro A, Biffi A, et al. Clinical Significance of Abnormal Electrocardiographic Patterns in trained Athletes. *Circulation* 2000; 102: 278-84.
33. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does Sports Activity Enhance the Risk of Sudden Death in Adolescents and Young Adults? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1959-63.
34. American Academy of Pediatrics. Committee on Sports Medicine and Fitness. Cardiac Dysrhythmias and Sports. *Pediatrics* 1995; 95: 786-8.
35. Consenso sobre Examen Físico del niño y del adolescente que practica actividades físicas. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Medicina del Deporte Infanto-Juvenil. *Arch.Argent Pediatr* 2000; 98: 60-79.
36. Asociación Metropolitana de Medicina del Deporte. *Revista Argentina de Medicina del Deporte*. Vol XXI, nº 65, año 1999: 1-23.
37. Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities. *JACC* 2005; 45: 1318-75.
38. Koester MC. A review of sudden cardiac death in young athletes and strategies for preparticipation cardiovascular screening. *J Athl Train* 2001; 36: 197-204.
39. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, et al. AHA Scientific Statement. Recommendations for Physical Activity and recreational Sports Participation for Young Patients With Genetic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2004; 109: 2807-16.
40. Bader RS, Goldberg L, Sahn DJ. Risk of sudden cardiac death in young athletes: which screening strategies are appropriate? *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 1421-41.
41. Hergenroeder AC. Examen previo a la participación en deportes. *Pediatr Clin N Am* (ed esp), 1997; 44: 1525-40.
42. Corrado D, Pelliccia A, Halvor Bjornstad H, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26: 516-24.

# Agnesia bilateral de glándulas parótidas asociada a estenosis de conducto lacrimonasal. A propósito de un caso

R.M. Gavela Ramón<sup>1</sup>, P. García González<sup>1</sup>, M.C. Cuadrillero Quesada<sup>2</sup>,  
C. Menéndez Arias<sup>2</sup>, R. Castañón Hevia<sup>1</sup>, C. Pérez Méndez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón (Asturias)

## RESUMEN

La agnesia de las glándulas parótidas es una entidad infrecuente cuya etiología es variada, asociándose en algunos casos a imperforación del conducto lacrimonasal.

La clínica más frecuente de presentación es la xerostomía, revelando el examen físico de la cavidad oral la ausencia del punto de drenaje de la glándula.

Las técnicas de imagen, Tomografía Computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM) son diagnósticas, evidenciando la ausencia de tejido glandular en su correspondiente localización, considerándose complementario el estudio funcional con la gammagrafía.

Presentamos el caso de una niña de cuatro años con agnesia bilateral de glándulas parótidas que asociaba estenosis del conducto lacrimonasal, que acudió por clínica de xerostomía.

*Palabras Clave:* Parótidas; Agnesia; TC; RM

## ABSTRACT

Agnesia of the parotid glands is an uncommon entity which etiology is variable, that in some cases associates imperforated lacrimal puncta.

Xerostomia is most frequently clinical presentation, and physical examination of oral cavity shows absence of glandular papillae.

Imaging techniques, Computerized Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) are diagnostics, showing absence of glandular tissue in its corresponding location, scintigraphic functional study is a complementary test.

*Correspondencia:* Rita Gavela Ramón. C/ Martínez Cachero 23, 3ª. 33013 Oviedo

e-mail: blackgardenofstone@hotmail.com

*Recibido:* Septiembre 2006

REV ESP PEDIATR 2006;62(5):392-394

We report a case of four year-old child with bilateral agnesia of parotid glands with lacrimonasal duct stenosis associated, presented with xerostomia.

*Key Words:* Parotids; Agnesia; CT; MRI.

## INTRODUCCIÓN

Las glándulas salivales tienen su origen en el ectodermo de la cavidad oral, que se diferencia en los distintos componentes que conformarán la glándula. Esta diferenciación comienza durante la 4ª-6ª semana de vida del desarrollo; el brote de la glándula parótida es el primero en aparecer, lo que contrasta con el hecho de ser ésta la última en encapsularse y organizarse como órgano sólido.

Las glándulas mayores (parótidas, submaxilares y sublinguales) deben su nombre a la localización anatómica en la que se encuentran de forma bilateral. También existen numerosas glándulas menores distribuidas por la orofaringe, espacios parafaríngeos y tráquea.

Son numerosas las entidades que pueden afectar al sistema de glándulas salivales, siendo la agnesia de parótida una entidad rara que puede obedecer a distintas causas, como son: anomalías del primer y segundo arcos bronquiales, disostosis mandíbula-faciales, microsomía hemifacial y asociada a agnesia de glándulas lagrimales y/o conducto lácrimo-nasal.

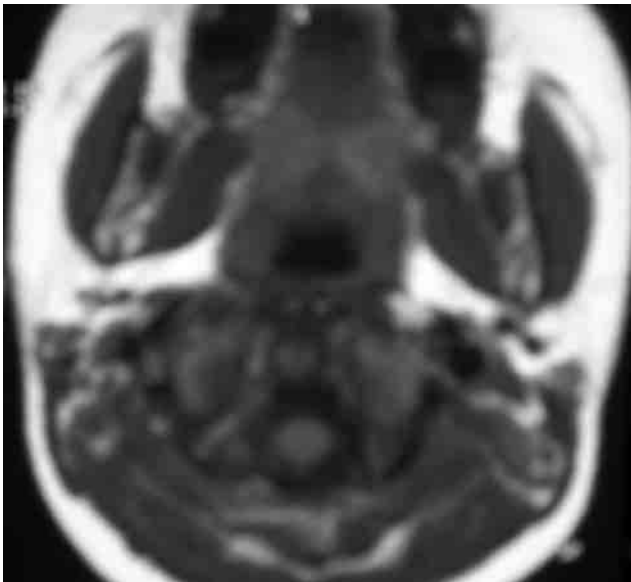
## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña de 4 años de edad que acude a consultas externas de pediatría por presentar numerosas caries y boca seca. Como antecedentes de interés figuran el haber padecido dacriocistitis neonatorum y ser intervenida de dacriostenosis izquierda por epífora. En la actualidad en tratamiento por conjuntivitis persistente.

En la exploración física únicamente llama la atención la sequedad de la orofaringe, siendo el resto normal.



**FIGURA 1.** Gammagrafía salival con  $^{99m}\text{Tc}$ . Imágenes estáticas adquiridas en condiciones basales (A) y tras administrar zumo de limón (B). Obsérvese la ausencia de captación en glándulas salivales mayores y en cavidad oral.

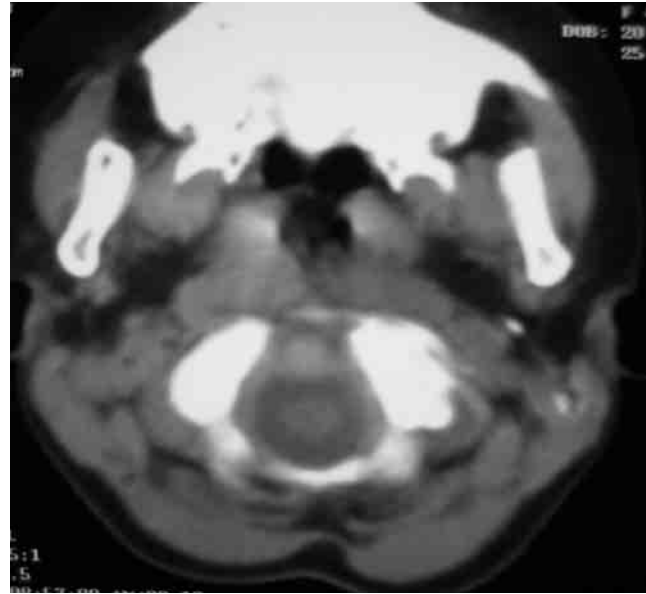


**FIGURA 3.** RM cervical, secuencia potenciada en T1, corte axial. No se visualizan las glándulas parótidas; en su lugar, el espacio parotídeo se encuentra ocupado por tejido graso, que en secuencias potenciadas en T1 se comporta como hiperintenso.

Se le realizaron estudios complementarios que incluyeron hemograma, bioquímica, PCR, FR y anticuerpos anti-Sjögren A y B, siendo todos los resultados normales. El test de Schirmer fue de 8 mm en el ojo derecho y 12 mm en el ojo izquierdo.

Es remitida a consultas de otorrinolaringología donde se objetiva ausencia de los puntos de drenaje de las glándulas parótidas y submaxilares. La cuantificación de la producción de saliva según pauta de Saxon fue 0,6 g, siendo en los testigos de 6,59 y 6,25, respectivamente.

Ante la sospecha de patología de glándulas salivales se decide la realización de una gammagrafía dinámica con Tc-



**FIGURA 2.** TC cervical tras adquisición helicoidal de 3 mm de espesor, sin la administración de contraste yodado intravenoso. Se aprecia ausencia de glándulas parótidas en el espacio parotídeo, estando ocupado éste por tejido graso que es hipodenso en la TC.

99, objetivándose en condiciones basales y tras la administración de ácido cítrico, la ausencia de captación por parte de las glándulas salivales (Fig. 1). Estos resultados sugieren atrofia funcional de todas las glándulas salivales por lo que se decide realizar una tomografía computarizada (TC).

En la TC cervical se observó ausencia completa de ambas glándulas parótidas que sugiere agenesia de las mismas, siendo las glándulas submaxilares y sublinguales normales (Fig. 2).

Cuatro meses más tarde se le realiza una resonancia magnética (RM) cervical donde, de nuevo, se demuestra la ausencia de glándulas parótidas, siendo el resto del estudio normal (Fig. 3).

El diagnóstico final fue de caries dental múltiple y xerostomía por ausencia congénita de glándulas parótidas, decidiendo tratar a la paciente con diferentes medidas higiénico-dietéticas y Salivart, y siguiendo revisiones en consultas externas de pediatría.

## DISCUSIÓN

La ausencia congénita de glándulas salivales puede ser total o parcial, e infrecuentemente se asocia a la existencia de tejido ectópico glandular (heterotopia). En el caso de la parótida, el tejido glandular ectópico suele tener una localización unilateral, separado de la glándula principal, situado anteriormente, a lo largo del músculo masetero y drenando a través del conducto de Stenon<sup>(1)</sup>.

La presentación clínica habitual consiste en xerostomía y en la exploración física se demuestra ausencia del conducto de drenaje de la glándula en el cavidad oral. Si bien se han descrito casos de agenesia unilateral de parótida cuya clínica de presentación fue algia facial y dolor de la articulación témporo-mandibular<sup>(2)</sup>.

La xerostomía puede obedecer a causas primarias, que incluyen: S. Sjögren, irradiación, infecciones recurrentes y agenesia; y secundarias, entre las que destaca la toma de fármacos.

En el caso de la agenesia se han descrito casos de ausencia congénita de glándulas salivales e imperforación del conducto lagrimal, con presentación autosómico dominante y expresividad variable<sup>(3)</sup>, así como agenesia bilateral de glándulas parótidas asociada con aplasia de glándulas lagrimales<sup>(4)</sup>. La agenesia de parótidas también se asocia a anomalías del desarrollo del primer y segundo arcos bronquiales, disostosis mandíbulo-faciales y microsomía hemifacial<sup>(5)</sup>.

En nuestro caso, la paciente había sido intervenida poco después del nacimiento de dacriostenosis, posteriormente se le diagnostica de agenesia bilateral de glándulas parótidas, por lo que sería compatible con un caso de agenesia de glándulas salivares asociado a imperforación del conducto lacrimonasal, aunque no estén claros los antecedentes familiares dada la expresividad variable de la entidad.

Los estudios mediante TC y RM han supuesto un impulso en el estudio de la patología de las glándulas salivares, especialmente en áreas antes ciegas, como el lóbulo profundo de la parótida y las glándulas menores. El TC se ha mostrado especialmente útil en el estudio de la patología li-

tiásica, mientras que la RM es de elección en el caso de patología tumoral<sup>(6)</sup>. En la agenesia de glándulas salivales mayores ambas tienen similar utilidad, demostrándola de forma evidente (ausencia de tejido glandular, sustitución por tejido graso y detección de tejido ectópico) tras una adecuada historia clínica y exploración física.

La gammagrafía se convierte en un estudio complementario, ya que al ser funcional, cualquier causa de xerostomía primaria se manifestaría como disminución o ausencia de captación; en este caso un estudio con TC o RM lograría distinguir, por ejemplo, entre un S. Sjögren (gammagrafía sin captación y estudio radiológico que demuestra la existencia de glándula) y una agenesia (gammagrafía sin captación y estudio radiológico que demuestra la ausencia de glándula).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldenberg D, Flax-Goldenberg R, Joachism HZ, Peled N. Misplaced parotid glands associated with bilateral accessory parotid tissue. *J Laryngol Otol* 2000; 114(11): 883-5.
2. Martínez Subías J, Royo López J, Vallés Varela H. Ausencia congénita de glándulas salivares mayores. *Acta Otorrinolaring Esp* 2000; 51(3): 276-8.
3. Gómez RS, Aguiar MJ, Ferreira AP, Castro WH. Congenital absence of parotid glands and lacrimal puncta. *J Clin Pediatr Dentistry* 1998; 22: 247-8.
4. Myers MA, Yoingberg RA, Bauman JM. Congenital absence of the major salivary glands and impaired lacrimal secretion in a child: case report. *JADA* 1994; 125: 210-2.
5. White AM, Hayward MW. Agenesis of the salivary glands: a report of two cases. *Br J Radiol* 1989; 62: 1023-6.
6. Shah GV. MR imaging of salivary glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10(4): 631-62.

# Infeción por micobacterias en paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos

J.M. Rizo Pascual<sup>1</sup>, M.S. Maldonado Regalado<sup>1</sup>, J. Fortún<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

## RESUMEN

Se presenta un paciente diagnosticado de leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo que, tras el tratamiento quimioterápico inicial fue sometido a un trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos de un donante familiar HLA idéntico.

En la evolución postrasplante presentó en el día + 47 un cuadro de fiebre y gran afectación del estado general. La TAC pulmonar evidenció la existencia de un patrón micronodular difuso bilateral. La fibroscopia y el lavado broncoalveolar no permitieron un diagnóstico, por lo que se procedió a una biopsia pulmonar que mostró la existencia de bacilos ácido-alcohol resistentes. El tratamiento tuberculostático permitió la resolución del caso.

*Palabras Clave:* Trasplante de progenitores hematopoyéticos; Tuberculosis; Infección por micobacterias.

## ABSTRACT

A patient diagnosed of high risk acute lymphoblastic leukemia is presented. After initial chemotherapy, he underwent an allogenic transplant of hemopoietic stem cells from an HLA identical family donor.

During the post-transplant course, on day +47, he had a picture of fever and great involvement of the general condition. The pulmonary CT scan showed the existence of a bilateral diffuse micronodular pattern. The fibroscopy and bronchoalveolar lavage did not allow for a diagnosis, so that a pulmonary biopsy was done that showed the existence of acid-alcohol resistant bacilli. Tuberculostatic treatment made it possible to solve the case.

*Correspondencia:* J.M. Rizo Pascual. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. 28034 Madrid  
e-mail: jaripas@gmail.com  
*Recibido:* Octubre 2006

REV ESP PEDIATR 2006;62(5):395-397

*Key Words:* Hematopoietic stem cell transplant; Tuberculosis; Mycobacterium infection

## INTRODUCCIÓN

Aunque podemos afirmar que la incidencia de tuberculosis mantiene una progresión descendente, España sigue teniendo una alta tasa de incidencia (25-38,5 /100.000 hab/año)<sup>(1-2)</sup>, la segunda más alta de Europa después de Portugal. En la población infantil se estima una prevalencia en torno al 0,62-0,87%<sup>(3)</sup>. Además, se ha observado un aumento en el aislamiento de micobacterias no tuberculosas en nuestro medio, especialmente en la edad pediátrica<sup>(3)</sup>.

En la actualidad existen en nuestro país grupos de mayor riesgo, como personas infectadas por el VIH y los inmigrantes, ambos con alta tasa de incidencia de tuberculosis<sup>(3,4)</sup>. Sin embargo, la mayoría de los casos en nuestro país se producen en población autóctona.

Debido a la considerable tasa de infecciones por micobacterias cabría esperar un elevado número de casos en receptores de un trasplante, lo que ocurre efectivamente en los trasplantes de órganos sólido. Por el contrario, existen escasas publicaciones sobre la aparición de enfermedad por micobacterias en los pacientes sometidos a un trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH), especialmente en niños. Se sabe que la tuberculosis es más frecuente en pacientes sometidos a un TPH (0,6-9,7%), sobre todo en los alogénicos<sup>(5-7)</sup>, que en la población general. En los pacientes trasplantados es más grave (16-25% de mortalidad) y más difícil de diagnosticar.

## CASO CLÍNICO

Niño de 9 10/12 años, procedente de Ecuador, diagnosticado en septiembre de 2004 de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células T de muy alto riesgo con trasloca-

ción (9;22), hiperleucocitosis, masa mediastínica y síndrome de la vena cava superior. Recibió tratamiento quimioterápico en su país con protocolo total XIII<sup>(8)</sup> obteniendo una remisión completa hematológica.

Al tratarse de una LLA de muy alto riesgo y disponer de un donante HLA familiar idéntico se remitió a nuestro centro para realizar TPH alogénico. El paciente no tenía antecedentes de tuberculosis personales ni en su entorno familiar ni social. La exploración clínica a su ingreso fue rigurosamente normal.

En la analítica pretransplante se objetivó: glucemia= 65 mg/dl; creatinina: 0,54 mg/dl; Na= 140mEq/L; K= 3,9 mEq/L; Cl= 108 mEq/L; BRT= 1,2 mg/dl. Hematimetría: Hb= 11,4 g/dl; Hcto= 33%; plaquetas= 182.000/mm<sup>3</sup>; leucocitos: 5090/mm<sup>3</sup> (neutrófilos= 3.560/mm<sup>3</sup>; linfocitos= 710/mm<sup>3</sup>). El aspirado medular mostró remisión hematológica completa. El estudio citogenético por PCR para CMV fue negativo. Las serologías víricas (CMV, VEB, VHB, VHC, VIH) fueron negativas y el resto de las exploraciones complementarias normales. Al carecer de factores de riesgo no se realizó prueba de la tuberculina ni serologías para tuberculosis.

Al año y medio del diagnóstico se comenzó tratamiento de acondicionamiento con Busulfan (16 mg/kg), Ciclofosfamida (120 mg/kg) y Etopósido. Se realizó profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) con Ciclosporina y se procedió a la infusión de progenitores hematopoyéticos de médula ósea del donante.

En el día + 22 postrasplante se evidenció un prendimiento completo del injerto con quimera completa. El día +12 presentó lesiones cutáneas periorbitarias, desarrollando en días posteriores lesiones en las palmas y dorso de ambas manos, diagnosticándose por biopsia de piel una EICH grado 1. Se añadió prednisona a la ciclosporina, con rápida resolución de las lesiones.

En el día + 47 el paciente ingresó por tos y fiebre, iniciándose tratamiento con ganciclovir intravenoso debido a que los estudios microbiológicos mostraban positividad de la PCR a citomegalovirus. La exploración clínica y radiografía de tórax fueron normales y los hemocultivos negativos. A pesar de la negativización de la PCR a citomegalovirus, el paciente continuó febril manteniéndose con cobertura antibiótica de amplio espectro.

El día +76 se objetivó un aumento de las secreciones y aparición de crepitantes basales a la auscultación pulmonar. Se realizó TAC torácico en el que se objetivó un patrón difuso micronodular bilateral (Fig. 1). Se realizó una fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, siendo los resultados microbiológicos negativos.

Ante la persistencia del cuadro febril y del empeoramiento de la clínica respiratoria se realizó una biopsia pulmonar el día +106 postrasplante. El estudio microbiológico mostró la existencia de bacilos ácido-alcohol



FIGURA 1. TAC torácico en el que se aprecia un patrón difuso micronodular bilateral.

resistentes; el estudio anatomopatológico evidenció la existencia de neumonitis intersticial con afectación bronquiolar sin detección de gérmenes. Como consecuencia de estos hallazgos se inició tratamiento tuberculostático con cuatro drogas (Isoniazida, Rifampicina, Piracinamida y Etambutol) añadiéndose posteriormente Claritromicina, dado que la negatividad de la PCR a tuberculosis planteaba la posibilidad de infección por micobacterias atípicas. Tras el inicio de dicho tratamiento mejoró claramente la clínica respiratoria. La Rifampicina hubo de ser suspendida a los 5 días de su inicio por toxicidad hepática. La Pirazinamida fue suspendida a los dos meses de tratamiento. El paciente continuó tratamiento con el resto de las drogas hasta completar 9 meses, con normalización de la clínica y la radiología.

Paralelamente al proceso infeccioso, nuestro paciente desarrolló un cuadro de EICH a nivel pulmonar (ya diagnosticado histológicamente) en forma de bronquiolitis obliterante por lo que precisó tratamiento corticoideo prolongado.

## DISCUSIÓN

Debido a la mayor incidencia de infección por micobacteria en pacientes sometidos a TPH, sobre todo alogénico<sup>(6,7,9)</sup>, tenemos que tener esta entidad en cuenta en el diagnóstico diferencial de complicaciones en el transcurso de un TPH.

No es infrecuente que, en la anamnesis de los pacientes sometidos a un trasplante, se omitan datos de infección por micobacterias y que no se realice de rutina el despistaje con PPD ni la serología para tuberculosis.

Tampoco está claramente establecido el papel de la profilaxis antituberculosa en el contexto de un TPH, ya que se



potencian los efectos secundarios por la interacción con fármacos empleados en la quimioterapia<sup>(6,9)</sup>.

