6

Volumen 62 *Noviembre-Diciembre 2006*

Revista Española de PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Sumario

PUESTA AL DÍA

441 **Diabetes mellitus neonatal: complejidad clínica y heterogeneidad genética**
O. Rubio-Cabezas, A. Campos-Barros, J. Argente

ORIGINALES

455 **Anemia de Fanconi en un hijo de madre afectada sometida a trasplante de progenitores hematopoyéticos por la misma enfermedad, y de un padre portador de una mutación nueva**
J. Agrimbau Vázquez, M.S. Maldonado Regalado, M. Ferro Delgado, J. Bueren Roncero, A. Muñoz Villa

460 **Percepción de los problemas profesionales en pediatras de Atención Primaria**
R.G. Suárez López de Vergara, C.R. Rodríguez Fernández-Oliva, V. García Nieto

REVISIONES

466 **La soja en pediatría**
M. Hernández Rodríguez

473 **Hematología perinatal**
F. Omeñaca Terés, M. Muro Brussi

494 **Inmunodeficiencias primarias**
G. Fontán Casariego

509 **Factores de crecimiento hematopoyético**
S. Fernández-Plaza, J. Sevilla Navarro, L. Madero López

COMUNICACIÓN BREVE

518 **Fractura de fémur en un neonato**
J. Díaz Ruiz, I. del Blanco Gómez, I. Cubillo Serna, A. Blanco Barrio, C. Bustamante, E. Sastre Huerta

520 CRÍTICA DE LIBROS

524 NOTICIAS

525 ÍNDICE DE AUTORES

527 ÍNDICE DE MATERIAS

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre - Diciembre 2006

Volumen 62 - Número 6

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO
A E Cedrato (Buenos Aires)
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)
Mª L Levy (Lisboa)
J Salazar de Sousa (Lisboa)
J F Sotos (Columbus)

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

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 Mª Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José Mª Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Angel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José Mª 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

© 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

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

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre - Diciembre 2006

Volumen 62 - Número 6

Sumario

PUESTA AL DÍA

441 **Diabetes mellitus neonatal: complejidad clínica y heterogeneidad genética**
O. Rubio-Cabezas, A. Campos-Barros, J. Argente

ORIGINALES

455 **Anemia de Fanconi en un hijo de madre afectada sometida a trasplante de progenitores hematopoyéticos por la misma enfermedad, y de un padre portador de una mutación nueva**
J. Agrimbau Vázquez, M.S. Maldonado Regalado, M. Ferro Delgado, J. Bueren Roncero, A. Muñoz Villa

460 **Percepción de los problemas profesionales en pediatras de Atención Primaria**
R.G. Suárez López de Vergara, C.R. Rodríguez Fernández-Oliva, V. García Nieto

REVISIONES

466 **La soja en pediatría**
M. Hernández Rodríguez

473 **Hematología perinatal**
F. Omeñaca Terés, M. Muro Brussi

494 **Inmunodeficiencias primarias**
G. Fontán Casariego

509 **Factores de crecimiento hematopoyético**
S. Fernández-Plaza, J. Sevilla Navarro, L. Madero López

COMUNICACIÓN BREVE

518 **Fractura de fémur en un neonato**
J. Díaz Ruiz, I. del Blanco Gómez, I. Cubillo Serna, A. Blanco Barrio, C. Bustamante, E. Sastre Huerta

520 CRÍTICA DE LIBROS

524 NOTICIAS

525 ÍNDICE DE AUTORES

527 ÍNDICE DE MATERIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

November - December 2006

Volume 62 - Number 6

Contents

UP-DATING

441 **Neonatal diabetes mellitus: clinical complexity and genetic heterogeneity**
O. Rubio-Cabezas, A. Campos-Barros, J. Argente

ORIGINALS

455 **Fanconi Anemia in the child of a mother who has had hematopoietic stem cell transplant for the same disease and a father carrier of a new mutation**
J. Agrimbau Vázquez, M.S. Maldonado Regalado, M. Ferro Delgado, J. Bueren Roncero, A. Muñoz Villa

460 **Perception of professional problems in primary health care pediatricians**
R.G. Suárez López de Vergara, C.R. Rodríguez Fernández-Oliva, V. García Nieto

REVIEWS

466 **Soy in pediatrics**
M. Hernández Rodríguez

473 **Perinatal hematology**
F. Omeñaca Terés, M. Muro Brussi

494 **Primary immunodeficiencies**
G. Fontán Casariego

509 **Hematopoietic growth factors**
S. Fernández-Plaza, J. Sevilla Navarro, L. Madero López

SHORT COMMUNICATION

518 **Femur fracture in a neonate**
J. Díaz Ruiz, I. del Blanco Gómez, I. Cubillo Serna, A. Blanco Barrio, C. Bustamante, E. Sastre Huerta

520 BOOKS

524 NEWS

525 AUTHORS' INDEX

527 SUBJECTS' INDEX

Diabetes mellitus neonatal: complejidad clínica y heterogeneidad genética

O. Rubio-Cabezas, A. Campos-Barros, J. Argente

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

RESUMEN

La mayoría de los casos de diabetes mellitus (DM) que se diagnostican en niños prepuberales tiene una base autoinmune. Sin embargo, en los últimos años se ha hecho cada vez más evidente que la DM neonatal, definida como la existencia de hiperglucemia en los primeros seis meses de vida en recién nacidos a término, tiene un origen radicalmente distinto. En este grupo de pacientes, las manifestaciones autoinmunes son excepcionales pero, en cambio, se han descrito numerosas formas de DM debidas a alteraciones genéticas involucradas en el desarrollo embrionario o la funcionalidad del páncreas, que pueden ser transitorias o permanentes. Su correcta identificación amplía las posibilidades etiológicas y explica algunos síndromes complejos y poco frecuentes. Por el momento, se han identificado 13 subtipos distintos de DM neonatal en el ser humano, secundarios a mutaciones en otros tantos genes: *ZAC, IPF-1, PTF1A, HNF-1*β*, GLIS3, GCK, KCNJ11, ABCC8, SLC2A2, SLC19A2, EIF2AK3, FOXP3 e INSR*. El estudio molecular de los pacientes con DM neonatal tiene una repercusión clínica inmediata, ya que puede ayudar a distinguir las formas de DM neonatal transitorias de las permanentes y, en ocasiones, permite realizar cambios en la forma de tratamiento de algunos pacientes que conllevan una notable mejoría de su control metabólico y su calidad de vida.

Palabras Clave: Diabetes neonatal; Diagnóstico molecular; Genética.

Correspondencia: Oscar Rubio Cabezas. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.
e-mail: orubio.hnjs@salud.madrid.org
Recibido: Noviembre 2006

Rev Esp Pediatr 2006;62(6):441-452

ABSTRACT

Most cases of diabetes mellitus (DM) diagnosed in prepubertal children have an autoimmune cause. However, evidence supports the hypothesis that neonatal DM, defined as the presence of hyperglycemia within the first six months of life in full-term newborns, has a completely different origin. Indeed, in this group of patients an autoimmune cause is exceptional. In contrast, multiple forms of DM are due to genetic abnormalities affecting either embryonic development or pancreatic function. In addition, neonatal DM can be transient or permanent. Molecular diagnosis is necessary and could help to explain some complex and rare syndromes. To date, 13 different subtypes of neonatal DM, secondary to the presence of mutations in 13 different genes, have been reported: *ZAC, IPF-1, PTF1A, HNF-1*β*, GLIS3, GCK, KCNJ11, ABCC8, SLC2A2, SLC19A2, EIF2AK3, FOXP3 and INSR*. The molecular study of patients with neonatal DM could help to distinguish between transient and permanent forms and sometimes this information can be used to modify therapy, improving the patient's metabolic control and quality of life.

Key Words: Neonatal diabetes; Molecular diagnosis; Genetics.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de diabetes mellitus (DM) en niños y adolescentes ha aumentado rápidamente en las últimas décadas, especialmente entre los más jóvenes[1-3] aunque sigue siendo poco frecuente en lactantes[4,5]. Cuando la enfermedad se manifiesta clínicamente antes de los 2 años de edad, suele hacerlo de forma más agresiva que a edades posteriores y es más probable encontrar haplotipos HLA de alto riesgo y autoanticuerpos dirigidos frente a las células de los islotes pancreáticos[6].

La existencia de anticuerpos dirigidos frente a distintos antígenos de las células beta se considera un marcador

TABLA 1. Diferencias entre DMNT y DMNP (modificado de ref. 17)

	DMNT	DMNP
Peso medio al nacer (± DE)	1987 g (± 510)	2497 g (± 690)
RCIU	74%	35%
Edad mediana al diagnóstico (rango)	6 días (1-81)	27 días (1-127)
Dosis mediana de insulina	0,6 U/kg/día	1,4 U/kg/día
Edad mediana de remisión	12 semanas	–
Edad mediana de recaída	14 años	–

DMNT: diabetes neonatal transitoria; DMNP: diabetes neonatal permanente; DE: desviación estándar; RCIU: retraso de crecimiento intrauterino.

de DM tipo 1 y precede en varios años al diagnóstico clínico de la enfermedad en niños en edad escolar[7]. En este sentido, existen datos que indican que la producción de autoanticuerpos puede ser muy precoz, iniciándose incluso durante la vida intrauterina, aunque los recién nacidos con anticuerpos detectables en sangre de cordón no desarrollan la enfermedad hasta varios años después del nacimiento[8]. Parece claro que ni siquiera en esa situación las alteraciones autoinmunes evolucionan con la rapidez suficiente como para producir manifestaciones clínicas en los primeros meses de vida. De hecho, un estudio reciente realizado con niños que desarrollaron DM permanente a lo largo del primer año de vida identifica dos grupos de pacientes claramente diferenciados[5]. Mientras que los mayores de 6 meses presentan las alteraciones típicas de la DM tipo 1, ésta debe ser considerada excepcional en los lactantes diabéticos de menos de 6 meses, puesto que en ese grupo de pacientes la hiperglucemia no suele acompañarse de alteraciones autoinmunes ni de marcadores genéticos de riesgo ligados al sistema HLA[5,9]. Deben, por tanto, buscarse otros mecanismos responsables del cuadro clínico.

La DM neonatal es una forma muy poco frecuente de diabetes, con una incidencia comunicada de 1 caso por cada 400.000 nacidos vivos en el Reino Unido[10], aunque recientemente se ha sugerido que la incidencia real de la enfermedad podría ser de hasta 1 caso por cada 100.000[11]. Bajo esta denominación se incluyen todos los casos de hiperglucemia que requiere tratamiento con insulina en las primeras semanas de vida, exceptuando la hiperglucemia característica de los recién nacidos muy prematuros[12]. El límite de edad para diagnosticarla ha cambiado en los últimos años desde los primeros 30-45 días de vida[13] hasta los 3 primeros meses[14]. Sin embargo, este límite temporal no es útil para identificar a todos los lactantes cuya DM puede tener un origen monogénico, por lo que recientemente se ha propuesto ampliar el estudio genético, al menos, a todos los pacientes en los que la DM se manifiesta en los primeros 6 meses de edad[15]. No cabe duda de que la ausencia de marcadores clásicos de DM tipo 1 en estos pacientes ha contribuido a dicha recomendación.

Muchos de los pacientes que desarrollan DM neonatal nacen con retraso de crecimiento intrauterino, siendo el grado de éste proporcional a la magnitud de la deficiencia de insulina *in utero*. Este dato confirma la importancia de la insulina como factor de crecimiento fetal, especialmente durante el tercer trimestre de la gestación[16]. La DM neonatal se manifiesta clínicamente en los primeros tres a seis meses de vida extrauterina con hiperglucemia, poliuria, deshidratación, fallo de medro y, en algunos casos, cetoacidosis, en presencia de niveles plasmáticos disminuidos de insulina y péptido C.

Clínicamente es posible distinguir dos tipos de diabetes mellitus neonatal[13,17], cada uno de los cuales incluye aproximadamente la mitad de los pacientes:

1. La forma *transitoria* (DMNT) remite espontáneamente antes de los 18 meses de vida, si bien la enfermedad puede reaparecer posteriormente, especialmente a partir de la pubertad.

2. La DM neonatal *permanente* (DMNP) requiere tratamiento con insulina desde el diagnóstico.

La mayoría de los casos de DMNT son secundarios a una alteración del *imprinting* genético del brazo largo del cromosoma 6, aunque se han descrito otras causas. El subtipo más frecuente de DMNP se debe a mutaciones activadoras en los genes codificantes de alguna de las dos subunidades del canal de potasio dependiente de ATP, especialmente en el de la subunidad Kir6.2 *(KCNJ11)*. Es importante reseñar que diferentes mutaciones en el mismo gen pueden producir una u otra forma de DM neonatal, dependiendo de la gravedad de la afectación funcional que originen. No existe ninguna característica clínica que permita predecir *a priori* con un cierto grado de seguridad si un paciente concreto presentará una forma transitoria o una forma permanente de DM neonatal, si bien existen algunas diferencias fenotípicas entre ellas (Tabla 1)[18,19].

TABLA 2. Etiología de la diabetes neonatal (modificado de ref. 17)

Gen	Locus	Herencia	Manifestaciones clínicas
Alteraciones del desarrollo pancreático:			
ZAC	6q24	*imprinting*	DM neonatal transitoria ± macroglosia
IPF-1	13q12.1	AR	Agenesia pancreática
PTF1A	10p12.3	AR	Agenesia pancreática y cerebelosa
*HNF-1*β	17cen-q21.3	AD	Atrofia pancreática y quistes renales
GLIS3	9p24.3-p23	AR	DM neonatal, hipotiroidismo congénito, fibrosis hepática y poliquistosis renal
Alteraciones de la función de las células beta:			
SLC2A2 (GLUT2)	3q26.1-q26.3	AR	Síndrome de Fanconi-Bickel
SLC19A2	1q23.3	AR	Síndrome de Rogers
GCK	7p15-p13	AR	DM neonatal aislada
KCNJ11	11p15.1	AD	DM neonatal ± DEND
ABCC8	11p15.1	AD	DM neonatal ± DEND
Destrucción de las células beta:			
EIF2AK3 (PERK)	2p12	AR	Síndrome de Wollcott-Rallison
FOXP3	Xp11.23-p13.3	Ligada a X	Síndrome IPEX
Resistencia a la insulina:			
INSR	19p13.2	AR	Leprechaunismo y síndrome de Rabson-Mendenhall

DM: Diabetes mellitus, AR: autosómica recesiva, AD: autosómica dominante, DEND: Developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la DM representa un desequilibrio entre la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma[20]. En condiciones normales, una disminución de la sensibilidad a la insulina de cualquier causa debe acompañarse de un aumento de la secreción pancreática para mantener la glucemia en el rango normal. Hasta la fecha, se han descrito muy pocos casos de DM neonatal o en los primeros meses de vida secundarios a un aumento de la resistencia a la insulina condicionado genéticamente[21,22], por lo que en la mayoría de estos pacientes se considera que el mecanismo subyacente a la hiperglucemia es, principalmente, una alteración de la secreción de insulina. Dicha deficiencia de insulina puede presentarse en tres posibles situaciones: alteraciones del desarrollo pancreático o de las células beta, alteraciones funcionales de las células beta maduras y/o reducción de la masa de células beta debida a apoptosis (Tabla 2, Fig. 1)[19,23].

Esta revisión pretende sistematizar las características clínicas, las alteraciones genéticas subyacentes y el tratamiento de los pacientes con DM neonatal y de presentación precoz.

Alteraciones de la región cromosómica 6q24

La mayoría de los pacientes con DMNT presentan una alteración del *imprinting* en el cromosoma 6, y esta alteración es la causa genética aislada más frecuente de DM neonatal[24]. Hasta el momento, se conocen tres posibles mecanismos moleculares:

1. *Isodisomía uniparental paterna* (ya sea de todo el cromosoma[25], ya sea de la región más distal del brazo largo[26]),

2. *Duplicación no equilibrada de origen paterno* de la región 6q24[27] y 3) defectos de la metilación en la misma región materna[28].

En todos los casos, el resultado común es la expresión bialélica de uno o más genes localizados en la región 6q24, en lugar de la expresión monoalélica paterna que ocurre en condiciones normales debido a la metilación e inactivación de la copia procedente de la madre.

No se han encontrado diferencias fenotípicas entre los tres subgrupos de pacientes[29]. Recientemente se ha podido comprobar que la sobreexpresión de algunos genes localizados en esa región en un modelo murino reproduce el fenotipo clínico de los pacientes con bastante exactitud y conlleva, a su vez, una disminución en la expresión de algunos factores de transcripción necesarios para el desarrollo embrionario de los islotes pancreáticos y la función de las células beta maduras *(Pdx1, Ngn3 y Pax6)*[30]. Se han propuesto 2 posibles genes candidatos dentro de la región 6q24; a saber: *ZAC* ("Z finger protein that regulates Apoptosis and Cell cycle arrest") y *HYMAI* ("HYdatidiform Mole-Associated and -Imprinted transcript")[31,32], pero algunos datos recientes señalan al gen *ZAC* como posible respon-

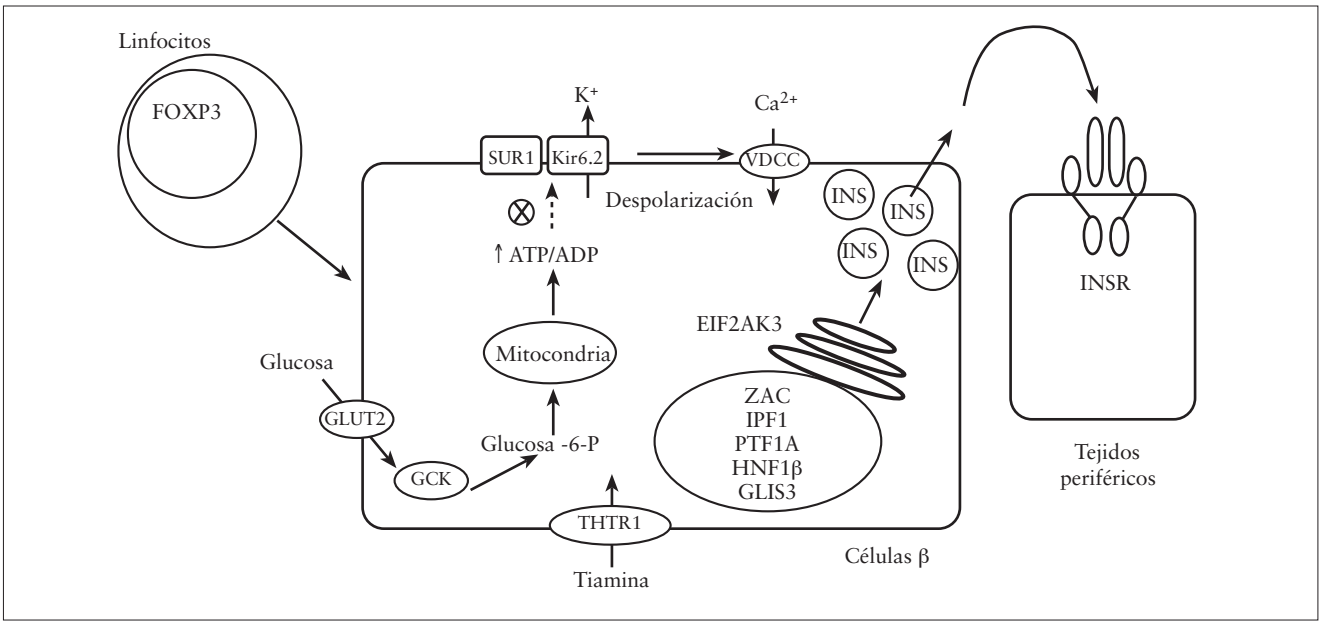

FIGURA 1. Secreción de insulina y genes implicados en la DM neonatal (modificado de ref. 19). VDCC: canal de calcio dependiente de voltaje; INS: insulina.

sable de la DMNT asociada con alteraciones del cromosoma 6q[33]. Este gen codifica un factor de transcripción que interviene en la regulación del ciclo celular y la apoptosis, así como en la expresión del receptor tipo 1 del péptido PACAP ("Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polipeptide"), un potente secretagogo de la insulina que estimula la proliferación de las células beta[34,35]. Así, la sobreexpresión de *ZAC* podría alterar la función pancreática mediante uno o varios de los siguientes mecanismos: a) alterando la proliferación o la muerte programada de las células beta pancreáticas; b) alterando la regulación transcripcional del páncreas endocrino o; c) afectando la expresión génica en las células beta maduras, con la consiguiente alteración de la secreción de insulina en respuesta a glucosa u otros estímulos[30].

Clínicamente, la DMNT asociada con el cromosoma 6q24 cursa en 4 fases claramente diferenciadas[29]:

1. *Fase intrauterina:* dado que la secreción de insulina desempeña una función relevante en el crecimiento fetal durante el tercer trimestre del embarazo, su deficiencia explica por qué la mayoría de los pacientes presentan un marcado retraso del crecimiento intrauterino al nacer.

2. *Fase neonatal:* la hiposecreción congénita de insulina es responsable de que los pacientes presenten hiperglucemia, síntomas osmóticos y deshidratación muy precozmente (en los primeros días de vida). A pesar de los datos que indican una deficiencia grave de insulina en el momento del nacimiento, las dosis de insulina pueden reducirse rápidamente en las semanas siguientes y la mayoría de los pacientes no necesitan tratamiento más allá de los 3 ó 4 meses de edad. Alrededor del 25% de los pacientes presentan macroglosia y, en algunos casos, se han descrito también hernias umbilicales e inguinales. Estos hallazgos también aparecen en los niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann, enfermedad también producida por una alteración del *imprinting* en un locus diferente (11p15.5). En este sentido, se han descrito recientemente 2 pacientes con DMNT, macroglosia y alteraciones de la pared abdominal que presentaban un defecto de metilación tanto en la región 6q24 como en la región 11p15.5[36].

3. *Fase de remisión:* en este periodo, los pacientes permanecen asintomáticos y presentan una tolerancia normal a la glucosa, aunque pueden desarrollar hiperglucemia coincidiendo con enfermedades intercurrentes[37].

4. *Recaída de la diabetes*: la diabetes recurre en al menos el 60% de los casos, generalmente durante la pubertad, aunque se han descrito recurrencias a partir de los 4 años de edad. No todos los pacientes que recaen necesitan tratamiento con insulina y, si lo hacen, las dosis suelen ser más bajas que las de los pacientes con DM tipo 1, por lo que se ha propuesto que la recaída semeje una forma precoz de DM tipo 2. Como en ésta, la recaída se caracteriza por la pérdida de la primera fase de la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia. Es interesante reseñar que la secreción inducida por glucagón se mantiene intacta, lo que sugiere que la vía de señalización a través de las proteínas G y el AMP cíclico podría constituir una diana terapéutica potencial en estos pacientes (p. ej. análogos de GLP-1)[38].

Las fases que acabamos de describir no aparecen ineludiblemente en todos los pacientes. Los datos de Temple[24]

han demostrado que algunos familiares con las alteraciones genéticas típicas, pero sin historia clínica de DM neonatal, desarrollaron DM tipo 2 o DM gestacional durante la vida adulta, lo que indica que pueden existir determinados factores genéticos o epigenéticos que alteren la expresividad clínica del defecto de *imprinting*. Por otro lado, otros autores han estudiado la contribución del locus 6q24 a las formas más frecuentes de DM en el adulto, como la diabetes tipo 2 o la diabetes MODY[29], sin encontrar indicios de que dicha contribución sea relevante en la población general.

Mutaciones en el gen codificante de la subunidad Kir6.2 del canal de K dependiente de ATP *(KCNJ11)*

Los canales de potasio dependientes de ATP son complejos heterooctaméricos formados por cuatro subunidades Kir6.2, codificadas por el gen *KCNJ11*, que forman el poro del canal, y cuatro subunidades reguladoras SUR1, codificadas por *ABCC8*[39]. Acoplan el metabolismo intracelular con la actividad eléctrica de la membrana celular y se pueden encontrar en distintos tipos celulares, como las células endocrinas, las neuronas y las células de músculo liso, esquelético y cardíaco[40]. El aumento del metabolismo intracelular induce un aumento de la relación ATP/ADP, haciendo que el canal se cierre y la membrana celular se despolarice, lo que a su vez desencadena la secreción de insulina[41]. Las sulfonilureas se unen a la subunidad SUR e inhiben la actividad del canal directamente, sin la intervención del ATP[42].

Las mutaciones activadoras en el gen *KCNJ11* son la segunda causa más frecuente de DM en los pacientes diagnosticados antes de los 6 meses de edad, y la primera (26 - 64%) si se consideran sólo los casos de DMNP[15,43-45]. La mayoría de los pacientes presentan DMNP, pero aproximadamente un 10% de las mutaciones descritas se asocian con DMNT que puede recaer posteriormente[46]. Las mutaciones conocidas son mutaciones en heterocigosis y en el 90% de los casos descritos se trata de mutaciones *de novo*, por lo que lo más habitual es que no existan antecedentes familiares.

Además de la DM, el 20% de los pacientes con mutaciones en el gen *KCNJ11* presentan diversas alteraciones neurológicas. El cuadro más grave está caracterizado por un retraso del desarrollo marcado, tanto en la esfera motora como en la social, y epilepsia generalizada, por lo que se ha denominado síndrome DEND ("Developmental delay, Epilepsy and Neonatal Diabetes")[47]. No obstante, es más frecuente un fenotipo menos llamativo, en el que los pacientes tienen una afectación menos intensa del desarrollo y no presentan epilepsia.

Se estima que, en torno al 30% de los pacientes, la DM se presenta con cetoacidosis y niveles plasmáticos de péptido C indetectables, por lo que estos pacientes son incorrectamente diagnosticados como diabéticos tipo 1[43].

Recientemente se ha demostrado que el tratamiento con sulfonilureas permite un mejor control glucémico sin aumentar el riesgo de hipoglucemia en estos pacientes[48]. Las dosis necesarias son altas comparadas con las que se emplean en adultos con DM tipo 2, generalmente en torno a 0,5 mg de glibenclamida por kg de peso y día, aunque algunos pueden necesitar hasta 1 mg/kg/día. Parece que son eficaces no sólo facilitando el cierre del canal de potasio dependiente de ATP, sino también corrigiendo las alteraciones del tráfico intracelular de los receptores mutados[49] y, por tanto, favoreciendo su localización en la membrana celular[50]. Existen evidencias que sugieren que el tratamiento con sulfonilureas podría mejorar parcialmente los síntomas neurológicos de los pacientes[51].

Mutaciones en el gen codificante de la subunidad SUR1 del canal de K dependiente de ATP *(ABCC8)*

Muy recientemente se han comunicado los primeros casos de diabetes neonatal producidos por una mutación en heterocigosis en el gen codificante de la subunidad SUR1 del canal de potasio dependiente de ATP, *ABCC8*[52,53]. En la única serie publicada, dichas mutaciones son responsables del 12% de los casos de diabetes neonatal. La severidad de la mutación determina el fenotipo y se han descrito tanto formas permanentes como transitorias de la enfermedad. Asimismo, algunos pacientes asocian síntomas neurológicos similares a los descritos en el apartado anterior. Los resultados preliminares indican que las sulfonilureas pueden constituir un tratamiento eficaz también en este grupo de pacientes.

Deficiencia completa de IPF-1

En 1997 se describió, en el seno de una familia consanguínea, el primer paciente con una ausencia completa del factor de transcripción IPF-1 (Insulin Promoter Factor-1) secundaria a una mutación en homocigosis[54]. IPF-1 es una proteína imprescindible en el desarrollo embrionario del páncreas, que regula la maduración y la diferenciación de las células precursoras a partir del endodermo del tracto gastrointestinal. A medida que avanza la gestación, la síntesis de IPF-1 queda restringida a las células beta y delta de los islotes, donde regula la expresión de los genes de la insulina y la somatostatina, respectivamente[55].

La ausencia de este factor de transcripción determina la existencia de DM neonatal permanente e insuficiencia pancreática exocrina, secundarias a agenesia pancreática. La deficiencia de insulina conlleva retraso de crecimiento intrauterino. Los familiares con la mutación en heterocigosis presentan una forma autosómica dominante de DM que se denominó "maturity-onset diabetes of the young" subtipo 4 (MODY4)[56]. Algunos estudios posteriores han relacionado este mismo gen con una cierta predisposición a pa-

decer DM tipo 2[57]; sin embargo, sólo se ha descrito otro paciente con agenesia pancreática secundaria a deficiencia de IPF-1[58].

Síndrome de Wolcott-Rallison

Este raro síndrome, caracterizado por la asociación de diabetes mellitus de inicio precoz, displasia espondiloepifisaria, insuficiencias hepática y renal, y retraso mental[59], se hereda de forma autosómica recesiva y es debido a la existencia de mutaciones en ambos alelos del gen *EIF2AK3* ("Eukaryotic Translation Initiation Factor 2-Alpha Kinase 3")[60], también conocido como PERK ("Pancreatic Endoplasmic Reticulum Kinase").

Este gen codifica una proteína que regula la respuesta celular al estrés del retículo endoplásmico. Este último se produce cuando hay un desequilibrio entre la síntesis proteica y el procesamiento de los péptidos recién sintetizados, de forma que se acumulan proteínas mal plegadas en el retículo endoplásmico. Este fenómeno es habitual en las células secretoras, pero en condiciones normales desencadena una serie de respuestas compensadoras: disminuye la síntesis proteica, se estimula el procesamiento y la eliminación de las proteínas mal plegadas y, como último recurso, se estimula la apoptosis[61]. La proteína PERK es un componente esencial del control de estos procesos. El desarrollo pancreático en ausencia de la proteína funcional es normal, pero a partir del nacimiento se produce una acumulación de proteínas en el retículo endoplásmico que acaba por producir la muerte celular, tanto de las células pancreáticas endocrinas, como de las exocrinas. La DM suele manifestarse durante la lactancia, pero puede hacerlo en los 3 primeros años de edad[62].

Síndrome IPEX ("Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome")

Este trastorno aparece en varones hemicigotos con una mutación en el gen *FOXP3*, implicado en la regulación inmune[63]. La enfermedad se caracteriza por la presencia de una inmunodeficiencia grave, que suele ser responsable de la muerte de los pacientes en edades tempranas, y numerosas manifestaciones autoinmunes muy precoces (dermatitis, enteropatía, anemia hemolítica, trombopenia, hipotiroidismo autoinmune y diabetes mellitus). Probablemente sea la única situación en la que la DM tipo 1 se manifiesta antes de los 6 meses de edad. Se está ensayando la utilidad de los fármacos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus) y del trasplante de progenitores hematopoyéticos en estos pacientes, aunque los resultados preliminares no son muy alentadores[64,65].

Deficiencia completa de glucoquinasa

La enzima glucoquinasa regula el metabolismo de la glucosa en las células beta, por lo que es imprescindible en el proceso de secreción de insulina[66].