El momento de la de presentación de la infección es muy variable, aunque predominantemente tardío, en torno al día +100 postrasplante<sup>(6-7)</sup>. A esto hay que añadir que aunque la clínica inicial suele ser la típica (tos, fiebre, dificultad respiratoria)<sup>(9)</sup> el tiempo entre debut y diagnóstico es amplio, en torno a 29 días<sup>(9)</sup>. Ello se debe a que el diagnóstico microbiológico es complejo y el empleo de fármacos antineoplásicos, así como el estado de inmunosupresión pueden enmascarar transitoriamente el cuadro. En nuestro caso no se consiguió dicho diagnóstico por cultivo ni lavado broncoalveolar, sino que tuvimos que basarnos en los resultados histológicos.

El hecho de no identificar el germen mediante pruebas específicas para *M. tuberculosis* no debe descartar la infección por otras micobacterias, a veces olvidadas, pero que constituyen un fenómeno cada vez más frecuente en la población infantil<sup>(4)</sup>.

El tratamiento empírico de las infecciones por micobacterias, típicas y atípicas, da un buen resultado<sup>(4,6-7)</sup>. Es necesario comenzar el tratamiento mínimo con tres fármacos para evitar resistencias. Aunque nuestro paciente presentó una buena respuesta inicial al tratamiento con tuberculostáticos, la coexistencia de una bronquiolitis obliterante por EICH puede ensombrecer su pronóstico funcional a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Tuberculosis: Data and country profiles. Disponible en <http://www.who.int/tb/>
2. Perez-Trallero E. Tuberculosis. España es diferente y el olvido del BCG. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 34-9.
3. Ordobás Gavín M, Fernández Rodríguez S, Cañellas Llabrés S, et al. Prevalencia de la infección tuberculosa y su relación con la clase social en niños de la Comunidad de Madrid *An Pediatr(Barc)* 2006; 64: 34-9.
4. Carceller A, Lebel MH. Pevención de la tuberculosis en España en el siglo XXI. *An Pediatr(Barc)* 2005; 62: 207-9.
5. Akan H, Arslan Ö, Akan ÖA. Tuberculosis in stem cell transplant patients. *J Hosp Infect* 2006; 62: 421-6.
6. De la Camara R, Martino R, Granados E, et al. Tuberculosis after haematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Haematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 291-8.
7. Cordonnier C, Martino R, Trabasso P, et al. European Blood and Marrow Transplant Group Infectious Diseases Working Party. Mycobacterial infection: a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1229-36.
8. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104: 2690-6.
9. Nicholson O, Feja K, LaRussa P, et al. Nontuberculous mycobacterial infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 263-7.

# Encefalopatía tras sedación prolongada con midazolam

N. Ramos Sánchez, E. Otheo de Tejada, P. Ros Pérez, A. Carrillo Herranz, E. Álvarez Rojas, C. Pérez-Caballero, J.L. Vázquez Martínez, I. Martos Sánchez

*Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares (Madrid)*

## RESUMEN

La analgesia y la sedación son terapias necesarias para el manejo adecuado del niño críticamente enfermo. El midazolam es una benzodiazepina, ampliamente utilizada en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, a pesar de que su uso continuado produce tolerancia y dependencia. Tras su retirada puede aparecer síndrome de abstinencia y están descritas otras alteraciones neurológicas no claramente relacionadas con la deprivación del mismo. Presentamos el caso de una niña que, tras la retirada de sedación prolongada con midazolam y fentanilo, presentó un cuadro de desconexión del medio, hipertonia generalizada, movimientos estereotipados faciales, automatismos orales, ausencia de fijación de la mirada y de movimientos intencionales, estrabismo y, posiblemente, alucinaciones. La paciente no tuvo síntomas típicos de síndrome de abstinencia y se descartaron otras causas de encefalopatía. Las alteraciones se resolvieron espontáneamente en 3 semanas por lo que la sintomatología se atribuyó a un efecto adverso relacionado con la administración prolongada de midazolam.

*Palabras Clave:* Midazolam; Fentanilo; Sedación; Retirada; Encefalopatía; Efectos adversos.

## ABSTRACT

Analgesia and sedation are essential parts of the management of the critically ill child. Midazolam is a widely used benzodiazepine in the Pediatric Intensive Care Units, but its use produces tolerance and dependence. After its discontinuation, abstinence syndrome can appear and also there are reported other neurological abnormalities not clearly rela-

ted with the withdrawal. We report the case of a girl that after discontinuation of prolonged sedation with midazolam and fentanyl showed diminished level of consciousness, generalized hypertony, facial grimacing, poor visual tracking, absence of coordinated movements, strabismus and possibly hallucinations. The patient did not present symptoms or signs suggesting withdrawal syndrome. Other causes of encephalopathy were ruled out. All abnormalities were spontaneously resolved in 3 weeks, and were attributed to an adverse effect of prolonged midazolam infusion.

*Key Words:* Midazolam; Fentanyl; Sedation; Withdrawal; Encephalopathy; Adverse effect.

## INTRODUCCIÓN

La analgesia y la sedación son terapias necesarias para el manejo adecuado del niño críticamente enfermo que precisa ventilación mecánica<sup>(1)</sup>. El midazolam es una benzodiazepina hidrosoluble de vida media corta, ampliamente utilizada en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por su adecuado perfil de seguridad y otras ventajas farmacológicas como acción rápida, efecto amnésico, ausencia de supresión del eje adrenal, compatibilidad con otras medicaciones, etc.<sup>(2)</sup>. Como todas las drogas usadas en sedación en el enfermo crítico, su uso produce tolerancia que obliga a incrementos progresivos de dosis en casos de sedaciones prolongadas, dependencia y síndrome de abstinencia en su retirada<sup>(3)</sup>. También están descritos tras la supresión del midazolam cuadros confusionales, alucinaciones y sedación prolongada<sup>(4,5)</sup>. En la sedo-analgesia para ventilación mecánica prolongada es habitual la asociación de midazolam con opiáceos, drogas que también producen tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia<sup>(1)</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con un cuadro de encefalopatía tras sedo-analgesia prolongada con midazo-

*Correspondencia:* Natalia Ramos Sánchez. C/ Paula de la Vega nº 5, 1º izquierda. 28033 Madrid  
*Recibido:* Octubre 2006

lam y fentanilo atribuible a la administración prolongada de midazolam.

### CASO CLÍNICO

Se trata de una niña de 18 meses de edad sin antecedentes patológicos significativos salvo hipersensibilidad a amoxicilina, con desarrollo general y psicomotor normales, que ingresó en nuestra UCIP por insuficiencia respiratoria secundaria a hipertrofia amigdalar que comprometía la vía aérea en el contexto de una faringoamigdalitis aguda por *Streptococcus pyogenes*. Se inició tratamiento con clindamicina que se mantuvo 10 días, con buena evolución del proceso infeccioso, permaneciendo afebril durante toda su evolución.

Al ingreso precisó intubación endotraqueal por la obstrucción de la vía aérea alta sin objetivarse obstrucción a nivel laríngeo y se inició ventilación mecánica. Al 5º día de ingreso se realizaron adenoidectomía y amigdalectomía y, a las 2 horas de la cirugía, se extubó. Preciso reintubación inmediata por inflamación subglótica que obligó a mantener respiración asistida durante 8 días más, tras los cuales se extubó sin complicaciones respiratorias.

Durante los 13 días de ventilación mecánica se realizó sedo-analgésia con midazolam (dosis máxima de 0,8 mg/kg/hora, dosis media de 0,58 mg/kg/hora y dosis total acumulada de 197 mg/kg) y fentanilo (dosis máxima de 6 µg/kg/hora, dosis media de 4,6 µg/kg/hora y dosis total acumulada de 1,5 mg/kg). Por las dificultades para mantener un nivel de sedación adecuado fueron precisos además de la utilización de las dosis altas de estas drogas en perfusión continua, la administración de bolos aislados de propofol. Durante la primera semana de ventilación mecánica precisó bloqueo neuromuscular con cisatracurio. Coincidiendo con la extubación se suspendió el midazolam y se sustituyó el fentanilo por morfina como prevención de la privación de opiáceos con descenso lento y progresivo de la misma a lo largo de 13 días.

A las 24 horas de la extubación, la niña presentaba desconexión del medio, hipertonia generalizada principalmente de extremidades, afasia, movimientos estereotipados de la boca, no fijaba la mirada y no realizaba movimientos intencionales. Evolutivamente se objetivó estrabismo convergente no continuo de ambos ojos de predominio en el derecho e impresionó de tener alucinaciones visuales. La tomografía axial computarizada cerebral fue normal. No se objetivaron signos ni síntomas típicos de abstinencia a drogas para sedación y analgesia. En el estudio electroencefalográfico inicial se observaba discreta lentificación del trazado con control normal a los 7 días y los potenciales evocados visuales fueron normales.

Se administraron dosis aisladas de benzodiazepinas los primeros días, que se suspendieron por ausencia de mejoría de los síntomas neurológicos. La sintomatología descrita se

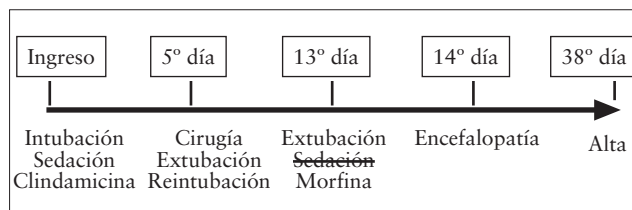


FIGURA 1. Cronología del ingreso.

mantuvo durante 7 días tras los cuales inició una mejoría lenta estableciéndose un contacto progresivo con el medio, normalización del tono muscular y desaparición paulatina de los movimientos anormales hasta objetivarse una exploración neurológica normal a las 3 semanas del inicio del cuadro, por lo que fue dada de alta hospitalaria al 38º día de su ingreso. En la figura 1 se expone en esquema la cronología del proceso.

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El síndrome de abstinencia tras la administración de drogas para sedación y analgesia en UCIP tiene una incidencia elevada que oscila, según las series, entre el 17 y el 57% y está descrito tanto tras administración de opiáceos como de benzodiazepinas<sup>(5,6)</sup>. La sintomatología de la privación puede aparecer desde una hora hasta 3 días después de la suspensión o disminución significativa en las tasas de infusión de opiáceos y/o benzodiazepinas<sup>(5-8)</sup>.

Se han descrito alteraciones neurológicas después de la administración de midazolam, no claramente relacionadas con su privación<sup>(5,9)</sup>. Estas alteraciones consisten en diversos grados de disminución del nivel de consciencia, ausencia de comunicación, agitación, alucinaciones, trastornos del movimiento, escaso seguimiento con la mirada, movimientos estereotipados faciales, convulsiones y afasia<sup>(9)</sup>. El inicio de los síntomas oscila entre 1 a 24 horas después de la retirada del midazolam y su duración es variable, oscilando en general entre pocas horas y una semana, siendo en alguna ocasión más prolongado<sup>(4,5,9)</sup>. En todos los casos descritos la sintomatología ha sido reversible. Se ha observado tanto en retiradas bruscas como graduales de la droga y no existe evidencia de que la suspensión lenta y progresiva de la medicación prevenga su aparición<sup>(5)</sup>. Algunos autores consideran que esta encefalopatía es producto de una acción agonista prolongada sobre el receptor de las benzodiazepinas. Otros, basándose en estudios experimentales, consideran que esta sintomatología forma parte del síndrome de abstinencia<sup>(9)</sup>. Al no ser su causa claramente conocida, suele describirse como efecto adverso a la retirada del midazolam sin especificar si su origen se debe a la acción prolongada de la droga o a su privación<sup>(5)</sup>. Se han implicado la edad menor de 5 meses, el sexo femenino, la hipoalbumi-

minemia y la administración concomitante de fentanilo o aminofilina como factores de riesgo para su aparición<sup>(9)</sup>.

Nuestra paciente, según los datos clínicos y estudios neurofisiológicos, presentó una encefalopatía aguda reversible de larga duración que atribuimos a la administración prolongada de midazolam. Existen casos similares descritos en la literatura, en general con una duración menor que la de nuestra enferma. Como ocurre en la mayoría de estos pacientes, no podemos juzgar si los síntomas fueron o no debidos a la privación pues, aunque la retirada de la droga fue brusca, la sintomatología no se vio modificada tras administrar benzodiazepinas. Es también difícil valorar si la administración de fentanilo y su privación pudieran haber contribuido a la presencia de los síntomas. La sintomatología neurológica pudiera haberse solapado, pero la ausencia de la clínica habitual de abstinencia de opiáceos y la prevención realizada mediante su retirada lenta y progresiva nos hace pensar que la suspensión del fentanilo no contribuyó a la sintomatología descrita.

Las benzodiazepinas y los opiáceos son drogas que han demostrado eficacia y seguridad para la sedo-analgésia en cuidados intensivos pediátricos, pero se debe tener precaución en su uso y en su retirada. Debería utilizarse la dosificación mínima para conseguir el efecto clínico deseado y su administración debería ser durante el menor tiempo posible. La retirada ideal es aquella en la que la tasa de disminución es suficiente para prevenir los síntomas de abstinencia y suficientemente rápida como para evitar la prolongación innecesaria de la sedación<sup>(10)</sup>.

Tras la administración intravenosa de midazolam para sedación en cuidados intensivos pediátricos pueden desarrollarse, en ocasiones, alteraciones neurológicas en forma de encefalopatía aguda. Aunque son alteraciones reversibles, su aparición supone la prolongación de estancias hospitalarias, la necesidad de descartar otros procesos que pudieran causar dicha sintomatología junto al deterioro propio del proceso para el niño. Debe prevenirse su aparición in-

tentando acortar en lo posible la duración de la sedación y hacerla con la mínima dosificación eficaz. Por la posible, aunque no documentada, relación con sintomatología por privación, se recomienda realizar una retirada progresiva de la droga que pudiera prevenir su aparición, así como el desarrollo de los síntomas típicos de abstinencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carr DB, Todres ID. Fentanyl infusion and weaning in the pediatric intensive care unit: toward science-based practice. *Crit Care Med* 1994; 22: 725-7.
2. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985; 62: 310-24.
3. Hantson P, Clemessy JL, Baud FJ. Withdrawal syndrome following midazolam infusion. *Intensive Care Med* 1995; 21: 190-1.
4. Sury MR, Billingham I, Russell GN, Hopkins CS, Thornington R, Vivori E. Acute benzodiazepine withdrawal syndrome after midazolam infusions in children. *Crit Care Med* 1989; 17: 301-2.
5. Hughes J, Gill A, Leach HJ, Nunn AJ, Billingham I, Ratcliffe J, Thornington R, et al. A prospective study of adverse effects of midazolam withdrawal in critically ill children. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1194-9.
6. Frank LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. *Intensive Crit Care Nurs* 2004; 20: 344-51.
7. Carnevale FA, Ducharme C. Adverse reactions to the withdrawal of opioids and benzodiazepines in paediatric intensive care. *Intensive Crit Care Nurs* 1997; 13: 181-8.
8. Picudo JN, de Souza N, Mangia CM, de Carvalho WB. Withdrawal syndrome associated with cessation of fentanyl and midazolam in pediatrics. *Rev Assoc Med Bras* 1999; 45: 15-8.
9. Bergman I, Steeves M, Burckat G, Thompson A. Reversible neurologic abnormalities associated with prolonged intravenous midazolam and fentanyl administration. *J Pediatr* 1991; 119: 644-9.
10. Ducharme C, Carnevale FA, Clermon MS, Shea S. A prospective study of adverse reactions to the weaning of opioids and benzodiazepines among critically children. *Intensive Crit Care Nurs* 2005; 21: 179-86.

# Síndrome confusional agudo por intoxicación con colirio ciclopléjico en un niño

A. Jordán Jiménez, I. Adrados Razola, M.J. García Mazarío, M.J. Hernández Bejarano, J.M. Jiménez Bustos

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara*

## RESUMEN

El ciclopentano se usa comúnmente como ciclopléjico y midriático. La aparición de efectos secundarios derivados de su acción anticolinérgica es poco probable. Se han descrito cuadros confusionales, con alteraciones del comportamiento, alucinaciones visuales y auditivas y clínica cerebelosa como manifestaciones típicas de dosis tóxicas.

Presentamos el caso de un niño con un síndrome confusional agudo secundario a la administración oftálmica de ciclopentolato a dosis elevadas.

*Palabras Clave:* Ciclopentolato; Niños; Gotas oftálmicas; Síndrome confusional agudo.

## ABSTRACT

Cyclopentolate is a commonly used cyclopegic and mydriatic. Side effects though uncommon can occur and produce symptoms of anticholinergic toxicity. The toxicity includes inappropriate behaviour, changes in emotional attitude, hallucinations both visual and auditory and cerebellar signs. Rarely generalized seizures can occur.

We report a case of a child with acute confusional state following the administration of cyclopentolate drops at elevated doses.

*Key Words:* Cyclopentolate; Child; Eye drops; Acute confusional drops.

## INTRODUCCIÓN

El propósito de este artículo es señalar las propiedades psicogenéticas del clorhidrato de ciclopentolato adminis-

*Correspondencia:* A. Jordán Jiménez. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara  
*Recibido:*

REV ESP PEDIATR 2006;62(5):401-402

trado como gotas oftálmicas. Es, en el momento actual, el agente anticolinérgico más empleado para conseguir la relajación total de la acomodación y una midriasis máxima que permita una correcta exploración del fondo de ojo.

En la práctica médica diaria existen gran variedad de fármacos que pueden causar síntomas y signos de afectación del sistema nervioso central. Estas manifestaciones pueden estar relacionadas con la dosis administrada o bien ser reacciones ideosincráticas, independientes de la dosis.

Presentamos el caso de un niño con un síndrome confusional agudo, previamente sano y sin antecedentes psiquiátricos de interés.

## CASO CLÍNICO

Niño de 10 años que acude a urgencias por un cuadro súbito de alteración del comportamiento. Como antecedentes personales destacan ligero retraso en la adquisición de los principales hitos madurativos y una ambliopía en estudio. Esa misma mañana, el paciente había acudido a la consulta de oftalmología, donde se procedió a midriasis y parálisis iatrogénica de acomodación con colirio de ciclopentolato al 1 por 100. Refieren los padres que como el paciente se quejaba de picor y escozor ocular cuando se le administraban las gotas, y cerraba los ojos, repetían la dosificación para asegurarse una correcta administración. No son capaces de cuantificar qué cantidad emplearon de colirio, pero aseguran que fue bastante. El paciente refiere alucinaciones visuales de temática diversa (perros y elefantes que vuelan), náuseas, un vómito aislado y alteraciones de la marcha. Previa a su llegada a nuestro servicio destaca rubefacción facial de unos 20 minutos de duración.

En la exploración el paciente presenta buen estado general. Se encuentra hemodinámicamente estable. TA: 86/64. FC: 62 lpm. Buena coloración mucocutánea. No rubefacción facial. No inyección conjuntival. No presenta sequedad de piel ni mucosas, ni sudoración. Las pupilas se encuentran en midriasis bilateral arreactiva. El paciente presenta ligera alteración del habla, disartria y un discurso errático. Pares cra-

**TABLA 1.** Drogas asociadas a delirio

Narcótico:	Meperidina, morfina
Sedantes:	Triazolam, alprazolam
Bloqueadores H2:	Ranitidina, famotidina, nizatidina
Antiparkinsonianos:	Amantadina, levodopa / carbidopa, bromocriptina
Anticolinérgicos:	Atropina, amitriptilina, difenhidramina, tioridazina, escopolamina, quinidina.
Otros:	Digoxina, corticoides, propranolol, clonidina, metildopa, lidocaína, HIN, rifampicina, AINE, etc.

neales: normales. Tono, fuerza y sensibilidad normal. ROT: normal. Marcha: normal. Romberg: negativo.

No se consideró necesario tratamiento antidoto debido a la ausencia de otros signos antimuscarínicos y a la evolución favorable. Durante su ingreso no se evidencian alteraciones en la tensión arterial, ni en la frecuencia cardiaca. Progresivamente se observa recuperación neurológica y, tras seis horas, el paciente queda asintomático, a excepción de la midriasis bilateral que persiste durante 72 horas más.

## DISCUSIÓN

El síndrome confusional agudo (SCA) es un cuadro clínico de comienzo agudo, de curso fluctuante, con alteraciones de la atención y la conciencia; acompañado de trastornos senso-perceptivos (alucinaciones), de la orientación, del lenguaje, del ciclo vigilia-sueño y de la actividad psicomotora del organismo. Es usualmente reversible al tratar su causa. El SCA se conoce también con los nombres de delirio, síndrome cerebral orgánico agudo, fallo cerebral agudo, encefalopatía tóxica-metabólica y disfunción cognoscitiva reversible<sup>(1)</sup>. Los fármacos o tóxicos y la abstinencia brusca de sustancias como el alcohol (*delirium tremens*) son las causas más frecuentes de SCA reversible. Entre los fármacos; los psicofármacos y los anticolinérgicos son los más frecuentemente implicados (Tabla 1).

Los agentes antimuscarínicos producen, instilados en el saco lacrimal, midriasis y parálisis de la acomodación. De todos estos fármacos la atropina es sin duda el más clásico y sigue siendo insustituible en gran número de ocasiones, pero la duración de sus efectos es muy larga<sup>(2)</sup>. En cambio, el ciclopentolato y la tropicamida, derivados sintéticos, tienen un efecto mucho más corto, de 6 a 24 horas. Incluso en soluciones poco concentradas débiles, estos agentes sólo producen midriasis sin afectar a la acomodación<sup>(2)</sup>.

A medida que el uso del ciclopentolato se ha generalizado, se han descrito reacciones adversas sistémicas, que serían

explicables por la capacidad de absorción de la mucosa conjuntival y nasal<sup>(3)</sup>. Sus efectos secundarios sistémicos han sido descritos tras administración tópica: agitación, delirio, confusión, ataxia, alucinaciones visuales y auditivas, y alteraciones en el lenguaje<sup>(4-7)</sup>. Estas reacciones parecen dosis dependientes y son más comunes en niños que en adultos. Todos estos síntomas no coinciden con los hallados en la intoxicación atropínica. Se podría pensar, que esta acción sistémica sobre el sistema nervioso central tiene entidad propia y se debe exclusivamente al ciclopentolato, ya que en su fórmula química contiene una cadena dimetilada que se encuentra también en algunos alucinógenos como el LSD<sup>(8)</sup>.