Las mutaciones en heterocigosis del gen *GCK* producen hiperglucemia leve y no progresiva (MODY2), porque la presencia de un alelo mutado se compensa mediante un aumento de la expresión del alelo sano. En cambio, la deficiencia completa de glucoquinasa asociada con mutaciones en ambos alelos es responsable de que las células beta pancreáticas, bien desarrolladas por otra parte, no sean capaces de segregar insulina.

Se han descrito pocos casos de esta forma de DMNP, pero en todos ellos la hiperglucemia se puede detectar en el primer día de vida y se acompaña de un grave retraso de crecimiento intrauterino[67-69]. Es el tipo de DMNP más probable si ambos progenitores tienen hiperglucemia leve asintomática. Los pacientes requieren tratamiento con insulina de por vida.

Deficiencia completa de PTF1A

Se han descrito varios pacientes con DMNP asociada a hipoplasia cerebelosa, rasgos dismórficos y alteraciones articulares[70]. Todos los casos conocidos han fallecido durante la lactancia debido a insuficiencia respiratoria de origen central. La enfermedad se hereda siguiendo un patrón mendeliano autosómico recesivo y está producida por mutaciones en el gen *PTF1A* ("Pancreas Transcription Factor 1-Alpha")[71]. La DM resultante se debe a una agenesia pancreática, por lo que los pacientes también presentan insuficiencia pancreática exocrina, además de retraso de crecimiento intrauterino.

Haploinsuficiencia del gen *HNF-1*β≤

Las mutaciones en heterocigosis del gen del factor de transcripción HNF-1β ("Hepatocyte Nuclear Factor 1 Beta") producen una forma de DM autosómica dominante que asocia varias alteraciones renales (MODY5 o síndrome de quistes renales y diabetes mellitus)[72,73].

Se ha descrito una familia en la que la mutación produjo DMNP en un hermano y DMNT en otro[74]. Existen datos que indican que el mecanismo de producción de la DM en estos pacientes puede deberse a una marcada hipoplasia pancreática[75], como parece ocurrir en otro caso recientemente comunicado[76].

Mutaciones en el gen *GLIS3*

Recientemente se han comunicado 3 familias consanguíneas en las que una mutación del gen *GLIS3* produce un síndrome que asocia retraso de crecimiento intrauterino, DM neonatal, hipotiroidismo congénito y rasgos dismórficos[77,78]. Algunos pacientes, además, presentan glaucoma congénito, fibrosis hepática y quistes renales. La proteína mutada es un regulador de la transcripción[79]. Es posible que este mismo gen sea responsable de otro caso similar comunicado en la literatura[80].

Síndrome de Fanconi-Bickel

Las mutaciones en el gen *SLC2A2*, que codifica para el transportador de glucosa de la membrana plasmática de las células beta (GLUT2) producen un infrecuente síndrome autosómico recesivo caracterizado por alteraciones del metabolismo de la glucosa y la galactosa, acumulación de glucógeno en hígado y riñones y disfunción tubular proximal renal[81]. Generalmente los pacientes presentan hipoglucemia de ayuno e hiperglucemia postprandial, pero se han descrito dos pacientes con diabetes neonatal clásica[82,83].

Síndrome de Rogers

La anemia megalobástica sensible a tiamina es una enfermedad autonómica recesiva poco frecuente que asocia anemia megaloblástica, diabetes y sordera neurosensorial. Algunos pacientes presentan, además, cardiopatías congénitas, atrofia óptica, degeneración retiniana y accidentes cerebrovasculares. El cuadro clínico se debe a la alteración del transportador de tiamina de la membrana plasmática THTR1, codificado por el gen *SLC19A2*, que se expresa en la mayoría de los tipos celulares[84]. La diabetes se debe una alteración de la secreción de insulina que inicialmente, igual que el resto de las manifestaciones clínicas, responde a la administración de suplementos de tiamina. Sin embargo, la mayoría de los pacientes necesitan insulina después de la pubertad[85]. La enfermedad suele manifestarse en los primeros años de la vida, pero se han descrito casos a partir de los 3 meses de edad[86].

Síndromes de resistencia a la insulina

Las mutaciones en ambos alelos del gen del receptor de la insulina *(INSR)* dan lugar a varios síndromes caracterizados por una intensa insulinorresistencia[87]. Se ha demostrado la existencia de una marcada correlación genotipo-fenotipo en este grupo de pacientes[21]. La forma más grave es el *leprechaunismo o síndrome de Donohue*, que se caracteriza por retraso del crecimiento intrauterino, alteraciones del control de la glucemia, hiperinsulinemia y rasgos dismórficos (orejas de implantación baja, labios gruesos, raíz nasal plana, piel gruesa, ausencia de tejido adiposo subcutáneo, macrogenitalismo e hipertricosis)[88]. El *síndrome de Rabson-Mendenhall* es una forma algo menos grave que presenta algunas diferencias fenotípicas con el anterior, entre las que se encuentran la dentición precoz o displásica y la hiperplasia gingival y de la glándula pineal[89]. En ambos casos, los pacientes tienen inicialmente hiperglucemia postprandial e hipoglucemia de ayuno, pero con el tiempo terminan desarrollando hiperglucemia continua y cetoacidosis. Se han descrito varios casos de diabetes neonatal en ambos grupos[21,22].

No se ha comunicado ninguna otra forma de insulinorresistencia de causa genética que produzca hiperglucemia en los primeros meses de vida, ni siquiera las formas más graves de lipodistrofia generalizada congénita[90,91].

Otros síndromes que asocian diabetes mellitus neonatal

Se han publicado algunos casos más de DM neonatal cuya base genética, si es que la tienen, aún no ha podido ser demostrada:

1. *DM neonatal, alteraciones intestinales y biliares*. En 2004 se describieron 5 pacientes afectados por un nuevo síndrome que asocia DM neonatal secundaria a la ausencia de islotes pancreáticos y atresia de duodeno, yeyuno y vesícula biliar[92]. La mayoría de los pacientes fallecieron en el primer año de vida como consecuencia de sepsis o fracaso multiorgánico. Aunque esta posibilidad no ha sido aún explorada, existen datos recientes que indican que el gen *HRY*, homólogo de *Hes1*, podría ser el responsable de dichas alteraciones[93].
2. *Agenesia pancreática y cardiopatías congénitas*. Se han comunicado algunos casos clínicos aislados de hipoplasia pancreática asociada a cardiopatías congénitas cianosantes[94] y a defectos cardíacos septales[95,96]. Aún se ignora si esta asociación tiene una base patogénica común.
3. *DM neonatal, artrogriposis múltiple y vejiga neurógena.* Recientemente se ha descrito un paciente con DMNP asociada a retraso de crecimiento intrauterino, artrogriposis múltiple, vejiga neurógena, estreñimiento, inmunodeficiencia e ictiosis[97]. Por el momento, se desconoce la causa de este síndrome.
4. Se han descrito 2 hermanos con DM neonatal en el contexto de una *anomalía del metabolismo de las purinas* secundaria a una mutación del gen *PRPS1*, aunque la DM no puede ser atribuida directamente a la misma, ya que no ha podido demostrarse en otros pacientes con la misma enfermedad[13].
5. Por último, la DM neonatal puede aparecer formando parte de una *enfermedad mitocondrial*[18].

Modelos animales de diabetes mellitus neonatal

Se han publicado varios modelos murinos de DM neonatal que presentan alteraciones en distintos genes. Dichos genes codifican varios factores de transcripción importantes para el desarrollo adecuado del páncreas y/o las células beta y podrían, por tanto, ser considerados candidatos a estudio en determinados pacientes con diabetes neonatal:

1. *Isl1*. Interviene tanto en el desarrollo pancreático[98] como en el del corazón[99]. Se ha descrito una familia con una mutación en heterocigosis en la que la DM se transmitía según un patrón autosómico dominante, similar al de la DM tipo MODY[100]. Por el momento, no se ha comprobado si los casos publicados de DM neonatal asociada a cardiopatías congénitas (véase arriba) son debidos a mutaciones en este gen.

2. *NeuroD1/BETA2*. La haploinsuficiencia de este factor de transcripción origina MODY6[101]. No se ha descrito ningún paciente con mutación en ambos alelos del gen,

pero los ratones *knockout* presentan alteraciones del desarrollo de las células endocrinas en el páncreas y el tubo digestivo[102], así como malformaciones neurológicas[103].

3. *Pax4*. Esta proteína es necesaria para el desarrollo pancreático normal[104]. Hasta ahora sólo se ha identificado una familia en la que una mutación en uno de los alelos determina la existencia de diabetes mellitus[105].

4. *Pax6*. Interviene en la diferenciación de las células precursoras de los islotes pancreáticos[106]. En humanos se ha asociado a intolerancia a los hidratos de carbono y aniridia[107].

5. *Nkx2.2*. Es importante para la diferenciación de las células beta a partir de sus precursores[108], pero no se conoce ningún paciente con alteraciones en este gen.

6. *Hlbx9*. Este gen de la familia homeobox es responsable de una forma hereditaria de agenesia del sacro en humanos[109], aunque los ratones *knockout* para el mismo presentan alteraciones del desarrollo pancreático[110].

ACTITUD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

Cuando la DM se diagnostica en los primeros seis meses de vida es difícil predecir si se trata de una forma transitoria o una forma permanente, aunque algunas características clínicas asociadas pueden ayudar a diferenciar los distintos subtipos y a orientar el estudio genético molecular (Tabla 2). La realización de determinadas pruebas complementarias también puede resultar útil antes de proceder al estudio genético. Entre ellas, las más informativas son la determinación del péptido C basal (para identificar los casos debidos a mutación del receptor de la insulina), las pruebas de imagen para valorar la existencia y el tamaño del páncreas (ecografía, TC abdominal), el estudio de la función pancreática exocrina y la determinación de autoanticuerpos dirigidos frente a las células beta (presentes en el síndrome IPEX).

Es probable que todos los casos de diabetes mellitus diagnosticados en los primeros meses de vida deban ser tratados inicialmente con insulina intravenosa en perfusión continua, al menos hasta que se alcance la normoglucemia y se corrijan las alteraciones metabólicas acompañantes[111]. El tratamiento con insulina permite recuperar el peso y el crecimiento en longitud de estos pacientes, muchos de los cuales presentan un retraso del crecimiento intrauterino grave en el momento del nacimiento. En este sentido, es especialmente importante evitar una práctica relativamente habitual en los neonatos con hiperglucemia, la restricción calórica y de glucosa para evitar el tratamiento con insulina, que conlleva una mayor alteración de la ganancia ponderal.

El tratamiento insulínico posterior de estos niños es complicado, aunque varios autores han comunicado su experiencia tanto con la administración subcutánea intermitente de insulina como con la infusión continua utilizando una bomba. En el primer caso, la mayoría de los autores prefieren evitar las insulinas de acción rápida o ultrarrápida, para minimizar el riesgo de hipoglucemia, y recomiendan tratamiento con insulina NPH (incluso en una única administración diaria)[17] o análogos de acción prolongada (glargina)[112], aunque la DM neonatal no se encuentra entre las indicaciones aprobadas para la administración de ésta última. La infusión subcutánea continua de insulina (bomba de insulina) parece conseguir mejores resultados[17,113,114]. En caso de que el paciente reciba nutrición enteral continua, el 100% de la dosis diaria de insulina se administra como infusión basal. Cuando el paciente se alimenta de forma intermitente, el 30% de la insulina se administra como infusión basal y el 70% en forma de bolos, empleando la misma dosis de insulina antes de cada toma.

Exceptuando los casos secundarios a mutaciones del gen *KCNJ11*[48], y probablemente también los debidos a mutaciones de *ABCC8*[53], todos los demás tipos de DM neonatal deben ser tratados con insulina. Sólo en el caso de que se demuestre una mutación en alguno de los dos genes anteriores, el intento de cambio de tratamiento a una sulfonilurea por vía oral debe hacerse de forma lenta y progresiva, preferiblemente monitorizando estrechamente la glucemia del paciente[48]. Los pacientes con agenesia del páncreas necesitan, además del tratamiento con insulina, tratamiento con suplementos de enzimas pancreáticas.

CONCLUSIONES

Los recientes descubrimientos en el campo de la diabetes neonatal han permitido ampliar enormemente las posibilidades diagnósticas y definir mejor el pronóstico de los distintos pacientes, así como la importancia de numerosos genes en el desarrollo embrionario del páncreas.

Es interesante reseñar que las mutaciones en uno de los dos genes del canal de potasio dependiente de ATP pueden originar fenotipos clínicos radicalmente opuestos. Así, las mutaciones activadoras, es decir, aquellas que dificultan el cierre del canal en presencia de un elevado cociente ATP/ADP intracelular, limitan la secreción de insulina y producen DM, mientras que las mutaciones inactivadoras, que no permiten que el canal se abra, son las principales responsables del hiperinsulinismo congénito[41]. No obstante, los conocimientos actuales indican que, entre los pacientes con DM neonatal debida a una anomalía en los canales de potasio, son más frecuentes los casos debidos a mutaciones en el gen *KCNJ11*, que codifica Kir6.2, que los debidos a mutaciones en el gen *ABCC*, que codifica SUR1. Por consiguiente, es recomendable estudiar en primer lugar el gen *KCNJ11* (consta de 1 único exón y sus mutaciones son más frecuentes) y, sólo en caso de que no se encuentre ninguna alteración, proceder al estudio del gen *ABCC8* (39 exones).

La identificación de algunos casos secundarios a mutaciones en cualquiera de las dos subunidades del canal de potasio dependiente de ATP de las células beta ha posibilitado

la interrupción del tratamiento con insulina en dichos pacientes, en los que las sulfonilureas constituyen un tratamiento eficaz que promueve la liberación no sólo de insulina, sino de otras hormonas que son cosegregadas con ella en condiciones normales y cuya importancia fisiopatológica se desconoce por el momento. Ésta constituye una de las primeras aproximaciones farmacogenéticas al tratamiento de la diabetes[115].

Como quiera que la DM neonatal es una enfermedad congénita con una incidencia estimada de 1 por cada 100.000 recién nacidos, cuya identificación es sencilla –basta una determinación de la glucemia– y cuyo tratamiento evita consecuencias graves para el paciente, algunos autores proclaman la necesidad de que sea incluida de forma rutinaria en los programas de despistaje neonatal. Hay que indicar, asimismo, que la presencia de mutaciones en un mismo gen puede producir, tanto una forma transitoria, como una permanente de DM neonatal, lo que hace aún más interesante la investigación y análisis de todos los casos.

A pesar de que la DM neonatal es una enfermedad infrecuente, el descubrimiento de las bases moleculares que la originan supone un estímulo para el estudio de su implicación en otras formas más frecuentes de diabetes mellitus, como la diabetes tipo 2.

En resumen, puede afirmarse sin temor a error que los avances generados en el estudio de la diabetes mellitus neonatal como enfermedad monogénica conceden, una vez más, gran importancia a las técnicas de biología molecular en la asistencia clínica diaria a pacientes con una enfermedad específica, llegando hasta el punto de determinar el tipo de tratamiento más adecuado a cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabet Med 2006; 23: 857-66.
2. Karvonen M, Pitkäniemi J, Tuomilehto J, the Finnish Childhood Diabetes Registry Group. The onset age of Type 1 diabetes in Finnish children has become younger. Diabetes Care 1999; 22: 1066-70.
3. Gardner SG, Bingley PJ, Satwell PA, Weeks S, Gale EM, the Bart's-Oxford Study Group. Rising incidence of insulin-dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. Br Med J 1997; 315: 713-7.
4. Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. Diabetologia 1999; 42: 1055-9.
5. Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R, Cotellessa M, Martinucci ME, Mazzella M, et al.; Early Onset Diabetes. Study Group of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. Diabetologia 2002; 45: 798-804.
6. Komulainen J, Kulmala P, Savola K, Lounamaa R, Ilonen J, Reijonen H, et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Diabetes Care 1999; 22: 1950-5.
7. Schatz D, Krischer J, Horne G, Riley W, Spillar R, Silverstein J, et al. Islet cell antibodies predict insulin-dependent diabetes in United States school age children as powerfully as in unaffected relatives. J Clin Invest 1994; 93: 2403-7.
8. Lindberg B, Ivarsson SA, Landin-Olsson M, Sundkvist G, Svanberg L, Lernmark A. Islet autoantibodies in cord blood from children who developed type I (insulin-dependent) diabetes mellitus before 15 years of age. Diabetologia 1999; 42: 181-7.
9. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, Bingley PJ, Hattersley AT, Ellard S, et al. HLA Genotyping Supports a Nonautoimmune Etiology in Patients Diagnosed With Diabetes Under the Age of 6 Months. Diabetes 2006; 55: 1895-8.
10. Shield JP, Gardner RJ, Wadsworth EJ, Whiteford ML, James RS, Robinson DO, et al. Aetiopathology and genetic basis of neonatal diabetes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 76: F39-42.
11. Sperling MA. ATP-sensitive potassium channels--neonatal diabetes mellitus and beyond. N Engl J Med 2006; 355: 507-10.
12. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. Semin Fetal Neonatal Med 2005; 10: 377-87.
13. von Muhlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. N Engl J Med 1995; 333: 704-8.
14. Shield JP. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. Horm Res 2000; 53 (Suppl. 1): 7-11.
15. Massa O, Iafusco D, D'Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B, et al; Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. Hum Mutat 2005; 25: 22-7.
16. Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. Horm Res 2006; 65 (Suppl. 3): 28-33.
17. Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. Semin Neonatol 2004; 9: 59-65.
18. Metz C, Cave H, Bertrand AM, Deffert C, Gueguen-Giroux B, Czernichow P, et al; NDM French Study Group. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. J Pediatr 2002; 141: 483-9.
19. Slingerland AS, Hattersley AT. Mutations in the Kir6.2 subunit of the KATP channel and permanent neonatal diabetes: new insights and new treatment. Ann Med 2005; 37: 186-95.
20. Pacini G. The hyperbolic equilibrium between insulin sensitivity and secretion. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006; 16(Suppl 1): S22-7.
21. Longo N, Wang Y, Smith SA, Langley SD, DiMeglio LA, Giannella-Neto D. Genotype-phenotype correlation in inherited severe insulin resistance. Hum Mol Genet 2002; 11: 1465-75.
22. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. Medicine (Baltimore) 2004; 83: 209-22.
23. Porter JR, Barrett TG. Monogenic syndromes of abnormal glucose homeostasis: clinical review and relevance to the understanding of the pathology of insulin resistance and beta cell failure. J Med Genet 2005; 42: 893-902.
24. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. Diabetes 2000; 49: 1359-66.

25. Temple IK, James RS, Crolla JA, Sitch FL, Jacobs PA, Howell WM, et al. An imprinted gene(s) for diabetes? Nat Genet 1995; 9: 110-2.
26. Das S, Lese CM, Song M, Jensen JL, Wells LA, Barnoski BL, et al. Partial paternal uniparental disomy of chromosome 6 in an infant with neonatal diabetes, macroglossia, and craniofacial abnormalities. Am J Hum Genet 2000; 67: 1586-91.
27. Cave H, Polak M, Drunat S, Denamur E, Czernichow P. Refinement of the 6q chromosomal region implicated in transient neonatal diabetes. Diabetes 2000; 49: 108-13.
28. Gardner RJ, Mackay DJ, Mungall AJ, Polychronakos C, Siebert R, Shield JP, et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. Hum Mol Genet 2000; 9: 589-96.
29. Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. J Med Genet 2002; 39: 872-5.
30. Ma D, Shield JP, Dean W, Leclerc I, Knauf C, Burcelin RR, et al. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human transient neonatal diabetes mellitus locus, TNDM. J Clin Invest 2004; 114: 339-48.
31. Arima T, Drewell RA, Arney KL, Inoue J, Makita Y, Hata A, et al. A conserved imprinting control region at the HYMAI/ZAC domain is implicated in transient neonatal diabetes mellitus. Hum Mol Genet 2001; 10: 1475-83.
32. Arima T, Yamasaki K, John RM, Kato K, Sakumi K, Nakabeppu Y, et al. The human HYMAI/PLAGL1 differentially methylated region acts as an imprint control region in mice. Genomics 2006; 88: 650-8.
33. Polychronakos C, Xiaoyu D. Graded Overexpression of ZAC Impairs Glucose Stimulated Insulin Secretion in Beta-Cells. Washington, 66th Scientific Meeting, American Diabetes Association, 2006, 190-OR.
34. Abdollahi A. LOT1 (ZAC1/PLAGL1) and its family members: Mechanisms and functions. J Cell Physiol 2007; 210: 16-25.
35. Yamamoto K, Hashimoto H, Tomimoto S, Shintani N, Miyazaki J, Tashiro F, et al. Overexpression of PACAP in transgenic mouse pancreatic beta-cells enhances insulin secretion and ameliorates streptozotocin-induced diabetes. Diabetes 2003; 52: 1155-62.
36. Mackay DJ, Hahnemann JM, Boonen SE, Poerksen S, Bunyan DJ, White HE, et al. Epimutation of the TNDM locus and the Beckwith-Wiedemann syndrome centromeric locus in individuals with transient neonatal diabetes mellitus. Hum Genet 2006; 119: 179-84.
37. Shield JP, Temple IK, Sabin M, Mackay D, Robinson DO, Betts PR, et al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: 341-3.
38. Valerio G, Franzese A, Salerno M, Muzzi G, Cecere G, Temple KI, et al. Beta-cell dysfunction in classic transient neonatal diabetes is characterized by impaired insulin response to glucose but normal response to glucagon. Diabetes Care 2004; 27: 2405-8.
39. Shyng S, Nichols CG. Octameric stoichiometry of the KATP channel complex. J Gen Physiol 1997; 110: 655-64.
40. Miki T, Seino S. Roles of KATP channels as metabolic sensors in acute metabolic changes. J Mol Cell Cardiol 2005; 38: 917-25.
41. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. J Clin Invest 2005; 115: 2047-58.
42. Gribble FM, Reimann F. Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. Diabetologia 2003; 46: 875-91.
43. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. N Engl J Med 2004; 350: 1838-49.
44. Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. Diabetologia 2006; 49: 1190-7.
45. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, Cave H, Gloyn AL, Hattersley AT, et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. Diabetes 2004; 53: 2719-22.
46. Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson ER, et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. Hum Mol Genet 2005; 14: 925-34.
47. Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. Diabetes 2005; 54(9): 2503-13.
48. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. N Engl J Med 2006; 355: 467-77.
49. Mankouri J, Taneja TK, Smith AJ, Ponnambalam S, Sivaprasadarao A. Kir6.2 mutations causing neonatal diabetes prevent endocytosis of ATP-sensitive potassium channels. EMBO J 2006; 25: 4142-51.
50. Yan FF, Casey J, Shyng SL. Sulfonylureas correct trafficking defects of disease-causing ATP-sensitive potassium channels by binding to the channel complex. J Biol Chem 2006; 281: 33403-13.
51. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. Diabetologia 2006; 49: 2559-63.
52. Proks P, Arnold AL, Bruining J, Girard C, Flanagan SE, Larkin B, et al. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. Hum Mol Genet 2006; 15: 1793-800.
53. Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. N Engl J Med 2006; 355: 456-66.
54. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. Nat Genet 1997; 15: 106-10.
55. Jonsson J, Ahlgren U, Edlund T, Edlund H. IPF1, a homeodomain protein with a dual function in pancreas development. Int J Dev Biol 1995t; 39: 789-98.
56. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. Nat Genet 1997; 17: 138-9.

57. Hani EH, Stoffers DA, Chevre JC, Durand E, Stanojevic V, Dina C, et al. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999; 104: 41-8.
58. Schwitzgebel VM, Mamin A, Brun T, Ritz-Laser B, Zaiko M, Maret A, et al. Agenesis of human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4398-406.
59. Senee V, Vattem KM, Delepine M, Rainbow LA, Haton C, Lecoq A, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. Diabetes 2004; 53: 1876-83.
60. Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. Nat Genet 2000; 25: 406-9.
61. Harding HP, Ron D. Endoplasmic reticulum stress and the development of diabetes: a review. Diabetes 2002; 51 (Suppl 3): S455-61.
62. Iyer S, Korada M, Rainbow L, Kirk J, Brown RM, Shaw N, et al. Wolcott-Rallison syndrome: a clinical and genetic study of three children, novel mutation in EIF2AK3 and a review of the literature. Acta Paediatr 2004; 93: 1195-201.
63. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. Nat Genet 2001; 27: 18-20.
64. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. J Med Genet 2002; 39: 537-45.
65. Baud O, Goulet O, Canioni D, Le Deist F, Radford I, Rieu D, et al. Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. N Engl J Med 2001; 344: 1758-62.
66. Matschinsky FM. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. Curr Diab Rep 2005; 5: 171-6.
67. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, Bjorkhaug L, Massa O, Barbetti F, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. N Engl J Med 2001; 344: 1588-92.
68. Njolstad PR, Sagen JV, Bjorkhaug L, Odili S, Shehadeh N, Bakry D, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus due to glucokinase deficiency- an inborn error of glucose-insulin signalling pathway. Diabetes 2003; 52: 2854-60.
69. Porter JR, Shaw NJ, Barrett TG, Hattersley AT, Ellard S, Gloyn AL. Permanent neonatal diabetes in an Asian infant. J Pediatr 2005; 146: 131-3.
70. Hoveyda N, Shield JP, Garrett C, Chong WK, Beardsall K, Bentsi-Enchill E, et al. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome. J Med Genet 1999; 36: 700-4.
71. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. Nat Genet 2004; 36: 1301-5.
72. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. Hum Mol Genet 1999; 8: 2001-8.
73. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beaufils S, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. Ann Intern Med 2004; 140: 510-7.
74. Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, Imai T, Kawai M, Nishi Y, et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2905-8.
75. Haumaitre C, Fabre M, Cormier S, Baumann C, Delezoide AL, Cereghini S. Severe pancreas hypoplasia and multicystic renal dysplasia in two human fetuses carrying novel HNF1beta/MODY5 mutations. Hum Mol Genet 2006; 15: 2363-75.
76. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, Minton JA, Noordam C, Ellard S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development. Diabet Med 2006; 23: 1301-6.
77. Taha D, Barbar M, Kanaan H, Williamson Balfe J. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? Am J Med Genet 2003; 122: 269-73.
78. Senee V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC, et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. Nat Genet 2006; 38: 682-7.
79. Kim YS, Nakanishi G, Lewandoski M, Jetten AM. GLIS3, a novel member of the GLIS subfamily of Kruppel-like zinc finger proteins with repressor and activation functions. Nucleic Acids Res 2003; 31: 5513-25.
80. Giralt Muina P, Sanchez del Pozo J, Anaya Barea F, Garcia Silva M, Lledo Valera G, Rosa Garcia A. Diabetes neonatal permanente asociada a hipotiroidismo, sordera y rasgos dismórficos. An Esp Pediatr 2001; 54: 502-5.
81. Santer R, Schneppenheim R, Dombrowski A, Gotze H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. Nat Genet 1997; 17: 324-6. Erratum in: Nat Genet 1998; 18: 298.
82. Kentrup H, Altmuller J, Pfaffle R, Heimann G. Neonatal diabetes mellitus with hypergalactosemia. Eur J Endocrinol 1999; 141: 379-81.
83. Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH. Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosaemia. Eur J Pediatr 2002; 161: 351-3.
84. Labay V, Raz T, Baron D, Mandel H, Williams H, Barrett T, et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. Nat Genet 1999; 22: 300-4.
85. Ricketts CJ, Minton JA, Samuel J, Ariyawansa I, Wales JK, Lo IF, et al. Thiamine-responsive megaloblastic anaemia syndrome: long-term follow-up and mutation analysis of seven families. Acta Paediatr 2006; 95: 99-104.
86. Mandel H, Berant M, Hazani A, Naveh Y. Thiamine-dependent beriberi in the "thiamine-responsive anemia syndrome". N Engl J Med 1984; 311: 836-8.
87. Longo N, Langley SD, Griffin LD, Elsas LJ. Mutations in the insulin receptor and their effect on glucose transport. Trans Assoc Am Physicians 1992; 105: 204-13.

88. Longo N, Langley SD, Griffin LD, Elsas LJ. Reduced mRNA and a nonsense mutation in the insulin-receptor gene produce heritable severe insulin resistance. Am J Hum Genet 1992; 50: 998-1007.
89. Longo N, Singh R, Griffin LD, Langley SD, Parks JS, Elsas LJ. Impaired growth in Rabson-Mendenhall syndrome: lack of effect of growth hormone and insulin-like growth factor-I. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 799-805.
90. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'-Rahilly S, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4840-7.
91. Gomes KB, Pardini VC, Ferreira AC, Fernandes AP. Phenotypic heterogeneity in biochemical parameters correlates with mutations in AGPAT2 or Seipin genes among Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy patients. J Inherit Metab Dis 2005; 28: 1123-31.
92. Mitchell J, Punthakee Z, Lo B, Bernard C, Chong K, Newman C, et al. Neonatal diabetes, with hypoplastic pancreas, intestinal atresia and gall bladder hypoplasia: search for the aetiology of a new autosomal recessive syndrome. Diabetologia 2004; 47: 2160-7.
93. Fukuda A, Kawaguchi Y, Furuyama K, Kodama S, Horiguchi M, Kuhara T, et al. Ectopic pancreas formation in Hes1 -knockout mice reveals plasticity of endodermal progenitors of the gut, bile duct, and pancreas. J Clin Invest 2006; 116: 1484-93.
94. Yorifuji T, Matsumura M, Okuno T, Shimizu K, Sonomura T, Muroi J, et al. Hereditary pancreatic hypoplasia, diabetes mellitus, and congenital heart disease: a new syndrome? J Med Genet 1994; 31: 331-3.
95. Verwest AM, Poelman M, Dinjens WN, Batstra MR, Oostra BA, Lequin MH, et al. Absence of a PDX-1 mutation and normal gastroduodenal immunohistology in a child with pancreatic agenesis. Virchows Arch 2000; 437: 680-4.
96. Ashraf A, Abdullatif H, Hardin W, Moates JM. Unusual case of neonatal diabetes mellitus due to congenital pancreas agenesis. Pediatr Diabetes 2005; 6: 239-43.
97. Goksen D, Darcan S, Coker M, Aksu G, Yildiz B, Kara S, et al. Permanent neonatal diabetes with arthrogryposis multiplex congenita and neurogenic bladder - a new syndrome? Pediatr Diabetes 2006; 7: 279-83.
98. Ahlgren U, Pfaff SL, Jessell TM, Edlund T, Edlund H. Independent requirement for ISL1 in formation of pancreatic mesenchyme and islet cells. Nature 1997; 385: 257-60.
99. Cai CL, Liang X, Shi Y, Chu PH, Pfaff SL, Chen J, et al. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. Dev Cell 2003; 5: 877-89.
100. Shimomura H, Sanke T, Hanabusa T, Tsunoda K, Furuta H, Nanjo K. Nonsense mutation of islet-1 gene (Q310X) found in type 2 diabetic patient with a strong family history. Diabetes 2000; 49: 1597-600.
101. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. Nat Genet 1999; 23: 323-8.
102. Naya FJ, Huang HP, Qiu Y, Mutoh H, DeMayo FJ, Leiter AB, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice. Genes Dev 1997; 11: 2323-34.
103. Liu M, Pleasure SJ, Collins AE, Noebels JL, Naya FJ, Tsai MJ, et al. Loss of BETA2/NeuroD leads to malformation of the dentate gyrus and epilepsy. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 865-70. Erratum in: Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 5679.
104. Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing beta cells in the mammalian pancreas. Nature 1997; 386: 399-402.
105. Shimajiri Y, Sanke T, Furuta H, Hanabusa T, Nakagawa T, Fujitani Y, et al. A missense mutation of Pax4 gene (R121W) is associated with type 2 diabetes in Japanese. Diabetes 2001; 50: 2864-9.
106. St-Onge L, Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Mansouri A, Gruss P. Pax6 is required for differentiation of glucagon-producing alpha-cells in mouse pancreas. Nature 1997; 387: 406-9.
107. Yasuda T, Kajimoto Y, Fujitani Y, Watada H, Yamamoto S, Watarai T, et al. PAX6 mutation as a genetic factor common to aniridia and glucose intolerance. Diabetes 2002; 51: 224-30.
108. Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, Sosa-Pineda B, Sussel L. Ghrelin cells replace insulin-producing beta cells in two mouse models of pancreas development. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 2924-9.
109. Ross AJ, Ruiz-Perez V, Wang Y, Hagan DM, Scherer S, Lynch SA, et al. A homeobox gene, HLXB9, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis. Nat Genet 1998; 20: 358-61.
110. Harrison KA, Thaler J, Pfaff SL, Gu H, Kehrl JH. Pancreas dorsal lobe agenesis and abnormal islets of Langerhans in Hlxb9-deficient mice. Nat Genet 1999; 23: 71-5.
111. Shield JP. Neonatal Diabetes: How Research Unravelling the Genetic Puzzle Has both Widened Our Understanding of Pancreatic Development whilst Improving Children's Quality of Life. Horm Res 2006; 67: 77-83 [Epub ahead of print].
112. Jeha GS, Venkatesh MP, Edelen RC, Kienstra KA, Karaviti L, Fernandes CJ. Neonatal diabetes mellitus: patient reports and review of current knowledge and clinical practice. J Pediatr Endocrinol Metab 2005; 18: 1095-102.
113. Bharucha T, Brown J, McDonnell C, Gebert R, McDougall P, Cameron F, et al. Neonatal diabetes mellitus: Insulin pump as an alternative management strategy. J Paediatr Child Health 2005; 41: 522-6.
114. Olinder AL, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2006; 7: 284-288.
115. Gloyn AL, Ellard S. Defining the genetic aetiology of monogenic diabetes can improve treatment. Expert Opin Pharmacother 2006; 7: 1759-67.