El antecedente de exposición al fármaco permite en la mayoría de las ocasiones realizar un diagnóstico de presunción si se tiene en cuenta las posibilidades del cuadro<sup>(2)</sup>.

Como aproximación terapéutica, en caso de intoxicaciones leves o moderadas, sólo se debe realizar una estrecha observación y esperar la eliminación metabólica de la droga. En casos de mayor gravedad, con potencial compromiso vital, se aconseja la administración de agentes parasimpaticomiméticos anticolinesterasa. Es de elección la fisostigmina iv, lenta, porque atraviesa con mayor facilidad la barrera hematoencefálica suprimiendo las alucinaciones y revirtiendo el coma si existiera<sup>(9,10)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., Washington; 1994.
2. Romero de Castilla RJ, Fernández Romero E, Del Campo Molina E. Síndrome confusional agudo por colirio de ciclopentolato. *Medifam* 2002; 12: 285-8.
3. Weiner N. Atropina, escopolamina y drogas antimuscarínicas afines. En: Goodman A, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6 ed. Madrid: Ed. Panamericana SA, 1995. p. 133-49.
4. Wütrich B, Bigler M, Kuhn M, et al. Systemic anticholinergic side-effects. *Allergy* 2000; 55: 788-9.
5. Bathia SS, Vidyashankar C, Sharma RK, Dubey AK. Systemic toxicity with cyclopentolate eye drops. *Indian Pediatrics* 2000; 37: 329-31.
6. Sato EH, De Feretas D, Foster CS. Abuse of cyclopentolate hydrochloride drops. *N Eng J Med* 1992; 326: 1363-4.
7. Khurana AK, Ahluwalia BK, Choudhary R, Vohra AK. Acute psychosis associated with topical cyclopentolate hydrochloride. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 91.
8. Faci Paricio A, Jiménez Bustos JM, Ros Mar L. A propósito de varias observaciones sobre los efectos secundarios del colirio ciclopléjico en los niños. *Pediatría Práctica. Bol S Aragonesa Ped.*, IV, 6. Noviembre 223-6.
9. Lyndon WJ, T Hodes DT. Possible allergic reactions to cyclopentolate hydrochloride: Case reports with literature review of uses and adverse reactions. *Ophthalmic Physiol Opt* 1991; 11: 16-21.
10. Gray LG. Avoiding adverse effects of cycloplegics in infants and children. *J Am Optom Assoc* 1979; 50: 465-70.

# Actualización de las nuevas vacunas de 2ª generación frente al rotavirus autorizadas en España: perspectivas, retos y oportunidades

F. Barrio Corrales, M.J. Cuenca Burgos, M.A. García Fernández, C. Trillo Belizón

*Servicio de Pediatría. Hospital General de la Axarquía. Vélez-Málaga (Málaga)*

## RESUMEN

Se realiza una revisión de conjunto y puesta al día sobre la importancia del rotavirus y su implicación como fuente de gastroenteritis en el niño, haciendo unas consideraciones sobre la estructura del virus, clasificación, patogenia, clínica y tratamiento.

Se revisa la respuesta inmunológica del huésped y la protección de la enfermedad por el virus salvaje, señalando cómo tras la primoinfección la reinfección es cada vez menos severa al prevenir la enfermedad diarreica grave.

De una forma concisa se detalla la epidemiología y carga de la enfermedad, señalando cómo el rotavirus es el causante de más de 600.000 muertes anuales en países subdesarrollados, un número elevado de hospitalizaciones, visitas ambulatorias e infecciones nosocomiales y por ello de la elevada morbilidad y mortalidad que representa para la salud pública.

Se destaca como la única intervención posible es la preventiva, dado que la mejoría lograda con las condiciones higiénico sanitarias, potabilidad del agua, acceso a la rehidratación oral etc., no han conducido a una disminución significativa de la incidencia de la enfermedad, tanto en los países industrializados como en los de en vías de desarrollo.

Se describen los serotipos y genotipos más prevalentes de rotavirus conocidos en el mundo y en nuestro país, haciendo énfasis en los serotipos emergentes en la actualidad.

Se hace una revisión amplia de los principales estudios aparecidos recientemente en la literatura científica sobre las nuevas vacunas de 2ª generación frente al rotavirus auto-

rizadas por EMEA (Agencia Europea del Medicamento) y también en Estados Unidos.

Aunque las dos vacunas autorizadas en España parten de principios diferentes, tienen un objetivo común, la prevención de la diarrea grave por rotavirus en el niño.

Dados los antecedentes acontecidos con Rotashield® (primera vacuna resortante bovina-humana utilizada en Estados Unidos frente al rotavirus y actualmente retirada del mercado) y su asociación con la invaginación intestinal, han sido necesarios amplios diseños de estudios de seguridad que incluyeran a más de 70.000 niños. Con ambas vacunas Rotarix® y RotaTeq™ ha quedado suficientemente probado que no existe un aumento del riesgo de invaginación intestinal asociado a la vacunación.

Igualmente se han revisado los ensayos sobre eficacia, inmunogenicidad, efectos adversos, etc. que han resultado ser estadísticamente significativos y suficientemente probados dentro de los rangos permisibles en relación con los placebos.

Se relacionan las recomendaciones del ACIP (*Advisory Committee Immunization Practices*) para la vacuna RotaTeq™ aparecidas recientemente.

Se hacen unas breves consideraciones sobre varios de los estudios de fármaco-economía encontrados en la literatura, mostrando ser coste efectivos algunos de ellos, aunque sean necesarios otros más avanzados una vez que las vacunas estén funcionando y se fijen los precios de la inmunización para la sanidad pública.

Finalmente se discuten las oportunidades, retos y perspectivas de las actuales vacunas de 2ª generación y en algunas de las futuras señalando las dificultades con las que tendrán que enfrentarse.

Se llega a la conclusión de la importancia en la mentalización de los pediatras en el uso de estas nuevas vacunas, sensibilización de los padres, educación sanitaria de los mismos y la de nuestras autoridades sanitarias para su inclusión en la práctica rutinaria común de las inmunizaciones,

*Correspondencia:* F. Barrio. Servicio de Pediatría del Hospital General de la Axarquía. Finca el Tomillar, s/n. 29740 Torre del Mar (Málaga)  
e-mail: fbarrioco@hotmail.com

*Recibido:* Octubre 2006

REV ESP PEDIATR 2006;62(5):403-425

precisando estudios de fármaco-economía, cargas actualizadas y reales de la enfermedad.

*Palabras Clave:* Vacunas Rotavirus de 2ª generación; Seguridad; Eficacia.

## ABSTRACT

A general review and update are done on the importance of the rotavirus and its implication as a source of gastroenteritis in the child. Comments are made on the structure of the virus, classification, pathogeny, symptoms and treatment.

The immunological response of the host on protection of wild virus disease is reviewed, indicating how, after the first infection, reinfection is increasingly less severe as serious diarrheic disease is prevented.

Briefly, the epidemiology and disease load are explained, indicating how the rotavirus is the cause of more than 600,000 deaths yearly in underdeveloped countries, elevated number of hospitalizations, outpatient visits and nosocomial infections and, consequently, the elevated morbidity and mortality that it represents for public health.

It stands out that the only possible intervention is the preventive one, since the improvement achieved with health care hygienic conditions, water potability, access to oral rehydration, etc. have not led to a significant decrease in the disease incidence in both industrialized countries and developing ones.

The most prevalent rotavirus serotypes and genotypes known in the world and in our country are described. Emphasis is placed on the current emergent serotypes. An extensive review is made of the principal studies that have recently appeared in the scientific literature on the new 2nd generation vaccines against the rotavirus authorized by the European Drug Agency (EMA) and also in the United States.

Although the two vaccines authorized in Spain come from different active ingredients, they have a common objective, the prevention of serious diarrhea due to rotavirus in the child. Wide designs of safety studies including more than 70,000 children have been necessary given the events that have occurred with Rotashield® (first human-bovine reassortant rotavirus vaccine used in the United States and currently withdrawn from the market) and its association with bowel intussusception. It has been sufficiently proven that there is no increased risk of bowel invagination associated with the vaccination with both vaccines, Rotarix® and RotaTeq™.

Trials on efficacy, immunogenicity, adverse events, etc. have also been reviewed. They have been statistically significant and sufficiently tested within the permissible ranges in relationship with the placebos.

A list is given of the recently appeared ACID (Advisory Committee Immunization Practices) recommendations for the RotaTeq™.

Brief comments are made on several of the pharmacoeconomic studies found in the literature, some of them being cost-effective, although more advanced ones will be necessary once the vaccines are functioning and the immunization prices established for the public health system.

Finally, the opportunities, challenges and perspectives of the current 2nd generation vaccines are discussed. In some of the future ones, the difficulties that they will have to face are indicated.

The conclusion is reached on the importance of convincing the pediatricians on the use of these new vaccines, making the parents aware of it, providing both the regulatory authorities and them with health care education in order to include it within the common routine practice of immunizations. This requires pharmacoeconomic studies, with up-dated and real costs of the disease.

*Key Words:* 2<sup>nd</sup> generation rotavirus vaccines. Safety. Efficacy

## INTRODUCCIÓN

El rotavirus es el agente etiológico más comúnmente implicado en la diarrea severa del niño menor de 5 años en países industrializados y en los de en vías de desarrollo<sup>(1-6)</sup>. La población infantil es la más vulnerable a esta enfermedad alcanzando su pico máximo entre los 6 y 24 meses de edad, es difícil encontrar niños que a la edad de 5 años no hayan padecido un episodio de gastroenteritis por rotavirus<sup>(7)</sup>. Cabe destacar, que durante el periodo neonatal es muy poco frecuente, debido quizá a la protección materna por anticuerpos transferidos o bien por la lactancia natural<sup>(7-9)</sup>. Ocasionalmente también afecta adultos<sup>(10-11)</sup> pero por lo general cursa de forma subclínica siendo las personas ancianas institucionalizadas las que más padecen la enfermedad en forma de brotes epidémicos; también los inmunodeprimidos (VIH), padres de niños con diarrea por rotavirus, viajeros a países en desarrollo<sup>(10,11)</sup>, etc.

La Gastroenteritis por rotavirus representa una gran carga a nivel mundial desde el punto de vista de la salud pública por su alta morbilidad<sup>(6,12-15)</sup> y mortalidad, aproximadamente 610.000 muertes/año<sup>(16)</sup> en los países en vías de desarrollo, lo que equivale al riesgo de una muerte por cada 205 niños menores de cinco años<sup>(16)</sup>.

A pesar de que en los últimos años las condiciones higiénico-sanitarias han mejorado sustancialmente, especialmente en lo que se refiere a la instauración de los programas de salud infantil, la incidencia de la enfermedad no ha disminuido ni en los países en vías de desarrollo y tam-



poco en los más industrializados<sup>(17-18)</sup>, lo que presupone que las únicas intervenciones posibles para el control sean las preventivas.

El desarrollo de vacunas contra el rotavirus es la estrategia de elección para la prevención de la enfermedad<sup>(9,19,15)</sup>.

A principios del 2006 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) por procedimiento centralizado<sup>(20)</sup> autorizó la comercialización europea de dos vacunas de reciente aparición denominadas Rotarix® y RotaTeq™, esta última también lo ha sido en EU<sup>(21)</sup> y recomendada por el ACIP<sup>(22)</sup> para la inclusión en el calendario habitual de vacunaciones del niño.

Ambas vacunas han demostrado su eficacia, seguridad e inmunogenicidad sin efectos adversos importantes y resultan prometedoras para disminuir la carga de la enfermedad<sup>(23-24)</sup>.

Nuestro propósito al abordar este tema es doble: por una parte hacer una revisión de conjunto y puesta al día para poder informar a los pediatras en la toma de decisiones en su práctica clínica diaria; por otro, recomendar la aplicación de estas nuevas vacunas introducidas en el mercado español y sensibilizar a los padres<sup>(13,25-26)</sup> mediante el establecimiento de una comunicación fluida y educación sanitaria sobre la diarrea por rotavirus, los beneficios potenciales de las mismas y su repercusión en la salud de sus hijos.

### ESTRUCTURA DEL AGENTE INFECCIOSO

El Rotavirus es un virus de la familia de los *Reoviridae*, de forma icosaédrica con un tamaño aproximado de 70 nm de diámetro y en forma de rueda del latín “roda” por su apariencia externa y no está recubierto<sup>(10,19)</sup>.

Se compone de varias capas y un núcleo o *core* donde se encuentra localizado el genoma vírico que contiene 11 segmentos de ARN bicatenario<sup>(3,27)</sup> que codifica seis proteínas estructurales virales (VP) localizadas en las distintas envolturas y cinco proteínas no estructurales (NSP)<sup>(27-28)</sup>. Una de ellas NSP4, denominada enterotoxina viral, es la encargada de iniciar el proceso que conduce al aumento de la permeabilidad de la membrana celular y a la pérdida de agua y electrolitos a nivel intestinal<sup>(28)</sup>. La capa interna contiene la VP1, VP2 y VP3 (proteínas virales). El genoma segmentado del rotavirus llega a reorganizarse fácilmente durante la coinfección, esta propiedad ha sido utilizada en el desarrollo de las vacunas<sup>(3,7-8)</sup>.

En la cápside media donde se encuentra localizada la VP6 (la proteína vírica más abundante y principal determinante de la reactividad de grupo) constituye el primer grupo antigénico. Sus propiedades antigénicas se utilizan para determinar la especificidad de grupo y subgrupo y están mediadas por ella. Se han identificado siete grupos principales de rotavirus, A-G, sin embargo sólo los grupos A-C son capaces de infectar al ser humano<sup>(9-10)</sup>.

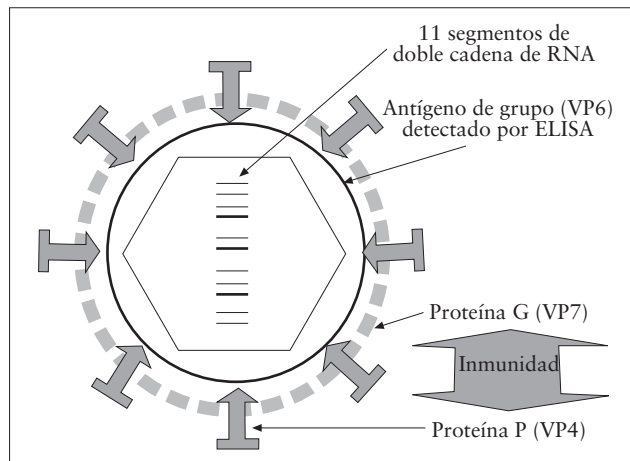


FIGURA 1. Representación esquemática de la partícula del Rotavirus.

La proteína viral VP6 es también diana en los análisis diagnósticos más habituales y contiene un antígeno capaz de clasificar los subgrupos I y II<sup>(9)</sup>.

Finalmente, en la cápside externa contiene las proteínas VP7 (glucoproteína o proteína G) y la VP4 (que es escindida por proteasas o también denominada proteína P) ambas determinan la especificidad de serotipo/genotipo y forman parte de la clasificación binaria de los rotavirus (tipos G y P) (Fig. 1). Estas proteínas G y P inducen anticuerpos neutralizantes y participan en la inmunidad protectora<sup>(7)</sup>. La VP4 es la hemaglutinina vírica y contribuye a la virulencia del virus. Su escisión por acción de la tripsina en las subunidades VP5 y VP8 conduce al inicio del proceso de penetración del virus en las células del huésped.

### Clasificación

La clasificación de serotipos/genotipos está basada en las proteínas VP7 y VP4.

La VP7 designa al serotipo G, de los que se conocen 15 variantes (G1-G15) y coincide la designación del serotipo con la del genotipo, (se utilizan por lo general técnicas no serológicas). Se representan mediante paréntesis<sup>(9,20)</sup>.

La VP4 designa al serotipo P y se han caracterizado 14 serotipos P. La clasificación en genotipos (mediante técnicas de genética molecular) es la más utilizada actualmente identificándose como P1[1] a P[23] (la representación con corchetes corresponde a los distintos genotipos) que se incluyen en cohortes para poder diferenciarlos de los serotipos<sup>(9)</sup>.

Las asociaciones predominantes de rotavirus humanos son los serotipos G1,G2,G3,G4,G9 con los genotipos P[8], P[4] que representan más del 95% de los tipos circulantes por el mundo<sup>(1,3,7,9,12-13,16,19,29-30)</sup>.

## Características clínicas

Los rotavirus son altamente contagiosos, se transmiten fácilmente de persona a persona mediante la vía fecal oral<sup>(10,13,16)</sup> a través de los dedos/manos con frecuencia a través de un pulgar contaminado<sup>(27)</sup>. Un pequeño número (por ejemplo 10 partículas) de rotavirus son capaces de infectar al niño y eliminarse por las heces en cantidades mayores de  $> 10^{12}$  partículas virales/g de materia fecal, esto sucede antes del comienzo de la sintomatología clínica y previamente a la sospecha de la enfermedad por lo que no existe posibilidad de aislamiento<sup>(7,9-10)</sup>. El virus permanece estable con capacidad infectiva por periodos superiores a una semana.

Los virus son capaces de sobrevivir largos periodos de tiempo que pueden ir desde horas a días especialmente en superficies sólidas y objetos utilizados por el niño, lugares donde se preparan alimentos etc.; son habituales contactos íntimos en guarderías, hospitales jardines de infancia etc., de ahí las altas posibilidades de infecciones nosocomiales<sup>(3)</sup>. Cabe destacar lo dificultoso que resulta la desaparición de los rotavirus de los dedos/manos como vehículo importante de transmisión.

La transmisión también se ha descrito a través de fómites y del aire mediante gotitas<sup>(4,8)</sup>.

El período de incubación es aproximadamente de 18-36 horas<sup>(16)</sup>. La estacionalidad juega un papel determinante en las infecciones por rotavirus<sup>(11)</sup>. Estas infecciones suelen predominar en los meses fríos invernales y son raros los brotes en los meses veraniegos<sup>(4,8)</sup>.

Los picos estacionales suelen distribuirse desde otoño a primavera en los climas templados. En los climas tropicales la enfermedad está presente durante todo el año.

## Patogenia, clínica y tratamiento

Una vez transportados los rotavirus al intestino delgado entran en contacto con las células intestinales maduras<sup>(10,28)</sup> mediante mecanismos de endocitosis calcio-dependiente. Después de la replicación citolítica en los enterocitos maduros intestinales, nuevas partículas virales pueden infectar las porciones distales del delgado y ser excretadas por las heces<sup>(7-10)</sup>. Los mecanismos por los cuales los rotavirus inducen a la diarrea en la especie humana son poco conocidos, aunque si se han descrito en modelos animales. En la tabla 1, se relacionan los mecanismos principales de inducción de diarrea.

Existen evidencias científicas<sup>(4,31)</sup> cómo los rotavirus producen un incremento de la permeabilidad capilar intestinal con disminución de la lactasa y posibilidad de sensibilización a las proteínas de la leche lo que hace posible la salida de agua e iones a través de la superficie lesionada por malabsorción de los hidratos de carbono y producción de diarrea acuosa. También la proteína no estructural NSP4, mencionada precedentemente juega un papel importante a la hora del aumento en la secreción de agua y electrolitos.

TABLA 1. Posibles mecanismos de producción de diarrea por rotavirus

### Reducción de la superficie de absorción:

Denudación, acortamiento, aplanamiento, atrofia de los microvilli  
Invasión de los villi por rotavirus causando isquemia y acortamiento

### Disminución funcional de la absorción:

Disminución de la concentración de disacaridasas  
Disminución de la actividad de la ATPasa disminuyendo el gradiente electroquímico.  
Disminución del transporte glucosa y sodio

### Daño celular con disminución de la absorción:

Distensión del reticuloendoplásmico  
Hinchazón de las mitocondrias  
Infiltración de la célula por mononucleares

### Efectos de la toxina enteropatógena NSP4:

Incremento de las concentraciones de calcio intracelulares

### Estimulación del sistema nervioso autónomo:

Estimulación de la secreción intestinal, fluidos y electrolitos  
Estimulación de la motilidad intestinal con disminución del tránsito

### Alteración de permeabilidad epitelial:

Incremento de la permeabilidad paracelular por edema en las uniones celulares

*Tomada de la referencia 10.*

Desde el punto de vista histológico se han descrito y tras el periodo inicial de infección distintas lesiones que abarcan desde atrofas de las vellosidades intestinales a pérdida de la superficie de absorción, etc. A nivel celular es habitual encontrar mitocondrias edematosas, distensión del retículo endoplásmico, infiltración celular por mononucleares, etc. Las uniones celulares se encuentran muy edematizadas lo que facilita también el aumento de la permeabilidad paracelular.

Las concentraciones de disacaridasas se encuentran disminuidas y el sistema nervioso entérico está activado contribuyendo a un aumento de flujo de agua y electrolitos y al incremento de la diarrea.

El espectro clínico<sup>(2,4,7,9,27)</sup> puede abarcar desde una infección prácticamente subclínica hasta un cuadro grave de gastroenteritis aguda. Los síntomas más comunes son vómitos, fiebre, dolor abdominal y diarrea acuosa que puede durar de 4-8 días (la mayor parte dos días), la duración es algo más larga que en otros tipos de diarrea (bacteriana).

Si la diarrea es profusa se puede llegar a la deshidratación y requerir un tratamiento urgente con ingreso hospitalario para corregir el déficit electrolítico y la deshidratación<sup>(2,9,27)</sup>. El tratamiento hidroelectrolítico suele hacerse

en el domicilio del paciente con rehidratación oral según directrices de la ESPGHAN<sup>(9)</sup>. No existe tratamiento antiviral alguno y sólo son aplicables tratamientos sintomáticos<sup>(9)</sup>. Es fundamental mantener la lactancia materna en todo momento<sup>(4)</sup>.