Anemia de Fanconi en un hijo de madre afectada sometida a trasplante de progenitores hematopoyéticos por la misma enfermedad, y de un padre portador de una mutación nueva

J. Agrimbau Vázquez[1], M.S. Maldonado Regalado[1], M. Ferro Delgado[2], J. Bueren Roncero[3], A. Muñoz Villa[1]

Servicios de Pediatría[1] y Genética[2] del Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.
[3]Unidad de Biología Molecular y Celular. CIEMAT. Madrid

RESUMEN

El objetivo de este estudio es presentar una casuística de anemia de Fanconi de características singulares ya que: la madre afectada por la enfermedad fue sometida a transplante de progenitores hematopoyéticos en forma exitosa y tuvo un hijo en forma natural y sin complicaciones. El hijo, afectado de anemia de Fanconi, posee una nueva mutación patogénica o al menos un marcador de alelo patogénico que heredó del padre sin tener hasta la fecha compromiso de médula ósea.

Palabras Clave: Anemia de Fanconi; Transplante de progenitores hematopoyéticos; Embarazo; Mutación.

ABSTRACT

This study aims to present a casuistics of Fanconi anemia having special characteristics since the mother who suffers the disease had had a successful hematopoietic stem cell transplant and had a child by natural birth and without complications. The child, who suffers Fanconi anemia, has a new pathogenic mutation or at least a marker of pathogenic allele that he inherited from his father, there being no bone marrow involvement up to date.

Key Words: Fanconi anemia; hematopoietic stem cell transplant; pregnancy; mutation.

Correspondencia: J. Agrimbau Vázquez. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. Colmenar km. 9,100. 28034 Madrid. e-mail: jdav98@yahoo.com
Recibido: Noviembre 2006

Rev Esp Pediatr 2006;62(6):455-459

INTRODUCCIÓN

La anemia de Fanconi (AF) es la forma de aplasia medular congénita más frecuente en la infancia. Es un síndrome de fragilidad cromosómica que se caracteriza por presentar malformaciones físicas muy diversas en un 60-75% de los casos[(1)], insuficiencia medular progresiva y una tendencia a desarrollar enfermedades malignas.

Este trastorno hereditario es multigénico, genética y fenotípicamente *heterogéneo*. Existen en la actualidad, al menos 11 grupos de complementación (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J y L) y 8 genes identificados. La mayoría de los grupos tiene un patrón de herencia autosómico recesivo y sólo el B muestra un patrón ligado al X recesivo.

El grupo de complementación A es el más frecuente, representando el 66% de los pacientes afectados. La región cromosómica implicada es la16q24.3[(2,3)]. El Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el único tratamiento curativo para las manifestaciones hematológicas[(4)] pero, por su predisposición congénita a lo largo de su vida, continuarán con alto riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas sólidas[(5)]. El embarazo, en pacientes con diagnóstico de AF no trasplantadas, es una situación infrecuente. Las anomalías en los genitales femeninos se describen en un 3% de las pacientes con AF e incluyen: hipogonadismo, vulva hipoplásica, útero bicorne, ausencia de útero o vagina, atresia ovárica y menarquia retrasada. La amenorrea secundaria, los ciclos menstruales anovulatorios y/o la menopausia precoz son causas habituales de *infertilidad*[(6-7)]. Si bien la fisiopatología de insuficiencia ovárica aún no está clara, se postulan causas multifactoriales al hipogonadismo hipergonadotropo de las pacientes con *status* AF.

Los trastornos endocrinológicos son hallazgos frecuentes en las pacientes con AF. Entre ellos: hipotiroidismo, hiperinsulinemia, aumento de tolerancia a la glucosa o dia-

betes, disminución de la secreción de GH–que sugiere cierta alteración en las hormonas sexuales[8].

El 75% de pacientes AF trasplantados pospuberales, luego de los regímenes con radioterapia, padecen una insuficiencia gonadal primaria. Habitualmente requieren tratamiento con terapia de reemplazo hormonal[9].

Tanto la radioterapia toraco-abdominal como la toxicidad por quimioterapia, son causantes de estas secuelas de los tratamientos utilizados durante el TPH. La radioterapia fraccionada[10] y el blindaje gonadal atenúan dichos efectos[11].

La posibilidad de embarazo en pacientes con AF es inversamente proporcional a la severidad de la toxicidad posterior al trasplante y a la severidad de las malformaciones físicas asociadas a esta entidad[7,12].

Presentamos el caso de un niño de 4 años con AF cuya madre había sido sometida a TPH por la misma enfermedad.

CASUÍSTICA

La madre acudió a los 11 años de edad a otro centro hospitalario tras haber presentado un cuadro de anorexia y palidez de un año de evolución. En estudios iniciales realizados a la paciente se le identificó pancitopenia y se le diagnosticó anemia de Fanconi –por estudio de fragilidad cromosómica– en junio de 1989. Tras el diagnóstico recibió tratamiento durante 1 año con soporte hematológico restrictivo y quelación, más tratamiento con globulina anti-timocito humana (ATG) sin obtenerse respuesta adecuada. No recibió andrógenos ni factores de crecimiento.

En mayo de 1990 fue trasladada a este Centro para realizarse (TPH) alogénico de un hermano HLA compatible con estudio de fragilidad cromosómica negativo.

A su ingreso en este centro, la paciente presentaba la siguiente analítica:

Hemoglobina 8,2 g/dl, reticulocitos 0,75%, plaquetas 19.000/µL, leucocitos 3.000/µL, neutrófilos 800/µL, TGO 42 U/l, TGP 107 U/l y FAL 505 U/l.

El Aspirado de Médula Ósea informó: "aplasia medular" y la Biopsia de Médula Ósea: "hipoplasia medular con estructuras en Damero".

El test de ruptura cromosómica con Mitomicina C fue positivo.

Antecedentes personales de la madre

Embarazo sin particularidades. No presentó anemia, ni trombocitopenia.

Parto y período perinatal sin complicaciones. Peso al nacer: 3.000 gramos.

Al nacimiento presentaba polidactilia preaxial en mano izquierda. A los 4 meses se realizó cirugía de sexto dedo supernumerario en raíz de primer metacarpiano.

Desarrollo neuromadurativo dentro de límites normales.

No se observaron otras alteraciones en la exploración física, ni en exámenes complementarios.

Antecedentes familiares

Padres sanos

Hermanos: 4 sanos, estudiados con test de fragilidad cromosómica normal. Uno de ellos –un año menor– HLA idéntico, fue el donante de médula ósea.

Línea paterna: abuela con cáncer de estomago, diabetes tipo II. Abuelo fallecido por crisis hipertensiva.

Línea materna: no se refiere antecedentes patológicos.

Esposo: asintomático.

Evolución de la madre

Recibió un régimen de *acondicionamiento* con Ciclofosfamida 20 mg/kg/día por 4 días + irradiación toraco-abdominal 4,56 Gy en abdomen en 2 fracciones y duración total de 1 hora; controlado con dosimetría en vivo: 4,816 Gy pulmonar, 4,50 Gy abdominal y 4,50 Gy pelvis.

El 16/6/1990 se infundió una celularidad total mononuclear de 4,48 x 10^8 x kg de peso del receptor.

Recibió *profilaxis* con ciclosporina contra la Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH).

Se observó *prendimiento* a partir del día +11: neutrófilos >500, y día +12: neutrófilos > 1000 -coincidiendo con signos clínicos de EICH aguda (erupción maculopapulosa generalizada con compromiso palmo plantar) con respuesta clínica favorable a tratamiento corticoide (biopsia cutánea inespecífica).

Se obtuvo injerto medular estable con *quimerismo* completo del donante y función de médula ósea normal.

Dos años después del trasplante, presentó la menarquia, seguida por ciclos menstruales irregulares. Recibió tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos logrando regularizar sus ciclos.

A los 22 años, al persistir con transaminasas elevadas con serologías virales y estudios negativos, regular respuesta a tratamiento con ácido ursodesoxicólico, se realizó la biopsia hepática con hallazgo de: "*ductopenia* leve y discreta fibrosis". Este tipo de alteración está descrita en la AF. (Biopsia hepática pre-trasplante: "tejido hepático con leve siderosis parenquimatosa periportal").

A los 23 años se casó con un joven sin antecedentes clínicos relevantes en su historia médica. No hay consanguinidad entre ellos. Vivían en diferentes ciudades de la misma provincia (Cáceres).

Posteriormente se detectó hipotiroidismo subclínico con T4 normal y TSH elevada, sin requerimientos terapéuticos.

A los 24 años –doce años después de su trasplante de médula ósea– tuvo un embarazo normal y un parto eutócico.

Antecedentes del niño

El 5/12/2002 nació un varón de término, con bajo peso para la edad gestacional, (E.G 39 semanas, peso al na-

TABLA 1. Resultados del estudio molecular familiar

Muestra	Mutación del alelo 1	Mutación del alelo 2
Paciente	*FANC A c.3558 dupG (p.Arg1187GlufsX28)	FANC A c3795G>T *(p. Leu1265Phe)*
Madre	*FANC A c.3558 dupG (p.Arg1187GlufsX28)	FANC A c.3788-3790 del ITCT (p.Phe 1263del)
Padre		FANC A c.3795G>T *(p. Leu1265Phe)*

cer: 2.420 gramos). No requirió reanimación neonatal. Recibió lactancia materna. No tuvo problemas neonatales. No se refiere alergias. Tuvo espasmos del lactante. Padeció varicela como única enfermedad exantemática. Vacunas completas.

Exploración física

Peso: P25 para la edad, talla: P75 para la edad.

Normocéfalo. Exploración clínica normal, a excepción de criptorquidia derecha. Recibió tratamiento con HCG sin éxito y fue sometido a orquidopexia de teste derecho.

Estudios complementarios del niño

Rx esquelética: normal

Ecografía abdominal: normal (sin compromiso renal ni de vías urinarias)

Conocido el *status* AF de la madre, se realizó el estudio de fragilidad cromosómica al niño y fue positivo. Posteriormente, fue remitido a nuestro centro confirmándose el resultado en marzo de 2005. El cariotipo fue realizado en muestra de sangre periférica y en el estudio con estimulación con phitohemaglutinina se halló 9% roturas (100 metafases). En el estudio con phitohemaglutinina y mitomicina C (30 ng/ml) 60% roturas y una media de 0,07 roturas/célula en 80 metafases analizadas (control con mitomicina C: 7% roturas).

En el estudio molecular se detectó la mutación c.3558 dupG relacionada con el grupo A de Fanconi y la mutación c.3795G > Tdel.

Actualmente, el niño tiene 4 años de edad y se encuentra asintomático con estudio hematológico normal.

ESTUDIO MOLECULAR FAMILIAR

Los estudios moleculares se realizaron también a los padres para identificar las mutaciones. Todas las muestras fueron analizadas en el laboratorio de diagnóstico molecular Genética Clínica y Genética Humana- Unidad de Biología Molecular y Celular. CIEMAT.

Se evaluó el gen FANC A para la detección de deleciones utilizando la técnica de la prueba amplificación múltiple Ligando-dependiente (MLPA). La secuencia entera que codifica el gen FANC A fue analizada por *amplificación* de todos los exones, incluyendo los sitios de *splicing* por PCR, seguido de la detección de mutaciones desconocidas por *secuenciación* directa de los fragmentos aberrantes.

El estudio molecular de la madre –realizado en fibroblastos– evidenció las mutaciones c.3558 dupG (alelo 1) y c.3788-3790 del ITCT (alelo 2) que son patogénicas de la AF y ya han sido descritas previamente en la literatura (Tabla 1).

En el padre se observó la mutación c.3795G>Tdel en el alelo 2, que fue transmitida a su hijo.

DISCUSIÓN

En la casuística presentada, asumimos que el niño es un paciente con anemia de Fanconi del grupo A por la prueba de análisis y complementación FANCA y por el estudio positivo de fragilidad cromosómica. La criptorquidia podría ser el único rasgo físico de asociación con AF, aunque también podría ser un hallazgo coincidente. Los estudios moleculares realizados en el niño han evidenciado también la afectación de la enfermedad. El padre del niño es portador asintomático de una nueva variante genética aún no descrita. Este niño sería, por lo tanto, un compuesto heterocigote ya que heredó de su madre afectada una de las dos mutaciones que ella porta y la mutación c.3795G>T de la que es portador su padre. A esta última mutación la consideramos como una nueva mutación productora de la enfermedad, o es al menos un marcador de un alelo paterno patogénico.

La leucina es un aminoácido que se ha conservado evolutivamente en la posición 1265. El cambio de aminoácidos (leucina por fenilalanina) detectado en este caso, no se observó en otros 200 "cromosomas control" analizados. Por lo tanto, consideramos que la alteración o variación de la secuencia del niño c.3795G>T, previamente no descrita en la literatura, junto a la mutación c.3558 dupG constituirí-

an las bases moleculares de su patología de anemia de Fanconi.