En los países subdesarrollados en donde el acceso al tratamiento es difícil de conseguir, el cuadro clínico puede llegar a ser grave y conducir al *shock* y la muerte. La prolongación de la diarrea puede llevar a una pérdida importante de peso y a la malnutrición calórico-proteica<sup>(31)</sup>.

En los niños inmunocompetentes y con buen estado nutricional, las infecciones producidas por rotavirus producen habitualmente diarrea autolimitada<sup>(2,4)</sup> y suele durar pocos días. En los niños con trastornos del sistema inmunológico puede adquirir mayor gravedad y duración<sup>(10)</sup>.

Las infecciones por rotavirus hasta hace poco tiempo se había creído quedaban localizadas en el intestino. Hoy se conoce que estos virus son capaces de situarse fuera del mismo<sup>(2,7,32,33)</sup>. En una publicación de Fischer TK, y cols.<sup>(34)</sup>, se señala la posibilidad de descubrir antígenos en suero elevados durante la primera infección por rotavirus; se justifican de esta forma los casos excepcionales de localización extraintestinal de estos virus. La determinación de estos antígenos virales por EIA, puede ser de gran utilidad en el diagnóstico de infección por rotavirus cuando por circunstancias especiales no sea posible la recogida de las heces<sup>(34)</sup>.

### Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de gastroenteritis por rotavirus se basa en la detección en heces de un antígeno específico común a todos los rotavirus del grupo A<sup>(20)</sup>.

Los rotavirus pueden ser detectados por una variedad de técnicas, incluida la microscopía electrónica (ME), aglutinación por látex (LA), inmunoensayo enzimático (EIA), inmunocromatografía sobre membrana (ICG) y reacción de cadena de polimerasa transcripción inversa (RT-PCR)<sup>(10-11)</sup> es la más sensible de todas las técnicas, aproximadamente mil veces superior que las EIA.

La EIA permite la detección cualitativa en 90 minutos de los rotavirus en las heces<sup>(35)</sup> y la ICG también es capaz de detectar en 10 minutos, aunque de forma cualitativa y simultánea, la presencia de rotavirus y adenovirus<sup>(35)</sup>. La microscopía electrónica es la técnica de referencia utilizada retrospectivamente en el caso de que los resultados sean discordantes entre las dos técnicas inmunológicas ICG y EIA y a partir de muestras conservadas a -80 °C y la puesta en un cultivo celular. La OMS<sup>(17)</sup> en sus protocolos recomienda utilizar sistemáticamente el EIA.

El rotavirus también puede ser detectado en tejidos por técnicas de inmunohistoquímica (IHC), hibridación *in situ* (ISH) y RT-PCR, en localizaciones extraintestinales<sup>(33)</sup>.

### RESPUESTA INMUNITARIA Y PROTECCIÓN FRENTE A LA INFECCIÓN Y ENFERMEDAD

La respuesta inmunológica frente al rotavirus no es bien conocida<sup>(6,36-38)</sup>. Algunos modelos animales se han aproximado al humano con pobres resultados. La falta de conocimientos sobre la inmunidad protectora de la infección y la carencia de marcadores específicos son factores limitantes de valor para el desarrollo de nuevas vacunas<sup>(37-38)</sup>.

La resolución de las gastroenteritis por rotavirus va a estar en dependencia de la respuesta inmunológica del huésped<sup>(10)</sup>. En personas inmunocompetentes los antígenos virales son transportados hasta las placas de Peyer donde serán procesados por las células B, macrófagos y células dendríticas. Finalizada esta etapa los antígenos son presentados a las células T helper terminando la cascada con la estimulación de la células B-específicas frente al rotavirus que tienen memoria inmunológica y con la expansión citotóxica de los precursores de los linfocitos T.

Las células B-específicas poseen receptores locales que les permiten circular por la sangre y retornar a las placas de Peyer. En la lámina propia del intestino delgado se encuentran localizadas unas células con propiedades específicas de producir anticuerpos (CSA) fundamentalmente IgA polimérica con importante capacidad antivírica. Esta primera respuesta local (intestinal) está mediada por IgA y es un importante mecanismo protector frente al rotavirus.

Los antígenos virales sistémicos estimulan a las células B del bazo en donde existen también receptores locales que les permiten circular por la sangre y retornar de nuevo al bazo. También los antígenos virales sistémicos estimulan a las CSA localizadas en la médula ósea produciendo anti-IgA y anti-IgG monoméricas. Estas inmunoglobulinas serán la principal fuente de anticuerpos séricos. Se trata pues de una segunda respuesta o humoral.

Finalmente la inmunidad celular mediada por (células CD8)<sup>(6,8)</sup> interviene en la resolución de la infección.

La protección conferida por el virus salvaje frente a la infección natural es comparable a la obtenida tras una vacunación eficaz<sup>(38)</sup>; esta propiedad ha sido aprovechada para la investigación de nuevas vacunas y para conocer la inmunidad protectora frente al rotavirus. En ambas situaciones existe una respuesta humoral potente que protegerá frente a la enfermedad severa a partir de la primoinfección y con cada reinfección disminuirán la intensidad de los síntomas aumentando la inmunidad del huésped<sup>(6,39)</sup>.

O'Ryan y cols.<sup>(40)</sup> en niños con infecciones por rotavirus encuentran títulos altos de antirotavirus IgA > 1:200 y de antirotavirus Ig G > 1:800 y obtienen buenas correlaciones con la protección frente la infección y la enfermedad.

Otros investigadores<sup>(38-39)</sup> sostienen que los antirotavirus IgA séricos referidos precedentemente, constituyen uno de los marcadores más consistentes frente a la infección por rotavirus, otorgándole más valor que a cualquier otro anticuerpo.

Existen también evidencias científicas de que los niveles séricos de anti-IgA RV específicos medidos poco tiempo después de la infección por rotavirus guardan estrecha correlación y son fiel reflejo de los existentes a nivel intestinal, convirtiéndose los primeros en un buen marcador humoral capaz de asegurar protección futura frente a la infección por el virus<sup>(38,39)</sup> como ya se ha expuesto precedentemente.

Parece más que probable que los anticuerpos específicos frente a VP4 o VP7<sup>(38)</sup> también precisan estar presentes en la superficie de la mucosa intestinal para poder impedir la infección y evitar la unión entre el virus y la célula intestinal o neutralizar al propio virus.

En relación con el papel que desempeñan los anticuerpos fecales en la protección frente a la infección natural no ha sido suficientemente aclarado. Matson y cols.<sup>(41)</sup>, en un estudio llevado a cabo en una cohorte de niños de guardería, encuentran títulos más elevados de anticuerpos fecales RVf IgA tras la segunda infección por rotavirus, que los existentes tras la primoinfección, lo que sugiere una respuesta de tipo anamnésico local intestinal. Se concluye en esta publicación de cómo los títulos altos de anticuerpos fecales RVf IgA van asociados con una alta protección frente a la infección y enfermedad.

De gran valor han sido los resultados obtenidos tras un estudio prospectivo por Velázquez FR y cols.<sup>(42)</sup> en una cohorte de 200 niños mejicanos menores de dos años y seguidos desde el nacimiento. En esta publicación queda patente cómo en estos niños, en el 96% de los casos y hasta los dos años de edad presentaron una infección por rotavirus. Posteriormente, un 70% de ellos sufrieron una nueva infección; y más del 10% de todos los niños estudiados tuvieron a lo largo de sus dos primeros años de vida cinco o más infecciones. Los autores concluyen aseverando que después de la infección natural por rotavirus se consigue protección sobre posteriores infecciones. Esta protección se ve incrementada por cada nueva infección, reduciendo la severidad de la diarrea. Los niños con una, dos o tres infecciones previas tienen de forma sucesiva menor riesgo de adquirir nuevas infecciones y diarrea que otros que no han presentado infecciones previas. Estos hallazgos han supuesto avances importantes para el conocimiento de la inmunidad frente al rotavirus y su aplicación en el desarrollo de las futuras vacunas incluidas también las de uso parental<sup>(37)</sup>.

En otra dirección y en relación con las proteínas estructurales virales VP7 y VP4, se conoce ampliamente su capacidad antigénica viral e inducción de anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir el crecimiento del virus en las líneas celulares y su posibilidad de resolver la infección sintomática en animales expuestos al rotavirus<sup>(1)</sup>. También las proteínas no estructurales contenidas en el virus NSP4s (enterotoxina) presentan respuestas de anticuerpos específicos independientemente de los anticuerpos neutralizantes fren-

te a VP4, VP7 y del antígeno común del grupo A<sup>(43)</sup>; estos anticuerpos frente a la proteína no estructural (anti-NSP4) podrían impedir la diarrea, pero no la infección.

En niños pequeños se ha comprobado la existencia de fuertes correlaciones entre la presencia de anticuerpos séricos anti-VP7 y protección frente a la infección; el efecto protector tiende a ser completo si el sujeto presenta títulos altos de anticuerpos frente a la VP7 que circulan en su área<sup>(1,43)</sup> con protección homotípica. Finalmente, queda por dilucidar el papel relativo que pueden jugar los serotipos específicos *versus* anticuerpos heterotípicos en la infección por rotavirus en los niños<sup>(1,36)</sup>. Parece que, tras la primera infección se da principalmente una respuesta homotípica<sup>(1)</sup>, respuesta frente al serotipo G infectante y otros virus con glicoproteína VP7 similar con limitada reactividad cruzada de anticuerpos, apareciendo respuestas heterotípicas (protección parcial) con mayor formación de anticuerpos y reactividad cruzada ante otros serotipos diferentes en infecciones sucesivas<sup>(10,36,40)</sup>. Aunque en este último grupo los niños pueden infectarse, suelen presentar infecciones muy leves o subclínicas. Es probable, aunque poco frecuente, que un niño tenga dos infecciones sintomáticas graves, lo cual será más habitual si el segundo virus es completamente diferente al primero<sup>(1)</sup>.

En el caso de la vacunación, la correlación de protección tras la inmunización puede ser dependiente de las dosis utilizadas en las vacunas<sup>(39)</sup> y del tipo de serotipo/genotipo (homólogo *vs* heterólogo), ya que se ha podido comprobar como con algunas vacunas heterólogas los anticuerpos séricos no han proporcionado buenas correlaciones con la protección vacunal. En las vacunas homólogas<sup>(38,43)</sup> los niveles séricos de anti RV IgA pueden reflejar la inmunidad frente al virus.

## EPIDEMIOLOGÍA

### Carga de la enfermedad

Los rotavirus infectan a todos los niños en las edades tempranas de la vida. La primoinfección causa generalmente una diarrea moderada a grave, precisando tratamiento médico el 15-20% de los casos y sólo del 1-3% sufrirán deshidratación importante por lo que precisarán hospitalización<sup>(16)</sup>.

El virus puede ser identificado en el 15-35% de los niños menores de 5 años tratados ambulatoriamente y del 25-55% en los hospitalizados. Alrededor de 611.000 (rango entre 454.000-705.000)<sup>(18)</sup> mueren anualmente por esta enfermedad, sobre todo en los países subdesarrollados lo que equivale a un riesgo de 1:205<sup>(16)</sup>. La mortalidad es más elevada en Asia (India con más de 100.000 muertes/anuales) y en las regiones subsaharianas. Aunque las condiciones higiénico-sanitarias en los últimos 25 años

**TABLA 2.** Número anual medio de incidencia anual de hospitalizaciones en España atribuibles a rotavirus según el grupo de edad, la duración media de la estancia en el hospital(DMEH), el número anual de días de hospitalización y el coste anual de las hospitalizaciones atribuibles a rotavirus por grupos de edad

Grupos de edad (años)	Nº anual medio de hospitalizaciones (%)	Incidencia anual*	DMEH (DE)	Media de días de las hospitalizaciones	Coste de las hospitalizaciones (€)
< 1	377(16,5)	101,2	4,6(4,1)	1.746	713.222
1-2	1.354 (59,3)	185,5	3,8 (2,6)	5,105	2,086.961
3-5	551 (24,2)	50,3	3,4 (2,7)	1.891	772.637
Total	2.282 (100)	103,9	3,8 (3,0)	8.742	3.574.923

\*Por 100.000 habitantes. Tomada de la referencia<sup>(46)</sup>

han mejorado sustancialmente por la instauración de programas de salud infantil, mejora en la potabilidad del agua, mayores facilidades de acceso a la rehidratación, etc., la mortalidad por rotavirus ha disminuido levemente, al contrario de lo sucedido con otros tipos de diarreas no rotavirus en las que la disminución ha sido considerable<sup>(18)</sup>.

En un estudio colaborativo<sup>(44)</sup>, siguiendo el protocolo establecido por la OMS<sup>(17)</sup> llevado a cabo por un grupo de 36 hospitales del sudeste asiático miembros del “Asian Rotavirus Surveillance Network”, durante el 2001 y 2002, el 45% de las hospitalizaciones por diarrea en niños menores de 5 años se atribuyeron al rotavirus, mas elevadas que las estimadas previamente<sup>(44)</sup>.

En España existe poca información de calidad sobre la situación del rotavirus especialmente en el ámbito extra-hospitalario. Se ha publicado un estudio reciente de Díez-Domingo J, y cols.<sup>(45)</sup> realizado en Valencia en el ámbito de la Pediatría de Atención Primaria y encuentran una incidencia de gastroenteritis por rotavirus en el 15 por 1000 en niños menores de cinco años de edad, alcanzando la máxima incidencia en niños con = o < de 12 meses del 31 por 1000. El 80% de las gastroenteritis por rotavirus ocurrieron durante los meses invernales (enero-marzo), siendo el serotipo más frecuente encontrado el G1 en el 86% de los casos y G4 en el 14%<sup>(45)</sup>.

En el ámbito hospitalario existe mayor información, destaca la publicación de A. Gil y cols.<sup>(46)</sup> en donde se estudia la carga de hospitalizaciones atribuibles a rotavirus en niños durante el periodo 1999-2000 en todo el territorio nacional, encontrando una incidencia anual de 1 ingreso por 1.000 niños de edades entre 1-5 años, aunque la incidencia invernal fue más alta, 2,5 hospitalizaciones x 1000 niños = o < a 5 años (Tabla 2). También estos mismos autores<sup>(47)</sup> en una publicación posterior circunscrita a niños de la Comunidad de Madrid describen una incidencia anual de hospitalizaciones de 12 casos /10.000 niños hasta los 5 años.

En esta publicación se relaciona también la estancia media que fue de 4 días y el número medio anual de días de hospitalización de 1.382 días.

Sobre 32.541 casos de infección producidos por patógenos responsables de gastroenteritis agudas, el 14% estuvieron producidos por rotavirus. El exceso de hospitalizaciones durante los meses epidémicos (diciembre-enero) fue del 67%<sup>(47)</sup>.

En otro estudio<sup>(48)</sup> realizado entre 1989-1995 por Visser LE y el Centro Nacional de Epidemiología sobre 8.265 casos de rotavirus identificados por el Sistema de Información Microbiológica, el 89,2% eran menores de 5 años y entre ellos el 21,8% presentaban rotavirus en las muestras fecales analizadas. Estos mismos autores y en otro periodo de tiempo del estudio encuentran la infección por rotavirus en el 25,3% de todas las hospitalizaciones. En los niños menores de 5 años durante el año 1999 y sobre un total de 4.239 admisiones atribuibles a rotavirus encuentran una incidencia de 2,5/1.000 en el grupo de edad hasta los cinco años<sup>(48)</sup>.

Llama la atención como la carga de la enfermedad para la salud pública por rotavirus a nivel de la Unión Europea es elevada y excepto para las defunciones no difiere sustancialmente de la de los países subdesarrollados<sup>(49)</sup>. En la tabla 3 quedan reflejados los datos de la incidencia anual de enfermedad por rotavirus en niños menores de 5 años en Europa

Igualmente sucede en otros países industrializados<sup>16</sup> cuyo impacto es importante para la salud pública, comunidad y familia.

En la tabla 4, puede apreciarse la incidencia global anual de la enfermedad por rotavirus entre los niños menores de 5 años<sup>(50)</sup>.

En EE.UU., la infección por rotavirus se asocia con el 4-5% de todas las hospitalizaciones infantiles y a los 5 años de edad entre el 1/67 y 1/85 de los niños han sido hospitalizados debido a esta infección<sup>(51)</sup>.

**TABLA 3.** Incidencia anual de Enfermedad por rotavirus en niños menores de 5 años en Europa. Adaptada de la referencia<sup>(54)</sup>

Países	Nivel de ingresos	Episodios domiciliarios	Visitas médicas	Hospitalizaciones	Muertes
Austria	1	44.887	11.222	1.403	1
Bélgica	1	67.423	16.856	2107	2
Chipre	1	55.403	13.851	1.731	0
República Checa	2	5.916	1.479	185	14
Dinamarca	1	38.250	9.563	1.195	1
Estonia	2	7.685	1.921	240	3
Finlandia	1	33.501	8.375	1.047	1
Francia	1	455.902	113.975	14.247	14
Alemania	1	434.340	108.585	13.573	13
Grecia	1	60.481	15.120	1.890	2
Hungría	2	57.209	14.302	1.788	23
Irlanda	1	36,374	9.093	1.137	1
Italia	1	321.700	80.425	10.053	11
Letonia	2	11.836	2.959	370	7
Lituania	2	17.731	4.433	554	9
Luxemburgo	1	3.163	791	99	0
Malta	1	2.249	562	70	0
Holanda	1	118.663	29.666	3.708	4
Polonia	2	207.480	51.780	6.484	87
Portugal	1	66.565	16.641	2.080	3
Eslovaquia	2	30.398	7599	950	13
Eslovenia	1	10.225	2.556	320	0
España	1	240.773	60.193	7.524	7
Suecia	1	56.677	14.169	1.771	1
Reino Unido	1	409.173	102.293	12.787	14
Total		2.794.003	698.501	87.313	231

**TABLA 4.** Incidencia global anual de enfermedad causada por rotavirus entre los niños menores de 5 años. Adaptada de la referencia<sup>(50)</sup>

Muestra	Países en desarrollo	Países desarrollados	Total
Episodios domiciliarios	104.280 (51.496-157.063)	7.122 (2123-17.881)	111.402 (53.619-174.946)
Visitas ambulatorias	23.233 (18.537-27.188)	1.781 (708-3.576)	25.017 (19.245-30.764)
Hospitalizados	1920 (1.551-2.586)	223 (142-358)	2.143 (1.693-2.954)
Total	129.433 (71.584-186.837)	9.126 (2.973-21.815)	138.562 (74.557-208.664)

( ) *Números entre paréntesis, rango.*

### Mortalidad

Existen pocos datos en nuestro país referidos a la mortalidad específica por rotavirus, ya que esta causa no se encontraba recogida en los códigos de muerte de la CIE-9 vigente en España hasta el 1999<sup>(20)</sup>, es por ello que los datos durante los años previos hasta esa fecha incluyen otros muchos agentes infecciosos además de los rotavirus.

En dos publicaciones<sup>(52-53)</sup> en donde se revisan las causas de gastroenteritis y durante un periodo de 14 años en la primera de ellas, la mortalidad fue de 0; igualmente sucedió en la 2ª publicación.

En un documento<sup>(20)</sup> editado recientemente por un grupo de trabajo del Ministerio de Sanidad y el Instituto Car-

los III, durante el periodo 1992-98 y en niños menores de 5 años se produjeron 32 defunciones por “otras enfermedades infecciosas intestinales”, con una media de 4,5 defunciones anuales, de esta información se deduce la escasa mortalidad atribuible al rotavirus y otras enfermedades intestinales en menores de 5 años.

Es a partir del 1999 cuando se contempla como causa de muerte la infección intestinal por rotavirus. Desde 1999-2003 sólo ha sido consignada una defunción en un niño de 0 meses de edad durante el año 2000<sup>(20)</sup>.

Otros autores<sup>(7)</sup> han hecho estimaciones de la repercusión anual de la enfermedad por rotavirus en menores de 5 años en nuestro país y encuentran que el número total de

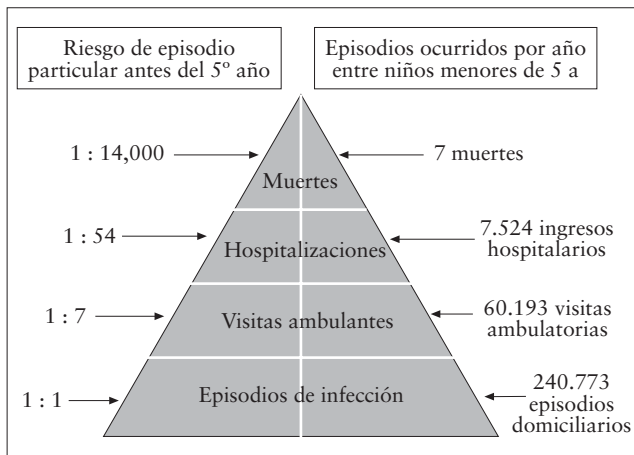


FIGURA 2. Carga de la enfermedad en España (Soriano-Gabarro M et al. *Pediatr Infec Dis J* 2006; 25: S7-11).

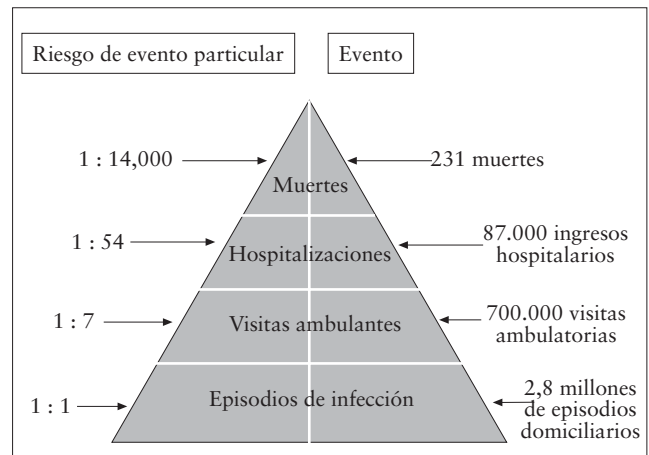


FIGURA 3. Carga global estimada de enfermedad por rotavirus en Europa (Parashar et al. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565-572).

muerres durante 1994 fue de 0-4/ año y, en el periodo de 1999-2000, entre 0-3/año. En otra publicación<sup>(9)</sup> utilizando modelos matemáticos basados en los ideados por Soriano Gabarro<sup>(54)</sup> y Parashar<sup>(55)</sup> estiman la carga de la gastroenteritis por rotavirus en España en 7 muertes anuales con un riesgo de 1:14.000 niños por debajo de 5 años (Fig. 2).