Considerando que la AF tipo A es una enfermedad autosómica recesiva, es poco probable que la mutación hallada en el padre sea una mutación *de novo*. En consecuencia, es aconsejable realizar estudios a los hermanos del padre ya que estos tienen un 50% de probabilidad de portar el mismo alelo.

En cambio, la deleción 3788-3790 es una de las mutaciones más frecuentes en pacientes AF; aparece en diversos grupos étnicos-aunque es más frecuente en brasileños-. De un *screening* de 350 pacientes con AF del *International Fanconi Anemia Registry* (IFAR) se reveló que el 5% de los alelos AF portaban esta deleción[13].

La mutación 3558dupG en el exón 36 produce un cambio en el marco de lectura con la generación de un codón de terminación[14].

El hecho de poder identificar las mutaciones permite:

– Detectar la presencia de portadores de la enfermedad entre los familiares

– Realizar estudios de diagnóstico prenatal

– Determinar el carácter pronóstico de cada una de las mutaciones en relación con la severidad de la enfermedad.

– Contribuir a un mayor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad

– Ayudar al diseño de estrategias de despistaje como estudios complementarios[14].

La gran cantidad de variaciones en la secuencia genómica (mutaciones y polimorfismos) son causadas por la inestabilidad intrínseca en la región FANCA[13]. Esto se traduce en una alteración en la proteína A del complejo proteico nuclear con la consecuente incapacidad de reparación por recombinación homóloga ante la presencia de un daño en el ADN, al cortarse una serie de eventos en "cascada" a nivel nuclear.

Es probable que la gran *variabilidad* en la edad de comienzo del compromiso hematológico y la sobrevida de los pacientes con AF, tenga relación con el grado de compromiso a nivel celular de los mecanismos de reparación de ADN. Esta característica, lógicamente, complica el manejo clínico de estos pacientes[15]. La importancia de conocer en forma precoz el *status* AF del paciente, radica en poder realizarle una vigilancia estrecha de la progresión de enfermedad.

Se asume que un 25 a 40% de pacientes afectados por anemia de Fanconi no presentan malformaciones físicas. Por lo tanto, se debería incluir en la sospecha de esta entidad a aquellos pacientes que tienen exploración física normal, sin enfermedad hematológica, aunque con prueba de ruptura cromosómica positiva. En algunas ocasiones la AF se ha diagnosticado en pacientes con enfermedad maligna sin estigmas característicos de AF y con prueba de ruptura cromosómica positiva (este estudio no distingue fenotipo, presencia o no de anomalías congénitas, ni severidad de enfermedad). De esta forma, es probable que aplasias medulares o leucemias no linfoblásticas agudas de adultos sin malformaciones, hayan sido AF sin diagnosticar, cuya única manifestación previa haya podido ser una trombopenia asintomática.

Es posible que exista un subdiagnóstico de casos de AF; teniendo en cuenta que la prevalencia es de aproximadamente 1 en 100.000 neonatos vivos; y la frecuencia de "portador" se estima en 1 en 300 para la población general de Europa, EE.UU. y Japón[1]. Se considera heterocigota el 0,5% de la población aunque hay variabilidad étnica; presentando mayor prevalencia en las últimas décadas debido al uso de técnicas que estudian la fragilidad cromosómica.

El asesoramiento genético en este caso es relevante. Al ser la madre afectada de anemia de Fanconi no corresponde un 25% de riesgo de recurrencia en la descendencia como es habitual en las enfermedades con patrón de herencia autonómico recesivo, sino que este riesgo de afectación se eleva al 50%. Más aún, todos los hijos de esta pareja serán portadores obligados.

El diagnóstico prenatal es posible con los tests de fragilidad cromosómica clásicos realizados en muestras de vellosidades coriónicas a partir de las 11-12 semanas de gestación o amniocentesis a las 15-16 semanas de gestación, así como por diagnóstico molecular.

El diagnóstico genético preimplantacional permite seleccionar los embriones sanos obtenidos mediante fertilización *in vitro*, para su transferencia al útero materno. El doble objetivo sería obtener descendencia libre de enfermedad, en una pareja con alta posibilidad de concebir descendencia afectada de enfermedades de base genética, y al mismo tiempo, que su próximo hijo sea futuro donante para su hermano afectado– (transplante de sangre de cordón umbilical)[16,17]. En este caso es imprescindible conocer con certeza las mutaciones que portan los padres y debe realizarse en centros altamente especializados. Se debe exponer la completa situación explicando a los padres estas posibilidades.

El médico no debe ser inductor y debe valorar los aspectos de índole religioso, ético, familiar, cultural, legal y de conciencia de los padres. A su vez, cada caso en particular debería ser sometido a la evaluación cuidadosa por un Comité de Ética[18].

En síntesis, esta casuística refleja el éxito del TPH realizado a la madre, ya que no ha presentado complicaciones a 16 años de habérsele realizado dicho procedimiento, logrando un embarazo y parto natural les sin incidencias. Por otro lado, los estudios moleculares realizados al niño, han revelado que se encuentra afectado por la enfermedad, portando una variante genética aún no descrita, heredada del padre, quién es portador asintomático de la misma.

En nuestro conocimiento, éste es el único caso descrito hasta el presente, de madre con diagnóstico de AF que ha dado a luz un niño con la misma enfermedad tras la realización de un TPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shimamura A, Moreau L, D'Andrea A. GeneReviews. www.genetests.org. Genetests. National Institutes of Health. March 2006.
2. Pronk J, Gibson R, Savoia A, et al. Localisation of de Fanconi anaemia complementation group A gene to chromosome 16q24.3. Nat Genet 1995; 11: 338-40.
3. Levran O, Diotti R, Pujara K, et al. Spectrum of sequence variations in the FANCA gene: an International Fanconi Anemia Registry (IFAR) study. Hum Mutat 2005; 25: 142-9.
4. Muñoz A, Madero L. Síndromes de fracaso medular. En: Madero L, Muñoz A, editores. Hematología y Oncología Pediátricas. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2005. p. 93-108.
5. Bielorai B, Hughes M, Auerbach AD, et al. Successful Umbilical Cord Blood Transplantation for Fanconi Anemia Using Preimplantation Genetic Diagnosis for HLA-Matched Donor. Am J Hematol 2004; 77: 397-9.
6. Alter BP, Frissora CL, Halperin DS, et al. Fanconi's anaemia and pregnancy. Br J Haematology 1991; 77: 410-8.
7. Dalle JH, Huot C, Duval M, et al. Successful pregnancies after bone marrow transplantation for Fanconi anemia. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 1099-100.
8. Wajnrajch M, Gertner J, Huma Z, et al. Evaluation of Growth and Hormonal Status in Patients Referred to the International Fanconi Anemia Registry. Pediatrics 2001; 107: 744-54.
9. Alter BP, Young NS.The bone marrow failure syndromes. En: Nathan DG, Oski FA, editores. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders; 1993.
10. Sanders J, Hawley J, Levy W, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high- dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. Blood 1996; 87: 3045-52.
11. Goi K, Sugita K, Nakamura M, et al. Natural pregnancy and delivery after allogeneic bone marrow transplantation in a Fanconi anaemia patient. Br J Haematol 2006; 135: 410-1.
12. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, et al. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2000; 95: 422-9.
13. Levran O, Erlich T, Magdalena N, et al. Sequence variation in the Fanconi anemia gene FAA. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 13051-6.
14. Savino M, Ianzano L, Strippoli, et al. Mutations of the Fanconi Anemia Group A Gene (FAA) in Italian Patients. Am J Hum Genet 1997; 61: 1246-53.
15. Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, et al. Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study. Blood 1997; 90: 105-10.
16. Faivre L, Guardiola P, Lewis C, et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia. European Fanconi Anemia Research Group. Blood 2000; 96: 4064-70.
17. Grewal S, Kahn J, Macmillan M, et al. Succesfull hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia from an unaffected HLA-genotype-identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. Blood 2004; 103: 1147-51.
18. Auerbach AD. Umbilical cord blood transplants for genetic disease: diagnostic and ethical issues in fetal studies. Blood Cells 1994; 20: 303-9.

Percepción de los problemas profesionales en pediatras de Atención Primaria

R.G. Suárez López de Vergara[1], C.R. Rodríguez Fernández-Oliva[2], V. García Nieto[3]

[1]Centros de Salud de Finca España y [2]La Cuesta. [3]Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife

RESUMEN

Objetivo. Determinar la percepción de los problemas profesionales en pediatras de Atención Primaria (AP) de Tenerife.

Material y Métodos. Estudio observacional transversal. Se enviaron dos cuestionarios a 102 pediatras. El primero, con diez preguntas sobre percepción de problemas profesionales, con valoración en escala de 1 a 10 según grado de preocupación, y el segundo, con datos generales de filiación y situación profesional.

Resultados. Respondieron 64 (63%; 33% H, 67% M). Según la edad, el 42,6% (25-40 años) y 57,4% (41-65 años). El 81,3% están integrados en los equipos de AP. El 90,2% tienen más de cinco años de ejercicio profesional. Consideran tienen una demanda asistencial alta o muy alta, el 75,8%.

El 84,4% considera como preocupación mayoritaria la presión asistencial diaria, seguido de la falta de promoción profesional (74,2%) y la falta de sensibilidad de los gestores ante sus problemas (71,6%). Otras preocupaciones fueron no trabajar en equipo con otros pediatras (65,6%), las retribuciones (53,2%), la precariedad laboral (55,7%) y la falta de sustitución del personal médico (51,7%). El 35,4% ha pensado abandonar la profesión en el último año.

Conclusión. La presión asistencial es la preocupación principal. La uniformidad de las respuestas es el aspecto más llamativo del trabajo, independientemente de la edad, sexo y tiempo trabajado para el Sistema Sanitario de Salud.

Palabras Clave: Pediatría; Atención Primaria; Problemas profesionales pediátricos; Presión asistencial.

ABSTRACT

Objective. To set how a community of Primary Care paediatricians of Santa Cruz de Tenerife province notices their professional problems.

Material and Methods. Observational transversal research. Two questionnaires were sent to paediatricians. One of them about how they notice the professional problems and also they should value each question, and the other questionnaire about professional details.

Results. The 64% of paediatrician answered the questionnaires (men 33% women 67%/ age: 25-40 years 42,6%, age: 41-65 years 57,4%). The 81,3% of them are in AP team. The 90,2% of them have more than five years of professional practice and consider they have a high demand assistance 75,79%.

We got that the 84,4% of them are very worried about high daily pressure assistance. In the second place the most important worries are the insufficient labour promotion (74,2%), and no feeling of the board about these problems (71,6%). Other worries were: no team working between the paediatricians of the same centre (65,6%), the wages (53,2%), the bad labour situation (55,7%), and the no replacement of the medical staff (51,7%). That the 35,4% of them have thought to abandon their job in the last year.

Conclusion. The assistance pressure is the main worry. On the other side the questionnaires give very similar answers and this is most surprising date, more than the age, the sex and the working time for National Health System.

Key Words: Primary Paediatric Care; Paediatric professional problems; Assistance pressure.

Correspondencia: Rosa Gloria Suárez. Urb. Guajara Delta 55. 38205 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.
e-mail: rgsuarez@comtf.es
Recibido: Diciembre 2006

Rev Esp Pediatr 2006;62(6):460-465

TABLA 1. Encuesta de percepción de problemas profesionales

En la vertiente profesional de tu trabajo como pediatra extrahospitalario, ¿QUÉ PROBLEMA TE PREOCUPA MÁS?
Puntúa del 1 al 10, desde el que menos te importa, hasta el que más

1. *No trabajar en equipo* con otros compañeros con la consiguiente soledad y enquistamiento como profesional
2. *La falta de ayuda* en la consulta por personal auxiliar
3. *La no sustitución del personal*
4. *La presión asistencial*, que te obliga a dedicar todo tu tiempo a atender enfermos, por lo tanto, a desatender la función preventiva prioritaria en este nivel de atención primaria
5. *La falta de sensibilidad de los gestores* ante nuestros problemas
6. *La falta de promoción profesional*, especialmente la escasísima formación continuada que nos oferta la Administración, que en la mayoría de los casos, no refleja los intereses de nuestro colectivo
7. *Las retribuciones*
8. *La falta de medios*, sobre todo diagnósticos. Por ejemplo, no disponer de un laboratorio de urgencias próximo al Centro
9. *La precariedad laboral*. Una gran parte de nuestros compañeros tienen una contrato de interinidad, en algunos casas de muchos años, aunque actualmente ha mejorado la oferta de empleo
10. *La consulta de enfermería*

INTRODUCCIÓN

Hace ya muchos años, se aprobó la Ley General de Sanidad, cuya idea fundamental era la de reorganizar y gestionar la Sanidad Pública. Con ello, surgieron nuevos retos que requirieron aportar soluciones para resolver los múltiples problemas existentes. Entonces, se realizaron importantes cambios en Atención Primaria, elaborándose un nuevo modelo que contenía actividades asistenciales, preventivas y de promoción de la salud.

Antes de la década de los 80, los médicos adscritos a la pediatría extrahospitalaria atendían unas consultas masificadas. Ello, llevó al desarrollo de los *Equipos de Atención Primaria*, en los que se marcaron unos objetivos más ambiciosos que iban a permitir un mayor tiempo para el desarrollo de la consulta y, de ese modo, desempeñar una labor asistencial más personalizada, más libre y menos burocratizada. Además, se iba a promover que el pediatra tuviera la posibilidad de realizar una labor docente y de investigación en el medio extrahospitalario complementando, de este modo, su labor asistencial.

Desde entonces, el modelo ha sufrido transformaciones profundas para caer, en la actualidad, en un deterioro progresivo que permite, en el momento actual y después de más de 20 años, que la situación no sea sostenible, por lo que se requiere una alta eficacia en la gestión ya que observamos que dichos cambios siguen siendo lentos, mal programados y con apariencia permanente de provisionalidad.

En la actualidad, se conocen perfectamente las peculiaridades de las consultas pediátricas en Atención Primaria. Se caracterizan, fundamentalmente, por la alta frecuentación e inmediatez de la demanda unido a una alta incidencia de patología aguda, lo que redunda en el hecho de la necesidad de frenar tanto el incremento de los cupos, como la demanda de urgencias, poniendo un límite a la recepción diaria.

Desde un principio, se intentó abordar el problema tratando en primer lugar de identificarlo, tanto en el conjunto de Atención Primaria como en la Pediatría en particular, y luego se buscaron soluciones, con propuestas específicas[1-14].

En el año 2005, los representantes de diferentes asociaciones médicas de este nivel de asistencia se unieron para hacer un frente común, con la intención de lograr unos objetivos que mejoraran la Atención Primaria. Todas estas asociaciones lograron consensuar y firmar un documento conocido con el nombre de "Compromiso de Buitrago" en el que se proponían la introducción de una serie de medidas clave destinadas a mejorar la calidad y la dignidad de la Atención Primaria en esta "tercera década de reforma sanitaria".

Por todo ello, hemos querido realizar una valoración del grado de percepción que tienen los pediatras sobre sus problemas profesionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional transversal. El objetivo ha sido determinar la percepción de los problemas profesionales en un colectivo de pediatras de nuestra provincia de Santa Cruz de Tenerife. Para ello, se enviaron dos cuestionarios a 102 pediatras de Atención Primaria. Se realizó una entrega personal y, en ocasiones, grupal del cuestionario. La primera encuesta contenía diez preguntas relativas a la percepción de los problemas profesionales que se debían valorar en una escala de 1 a 10 según el grado de preocupación. El mayor grado de preocupación correspondía al valor 10 (Tabla 1). Los contenidos de la segunda encuesta se referían a datos generales de filiación y de situación profesional del encuestado (Tabla 2). El modelo de cuestionario se extrajo de trabajos similares realizados en otros *Equipos de Atención Primaria*[15-17].

TABLA 2. Encuesta general

Sexo: Hombre.....Mujer.....
Edad.....
Estado civil: Soltero....casado o convive con pareja.....separado o viudo.....
Lugar de trabajo: Centro de Salud.....Consulta privada.....Ambulatorio.....
Consultorio periférico.....
¿Te encuentras integrado en los Equipos de Atención primaria?: Sí....No....
Situación Laboral: Plaza en propiedad.....Interino.....Otra.....
¿Cuánto tiempo llevas trabajando para el Servicio de Salud, Insalud?.....años
¿Cuántos años llevas en el ejercicio de la profesión?.....
¿Cree que ha aumentado su estrés en los últimos doce meses? Sí....No....
Considera la demanda en consulta es: baja....media....alta....muy alta o excesiva.....
¿Ha pensado en algún momento en abandonar su profesión?: Sí, en el último año.....Sí en los últimos tres meses.....No, nunca.....

Todas las encuestas se respondieron de una forma voluntaria y anónima con el fin de conseguir validez en las respuestas y de evitar la identificación del encuestado. Los requisitos para la inclusión en el estudio fueron ser médico pediatra y estar en activo en el momento del estudio.

La escala de valores utilizada es una escala continua tipo Likert, en el que cada ítem debe medir no sólo las dos posturas extremas sino, también, graduar las intermedias. En este tipo de escalas, a medida que se gana en sensibilidad se incrementa, asimismo, la precisión.

Se tomó como punto de corte el valor ≥ 7 en el grado de valoración, siguiendo el sistema Gallup.

El paquete estadístico utilizado fue el SPSS/PC. Las variables cuantitativas fueron expresadas como valores medios más o menos la desviación estándar. Inicialmente, se realizó una estadística básica. Para el estudio comparativo entre grupos, se utilizó el test de la t de Student. Valores de probabilidad inferiores a 0,05 fueron considerados como significativos.

RESULTADOS

Del total de los 102 médicos, respondieron los cuestionarios un total de 64 (63%). El 33% eran hombres y el 67% mujeres, lo que corresponde al perfil profesional en nuestra *Área de Salud*. El 42,6% tenían entre 25 y 40 años y el 57,4% entre 41 y 65 años. Eran solteros el 18,8%, casado o con pareja el 76,6% y separados o viudos, el 4,7%.

El 81,3% de los encuestados, se encontraban integrados en los *Equipos de AP*. Con respecto a la situación laboral, tenían plaza en propiedad el 61,6%, eran interinos el 24,6% y estaban en otras situaciones, el 13,8%. El número de años de ejercicio de la profesión, oscilaba entre 1 y 35 años (16,5 ± 8,5 años). El tiempo medio de trabajo para la Institución Pública era de 14,4 ± 8,2 años. El 90,2% tenía más de cinco años de ejercicio profesional, de los que el 75,8% consideraba que tenían una demanda asistencial alta o muy alta.

Del análisis cuantitativo porcentual de los datos, pudimos agrupar los resultados en tres bloques según la intensidad de preocupación.

En el primer grupo, el 84,4% de los encuestados considera como una preocupación mayoritaria la presión asistencial diaria con una valoración ≥ 7, otorgando la puntuación máxima de valoración el 58%; se observa, asimismo, la inexistencia de dispersión en las respuestas que se acumulan en el área de máxima graduación (Fig. 1). En segundo lugar, son, igualmente, llamativas las respuestas con respecto a la falta de promoción profesional (74,2%) (Fig. 2) y a la falta de sensibilidad de los gestores ante los problemas habituales (71,6%) (Fig. 3) concentrándose, igualmente, la respuesta en el área de valor máximo de puntuación de la escala.

En otro bloque de preocupaciones se encuentra el no trabajar en equipo con otros pediatras con la consiguiente soledad y enquistamiento como profesional (65,6%) aunque, en este caso, se observa una dispersión en la percepción de este problema ya que ésta es una variable que depende del número de pediatras existentes en el centro de trabajo. Otras cuestiones preocupantes son la precariedad laboral (55,7%), las retribuciones (53,2%) (Fig. 4) y la ausencia de sustituciones del personal médico (51,7%). Como se puede observar, 7 de las 10 respuestas a las preguntas realizadas superan el 50% de valoración en el grado de preocupación por parte de los pediatras de Atención Primaria.

Finalmente, en el tercer grupo de cuestiones preocupantes, se encuentran la falta de medios diagnósticos (45,2%), la consulta de enfermería (29,3%) y la falta de ayuda por parte de personal auxiliar en la consulta (29%).

Por todo lo anterior, un grupo nada desdeñable (35,4%) ha pensado abandonar la profesión en el último año, no encontrándose correlación ni con la edad, ni con los años de ejercicio profesional, aunque se aproxima a la significación estadística cuando se hace la comparación en relación con el tiempo trabajado en el Servicio de Salud.

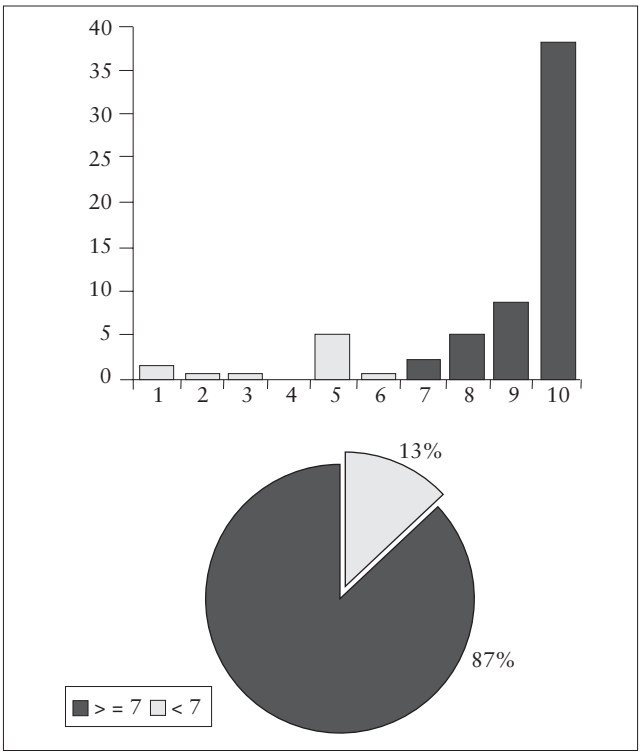

FIGURA 1. Valoración de la preocupación de la presión asistencial diaria.

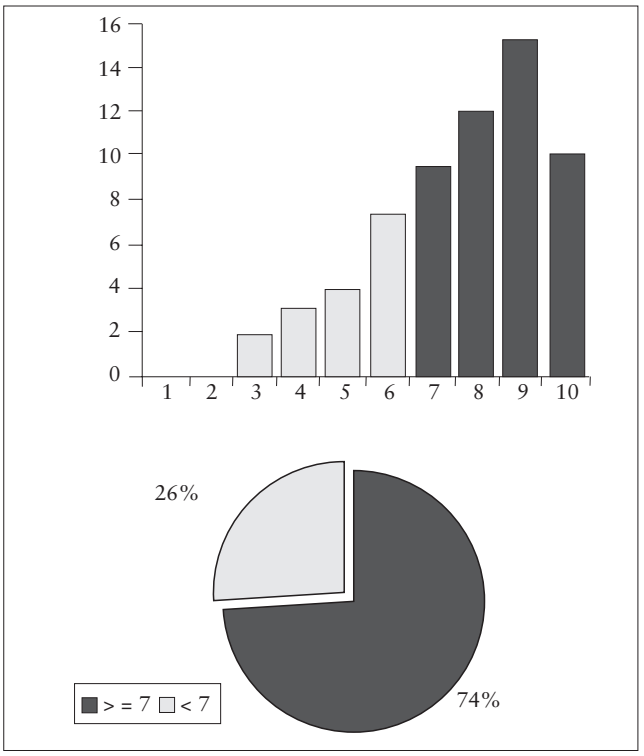

FIGURA 2. Valoración de la falta de promoción profesional.

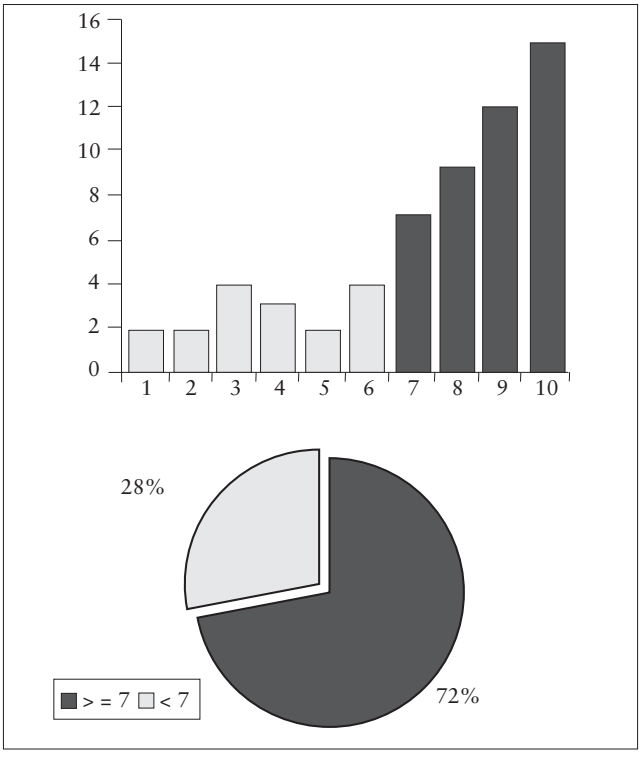

FIGURA 3. Valoración de la falta de sensibilidad de los gestores.

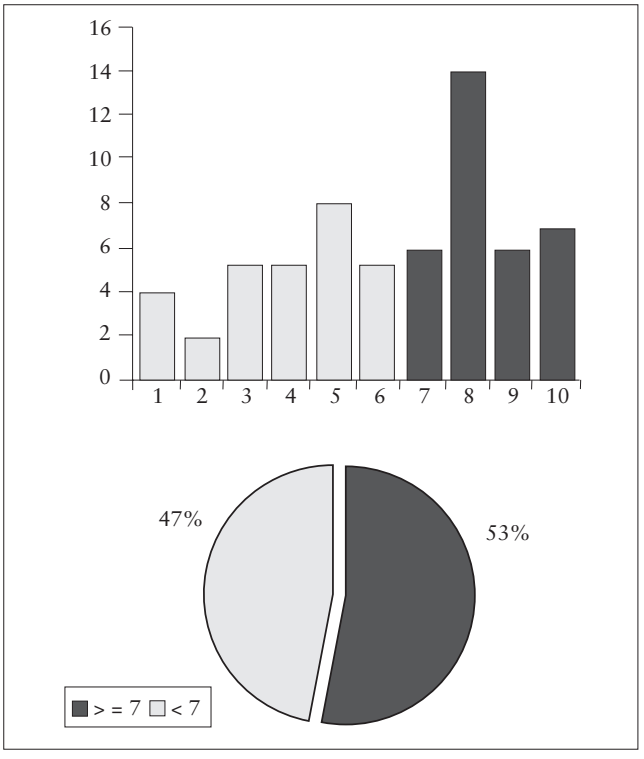

FIGURA 4. Valoración de retribuciones.

Además, el 55,9% de los encuestados consideraron que ha aumentado la percepción del estrés durante el ejercicio de su trabajo habitual en los últimos doce meses; no se encontraron diferencias con respecto al sexo ni a la edad del pediatra.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon cada una de las diez preguntas del cuestionario de percepción de los problemas profesionales en relación con la edad, el sexo y el tiempo trabajado para el Servicio de Salud, a excepción de la pregunta sobre las retribuciones, en donde se encontraron diferencias en relación con la edad del encuestado ($p = 0,009$). En este caso, el grupo de mayor edad percibía una mayor preocupación por este problema.

DISCUSIÓN

Como se comentó inicialmente, el objetivo de este trabajo ha sido determinar la percepción de los problemas profesionales de pediatras de nuestra provincia. Por ello, se eligió el método de encuesta con el fin de obtener una información adecuada de este colectivo. Se ha obtenido un mayor nivel de respuesta al cuestionario en relación con otros trabajos relacionados con el tema[16-18]. El elevado índice de respuesta obtenido (63%) debido al sistema de entrega personalizado, ha permitido analizar el grado de percepción de problemas profesionales en un grupo bien definido de profesionales.

Los *ítems* empleados en el cuestionario facilitaron una respuesta clara relacionada con el fenómeno que queremos medir. Igualmente, cada uno de los ítems contenía, además de las respuestas con las dos posturas extremas, una graduación intermedia, por lo que la escala de valoración gana en sensibilidad y precisión.

La uniformidad de las respuestas del cuestionario es el aspecto más llamativo de este trabajo, independientemente de la edad, el sexo y el tiempo trabajado para el Sistema Sanitario de Salud, lo que nos da una idea respecto al divorcio existente entre los Sistemas de Gestión Sanitaria y el profesional. Todo ello, exterioriza la uniformidad en el criterio de percepción de los problemas independientemente de factores como la edad, el sexo y el tiempo trabajado. Los resultados de la encuesta reflejan la situación que vive el pediatra de Atención Primaria de nuestra provincia sin encontrarse influidos por factores individuales. Sería interesante que este tipo de trabajos se extendiera a otras comunidades para lograr una valoración total de la situación en la pediatría de Atención Primaria.

Año tras año se propugnan negociaciones en torno a la conveniencia de desarrollar soluciones para la asistencia pediátrica. Entre los múltiples problemas pendientes de resolver existen, en concreto, el de los *ratios* de pediatría y los tiempos de consulta, que son una constante que tensa gravemente al sistema diariamente y que se rompe repetidamente en los momentos de epidemia, para los que no existe tampoco un protocolo de crisis adecuadamente definido.

Organismos como la *OMS* o la *Asociación Española de Pediatría* defienden un número óptimo de tarjetas sanitarias por pediatra entre 700 y 900, basados en los cálculos reflexivos de los profesionales que demuestran que lo verdaderamente importante es disponer del tiempo suficiente para dedicar a cada niño. Es obvio que este punto no sólo es inalcanzable, sino que cada día se aleja más de este supuesto máximo, al observarse cómo los cupos se van engrosando de modo incontrolado poniendo en riesgo la salud de los niños y del propio profesional.

Como se ha indicado en la Introducción, es necesario introducir las propuestas acordadas en el "Compromiso de Buitrago". Básicamente, consisten en obtener un incremento de los presupuestos destinados a la Atención Primaria, adecuar los recursos materiales y de plantilla a las necesidades de salud, alcanzar más autonomía para organizarse en función a las necesidades de cada zona y lograr una gestión más profesionalizada con un aplanamiento de la pirámide de decisión.