Por tanto, la mortalidad en nuestro país es prácticamente inexistente, siendo una de las más bajas del mundo.

En la Unión Europea aplicando los mismos modelos citados previamente<sup>(54-55)</sup> se estimaron 231 muertes anuales con un riesgo de 1 caso: 14.000 niños por debajo de 5 años, considerando 3,6 millones de episodios de rotavirus al año, entre los 23,6 millones de niños menores de 5 años (Fig. 3).

### Infecciones nosocomiales

Otro de los aspectos a considerar son las infecciones nosocomiales<sup>(2,9,10)</sup> por rotavirus en los hospitales. Existen factores que dificultan el control institucional de los rotavirus, debido a que la excreción de los virus por las heces se inicia antes del comienzo de la sintomatología, por lo que resulta fácil encontrar partículas virales en las deposiciones 48 horas antes del inicio del cuadro clínico. Por otro lado como ha quedado patente precedentemente el rotavirus es altamente contagioso e influye el contacto cercano, cambio de pañales y la propia supervivencia del virus en las manos del personal sanitario<sup>(2,9,10,16)</sup>.

En Europa, la incidencia de infección nosocomial ha sido objeto de numerosas publicaciones en los últimos años. Así, en un estudio llevado a cabo por Gleizes O y cols.<sup>(56)</sup>, en seis países de la Unión se refleja que las infecciones nosocomiales por rotavirus representan entre el 0,3-27,7% de todos los ingresos hospitalarios con una incidencia comprendida entre un rango desde 160 a 630 casos /100.000 niños menores de 5 años, lo que supone desde el 1,6 al 15,8 por 1.000 días de

hospitalizaciones y una estimación anual de 3.000-20.000 infecciones por rotavirus en menores de 5 años. No obstante, los estudios referidos muestran una gran heterogeneidad en su metodología, lo que hace muy dificultoso la extrapolación de un solo estudio al conjunto del país correspondiente y por tanto también la comparación con otros países<sup>(56)</sup>.

En 13 estudios analizados por Fischer TK y cols.<sup>(15)</sup> en los que incluyen niños y adolescentes de diferentes países, considerando a EE.UU., se cuantifica la proporción de rotavirus asociados a hospitalización e infecciones nosocomiales, –el porcentaje entre el nº total de infecciones nosocomiales adquiridas por RV (aquellos casos que no tenían diarrea en el momento de admisión), sobre el total de casos de Rotavirus–, resultando unas cifras comprendidas entre el 14% y el 51% y con una media del 32%. Ello representa aproximadamente un tercio o un cuarto de las altas hospitalarias por rotavirus que pueden ser atribuidas a infecciones adquiridas en el hospital.

En España, en un estudio<sup>(57)</sup> realizado durante el año 2004 se refiere una incidencia acumulada 7/100 pacientes ingresados que resultan de añadir los casos de infección nosocomial asintomática a los de GEA nosocomial por rotavirus. Las GEA nosocomiales por rotavirus representaron el 5.1/100 pacientes ingresados, con tasas de incidencia por 100 días de estancia de 1,37 y de 1 respectivamente en un Servicio de Pediatría General de la Comunidad de Madrid.

En otro estudio<sup>(58)</sup> realizado en un hospital general de Chile, la tasa de infección nosocomial fue 1,21 por 100 altas de lactantes, encontrando los autores deficiencias en las medidas de prevención (lavado de manos, etc.).

### DISTRIBUCIÓN DE SEROTIPOS Y GENOTIPOS

Los rotavirus evolucionan constantemente y la diversidad en la naturaleza es grande<sup>(59-60)</sup> su vigilancia y segui-

TABLA 5. Distribución y frecuencia de los genotipos G de rotavirus detectados en Madrid 1998-2002

Genotipo G	Porcentaje (%) de las cepas genotipadas de 1998-2002				
	1998-1999	1999-2000	2000-2001	2001-2002	Total
G 1	25 (18)	23 (27)	141 (71)	117 (79)	306 (53)
G 2	2 (1)	8 (9)	47 (24)	25 (17)	82 (14)
G 3	1 (1)	10 (12)	0 (0)	0 (0)	11 (2)
G 4	97 (69)	34 (40)	5 (3)	2 (1)	138 (24)
G 9	15 (11)	11 (13)	6 (3)	3 (2)	35 (6)
G 1+G 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (0,3)
G 1+G 4	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (0,3)
Total	141	86	200	149	576

Tomada de la referencia 20.

miento son importantes para permitir el desarrollo e implantación de vacunas efectivas, ajustando su formulación a los serotipos que geográficamente predominen en un momento determinado<sup>(60)</sup>.

Se ha establecido un sistema de clasificación binario<sup>(3)</sup> para los rotavirus del grupo A, en el que la proteína VP7 de la cápside vírica define 15 tipos G y la proteína VP4 define 23 tipos P. Recientemente la mayoría de los casos de diarrea inducida por rotavirus a nivel mundial han sido responsabilizados los genotipos G1, G2, G3, G4 en conjunción con la P[8] o P[4], representando más del 88% de los casos en estudios a nivel mundial y más de 52 países<sup>(1,3,60-65)</sup>.

Nuevos serotipos han emergido en los últimos años en distintas partes del mundo<sup>(66)</sup>, así la cepa G9 constituye un hallazgo habitual entre la población humana y en los países con climas templados; por el contrario en los climas tropicales la variabilidad es considerable representando a nivel global entre el 2-4% de todas las infecciones por rotavirus.

En Australia<sup>(67)</sup> y Bélgica<sup>(68)</sup>, G9 ha sido la cepa predominante durante las estaciones pasadas, habiendo desplazado al G1 que era la más importante hasta entonces.

La cepa G9 es un patógeno emergente tanto en los países desarrollados como en los en vías de desarrollo que necesita una atención y/o un planteamiento urgente a la hora de elaborar nuevas vacunas.

Entre todos los serotipos el G1 es el más prevalente en la mayoría de los países del mundo, detectándose entre 52-64% de la población general a nivel mundial, sin embargo, cuando la distribución se lleva a cabo por continentes o subcontinentes los resultados varían<sup>(61)</sup>. Así en Norteamérica, Europa y Australia representa más el 70% de los tipos y solamente el 30% de las infecciones en Sudamérica y Asia y el 23% en África. Otros serotipos representan G2 P [4] 12%, G4 P [8] 7-9%, G3 P [8] 3%<sup>(61)</sup>.

En la Unión Europea<sup>(69)</sup> y, por lo general, en los países de climas templados existe un predominio de los serotipos

G1P[8], G2P[4], G3P[8] y G4P[8], encontrándose entre el 90-95% de los casos de rotavirus hospitalizados.

En Latinoamérica<sup>(60)</sup> predominan los serotipos habituales encontrados en Europa, G1P[8] en 40% y también las cepas del G9 aunque ampliamente distribuidas. En Argentina ha emergido un serotipo poco frecuente G12<sup>(60)</sup>.

En nuestro país existen pocas publicaciones<sup>(62,70)</sup> relacionadas con la incidencia y distribución de las cepas G humanas de rotavirus. En un estudio llevado a cabo durante 4 años en Madrid<sup>(62)</sup> en niños por debajo de 5 años y enfermos de gastroenteritis, el G1 fue el más prevalente en el 53% de los casos, siguiéndole el G4 en el 24%, G2 en el 14%, G3 en el 2% y G9 en el 6%. Su distribución estacional fue la siguiente, G4 predominó (57%) durante las estaciones de 1998 a 2000, G1 alcanzó un porcentaje del 75% en la temporada 2000-2002. Por primera vez en España se detectó en heces humanas el G9. En la tabla 5 quedan recogidos todos los datos de este estudio tomada de la referencia<sup>(20)</sup>.

El segundo estudio realizado en Valencia<sup>(62)</sup>, el genotipo G1 P [8] fue el prevalente en el 42,7% y el G4 P[8] 32%, G2 P[4] 5,5% y G3 P[8] 2%. P[6] y P[9] no se detectaron en el estudio. Llama la atención que mientras el G4 P[8] fue el más prevalente durante el primer año del estudio que llegó hasta el 60% de los casos, el G1 P[8] se incrementó hasta el 62,3% en las muestras recogidas durante la siguiente estación invernal. Mezclas de serotipos G revelaron varias infecciones G1/G4 y G3/G4 y se encontraron con frecuencia en el 2% de los casos investigados.

Varios serotipos pueden circular en una misma ciudad durante un periodo determinado, aunque lo habitual es que predominen uno o dos. Además, los prevalentes de un área/región determinada pueden cambiar de un año a otro, probablemente en relación con estatus de seroprotección contra serotipos específicos de la población en el momento de la introducción de uno nuevo<sup>(1)</sup>.

Los serotipos no asociados actualmente a ningún riesgo tienen la posibilidad de asumir un papel activo en un futu-



ro. Probablemente los nuevos serotipos surgirán de la recombinación genética natural de genes de rotavirus humanos y de animales que se produce en el intestino de animales infectados con más de un rotavirus<sup>(3)</sup>.

## NUEVAS VACUNAS FRENTE AL ROTAVIRUS HUMANO

### Historia

La importante carga<sup>(12)</sup> que representan los rotavirus a nivel mundial ha conducido que algunas compañías farmacéuticas y muchos investigadores de todo el mundo apoyados por organismos internacionales no gubernamentales, aceptaran el desafío de seguir adelante con el desarrollo de nuevas vacunas frente al rotavirus. El reto ha sido importante<sup>(23)</sup>. Durante estos últimos 20 años se han invertido importantes recursos materiales y económicos, etc., ante un mercado impotente y universal para el descubrimiento de nuevas vacunas frente al rotavirus<sup>(27)</sup>.

En 1983 se disponía por primera vez de una vacuna efectiva frente al rotavirus (RIT 4237) capaz de prevenir la enfermedad, demostrándose que una vacuna con virus vivos, oral frente a este microorganismo podía inducir inmunidad<sup>(9,16,24,27)</sup>. Los primeros ensayos en Finlandia<sup>(24,27)</sup> fueron muy alentadores, la vacuna era capaz de prevenir el 88% de las diarreas graves producidas por rotavirus. Sin embargo en los ensayos clínicos efectuados en los países subdesarrollados se obtuvieron datos muy contradictorios y francamente desalentadores, la compañía productora de la vacuna decidió posponer el programa de rotavirus<sup>(24,27)</sup>. Se intentaron encontrar explicaciones al fenómeno del fracaso de la vacuna RIT, aduciendo que la cepa utilizada era demasiado atenuada y no podía replicarse bien para conseguir una buena respuesta inmunitaria. Se identificaron otras cepas del mono, bovinas etc. y se fabricaron nuevas vacunas pero la historia se repitió de nuevo con éxitos y fracasos<sup>(16)</sup>.

Sin embargo, con estas aportaciones quedaron bien establecidas y sentaron las bases para futuras vacunas<sup>(16)</sup>.

### Invaginación intestinal y vacunación frente al Rotavirus

Tuvieron que pasar más de 15 años desde el descubrimiento de las primeras vacunas para el desarrollo por parte de la compañía Wyeth-Lederle de Rotashield® de una nueva vacuna tetravalente resotante mono/humana (RRV-TV) que se administraba en tres dosis frente a (G1-G4). Fue autorizada y recomendada en E.U.<sup>(71,72)</sup> en 1998, tras haber superado importantes ensayos clínicos en E.U. Finlandia, Venezuela, demostrándose una alta seguridad y efectividad al prevenir más del 96% de las diarreas por rotavirus. Más de 600.000 niños norteamericanos recibieron la vacuna en los primeros 9 meses de programa<sup>(16)</sup>.

Sin embargo, en 1999 tuvo que ser retirada por la aparición de una complicación inesperada “la invaginación intestinal” después de la administración de la primera dosis, aproximadamente durante las dos semanas después de la vacunación<sup>(73-75)</sup>.

El mecanismo de la asociación con la invaginación y su patogenia<sup>(75-77)</sup> no han sido aclarados y el riesgo exacto de padecer esta complicación se desconoce por completo.

Robinson CG, y cols.<sup>(78)</sup> valoran la asociación entre infección natural por rotavirus e invaginación, al haber encontrado en algunos niños durante la infección hallazgos patológicos en el íleo, con aumento de grosor en su pared, adenopatías aumentadas de tamaño, etc., sugiriendo que estos cambios podrían justificar un posible mecanismo productor de la invaginación e infección por rotavirus. Sin embargo, no hay indicios razonables de que el rotavirus humano natural esté implicado como causa de invaginación<sup>7</sup>.

Para Brines JE<sup>(73)</sup> en una amplia revisión sobre la vacuna del rotavirus RRV-TV (Rotashield®) y la invaginación, llega a la conclusión de que el riesgo relativo estimado estuvo comprendido entre 1: 10.000 y 1: 32.000 receptores de vacuna, más bajo que el atribuido inicialmente que se estimó en 4: 10.000 vacunados<sup>(75)</sup>, siendo más frecuente la aparición de esta complicación entre el 3º-14º día después de la primera dosis<sup>(74-76)</sup> y en niños mayores de 3 meses de edad.

Aunque existe gran polémica<sup>(74bis-75)</sup>, el riesgo consensuado se ha estimado aproximadamente 1: 10.000 receptores de vacuna RRV-TV, con rangos entre 1: 5.000 a 1:12.000 vacunados y se acepta por lo general que la invaginación fue un raro efecto adverso a la vacuna<sup>(24)</sup>, si bien es cierto que prácticamente todos los estudios publicados llegan a la misma conclusión de la existencia de una relación causal<sup>(74)</sup> entre la invaginación y la administración de la vacuna.

Es evidente que, aunque el riesgo estimado fue bajo, es completamente inaceptable una vacuna en un país como EU en donde existe un riesgo mínimo de mortalidad por gastroenteritis y rotavirus.

Algunos autores se han replanteado<sup>(79-81)</sup> el riesgo atribuido a la vacuna inicialmente y apuntan sobre los posibles errores de cálculo riesgo-beneficio. Estudios ecológicos<sup>(82)</sup> demostraron que no existen datos epidémicos concluyentes para asociar la administración de la vacuna y la invaginación.

Como síntesis de algunas publicaciones citadas anteriormente, cabe destacar como el factor de riesgo más importante relacionado con este extraño acontecimiento fue la edad de la primovacuna<sup>(73-75,77,83-85)</sup> ya que la mayoría de los episodios descritos ocurrieron entre 3º-7º día después de la primera dosis administrada y posteriormente a los 3 meses de edad (los lactantes entre 4-9 meses son la población de mayor riesgo de padecer invaginación intestinal).

nal idiopática). Otros casos ocurrieron también tras la segunda y tercera dosis pero se presentaron en menor número y en niños mayores de tres meses. Fueron excepcionales los episodios por debajo de los 3 meses. Existió una notable asociación temporal entre la vacunación y la invaginación intestinal, apareciendo la mayor parte de los casos agrupados en forma de racimos o “clusters” después de la primovacuna con una “odds ratio” ajustada de 21,<sup>7(74)</sup> con un incremento del riesgo durante los 3-14 días posteriores a la vacunación en un estudio de casos y controles llevado a cabo por estos autores<sup>(74)</sup>.

En otra publicación<sup>(76)</sup> en donde se confirman 98 casos de invaginación tras la aplicación de la vacuna recogidos por el VAERS, 60 casos/98 confirmados el 61% aparecieron en los primeros siete días postvacunación; 68 (60+8) casos (69%) durante los primeros 14 días y dentro del periodo de los 21 días tras vacunación, se notificaron 71 (68+3) casos (72%)<sup>(76)</sup>.

Como objeto de discusión, otro factor a considerar fue la posibilidad de que la vacuna compuesta por proteínas propias de virus que infecta a simios y humanos despertara una respuesta intestinal anómala en un pequeño número de casos predispuestos a desarrollar invaginación<sup>(1)</sup>. Se trataría de un problema específico de las cepas del mono rhesus (*Macaca mulata*) y no de un efecto común de todas las vacunas orales vivas contra el rotavirus<sup>(27)</sup>.

## NUEVA GENERACION DE VACUNAS FRENTE AL ROTAVIRUS

En los últimos 20 años las principales líneas de investigación en vacunas dirigidas frente a rotavirus han centrado sus estrategias en el establecimiento del número de tipos antigénicos de rotavirus, así como en la determinación de si la respuesta inmune inducida por un serotipo antigénico permite protección cruzada frente a otro serotipo antigénico distinto (protección heterotípica).

Otros de los objetivos han sido el reconocimiento de aquellos antígenos específicos que determinan anticuerpos neutralizantes protectores, tratando de caracterizar el patrón de circulación de los distintos serotipos antigénicos y su prevalencia en unas regiones u otras, dada la variabilidad de los mismos<sup>(1,3,8)</sup>. Estas son las bases que han sustentado el desarrollo de las nuevas vacunas.

Dos vacunas han sido autorizadas en la Unión Europea<sup>(9,20)</sup> durante el presente año 2006 Rotarix<sup>®</sup> y RotaTeq<sup>™</sup>, esta última también lo ha sido en los Estados Unidos<sup>(22)</sup> y recomendada para su inclusión en calendarios. Las dos vacunas parten de dos principios distintos.

Mientras que Rotarix<sup>®</sup> (GlaxoSmitKline) ha sido preparada con una cepa humana atenuada de rotavirus G1 [P8] que se replica bien en el intestino y se elimina por las heces; RotaTeq<sup>™</sup> (Sanofi Pasteur MSD. Vacunas) es una combinación de 5 recombinantes cepas bovinas-humanas G1 WC3,

G2 WC3, G3 WC3, G4 WC3 y P1A8 WC3 que se replican pobremente en el intestino por lo que su eliminación es débil por las heces.

Ambas vacunas se administran vía oral en forma líquida, aunque se formulan, Rotarix<sup>®</sup> en forma de polvo liofilizado para ser reconstituida en un líquido que lleva carbonato cálcico que actúa como *buffer* para no inactivar los virus a su paso por el estómago<sup>(77)</sup> y en el caso de RotaTeq<sup>™</sup>, se formula en forma líquida y por ello no necesita reconstitución; lleva como *buffer* disuelto una solución de citrato sódico y fosfato sódico monohidratado, estabilizado con polisorbato 80 y sacarosa, ajustando el pH con hidróxido sódico. La posología es de dos dosis en el caso de Rotarix<sup>®</sup> y tres con RotaTeq<sup>™</sup>. La primera dosis es conveniente administrarla entre las 6-14 semanas de edad con un intervalo mínimo de 4 semanas entre la primera y segunda. En el caso de RotaTeq<sup>™</sup> la tercera dosis con intervalo de 4 a 10 semanas con respecto a la 2<sup>a</sup>.

Cada una de las vacunas son estables a la temperatura entre 2-8 °C durante 2-3 años. Ambas han sido suficientemente probadas mediante amplios ensayos clínicos en Europa, EU, Latinoamérica, Asia, etc. habiendo sido establecida su seguridad frente a la invaginación<sup>(16,86)</sup>.

No existen muchos datos disponibles sobre la posible interferencia con la respuesta inmunitaria frente a la vacuna de la polio oral, no obstante se pueden administrar con otras vacunas recomendadas en los calendarios vacunales, incluida la vacuna frente al meningococo C<sup>(87,88)</sup>. En la tabla 6, se detallan las características de ambas vacunas.

## VACUNAS ACTUALMENTE AUTORIZADAS EN ESPAÑA POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

### Rotarix<sup>®</sup> GlaxoSmithKline: vacuna humana atenuada oral antirrotavirus

Desarrollada por Glaxo a partir de la cepa original (89-12), monovalente del serotipo G1 P1A y genotipo G1P[8] comparte epítomos neutralizantes con G3[8], G4[8], G9[8]. Fue atenuada y clonada tras 43 pases sucesivos en células Vero. Se le conoce como cepa RIX4414<sup>(9,89,90)</sup>.

La protección que ofrece la vacuna es homotípica frente al G1P[8], G3 P[8], G4 P[8], G9 P[8] y heterotípica frente a G2 [P4]<sup>(9,91)</sup>.

La vacuna es segura sin incremento en el riesgo relativo<sup>(29,92,93)</sup> de la invaginación intestinal, los casos ocurridos hasta los seis meses de edad (entre la dosis 1 y la visita 3 del protocolo) fueron de 16/31.673 recipientes de placebo y de 9/31.552 en vacunados para un riesgo relativo de 0.56 (IC 95%, entre 0,25 y 1,24), no existieron diferencias significativas entre el grupo de los vacunados y los que recibieron el placebo, demostrándose de forma concluyente que no

**TABLA 6.** Vacunas antirotavirus: comparación de las vacunas monovalente y pentavalente

	Rotarix® GlaxoSmithKline Vacuna monovalente	RotaTeq™ Sanofi Pasteur MSD Vacuna pentavalente
Cepa original	Rotavirus humano cepa 89-12 P1A[8],G1	Cepa (WC3) rotavirus bovino P7[5],G6
Vacuna final	RIX 4414	Cinco reasortantes G1 WC3; G2 WC3; G3 WC3 G4 WC3; P1A[8] WC3
Título	10 <sup>5.8</sup> Unidades formadoras de placa	6-7-12.4x10 <sup>7</sup> Unidades formadoras de placa
Método de atenuación	43 pases	Cepas atenuadas de animales de forma natural. 7-69 pases variados por reasortantes
Sustratos celulares	Células Vero	Células Vero
Presentación y formulación	Dos compartimentos para reconstituir el virus liofilizado con el <i>buffer</i>	Líquido con virus mezclado con <i>buffer</i> ; no es necesaria la reconstitución
Buffer	Carbonato cálcico 1 ml	Citrato sódico, dihidrógeno de fosfato sódico monohidratado, estabilizado con polisorbato 80 y sacarosa, ajustando el pH con hidróxido sódico. 2 ml
Período de validez Mantenimiento en nevera 2-8° C	36 meses	24 meses
Número de dosis	2	3
Edad de administración	2 y 4 meses	2,4,6 meses
Intervalo mínimo entre dosis	4 semanas	4 semanas

se asocia con invaginación intestinal<sup>(92-93)</sup>. Cuando el seguimiento fue superior al año los vacunados tenían menos incidencia de invaginación que los que recibieron placebo<sup>(93)</sup>. En la tabla 7 quedan reflejados los casos de invaginación intestinal en los receptores de vacuna y del placebo con su significación.

Niños menores de 3 meses que recibieron la vacuna no tuvieron efectos adversos importantes y no desarrollaron diarrea vómitos o fiebre<sup>(93-95)</sup>. Esta vacuna ha sido probada en adultos que habían presentado la infección cuando fueron niños y en otros no infectados y no es reactógena<sup>(86)</sup>.

La inmunogenicidad de Rotarix® ha sido evaluada en un ensayo clínico fase III, multicéntrico, controlado con placebo realizado en Europa<sup>(88)</sup> (República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Italia y España) con 794 niños que recibieron la vacuna y 422 placebo de forma simultánea, con las vacunas incluidas en sus calendarios vacunales del país de origen, obteniéndose unas tasas de seroconversión tipo IgA postdosis 2, con un punto de corte de

20 U/ml frente al rotavirus, siendo altas en cada uno de los países incluidos, superiores al 82%. Considerando a todos los países en los que se ensayó y de forma global se alcanzaron tasas del 86,5% (95% IC: 83,9-88,8) con un (título medio geométrico) GMT de 197.2 U/ml (95% IC: 175.2-222.0)<sup>(88)</sup>.

En cuanto a la evaluación de su eficacia se han llevado a cabo varios ensayos clínicos en Europa<sup>(94)</sup>, Latinoamérica en fase II<sup>(97)</sup> Asia<sup>(89)</sup>, Latinoamérica fase III<sup>(93)</sup> y Europa fase III<sup>(96)</sup>.

En la tabla 8 quedan reflejados los resultados de los distintos ensayos clínicos con expresión de la región donde se realizaron.

La vacuna mostró una eficacia del 70-85% frente a cualquier tipo de diarrea por rotavirus y del 85-93% frente a la diarrea severa<sup>(97)</sup>. Resultados adicionales de los estudios<sup>(93)</sup> en Latinoamérica demostraron una eficacia del 83% [95% IC: 40-97%] frente a los serotipos no G1 que fueron predominantemente G9<sup>(52,31)</sup>.

**TABLA 7.** Ensayo clínico sobre riesgo de invaginación intestinal confirmada entre lactantes receptores de la vacuna Rotavix® o placebo<sup>(93)</sup>

Dosis previa nº	Ventana de riesgo		Total	Tasa incidencia vacunados	Tasa incidencia placebo	Diferencia en el riesgo x100.000 lactantes IC: 95%	Riesgo relativo (IC: 95%)
	Dentro Ventana 30 días	Fuera Ventana 30 días					
HRV Postdosis 1	1	2	3				
HRV Postdosis 2	5	1	6				
Vacunados N=31.673	6	3	9	2,84 x 10.000			
Placebo 1ª dosis	2	5	7				
Placebo 2ª dosis	5	4	9				
Placebo total N° 31.552	7	9	16		5,07 x 10.000		
Vacunados + Placebo 63.225	13	12	25			-2,23 (IC: - 5,70-0,94)	0,56 (IC: 0,25-1,24)

**TABLA 8.** Datos de la eficacia\* de Rotarix®

Eficacia de la vacuna	Europa <sup>1</sup> Fase II Referencia <sup>(94)</sup>	Latinoamérica <sup>2</sup> Fase II Referencia <sup>(97)</sup>	Asia <sup>3</sup> Fase II Referencia <sup>(89)</sup>	Latinoamérica <sup>4</sup> Fase III Referencia <sup>(93)</sup>	Europa <sup>5</sup> Fase III Referencia <sup>(91)</sup>
Gastroenteritis grave	90% IC 95% (0-100)	86% (IC95%, 63-96)	-	85% (IC95%, 72-92)	96% (IC95%, 90-99)
Hospitalización por GERV	-	79% (IC95%, 48-92)	-	85% (IC95%, 70-93)	100% (IC95%, 82-100)
Cualquier gastroenteritis por RV	73% (IC95%, 27-91)	70% (IC95%, 46-84)	82% (p = 0,046)	-	87% (IC95%, 80-92)

<sup>1</sup>Vesikari T, <sup>2</sup>Salinas B, <sup>3</sup>Phua KB, <sup>4</sup>Ruiz Palacios GM, <sup>5</sup>Vesikari T.

\*Valorada con la Escala de Vesikari: valoración de la gastroenteritis por rotavirus, según gravedad de la diarrea, vómitos, fiebre, deshidratación y tratamiento.

Escala de 20 puntos y 7 parámetros. Sistema de puntuación: < 7 leve; 7-10 moderado; = o > 11 grave.

La vacuna fue muy efectiva en el subgrupo de 20.000 niños que fueron seguidos para detectar efectos adversos, en los que se pudieron prevenir alrededor del 85% de todas las diarreas severas y el número de admisiones por diarrea por cualquier causa cerca del 41%<sup>(93)</sup>. Ello permitió determinar una protección significativa contra los serotipos G1 (91%), G3 (88%), G9 (91%). Para G2 hubo una reducción no significativa del 41%.

Solo se registraron tres casos de infección grave por G4 lo que no permitió estimar la protección para este serotipo<sup>(1)</sup>.

Finalmente la vacuna Rotarix® confirió un 42% de protección frente a la hospitalización por gastroenteritis de cual-

quier causa, representando una reducción significativa de la carga global de la gastroenteritis, con lo que ello supone de importancia para la salud pública.

El plan de desarrollo clínico de (RIX4414): Rotarix® quedó establecido a nivel mundial mediante la elaboración de un programa que se ha llevado a cabo en 31 países entre los que figura España y con más de 100.000 lactantes<sup>(9)</sup>.

Al haber sido autorizada la vacuna en la Unión Europea por la EMEA<sup>(20)</sup>, será elegida por la UNICEF para su utilización en los países mas desfavorecidos o la *Pan American Health Organizations* reuniendo fondos para los países Latino americanos<sup>(16)</sup>. La OSM ha recomendado que la efec-

**TABLA 9.** Casos de invaginación intestinal (IV) observados en 70.301 niños randomizados que recibieron 3 dosis de vacuna Pentavalente frente a Rotavirus (PRV) RotaTeq™ y placebo, detectados hasta el año y después de la primera dosis.

Población	Invaginación intestinal Nº de casos		Riesgo relativo (IC: 95%; 0,4-6,4)
	Vacunados	Placebo	
Invaginación dentro de los 42 días de cualquier dosis	6	5	1,6 (IC: 95%; 0,4-6,4)
Invaginación detectada fuera del periodo de los 42 días después de la vacunación	6	10	
Invaginación dentro de los 14 días de cualquier dosis	1	1	
Invaginación al año (TOTAL)	12	15	0,80 (IC:95%; 0,35-1,8)

tividad de las nuevas vacunas virales orales sea utilizada en países pobres de África y Asia antes de hacer las recomendaciones finales. Estos estudios están ahora empezando por lo que dentro de 2-3 años veremos los resultados obtenidos<sup>(17)</sup>.

#### **RotaTeq™ Merck. Sanofi Pasteur MSD: vacuna recombinante bovino-humana pentavalente frente al Rotavirus**

La vacuna se obtuvo de una cepa bovina de rotavirus WC3 aislada de una ternera en Pensilvania por Clark y Ofit<sup>(98)</sup>. La cepa original bovina monovalente fue atenuada para su uso en humanos y mostró una efectividad muy variable en ensayos realizados en E.U., China y África. A fin de mejorar la efectividad frente a los serotipos humanos mas frecuentes se diseñaron estrategias para conseguir una nueva vacuna. Se sabía que las cepas bovinas ni crecían ni se replicaban tan bien como la cepa del mono rhesus y tampoco provocaban fiebre como la producida por la vacuna Rotashield®.

El nuevo diseño RotaTeq™, contiene cinco tipos de virus genéticamente distintos resultantes de la reorganización de sus genes. Estas reorganizaciones se obtienen mediante la combinación de 10 genes del rotavirus de la ternera con uno seleccionado de entre cinco genes de rotavirus humanos. Se generan virus casi bovinos, si bien exhiben sobre su superficie una proteína procedente del virus humano. Cuatro de las reorganizaciones contienen un gen que codifica una variante de la PV7 humana (G1, G2, G3 o G4); la quinta lleva el gen de la variante P[8] de la PV4 humana<sup>(27)</sup>. El resultado final es una vacuna pentavalente que protege contra las cuatro cepas de rotavirus humano más extendidas<sup>(19)</sup>. Al contener demasiados genes del virus bovino no puede provocar la enfermedad en humanos.

RotaTeq™ por tanto protege frente a los serotipos de rotavirus mas prevalentes a nivel mundial, G1, G2, G3, G4 y P1A<sup>(99)</sup>. Esta última resorte se ha comprobado que no incrementa las reacciones adversas.

La vacuna fue reformulada en varios ensayos clínicos pero se decidió finalmente que debía contener 12 x 10<sup>7</sup> unidades formadoras de placa<sup>(100)</sup> y aproximarse a la utilizada en el gran ensayo clínico que se hizo en Finlandia y otros países europeos, E.U., Sudamérica, América Central, Asia, a fin de lograr seguridad frente a la invaginación intestinal.

En este estudio<sup>(101)</sup> fueron reclutados 68.038 niños (34.035 vacunados y 34.003 placebo). Se monitorizó en busca especialmente de invaginación intestinal y otros acontecimientos adversos

En relación con la invaginación intestinal se produjeron en el año posterior a la primera dosis de vacuna 12 casos en lactantes vacunados y 15 en el grupo placebo, (riesgo relativo de 0,8, IC del 95%: 0,3-1,8).

La invaginación fue monitorizada de forma intensiva durante el periodo mas crítico a lo largo de 42 días después de haber recibido cualquiera de las tres dosis de vacuna, identificándose 11 casos, seis en pacientes vacunados y en 5 en aquellos que recibieron placebo, el riesgo relativo ajustado para la multiplicidad fue de 1,6 (95% IC: 0,4-6,4)<sup>(96)</sup>, este resultado satisfacía la hipótesis principal en cuanto a seguridad. No se produjeron casos de invaginación en lactantes vacunados en los 42 días siguientes a la primera dosis. La distribución temporal de pacientes con esta enfermedad fue igual en ambos grupos y no se observó una concentración anómala de casos después de cualquier dosis de vacuna. La conclusión es que RotaTeq™ no tiene relación alguna con la invaginación intestinal<sup>(98-101)</sup>. En la tabla 9, quedan reflejados todos los datos relacionados con la seguridad de la vacuna<sup>(98)</sup>.

TABLA 10. Datos sobre la eficacia\* de la vacuna RotaTeq™

Vacuna pentavalente RotaTeq™ Sanofi Pasteur MSD						
	Pacientes reclutados (n).Subestudio de referencia <sup>101</sup>		Seguimiento	Seguimiento		Efectividad 95% IC
	Vacunados	Placebo				
Finlandia y E.U.	2.834	2.839	Gastroenteritis Cualquier tipo Severo	Grupo de vacunados 83 1	Placebo 315 51	G1-G4 74% (66,8-79,9) 98,0 (88,3-100,0)

\*Valorada con la Escala de Clark. Valora igual que la escala de Vesikari la gastroenteritis por rotavirus. Es una escala con 24 puntos y 6 parámetros. Cinco de los parámetros son comunes con la E. de Vesikari y los otros son síntomas relacionados con el comportamiento: irritabilidad, alegría, letargia y apatía. El sistema de puntuación es: = 0 < 8 leve; 9-16 moderado; = 0 > 17 grave.

También la vacuna redujo las hospitalizaciones y las visitas en el servicio de urgencias frente a los serotipos G1-G4 por gastroenteritis, ocurridas a los 14 días o más después de la tercera dosis de vacuna, en el 94,5% de los casos (95% IC, 91,2 a 96,6%) y el 95,8% en la frecuencia de hospitalización (95% IC, 90,5-98,2%). La reducción de visitas en el departamento de emergencias fue de 93,7% (95% IC, 88,9-96,5%)<sup>(101)</sup>.

En un subgrupo del anterior<sup>(101)</sup>, (del gran ensayo) se demostró la eficacia frente a G1-G4 en las gastroenteritis producidas por rotavirus a lo largo de toda la estación siguiente y tras la vacunación en un 74% (95% IC 66,8-79,9) de los casos.

La eficacia frente a la gastroenteritis severa fue del 98,0% (95% IC, 88,3 a 100%).

Finalmente, la vacunación (en el subestudio sobre eficacia clínica) redujo las visitas clínicas frente a la gastroenteritis por rotavirus G1-G4, en un 86% (95% IC 73,9-92,5%). Se pudo comprobar en un pequeño número de casos la eficacia frente al serotipo G9, tal como lo demuestran las reducciones en la incidencia de gastroenteritis o en uso de recursos sanitarios, o en ambos, asociados con los mencionados serotipos. En la tabla 10 quedan expuestos los resultados de este estudio.

Las conclusiones de este amplio ensayo clínico<sup>(101)</sup> apuntan a que la vacuna es bastante eficaz para prevenir la gastroenteritis por rotavirus, disminuyendo la incidencia de enfermedad grave y también las consultas clínicas en los servicios sanitarios. El riesgo de invaginación es similar en pacientes vacunados que en los que recibieron el placebo.

La vacuna ha sido autorizada en EE.UU. por la *Food and Drug Administration* en febrero 2006 y fue recomendada por el CDC y el ACIP para la vacunación rutinaria en niños<sup>(22)</sup>.

Las recomendaciones definitivas del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) para el uso de la Vacuna frente al Rotavirus<sup>(22)</sup> en Estados Unidos acaban de publicarse por el órgano oficial del CDC en el pasado mes de Agosto y un resumen de ellas quedan reflejadas en la tabla 11.

## OTRA VACUNAS NO AUTORIZADAS EN ESPAÑA

**Vacuna Lanzhou (LLR).** Vacuna autorizada en China<sup>(16)</sup> en 2001, desarrollada en el Instituto Lanzhou de Productos Biológicos. La cepa fue aislada de un cordero con diarrea que se cultivó en células de riñón de ternera. Es una vacuna monovalente de la cepa del cordero (P[12], G10)<sup>(80)</sup>. Se conocen pocos datos sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna.

Otras vacunas en desarrollo, no autorizadas por el momento en fase II de ensayos clínicos son:

**Vacuna RV3<sup>(80,102)</sup>.** Desarrollada en la Universidad de Melbourne (Australia), procedente de una cepa neonatal atenuada<sup>(80)</sup>, (P2A[6], G3) con escasa replicación en el intestino por la baja excreción de virus y por una baja respuesta inmunológica 46% de los niños reclutados en el ensayo clínico. Se encuentra en fase II. Su utilización como vacuna se basa en que algunas cepas de rotavirus producen infecciones asintomáticas en el recién nacido y éstas producen protección frente a la enfermedad posterior.

**Vacuna tetravalente reasortante frente al Rotavirus bovino (UK)<sup>(103)</sup> con VP7 (G) específica frente a los serotipos 1, 2, 3, 4.** Desarrollada en el Instituto Nacional de la Salud (EE.UU.)<sup>(80)</sup>, ha sido probada su seguridad e inmunogenicidad siendo efectiva en la prevención de la diarrea por rotavirus. Se encuentra en fase II.

A esta vacuna resortante humana bovina (UK) se le han añadido los serotipos G8 y G9 específicos, convirtiéndose en una vacuna hexavalente de segunda generación cuyo uso se pretende sea universal dados sus buenos resultados<sup>(103)</sup>, aunque todavía queda pendiente de ser evaluada desde el punto de vista de la inmunogenicidad y el posible incremento de los costes con respecto a la tetravalente.

**Otras vacunas del futuro<sup>(104)</sup>:** se están investigando vacunas de tercera generación que incluyen vacunas de DNA, de virus muertos, partículas virales encapsuladas, subunidades, vacunas intranasales, parenterales, partículas sin ARN viral (VLPs)<sup>(104)</sup>, etc.

**TABLA 11.** Recomendaciones y calidad de la evidencia para el uso de la vacuna de rotavirus, RotaTeq®

	Nivel de Evidencia*	Poder de evidencia+
<b>Recomendaciones</b>		
Vacunación rutinaria a las edades de 2, 4, 6 meses	I	A
Administrar con el desayuno	I	A
Coadministrar con otras vacunas rutinarias. DTPa, Hib, IPV, HB y antineumocócica	I	A
Se puede administrar a niños con moderada enfermedad	I	B
<b>Contraindicaciones</b>		
Alergia importante a cualquiera de los componentes de la vacuna administrada previamente	III	B
<b>Precauciones</b>		
Alteraciones de la inmunidad	III	C
Enfermedad moderada a severa, incluyendo gastroenteritis aguda	III	C
Enfermedad crónica gastrointestinal	III	C
Historia de invaginación	III	C
<b>Situaciones especiales</b>		
Niños prematuros < de 37 semanas	I	B
Lactantes conviviendo en guarderías con personas inmunocomprometidas	III	
Lactantes conviviendo en guarderías con mujeres embarazadas	III	C
Regurgitación de la vacuna	III	C
Niños hospitalizados después de la vacuna	III	C

Tomada de la referencia<sup>22</sup>

\*Nivel de evidencia: I Evidencia de ensayos clínicos randomizados y controlados; II Evidencia procedente de otros estudios epidemiológicos; III Opiniones de autoridades

+Poder de evidencia: A Buena evidencia al apoyo de recomendaciones; B Bastante evidencia al apoyo de recomendaciones; C Insuficiente evidencia.

## ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

La introducción de cualquier vacuna en los programas oficiales de inmunización requiere por un lado el análisis de la carga de la enfermedad y, por otro, el de los costes generados por dicha vacuna. Por tanto son imprescindibles estudios de fármaco-economía que permitan evaluar la relación de coste/efectividad.

Con ambas vacunas Rotarix® y RotaTeq,™a nivel europeo se están llevando a cabo este tipo de estudios<sup>(24)</sup> y cuyos resultados no están en este momento disponibles.

Los primeros análisis de coste efectividad para las vacunas del rotavirus se realizaron en EU<sup>(105)</sup> con Rotashield®, actualmente retirada del mercado americano por su relación con la invaginación. Estos estudios llegaron a la conclusión de cómo la vacuna era coste-efectiva desde las perspectivas sociales; también lo fue desde el punto de vista de la carga por cuidados en el sistema de salud. Sin embargo, cuando se incluyeron los costes de la vacuna en los totales del programa de inmunización, que habían sido estimados más altos de lo previsto, no existió compensación ni buena relación coste/efectividad, salvo que los costes de la vacuna disminuyeran a más de la mitad de lo se había calculado, es decir de 20 \$ a 9 \$ por dosis de vacuna.

Pocos datos hay disponibles en Europa y otros continentes que valoren con precisión estos estudios y de hecho la mayoría, lo que muestran es una valoración de los costes del tratamiento de la hospitalización y lo hacen por lo general para todas las gastroenteritis y no específicamente para la diarrea causada por rotavirus.

Así, Malek y cols.<sup>(51)</sup> señala como los costes anuales derivados de la hospitalización por rotavirus en E.U., oscilan entre los 140-180 millones de \$; en Suecia<sup>(65)</sup>, ascienden a 1,8-2 millones US\$; en Polonia<sup>(106)</sup> 4,5 millones US\$; en Argentina<sup>(64)</sup> (teniendo en cuenta también las visitas ambulatorias) 27,7 millones US\$; Francia<sup>(14)</sup> 22,5 millones de €; Austria<sup>(107)</sup> 6,2 millones de € por infección nosocomial y España<sup>(46)</sup> 3,6 millones de €. Estas publicaciones se limitan a reflejar los datos precedentes, pero en ninguna de ellas se hacen constar estudios de coste-efectividad.

La valoración del posible beneficio económico de la vacuna en Finlandia<sup>(108)</sup>, ha sugerido un coste de 27-36 dólares (23-30 €), dependiendo de la incidencia de la enfermedad. Sin embargo otros datos no están referidos en la publicación, aunque en este país sea pionero en importantes ensayos clínicos con las dos vacunas.

En un ensayo clínico llevado a cabo en Vietnam<sup>(109)</sup> durante el año 2004 se estimó que la carga de la enfermedad

era equivalente a la carga económica. Se estimaron \$3.1 millones en costes directos (médicos), \$685.000 de costes directos (no médicos) y \$1.5 millones en costes indirectos. Desde el punto de vista social el tratamiento de la enfermedad por rotavirus se estimó en unos \$5.3 millones/año. Desde la perspectiva de los cuidados de salud la vacunación universal de los niños debería tener un coste de \$7.26/dosis de vacuna para que la intervención fuese coste efectiva desde el punto de vista de la salud pública y de acuerdo con los datos del Banco Mundial de coste-efectividad estándar para los países con bajos ingresos (\$140/minusvalía ajustada por años de vida). La vacunación por consiguiente podría ser efectiva al reducir la carga de la enfermedad y los costes en los cuidados de salud.

En un proyecto de investigación de coste-efectividad con la vacuna del rotavirus en niños hasta los 5 años llevado a cabo en Asia<sup>(110)</sup> y sin el programa de vacunaciones frente al rotavirus implantado, la enfermedad se calculó sería capaz de producir 171.000 muertes en todo el continente, 1.9 millones hospitalizaciones y 13,5 millones requerirían visitas médicas etc.; los costes médicos asociados a estos eventos supondrían \$191 millones. El total de costes podrían incrementarse si se suman también los costes sociales, como una baja productividad etc. La vacunación universal podría prevenir 109.000 muertes, 1,4 millones de hospitalizaciones y 7.7 millones de visitas ambulantes.

Con estos datos se podría concluir<sup>(110)</sup> que la vacuna contra el rotavirus podría ser coste-efectiva, dependiendo del nivel de ingresos del país, el precio de la vacuna y el coste-efectiva estándar utilizado.

En nuestro país, el único estudio referido<sup>(20)</sup> entre la amplia bibliografía manejada, es el llevado a cabo por el Centro Nacional de Epidemiología en 1994 en donde se calcularon 4.239 ingresos por rotavirus. Para hacer los cálculos del coste hospitalario se utilizó la cifra de 60.750 pesetas por cama/día.

Se asumió que la vacuna se administraba en tres dosis, sobre una población diana de niños menores de 5 años. Se estimó una protección potencial del 90,2 para este grupo de población, con una cobertura vacunal del 95% y una eficacia del 70-90%, por lo que la vacuna podría prevenir entre el 43% y el 77% de los cuadros moderados y graves. Los beneficios económicos derivados de la implantación de este programa, se calcularon sobre 400.000 recién nacidos con la cobertura esperada y tres dosis, necesitándose 1.140.000 dosis/año. La parte más importante era el coste de la vacuna. En el estudio se estimó en 1.400 pesetas (8.41 €). Se estimaron que las cifras esperadas de reducción de los costes de la hospitalización eran del 77%, para que el coste-efectividad de la vacunación fuese positivo, el precio de la dosis de vacuna debería ser menor del fijado y cuando la reducción era del 43% el coste de una dosis de vacuna debería ser inferior a 750 pesetas (4.51 €).

Es evidente que los costes estimados estaban fuera de la realidad actual ya que solamente el precio de la dosis de la vacuna comercializada en nuestro país es bastante más elevado<sup>(92)</sup> que en el estudio citado precedentemente y los costes por tanto serían más altos.

Finalmente, cabe reseñar que las gastroenteritis por rotavirus en nuestro país aunque en menor cuantía que otros países, menos industrializados, representa un impacto económico importante sobre la familia, sistemas sanitarios y sociedad. Son necesarios estudios de fármaco-economía que permitan acercarse a la realidad del problema.

## PERSPECTIVAS, DESAFÍOS, OBSTÁCULOS Y OPORTUNIDADES DE LAS VACUNAS FRENTE AL ROTAVIRUS

El 25% de las muertes que suceden en el mundo se justifican por las enfermedades infecciosas, especialmente en los países subdesarrollados<sup>(111)</sup>. La idea extendida que se tiene sobre determinadas infecciones como propias de los países en vías de desarrollo no es real, especialmente en lo que respecta al rotavirus, ya que la incidencia es prácticamente similar tanto en unos países como en otros, aunque el estado de bienestar social sea distinto. Sin embargo, en relación con la mortalidad y morbilidad es mucho más elevada en países con economías débiles, probablemente por la dificultad de acceder a los servicios sanitarios, tratamientos de rehidratación, condiciones higiénico-sanitarias, etc.

Es por ello por lo que las organizaciones internacionales concededoras de lo relacionado precedentemente han considerado como objetivos prioritarios en sus agendas de salud la organización y puesta en marcha de programas que incluyan nuevas vacunas efectivas capaces de prevenir las enfermedades infecciosas.

La OMS<sup>(17)</sup> considera prioritario el desarrollo de la vacuna del rotavirus y ha llegado a lograr compromisos con el CDC de Estados Unidos, la GAVI<sup>(85)</sup> (*Global Alliance for Vaccines and Immunization*), el programa para la tecnología apropiada para la salud y desarrollo de nuevas vacunas económicamente accesibles, para la introducción de las vacunas frente al rotavirus en los países en vías de desarrollo. La incorporación de estas vacunas en los programas ampliados de inmunizaciones en estos países en desarrollo, precisará de esfuerzos conjuntos de los gobiernos<sup>(1,16,76,85)</sup>, las compañías farmacéuticas, los organismos internacionales y las fundaciones que se han prestado a colaborar económicamente<sup>(16)</sup>.

El impacto potencial que tienen estas nuevas vacunas de segunda generación frente al rotavirus con evidente disminución de la morbimortalidad es significativo, especialmente en los países en vías de desarrollo<sup>(44)</sup>. Las perspectivas con ellas, es la esperanza de conseguir la erradicación del rotavirus<sup>(27)</sup>. Sin embargo quedan obstáculos importantes por resolver.

Estas inmunizaciones, cuyos costes de desarrollo ascienden a varios cientos de millones de dólares deben te-



ner una accesibilidad para los responsables de los 135 millones de niños que nacen en el mundo. Actualmente existen pocos incentivos en los países del tercer mundo para que las industrias productoras de vacunas inviertan y desarrollen nuevas inmunizaciones, sobre todo si se trata de enfermedades infecciosas que se circunscriben a determinados países en donde los mercados son menos lucrativos que los de los países desarrollados<sup>(111)</sup>. Es evidente que las industrias farmacéuticas prefieren recuperar sus inversiones en los países ricos antes de invertir en los pobres, lo primero facilitaría la introducción de las vacunas en los más desfavorecidos.

Otro problema pendiente de resolver, es el comportamiento de algunas vacunas de virus vivos, como sucede con la de la polio oral e inclusive también las de otras generaciones anteriores del rotavirus<sup>(27)</sup>, cuyo funcionamiento no ha sido todo lo deseado según se había previsto, especialmente en los países en vías de desarrollo donde además se han llevado a cabo escasos ensayos clínicos y no se ha logrado la eficacia/efectividad deseada<sup>(16,23,112)</sup>.

No son bien conocidos los factores que pueden influir en este fenómeno; tampoco si son factores de tipo biológico, transferencia materna de anticuerpos, lactancia materna al tiempo de la vacunación, malnutrición proteica<sup>(112)</sup>, déficit de micronutrientes, presencia de microorganismos en el intestino del niño que interferirían con la replicación del virus o con la respuesta inmune<sup>(16,112)</sup>, etc.

Cabe señalar que, con las vacunas de 2ª generación frente al rotavirus no se han completado los ensayos clínicos en África y Asia<sup>(16)</sup> y así poder comprobar la eficacia de las mismas; por ello, hasta que no sepamos los resultados, no tendremos conocimiento exacto sobre su eficacia en estos países.

Otro obstáculo adicional frente a las inmunizaciones por rotavirus, es el problema de la invaginación como complicación de la vacunación<sup>(16,23,27,75,85)</sup>. Aunque ha sido probado suficientemente en amplios ensayos clínicos que incluyeron a más de 60.000 niños, que el riesgo es mínimo, prácticamente inexistente y que esta complicación ocurre solo con la vacuna tetravalente "rhesus" Rotashield®, el hecho es que por este terrible legajo atribuido a la vacuna<sup>(23)</sup>, la huella es indeleble para muchos profesionales de la salud y en general para el público conocedor de este evento; ello presuntamente constituye un gran desafío y obstáculo a la hora de la introducción de estas nuevas vacunas.

Finalmente, un objetivo importante será concienciar a los profesionales de la salud<sup>(13,25,113)</sup> especialmente a los pediatras de la utilidad de estas vacunas, sus indicaciones, precauciones etc., así como de la carga de la enfermedad y lo que esta última representa en el país, Comunidad Autónoma etc., sin restar importancia a la gravedad de la diarrea producida por este virus y las consecuencias clínicas tan importantes si el tratamiento rehidratante se retrasa. De igual forma, será de gran valor la educación sanitaria de la familia de los pa-

dres del niño<sup>(13)</sup> que serán los verdaderos protagonistas para que la vacuna sea bien aceptada colaborando de esta forma en la sensibilización de las autoridades sanitarias para lograr la introducción en los programas de vacunación.

Al considerarse España un país industrializado, los objetivos de la Administración para introducción de estas nuevas vacunas en los calendarios de vacunaciones, serán la prevención de la enfermedad grave y la disminución del número de hospitalizaciones, ya que la mortalidad es prácticamente nula y por otro la valoración del consumo de recursos sanitarios. Por esta razón, los estudios de coste-efectividad serán los que apoyen o descarten su introducción en los programas nacionales de inmunización<sup>(1,20)</sup>. Es preciso y prioritario el establecimiento de un sistema de vigilancia centinela para la monitorización de la seguridad de las vacunas, así como para comprobar el impacto de la carga de la enfermedad y la dinámica de los serotipos<sup>(1,111)</sup>.

Una vez que las mismas comiencen a utilizarse en los países desarrollados y éstas resulten seguras y eficaces, es muy probable que en los países en desarrollo se autorice su empleo cuando se tenga el convencimiento de su eficacia al disminuir globalmente la morbilidad y mortalidad infantil<sup>(113-114)</sup>.

## CONCLUSIONES

1. El rotavirus es el principal agente infeccioso etiológico implicado en la diarrea del niño menor de 5 años en nuestro medio, representando aproximadamente un 35% de los casos.
2. Las diarreas por rotavirus representan una carga para la salud pública por su alta morbilidad y mortalidad especialmente en los países poco industrializados.
3. Las gastroenteritis por rotavirus son altamente contagiosas de fácil transmisión y ubicación.
4. La únicas intervenciones posibles para disminuir la carga del rotavirus son las preventivas mediante vacunas seguras y eficaces. Otro tipo de intervenciones resultan ineficaces.
5. El genotipo/serotipo más frecuentemente encontrado es el G1 [P8] que representa entre el 52-64% de los detectados en la población general a nivel mundial. Le sigue en importancia el G2[P4].
6. Las vacunas de 2ª generación aprobadas recientemente constituyen herramientas muy valiosas para la prevención de la gastroenteritis grave por rotavirus y previenen la necesidad de hospitalización. Las dos vacunas han mostrado suficientemente su seguridad, eficacia, inmunogenicidad y poca reactogenicidad.
7. Actualmente existen pocos estudios sobre coste/efectividad que hayan evaluado globalmente la rentabilidad de estas vacunas.
8. La introducción de estas vacunas en la sanidad pública requerirá una aproximación a la carga que representa la

enfermedad en cada país, junto con estudios de fármaco economía para su aplicación sistemática en los calendarios de vacunaciones.

- Existen en la actualidad algunos obstáculos y dificultades que superar, especialmente en lo concerniente al impacto sobre la población y determinados sectores sanitarios y la relación pasada con la invaginación intestinal cuyo legajo permanece activo.

Igualmente otro obstáculo a valorar en los próximos años, es la falta de conocimiento sobre el funcionamiento de estas vacunas en los países en vías de desarrollo.

- Será necesario sensibilizar a los pediatras de la utilidad y beneficios de las actuales vacunas y la necesaria educación sanitaria de la población, demostrando su eficiencia ante las autoridades sanitarias.

## BIBLIOGRAFÍA

- O'Ryan M. Vacunas frente al rotavirus: al fin una realidad. En: Campins Martí M y Moraga Llop F, eds. 2005 Vacunas, Barcelona: Prous Science; 2005. p. 47-62.
- Parez N. Rotavirus: Efectos Clínicos. Eur Rotavirus J (Ed esp). 2005; 1: 8-9.
- Van Ranst M. Ever-changing rotaviruses: a never-ending story. Eur Rotavirus J 2005; 1: 10-1.
- Román Riechmann E. Etiología y tratamiento dietético. Prevalencia y manejo dietético de los trastornos gastrointestinales leves del lactante en la consulta del pediatra. LII Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Madrid 20 de junio 2003. Acta Pediatr Esp 2004; (nº monogr): 2-5.
- Moulin F, Marc E, Lorrot M, Coquery S, Sauvé-Martin, Ravilly S, et al. Hospitalisations pour gastroenteritis aiguës communautaires á rotavirus: une enquête de quatre ans. Arch Pediatr 2002; 9: 255-61.
- Dennehy PD. Rotavirus vaccines: an update. Curr Opin Pediatr 2005; 17: 88-92.
- Román Riechmann E. Vacunación frente a Rotavirus. En: Manual de vacunas en Pediatría. Comité Asesor de Vacunas de la AEP Editor. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2005. p. 602-27.
- De Aristegui J. Vacuna antirrotavirus. En: Salleras L, ed. Vacunaciones Preventivas. Principios y aplicaciones. 2a ed. Barcelona: Masson S.A.; 2003. p. 619-29.
- Lepage PH, Götz M, Mrukowicz J, Nadal D, Riordan A, Román E, et al. Reunión de trabajo del Comité de Expertos Españoles en Rotavirus. GSK(ed). Madrid, 19 de julio del 2006.
- Anderson EJ, Weber S. Rotavirus infection in adults. Lancet Infect Dis 2004; 4: 91-9.
- Marshall J, Botes J, Gorrie G, Bordman C, Gregory J, Griffith J, et al. Rotavirus and characterisation in outbreaks of gastroenteritis in aged-care facilities. J Clin Virol 2003; 28: 331-40.
- Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on Rotavirus Vaccines. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 947-52.
- Ballester Sanz J, Díez-Domingo J, Gandía Jiménez F, Gamón Gurrea F. Infección por rotavirus y su prevención mediante vacunas. Rev Pediatr Aten Primaria 2005; 7(S:4): 115-23.
- Melliez H, Boelle PY, Baron S, Mouton Y, Yazdanpanah Y. Morbidité et coût des infections á rotavirus en France. Médecine et maladies infectieuses 2005; 35: 492-9.
- Fischer T, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus vaccines and the prevention of hospital-acquired diarrhoea in children. Vaccine 2004; 22: S49-S54.
- Glass RI, Parashar UD, Breese JS, Reina Turcios, Fischer TK, Widdowson MA, et al. Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. Lancet 2006; 368: 323-32.
- OMS. Protocolos genéricos para 1) la vigilancia hospitalaria dirigida al cálculo de la carga de gastroenteritis por rotavirus en niños, y 2) una encuesta comunitaria sobre la utilización de servicios de atención de la salud para la gastroenteritis en niños. Vacunas y Productos biológicos. Organización Mundial de la Salud. {consultado 5 Agosto de 2006}. {75 páginas} Disponible en URL: [www.rotavirusvaccine.org/file/protocolos-genéricos-rotavirus-SPA.pdf](http://www.rotavirusvaccine.org/file/protocolos-genéricos-rotavirus-SPA.pdf).
- Parashar UD, Gibson Ch J, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg Infect Dis [serie en internet] 2006 Feb [6 Agosto 2006]. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EIDvol12no02/05-0006.htm>.
- Velázquez FR. Búsqueda de una nueva generación de vacunas con perfil de seguridad. En: Nuevas Perspectivas en vacunación antirrotavirus. II Foro Internacional de Vacunas. Madrid: AEP y FEI eds. Colegio Oficial de Médicos de Madrid, 4 de Octubre del 2005. Libro de Ponencias p. 27-32.
- Pachón del Amo I, Martínez Aragón MV, Suárez B, Sánchez Fauquier A, Salmerón García F, Soler Soneira M, et al. Situación epidemiológica de las gastroenteritis producidas por rotavirus. Recomendaciones de la vacunación frente al rotavirus. Documento enviado para la ponencia de programa y registro de vacunaciones. Subdirección General de Epidemiología y PS. Junio de 2006.
- Parashar UD, Glass RI. Progress toward Rotavirus vaccines. Science 2006; 312: 851-2.
- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the ACIP. MMWR 2006; 55(RR12): 1-13.
- Glass RI, Parashar UD. The promise of new rotavirus vaccines. N Eng J Med 2006; 354: 75-7.
- Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: S42-47.
- Giménez Sánchez F, Martínón Torres F, Bernalda Iturbe E, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Delgado J, et al. El papel de la vacuna frente al rotavirus en los calendarios de vacunación infantil. An Pediatr (Barc) 2006; 64: 573-7.
- Glass RI, Bresee J, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: Targeting the developing world. J Infect Dis 2005; 192: S160-166.
- Glass RI. New hope for defeating rotavirus. Scientific American. April 2006: 47-55. Disponible en URL : <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/sad0406Glas7p.pdf>
- Widdowson MA, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus disease and its prevention. Curr Opin Gastroenterol 2004; 21: 26-31.

29. O’Ryan M. Desarrollo de vacunas anti-rotavirus: Una luz al final de un camino largo y difícil. Mesa de Ponencias Vacunas Pediátricas en desarrollo. 3er Congreso Nacional de la Asociación Española de Vacunología. Madrid 10-12 Noviembre del 2005. Libro de Ponencias. p. 15-7.
30. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Inf Dis* 1998; 4: 561-70.
31. Reverbel da Silveira TR. Rotavirus infection and malnutrition. *Vaccines. Children & Practice* 2004; 7: 17-20.
32. Pang XL, Joensuu J, Vesikari T. Detection of rotavirus RNA in cerebrospinal fluid in a case of rotavirus gastroenteritis with febrile seizures. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15: 543-5.
33. Lynch M, Shieh WJ, Tatti K, Gentsch JR, Ferebee-Harris T, Jiang B, et al. The Pathology of rotavirus-associated deaths, using new molecular diagnostics. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1327-33.
34. Fischer TK, Ashley D, Kerin T, Reynold-Hedemann E, Gentsch J, Widdowson MA, et al. Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 2005; 192: 913-9.
35. Regagnon C, Chambon M, Archimbaud C, Charbone F, Demeocq F, Labbé A, et al. Diagnostic rapide des infections á rotavirus : étude prospective comparative de deux techniques de détection d’antigènes dans le selles. *Pathologie Biologie* 2006; 54: 343-6.
36. Arvin AM, Greenberg HB. New viral vaccines. *Virology* 2005. {serie internet} {citado 25 de Agosto 2006} {15 paginas} doi:10.1016/j.virol.2005.09.057.
37. Westerman LE, McClure HM, Jiang B, Almond JW, Glass RI. Serum IgG mediates mucosal immunity against rotavirus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 7268-73.
38. Franco MA, Angel J, Greenberg HB. Immunity and correlates of protection for rotavirus. *Vaccine* 2006; 24: 2718-31.
39. Jiang B, Gentsch JR, Glass RI. The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: an Overview. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1351-61.
40. O’Ryan ML, Matson DO, Pickering E an LK. Antirovirus Gtype-specific and isotype specific antibodies in children with natural rotavirus infections. *J Infect Dis* 1994; 169: 504-11.
41. Matson DO, O’Ryan ML, Herrera I, Pickering LK, Estes MK. Fecal antibody response to symptomatic and asymptomatic rotavirus infections. *J Infect Dis* 1993; 167: 577-83.
42. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Eng J Med* 1996; 335: 1022-8.
43. Yuan L, Ishida SI, Honma S, Patton JT, Hodgins DC, Kapi-kian AZ, et al. Homotypic and heterotypic serum isotype -specific antibody responses to rotavirus nonstructural protein 4 and viral protein (VP) 4, VP6, and VP7 in infants who received live oral rotavirus vaccines. *J Infect Dis* 2004; 189: 1833-45 .
44. Bresee JS, Fang ZY, Wang B, Nelson EAS, Tam J, Soenarto Y, et al. First report from the Asian rotavirus surveillance Network. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 988-95.
45. Díez-Domingo J, Oyagüez I, Ballester A, González A, Casani C, Peidró C, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 455-7.
46. Gil de Miguel A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A. Carga de hospitalizaciones atribuibles a infección por rotavirus en niños en España, período 1999-2000. *Vaccine (Ed Esp)* 2004; 22: 2221-5.
47. Gil de Miguel A, Carrasco Garrido J, Esteban Hernández J, San-Martín Rodríguez M, González López A. Ingresos hospitalarios atribuibles a Rotavirus en niños de la Comunidad de Madrid, período 1999-2000. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 530-5.
48. Visser LE, Cano Portero R, Gay NJ, Martínez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr* 1999; (S: 426): 72-6.
49. Huppert HI. Rotavirus disease burden in Europe. 24th Annual Meeting of the ESPID. Basel, Switzerland, May 3-5, 2006. Libro de resúmenes. nº5. p 3.
50. Lepage P. Rotavirus Infection in Europe: Time for effective prevention? *Pediatr Inf Dis J* 2006; 25: S5-S6.
51. Malek MA, Curns AT, Colman RC, Fischer TK, Bresee JS, Glass RI, et al. Hospitalizaciones relacionadas con infección por rotavirus y diarrea en niños menores de 5 años de edad en Estados Unidos, 1997 y 2000. *Pediatrics (Ed Esp)* 2006; 61: 389-94.
52. Alcalde C, Gómez L, Carrascal MI, Blanco A, Marcos H, Bedate P, et al. Gastroenteritis aguda en pacientes hospitalizados. Estudio evolutivo de 14 años. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 104-10.
53. Rodríguez Cervilla J, Peñalver MD, Curros MC, Pavón P, Alonso C, Fraga JM. Rotavirus: Estudio clínico y epidemiológico en niños hospitalizados menores de 2 años. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 499-504.
54. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: (S7-S11).
55. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths cause by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-71.
56. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, Rodrigo C, Salman N, Mezner Z, et al. Nosocomial Rotavirus infection in European Countries: A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: S12-21.
57. Román Riechmann E, Wilhelmi de Cal I, Cilleruelo Pascual ML, Calvo Rey C, García García ML. Gastroenteritis nosocomial e infecciones sintomáticas por rotavirus y astrovirus en niños hospitalizados. *An Esp Pediatr* 2004; 60: 337-43.
58. Delpiano L, Riquelme J, Casado C, Álvarez X. Comportamiento clínico y costos de la gastroenteritis por rotavirus en lactantes. Adquisición comunitaria versus nosocomial. *Rev Chil Infect* 2006; 23: 35-42.
59. Cunliffe NA, Bresee J, Gentsch JR, Glass RI, Hart CA. The expanding diversity of rotavirus. *Lancet* 2002; 359(9307): 640-1.
60. Castello AA, Arvay ML, Glass RI, Gentsch J. Rotavirus strain surveillance in Latin America. A Review of the last nine years. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(10): S168-S172.
61. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implications for the development and implementation on an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15: 29-56.

62. Buesa J, de Souza CO, Asensi M, Martinez C, Prat J, Gil MT. VP7 and VP4 genotypes among rotavirus strains recovered from children with gastroenteritis over 3-year period in Valencia, Spain. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 501-6.
63. Gentsch J, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Bányai K, Ramachandran M, et al. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis* 2005; 192: S146-159.
64. Gomez J, Nates S, de Castagnaro NR, Espul C, Borsa A, Glass RI. Anticipating rotavirus vaccines: review of epidemiologic studies of rotavirus diarrhoea in Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3: 67-78.
65. Johansen K, Bennet R, Bondensson K, Eriksson M, Hedlund KO, De Verdier Klingenberg K, et al. Incidence and estimates of disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr* 1999; 88: 20-3.
66. Santos N, Volotao EM, Soares CC, Gampos G, Sardi SI, Hoshino Y. Predominance redomance of rotavirus Genotype 9 during 1999, 2000 and 2002 seasons among hospitalized children in the city of Salvador, Bahia, Brazil: Implications for future vaccine strategies. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4064-9.
67. Kirkwood C, Bogdanovic-Sakran N, Barnes G, Bishop R. Rotavirus Serotype G9P{8} and acute gastroenteritis outbreak in children, Northern Australia. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1593-600.
68. Rahman M, Matthijssens J, Goegebuer T, De Leener K, Vandewegen L, Van der Donck I, et al. Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003. *J Clin Virol* 2005; 33: 1-6.
69. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, Rodrigo C, Giaquinto C, Vesikari T. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1): S30-S41.
70. Sánchez-Fouquier A, Wilhelmi I, Colomina J, Cubero E, Roman E. Diversity of group A human rotavirus types circulating over 4-year period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1609-13.
71. Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW* 1999; 48 (RR-2): 1-23.
72. American Academy of Pediatrics: Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics* 1998; 102: 1483-91.
73. Bines JE. Rotavirus vaccines and intussusception risk. *Curr Opin Pediatr* 2004; 21: 20-5.
74. Murphy TV, Garguiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-71.
- 74bis. Bines J. Intussusception and rotavirus vaccines. *Vaccine* 2006; 24: 3772-6.
75. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: Summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110(6). {serie en internet} {Citado: 31 de Julio del 2006}. {6 páginas}. Disponible en URL:<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/6/e67>.
76. Zanardi LR, Haber P, Mootrey T, Niu MT, Wharton M and the VAERS working group. Intussusception among recipients of rotavirus vaccine: Reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatrics* 2001;107:97;{serie internet} {Citado: 31 de Agosto del 2006}. doi: 10.1542/peds.107.6.e97
77. Lynch M, Shiech WJ, Bresee JS, Tatti KM, Gentsch JR, Jones T, et al. Intussusception after administration of the Rhesus tetravalent rotavirus vaccine (Rotashield) : The search for a pathogenic mechanism. *Pediatrics* 2006; 117:e827-e832. Doi: 10.1542/peds.2005-1556.
78. Robinson CG, Hernan-Shulman M, Zhu Y, Griffin MR, Gruber W, Edwards KM. Evaluation of anatomic changes in young children with natural rotavirus infection: Is intussusception biologically plausible? *J Infect Dis* 2004; 189: 1382-7.
79. Cohen J. Rethinking a vaccine's risk. *Science* 2001; 293: 1576-7.
80. Glass RI, Bresse JS, Parashar UD, Jiang B, Gentsch J. The future of rotavirus vaccines: a major setback leads to new opportunities. *Lancet* 2004; 363: 1547-50.
81. Weijer C. The future of research into rotavirus vaccine. *BMJ* 2000; 321: 525-6.
82. Smith PJ, Schwartz B, Mokdad A, Bloch A, McCauley M, Murphy T. The first oral rotavirus vaccine 1998-1999: Estimates of uptake from the national immunization survey. *Public Health Report* 2003; 118: 134-43.
83. Rothman KJ, Young-Xu, Arellano F. Age dependence of the relation between reassortant rotavirus vaccine (Rotashield) and intussusception. *J Infect Dis* 2006; 193: 898.
84. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylos RJ, Kapikian AZ. More on Rotashield and intussusception: The role of age at the time vaccination. *J Infect Dis* 2005; 192: S36-S43.
85. Editorial. Hopes and fears for rotavirus vaccines. *Lancet* 2005; 365: 190.
86. Vesikari T, Karvonen A, Karvonen T, Espo M, Lebacqz E, Forster J, et al. Safety and immunogenicity of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in adults, toddlers and previously uninfected infants. *Vaccine* 2004; 22: 2836-42.
87. Tejedor JC, Diez Delgado J, Aristegui J, Mares J, Alzua J, De la Fuente E. Rotarix™ (RIX4414) an oral rotavirus vaccine, is highly immunogenic when co-administered with a neisseria meningitidis serogroup C vaccine (Meningitec™) in healthy infants from Spain. 24th Annual Meeting of the ESPID. Basel, Switzerland, May 3-5, 2006. Libro de resúmenes. n° 456. p. 235.
88. Vesikari T, Prymula R, Schuster V, Diez Delgado J, Thollot F, Pulkkinen M, et al. Rotarix™ (RIX4414), an oral human rotavirus vaccine, is highly immunogenic when co-administered with diphtheria-tetanus-pertussis (DTPa)-combined vaccines in healthy infants in Europe. 24th Annual Meeting of the ESPID. Basel, Switzerland, May 3-5, 2006. Libro de resúmenes. n° 458. p. 236.
89. Phua KB, Quak SH, Lee BW, Emmanuel SC, Goh P, Han HH, et al. Evaluation of RIX4414, a live attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants. *J Infect Dis* 2005; 192: S6-S16.

90. De Vos B, Delem A, Hard K, Bock HL, Meurice F, Innis B. A short report on clinical evaluation of RIX4414: highlights of word-wide development. *Vaccine* 2005; published online July 25. doi:10.1016/j.vaccine.2005.07.011.
91. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen S, et al. Human rotavirus vaccine Rotarix™ (RIX 4414) is highly efficacious in Europe. 24th Annual Meeting of the ESPID. Basel, Switzerland, May 3-5, 2006. Libro de resúmenes. n° 75. p 41.
92. GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rotarix®. Ficha técnica del producto. Julio 2006.
93. Ruiz Palacios GM, Pérez-Shael I, Velazquez R, Abate H, Breuer T, Costa Clemens SA, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Eng J Med* 2006; 354: 11-22.
94. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Shang-Qin Z, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 937-43.
95. Dennehy P and the North American human rotavirus vaccine study group. A short report on the highlights of the world-wide development of RIX4414: a North American experience. Comparative evaluation of safety immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine (RIX4414) in infants in United States and Canada. *Vaccine* 2006; 24: 3780-1.
96. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen S, et al. Rotarix (RIX4414) an oral rotavirus vaccine, is highly immunogenic in healthy infants from 6 European countries. 24th Annual Meeting of the ESPID. Basel, Switzerland, May 3-5, 2006. Libro de resúmenes, n° 457. p. 235.
97. Salinas B, Pérez Schael I, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero L, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy on a attenuated rotavirus vaccine, RIX4414. A randomized, placebo-controlled trial in Latin America infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 807-16.
98. Clark HF, Offit PA, Plotkin SA, Heaton PM. The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (Strain WC3) human rotavirus reassortants. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 577-83.
99. Heaton PM, Goveia M, Millar JM, Offit P, Clark F. Development of a pentavalent rotavirus vaccine against prevalent serotypes of rotavirus gastroenteritis. *J Infect Dis* 2005; 192: S17-S21.
100. Vesikari T, Clark HF, Offit PA, Dallas MJ, DiStefano DJ, Goveia MG, et al. Effects of the potency reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24: 4821-9.
101. Vesakari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme, P, Santos-ham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Eng J Med* 2006; 354: 23-33.
102. Barnes GL, Lund JS, Mitchell SV, De Bruyn L, Piggford L, Smith AL, et al. Early phase II trial of human rotavirus vaccine candidate RV3. *Vaccine* 2002; 20: 2950-6.
103. Kapikian AZ, Simonsen L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Chanock RM, et al. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis* 2005; 192: S22-S29.
104. Blutt, SE, Warfield KL, O'Neal CM, Estes MK, Conner ME. Host viral, and vaccine factors that determine protective efficacy induced by rotavirus and virus-like particles (VLPs). *Vaccine* 2006; 24: 1170-9.
105. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998; 279: 1371-6.
106. Mrukowicz JZ, Krobicka B, Duplaga M, Kowalska-Duplaga K, Domański J, Szajewska, et al. Epidemiology and impact of rotavirus diarrhoea in Poland. *Acta Paediatr*; 1999; S426: 53-60.
107. Frühwirth M, Berger K, Ehlken B, Moll-Shuler, I, Brösl S, Mutz, I. Economic impact of community-and nosocomially acquired rotavirus gastroenteritis in Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 184-8.
108. Takala AK, Koskenniemi E, Makela, Vesikari T. Economic evaluation of rotavirus vaccinations in Finland: randomized, double blind, placebo controlled trial of tetravalent rhesus rotavirus vaccine. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 272-82.
109. Fischer TK, Anh DD, Antil L, Cat L, Kilgore PE, Thiem VD, et al. Health care cost of diarrhoeal disease an estimates of the cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Vietnan. *J Infect Dis* 2005; 192: 1720-6.
110. Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Breese J, Parashar UD, Rheingans R. Project Cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis* 2005; 192: S133-145.
111. Clemens J, Jodar L. Introducing new vaccines into developing countries: obstacles, opportunities and complexities. *Nature Medicine* 2005; 11: (S12-S15).
112. Bauchner H. Rotavirus Vaccines are coming soon. *Arch Dis Child* 2006; 91: 449-50.
113. Vesikari T. The worldwide burden from rotavirus disease. *European Rotavirus J* 2005; 1: 4-7.
114. Plotkin SA. New rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 575-6.

**NUNCA QUIETO, SIEMPRE DISTRAÍDO. ¿TENDRÁ TDAH? (TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD)**

**P. Castells**

Espasa / Práctico; 2006

El informar de la aparición de un libro de divulgación médica –dirigido al gran público– sobre un tema con importante incidencia en la actividad clínica diaria de todos los relacionados con la salud infantil –padres, pediatras, educadores– y escrito, además, por el Dr. **Paulino Castells**, es un hecho obligado y de satisfactorio cumplimiento.

Es realmente curioso e ilustrativo resaltar la condición de “niño hiperactivo” del autor, convertido con el devenir de los años en prestigioso experto en Psiquiatría familiar, además de Pediatra, Neurólogo, prolífico escritor y brillante comunicador. Huella de su inquietud infantil ha sido su incansable actividad científica: asistencial, docente e investigadora. Flamante consultor –con amplia y creciente clientela–, distinguido Profesor universitario –no de una, sino de dos Universidades privadas de Barcelona–, así como permanente participante en Congresos y Reuniones de su Especialidad, además de autor de una rica producción bibliográfica de marcado interés, son pruebas fehacientes de su lúcida y madura hiperactividad intelectual.

Es tarea difícil e importante el saber divulgar y saber llevarlo a cabo, además, como hace el Dr. Castells, compatibilizando la claridad y amenidad divulgativa con el imprescindible rigor científico. Así tiene lugar con el tema que nos ocupa, realmente novedoso: no es hasta 1980 cuando el DSM-III registra como entidad propia el **trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)**. Somos, pues, miles los pediatras –todos los licenciados antes de dicha fecha– los que no pudimos estudiar en el pregrado todo lo

que hoy se sabe de este alarmante cuadro que tanto va a poder afectar la conducta y rendimiento escolar del niño.

En la clínica diaria, se ha pasado, por lo que se refiere a esta patología conductual, de no diagnosticar a diagnosticar con exceso. En estos momentos, cualquier niño inquieto tiende a ser rápidamente etiquetado como hiperactivo y con déficit de atención. Y, por si fuera poco, generosa e innecesariamente medicado.

Libros como el del Dr. **Paulino Castells** van a llevar orden y concierto a tanto dislate diagnóstico y terapéutico, informando de forma amena, inteligible y científicamente razonada a cualquier lector interesado, con los padres de los posibles niños afectos de un verdadero TDAH en primer lugar. Unos padres bien informados van a ser el mejor estímulo para unos pediatras siempre bien actualizados. Aunque sólo sea por tan excitante situación, hay que recomendar a ambos, padres y pediatras, junto con educadores y todos los relacionados con el niño y su entorno, la atenta lectura de esta original obra divulgativa, complementaria de otras interesantes publicaciones del autor sobre el mismo tema y dirigidas directamente a los profesionales implicados (véase el nº 16 de la colección Temas de Pediatría, entre otras).

Cualquier padre, educador o pediatra que quiera aprender leyendo, comprender lo leído, sacar sus propias conclusiones y quedar puesto al día sobre antecedentes, criterios diagnósticos fiables y actitud terapéutica pluridisciplinar recomendada ante un niño con posible **déficit de atención con hiperactividad**, antes de que se convierta en firme candidato al fracaso escolar, ha de conseguir este libro tan recientemente aparecido y tan pulcramente presentado por la prestigiosa Editorial Espasa en su colección Espasa/Práctico.

**Carlos Marina**

*Profesor Universidad Europea de Madrid*

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS. 2ª EDICIÓN

P. Sanjurjo, A. Baldellou

Madrid: Ergon; 2006. Un volumen. 943 páginas

A pesar de la continua aceleración de los procesos científicos, la vida media útil de los imprescindibles libros está entre los cuatro y cinco años. En este caso, se puede decir que la nueva obra de los profesores Pablo Sanjurjo y Antonio Baldellou llega puntualmente: en efecto, al cabo de cinco años de la anterior. Como era de esperar, muestra el enorme avance que se ha producido en esta compleja patología, en la que la Pediatría ha tenido el orgullo de participar. Por encima de las características de esta edición, que se esbozarán a continuación, es preciso adelantar que un libro de tal naturaleza sólo ha sido posible gracias a uno de los dones que definen a los dos Autores: la perseverancia, que les ha permitido seguir al día los grandes progresos científicos en este terreno.

El necesario énfasis impuesto en la Pediatría de atención primaria hizo, durante algún tiempo, que se prestara poca atención clínica a los errores congénitos del metabolismo, como a tantas otras enfermedades raras o de baja prevalencia. En la actualidad se admite que en conjunto es un grupo importante en cuanto al número de enfermos y la moderna pediatría tiene que atender tanto a las enfermedades de alta y media prevalencia como a éstas otras, recibidas en la fase de formación con cierto escepticismo, tanto por el alumno en fase de pregrado como en los difíciles años de postgrado, hasta que la práctica clínica y la exigencia de pacientes o familias les demuestra su trascendencia tanto como problema social, como reto diagnóstico-terapéutico y además por su impacto inolvidable en la formación científica, ya que a menudo son experimentos de la naturaleza, que ayudan a comprender tanto la patología como la fisiología. Sin duda las dificultades de todo tipo son grandes, a pesar de los progresos en la tecnología y los avances del laboratorio bioquímico y genético. De ahí que obras como la que han conseguido Sanjurjo y Baldellou deben ser saludadas todavía como excepcionales, cuando no únicas, ya que en este caso no hay otra similar en lengua española.

Quien haya utilizado la primera edición comprobará enseguida en la actual versión el considerable incremento tanto en cantidad como en calidad. El número de páginas de gran formato se acerca al millar, los colaboradores superan con mucho el centenar y los capítulos son ya 75. En todos ellos los Autores han sabido buscar la aportación de buenos conocedores cuando no especialistas en los diversos temas, ya que la complejidad de esta patología impide su dominio a fondo por todos, pero no una visión global y la necesaria referencia de un libro o de un centro de alto nivel

que ayude y complete la tarea asistencial. Las modificaciones se constatan en las cuatro partes del libro, empezando por la de generalidades, en donde se abordan, entre otras cuestiones, las bases moleculares de estas metabopatías congénitas, su genética, el consejo genético, el cribado en el periodo neonatal, los algoritmos diagnósticos, las pruebas funcionales o las bases terapéuticas hasta la terapia génica. La segunda parte se dedica a una descripción detallada y actualizada de los errores congénitos del metabolismo intermedio, sean de los hidratos de carbono, aminoácidos o de ciclos metabólicos específicos. Una tercera parte corresponde a lo más difícil todavía: los errores congénitos del metabolismo de moléculas complejas, como son por ejemplo las mucopolisacaridosis, las enfermedades lisosomales o las clásicas lipoidosis. En la última parte se estudian los defectos del transporte, empezando por el síndrome de Fanconi por el Prof. Juan Rodríguez Soriano, que además escribe un instructivo y alentador prólogo. Termina con una serie de nuevos síndromes genético-metabólicos como la deficiencia de transaldolasa, la necrosis bilateral de los ganglios basales con respuesta favorable a la biotina, la miopatía miofibrilar autosómica dominante, el síndrome CDAGS de posible herencia autosómica recesiva (craneosinostosis con paradójico cierre tardío de fontanelas, anomalías anales, malformaciones genitourinarias y lesiones cutáneas), hemorragia cerebral perinatal y porencefalia causadas por mutaciones en el gen *Co14a1*, nuevos trastornos congénitos del folato, convulsiones que ceden con ácido fólico o el cuadro de convulsiones, ataxia episódica y hemiplejía alternante por mutación en el transportador de glutamato EAAT1.

No es necesario insistir en que este verdadero tratado será de especial utilidad no sólo para los pediatras, sino para otros especialistas diversos en Medicina y por supuesto para nutrólogos, bioquímicos y biólogos. Igualmente es evidente que se trata de un reflejo de la destacada valía de los centros científico-docentes donde se ha gestado y de la eminente personalidad de los dos estimados autores principales, uno en la Universidad y Hospital Universitario de Cruces en el País Vasco y el otro en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza en Aragón, dos áreas geopolíticas de acusada personalidad, pero así hermanadas en el afán científico. Y todo esto sin olvidar otras obligaciones, entre ellas la reciente y destacada aportación en el *Tratado de Pediatría* que dirijo y que se ha publicado pocos meses después de este libro y de la misma mano de una editorial médica del mejor nivel: Ergon. A todos, la más cordial y merecida felicitación. La máxima y duradera perfección en los libros, como en todo, no es posible, pero si se admiten las posibles limitaciones, se está más cerca de la excelencia.

Manuel Cruz-Hernández

2006 / 2007

**29 de noviembre a 2 de diciembre 2006**

*ESSO 2006 - 13<sup>th</sup> Congress of the European Society of Surgical Oncology*

Venecia (Italia)

Organización: ESSO2006@feces.be

**15 - 17 de febrero 2007**

*18<sup>th</sup> Annual International Colorectal Disease Symposium*

Fort Lauderdale EE.UU

Organización: Continuing Medical Education

Department, 2950 Cleveland Clinic Blvd

Weston FL 33331

cme@ccf.org

**28 de abril a 2 de mayo 2007**

*2007 Annual Symposim and Congress of the American Society of Cataract and Refractive Surgery*

San Diego (EE.UU.)

Organización:

ASCRS-ASOA, 4000 Legato Road

Suite 850 Fairfax

Virginia EE.UU 22033

ascrs@ascrs.org/asoaa@asoaa.org

**28 de abril a 4 de mayo 2007**

*8º Congreso Europeo de Endocrinología*

Budapest (Hungria)

Organización: Blaguss Ltd. Congress Bureau

PO Box 706. Budapest Hungria 1365

benyhe@blaguss-congress.hu

**9 - 12 de mayo 2007**

*5th International Symposium on the Diabetic Foot*

Noordwijkerhout (Holanda)

Organización: info@diabeticfoot.nl

**23 - 26 de mayo 2007**

*6<sup>th</sup> Congress of European Federation of Internal Medicine (EFIM)*

Lisboa (Portugal)

Organización: spmintern@mail.telepac.pt

**7 - 13 de julio 2007**

*21<sup>st</sup> Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*

Ginebra (Suiza)

Organización: ISTH Headquarters, CB#7035, UNC Medical School, Chapel Hill, NC 27599-7035, USA  
headquarters@mail.isth.org

**12 - 17 de agosto 2007**

*13<sup>th</sup> International Congress of Immunology*

Rio de Janeiro (Brasil)

Organización: Congress Secretariat  
ici2007@usp.br

**1 - 8 de septiembre 2007**

*World Federation of Sleep Research Societies World Congress 2007*

Cairns (Australia)

Organización: ICMS Australasia

**2 - 6 de septiembre 2007**

*29<sup>th</sup> Congress of the Societe Internationale d'Urologie*

Paris (Francia)

Organización: central.office@siu-urology.org

**1 - 7 de octubre 2007**

*21st World Congress of Dermatology*

Buenos Aires (Argentina)

Organización: Congress Organizer

Sarmiento 1562 - 4ºF

Buenos Aires Argentina C1042ABD

anajuan@anajuan.com



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

## NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

### PUESTA AL DÍA

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

### REVISIÓN

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

### CARTAS AL DIRECTOR

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

### ORIGINALES

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

Los originales constarán de los siguientes apartados:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Extensión de los trabajos:** no será superior a 10 folios. Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

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

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

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

#### **NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS**

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

#### **COMUNICACIONES BREVES**

Se admitirá la descripción de uno o más casos 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.

#### **CRÍTICA DE LIBROS**

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes

por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como “libros recibidos”.

#### **OTRAS SECCIONES**

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

#### **RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA**

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

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

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

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

# Boletín de suscripción

Dirección de envío

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono

Población

C.P.

Provincia

NIF

Suscríbame a:	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Extranjero
<b>Revista Española de Pediatría</b> (6 números/año)	65 €	108 €	55 €	118 €

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 2006

\*Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2006\*

Responsable de suscripciones

MADRID, ..... de ..... de 2006