En conclusión y considerando el alto grado de respuesta de los profesionales encuestados acerca de la presión asistencial, la falta de promoción profesional y la escasa sensibilidad de los gestores ante nuestros problemas, nos atrevemos a decir que el modelo de Salud en Atención Primaria Pediátrica requiere una urgente revisión, en la que se contemple la participación del pediatra en la toma de decisiones con el objetivo de conseguir una adecuada calidad asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz García F. Problemática Profesional actual de la pediatría en Atención Primaria. An Esp Pediatr 1995; 74: 47-9.
2. Malmierca Sánchez F. Problemática Profesional de la pediatría en el Sistema Nacional de Salud. An Esp Pediatr 1995; 74: 50-3.
3. Plataforma 10 minutos. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. El porqué de la movilización pediátrica en Atención Primaria. 2001. Disponible en: www.diezminutos.org/documentos/pediatria.html
4. Ochoa A. Navarra crea un cupo técnico sobre los cupos en pediatría. Disponible en: www.Diariomedico.com/edicion/notiica0,2458,291778,html
5. Grupo de Consenso de Pediatría de Atención Primaria y Confederación Estatal de Sindicatos Médicos. La calidad de la asistencia pediátrica de Atención Primaria en los sistemas sanitarios públicos españoles. Disponible en: www.cesm.org/nueva/madrid/documentos.
6. Ruiz-Canela J. Futuro de la Pediatría de Atención Primaria con la perspectiva de un pediatra de hoy. Disponible en: www.avpap.org/documentos/jornadas2003/pediatriafuturo.htm

7. Pediatras por la calidad. Disponible en: http://www.smnavarra.org/pediatrasporlacalidad.htm
8. Suárez López de Vergara RG, Rodríguez Fernández-Oliva CR, Pérez Pérez E, Civantos Fuentes E. Nuevo Grupo, viejos problemas. BSCP Can Ped 2004; 28,1: 151-3. Disponible en: http://www.comtf.es/pediatria/
9. Díaz García C. Reunión de Pediatría de Atención Primaria, 2005. BSCP Can Ped 2005; 29: 91-2.
10. Rodríguez Fernández-Oliva, Suárez López de Vergara RG. Problemas profesionales. Percepción de los pediatras de Atención Primaria de Tenerife. BSCP Can Ped 2005; 29: 151-4. Disponible en: http://www.comtf.es/pediatria/
11. Civantos Fuentes E, Pérez Pérez J. Dimensión, frecuentación y distribución etaria de cupos de pediatras de Atención Primaria de Tenerife. Estándares Nacionales. Encuesta de cargas asistenciales. BSCP Can Ped 2005; 29: 155-8. Disponible en: http://www.comtf.es/pediatria/
12. Díaz García C. Situación del pediatra en el Servicio Canario de Salud. BSCP Can Ped 2005; 29: 159-60. Disponible en: http://www.comtf.es/pediatria/
13. Suárez López de Vergara RG, Rodríguez Fernández-Oliva CR, Civantos Fuentes E, Pérez Pérez J, Tórres Álvarez de Arcaya ML. Nuevas actuaciones del Grupo de Problemas Profesionales Pediátricos de Atención Primaria. BSCP Can Ped 2006; 30:109-13. Disponible en: http://www.comtf.es/pediatria/
14. Domínguez Velázquez J. Calidad frente a cantidad en atención primaria: ¿resolución o supervivencia?. Aten Primaria 2002; 30: 455-7.
15. Morell J, Álvarez J. Situación actual de los pediatras de Atención Primaria en Extremadura: resultados de una encuesta. Disponible en: www.spapex org
16. Hernández Morillas M, Peñalver Sánchez I, Puente Antón E. Situación actual de la Pediatra de Atención Primaria en Andalucía. Rev Pediatr Atención Primaria 1999; 1: 31-5.
17. Sobrequés J, Cebriá J, Segura J, Rodríguez C, García M, Juncosa S. La satisfacción laboral y el desgaste profesional de los médicos de atención primaria. Aten Primaria 2003; 31: 227-33.
18. Muñoz-Seco E, Coll-Benejam JM, Torrent-Quetglas M, Linares-Pou L. Influencia del clima laboral en la satisfacción de los profesionales sanitarios. Aten Primaria 2006; 37: 209-14.

La soja en pediatría

M. Hernández Rodríguez

Catedrático Emérito de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

En los últimos años se ha incrementado el uso de los productos de soja en la alimentación infantil en los países occidentales. Esto constituye una aportación dietética útil en algunas circunstancias pero en otras ocasiones pueden no estar indicados.

En esta puesta al día se revisan las características de la soja, las acciones fisiopatológicas de sus componentes y las principales indicaciones en el niño y adolescente: alergia a la leche de vaca, intolerancia a la lactosa, galactosemia, regímenes vegetarianos y otras dietas no convencionales, anorexia nerviosa y obesidad. De acuerdo con las normas de los más importantes organismos internacionales, se precisan las condiciones de utilización en algunos de estos procesos y las limitaciones de su uso en el recién nacido y en el lactante.

Palabras Clave: Soja; Alergia a la leche de vaca; Isoflavonas; Soja y obesidad.

ABSTRACT

In recent years, the use of soy products in baby food in Western countries has increased. This is a useful dietary supply in some circumstances, but in others, it is possible that it may not be indicated. In this update, a review is made of the characteristics of soy, the pathophysiological actions of its components and the principal indications in the child and adolescent: allergy to cow milk, lactose intolerance, galactosemia, vegetarian diets and other nonconventional diets, anorexia nervosa and obesity. In accordance with the guidelines of the most important international organizations, the conditions for its use in some of these conditions and limitations of its use in the newborn and infant are explained

Key Words: Soy; Allergy to cow milk; Isoflavones; Soy and obesity.

INTRODUCCIÓN

La soja es una legumbre rica en fibra, con una proteína de buena calidad, que contiene un compuesto no esteroide con actividad estrogénica que forma parte de los denominados fitoestrógenos. Dentro de los cuatro grupos fundamentales de éstos: isoflavonas, lignanos, cumestanos y derivados del resorcinol, el de la soja forma parte de las isoflavonas que son compuestos polifenólicos con dos anillos fenílicos, el B en posición iso[1].

La presencia de esta sustancia ha contribuido a la difusión de la soja en los países occidentales como consecuencia de su potencial actividad protectora frente a algunas enfermedades como la diabetes, cardiopatías y algunos cánceres hormona-dependientes, que en los países asiáticos, en los que tradicionalmente se utilizan distintos derivados de soja en la alimentación, tienen una menor incidencia[2,3].

Los mecanismos a través de los cuales actúan las isoflavonas de la soja: genisteína y daidzeína, son fundamentalmente: interacción con receptores estrogénicos, inhibición enzimática, unión a proteínas plasmáticas y actividad antioxidante.

La unión a los receptores estrogénicos da lugar a la formación de un complejo ligando-receptor que es capaz de inducir la actividad transcripcional correspondiente. Pero su afinidad es menor que la del estradiol siendo muy baja hacia los receptores de tipo alfa y más intensa hacia los de tipo beta, lo que le permite una mayor actividad en aquellos tejidos en que los receptores beta están presentes en cantidades relevantes, como el sistema nervioso, el hueso y la pared vascular[2,4].

Correspondencia: Manuel Hernández. C/ San Vicente Ferrer 4-1º D. 37008 Salamanca. e-mail: manuhernandez@telefonica.net
Recibido: Noviembre 2006

Rev Esp Pediatr 2006;62(6):466-472

La capacidad de inhibir determinadas enzimas, como la tirosinquinasa le permite intervenir en una serie de acontecimientos relacionados con la proliferación y diferenciación celular, expresión de oncogenes, actividad osteoclástica, y la actividad antioxidante se va a traducir por una acción protectora de la pared vascular por disminución de la oxidación del LDL-colesterol.

LA SOJA EN LA ALIMENTACIÓN INFANTIL

Del cultivo de la soja en China existen referencias ya en el año 2.838 antes de Cristo y evidencias claras entre los siglos XI y VII a. de C. Como consecuencia del conocimiento desde épocas tan remotas y de la amplia extensión de su cultivo y explotación, en la mayor parte de los hogares de China existían diversos derivados: aceite, harina, salsas, bebidas, distintos tipos de cuajadas y quesos *(tofu)* y entre el 10 y el 19 % de los niños menores de 10 años no consumían leche de vaca ni otros productos lácteos y tomaban la denominada "leche de soja"[5].

En 1997 Quak y Tan[6] llevaron a cabo un estudio epidemiológico amplio en niños sanos y comprobaron que el 90% habían consumido productos de soja y de estos el 95% a una edad inferior a los 18 meses. De hecho es habitual, al menos en las zonas urbanas, que la soja y el arroz sean los dos primeros alimentos no lácteos que se introduzcan en la dieta del lactante a partir de los 4 ó 5 meses. Es muy frecuente que se elija el *tofu* debido a su disponibilidad y bajo coste, así como a su plasticidad, que permite administrarlo en forma de pasta más o menos consistente y mezclarlo con harina de arroz. Otros usos de la soja en esta región son la intolerancia primaria y secundaria a la lactosa, así como la intolerancia o aversión a la leche de vaca.

En los países occidentales, la introducción de la soja en la alimentación infantil es mucho más reciente y no forma parte de la dieta del niño sano, utilizándose casi exclusivamente en situaciones de intolerancia a los componentes de otros alimentos, fundamentalmente la alergia a la leche de vaca y para corregir deficiencias en regímenes no convencionales, en alteraciones de la nutrición o como coadyuvante en algunos trastornos metabólicos (Tabla 1).

TABLA 1. Indicaciones de la soja en la alimentación infantil

Alergia a la leche de vaca
Intolerancia a la lactosa
Galactosemia
Regímenes vegetarianos estrictos
Otras dietas no convencionales
Rehabilitación nutricional en la anorexia nerviosa
Obesidad

ALERGIA A LECHE DE VACA

La utilización de la soja en la intolerancia y alergia a las proteínas de la leche de vaca ha sido la más difundida y una de las más controvertidas por la falta de precisión en el diagnóstico y comprensión de esta patología, derivada de la utilización errónea de algunos conceptos. Por este motivo y en un intento de ordenar la confusión terminológica y evitar errores conceptuales la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) propuso en 2001 una "Nomenclatura para la Alergia"[7] y en 2003 el Comité de Revisión de Nomenclatura de la Organización Mundial de Alergia actualizó esta revisión para presentar una nomenclatura aceptable para las enfermedades alérgicas y facilitar la comunicación en el campo de la alergia a alimentos[8].

De acuerdo con la normativa propuesta por estos Organismos Internacionales los efectos adversos que provocan determinados alimentos se pueden dividir en dos grandes grupos: cuadros de *hipersensibilidad no alérgica* y cuadros de *hipersensibilidad alérgica o alergia alimentos*[9].

La primera denominación se utiliza para describir síntomas o signos objetivamente reproducibles que se inician tras la ingesta de un alimento sin que exista evidencia de un mecanismo inmunológico. Estas reacciones, denominadas habitualmente intolerancia a los alimentos, pueden deberse a defectos enzimáticos, como en la intolerancia a la lactosa; a efectos farmacológicos de sustancias añadidas a los alimentos o presentes en ellos de forma natural, como las aminas vasoactivas, histamina o tiramina, a las cuales son sensibles algunos individuos, o a efectos tóxicos de algún contaminante (intoxicación nutricional).

En cambio, de *alergia a alimentos* se debe hablar exclusivamente cuando sea posible demostrar un mecanismo inmunológico responsable del cuadro clínico. Si está desencadenada por anticuerpos IgE se denomina alergia a alimentos mediada por IgE, mientras que la alergia a alimentos no mediada por IgE engloba a todas las reacciones causadas por otros mecanismos inmunológicos como la inmunidad mediada por células, inmunocomplejos u otras inmunoglobulinas distintas de la IgE.

Dentro de este conjunto de efectos adversos, la intolerancia a la leche de vaca es una alergia a las proteínas lácteas, habitualmente a la lactoglobulina B, mediada por IgE.

Se trata de un proceso que afecta al 2-5% de los lactantes, más frecuente en los que tienen historia familiar de atopia, que tiene un carácter transitorio y suele desaparecer alrededor de los 3-4 años. Precisamente por este carácter transitorio se ha intentado corregir sustituyendo la leche vaca por preparados en los que estén ausentes los alergenos de ésta, que sean bien aceptados por el lactante y permitan una buena nutrición. Las fórmulas basadas en la soja han sido de las primeras que se han utilizado, ya que el seguimiento a corto y medio plazo de estos niños ha demos-

trado que el patrón de crecimiento, el ritmo madurativo y la composición corporal son similares a los alimentados con fórmulas basadas en la leche de vaca[9].

Sin embargo, a medida que se han realizado más estudios y han aparecido derivados de la leche de vaca desprovistos de proteínas y fragmentos proteicos con escasa o nula capacidad alergénica, como los hidrolizados extensos del suero lácteo y de la caseína y las soluciones de aminoácidos, que evitan la aparición de manifestaciones clínicas en estos niños, se ha cuestionado la utilización de las fórmulas de soja. Los argumentos más importantes han sido que entre un 10 y un 15% de los niños con alergia a la leche de vaca se sensibilizan a productos de soja, ya que ésta, aunque menos alergizante, es bastante antigénica y, sobre todo, una proteína de 30 kDa constituida por dos polipéptidos (A5 y B3) unidos por un puente de disulfuro, la glicinina A5-B3, contiene un epitope capaz de unirse a la IgE y desencadenar en ellos manifestaciones clínicas, aunque no se han observado formas graves del tipo de las reacciones anafilácticas[10].

La valoración, más o menos subjetiva y en ocasiones sesgada, de los resultados de estudios experimentales y de los ensayos clínicos ha llevado a los distintos autores a defender dos posiciones encontradas[11]. Algunos aconsejan el empleo de las fórmulas de soja; en cambio otro grupo muy numeroso las excluye y es partidario de los hidrolizados y si se trata de una forma grave de las soluciones de aminoácidos o dieta elemental.

Las ventajas de las fórmulas de soja son la mejor aceptación por los lactantes y su menor coste y el principal inconveniente el hecho de que un porcentaje variable de casos sean o se hagan alérgicos a la soja[12]. Frente a ésta los hidrolizados extensos, es decir, aquellos que no contienen péptidos de peso molecular superior a los 1.500.kDa, y los preparados de aminoácidos tienen un peor sabor, con frecuencia los lactantes los rechazan y el precio es muy superior.

Para tratar de unificar los criterios de los distintos grupos y establecer unas normas básicas de aplicación clínica, la Sociedad Europea y la Asociación Americana de Alergia han elaborado dos informes que coinciden en casi todos sus puntos[13,14]. Ambos Comités recomiendan la lactancia materna exclusiva hasta los 5 ó 6 meses, si es posible, y que se excluya el alimento responsable de la dieta, tanto del lactante como de la madre si lo está lactando, pero muestran una clara discrepancia en la utilización de la fórmula de soja. La Asociación Americana la recomienda como tratamiento inicial en niños mayores de 6 meses, siempre que se trate de una alergia mediada por IgE y no de cuadros no mediados por IgE que cursen con enterocolitis, proctocolitis, síndrome de malabsorción o esofagitis, mientras que la Sociedad Europea la rechaza y recomienda utilizar unicamente hidrolizados extensos y, en las formas graves, preparados de aminoácidos.

En un intento de síntesis se podría concluir que, teniendo en cuenta la mejor aceptación por parte del lactante, la más fácil elaboración, el menor precio y que el porcentaje de niños que se sensibilizan a la soja no es tan elevado como señalan algunos autores y no se han observado en ellos manifestaciones graves[15], sería aconsejable probar la tolerancia a los preparados de soja siempre que se cumplan los siguientes requisitos:

1. No utilizarlos en menores de 6 meses.
2. No utilizarlos en casos de reacciones inflamatorias del tracto digestivo.
3. Usar exclusivamente fórmulas adaptadas para lactantes, basadas en proteínas de soja enriquecidas con aminoácidos azufrados (metionina en la proporción de 30 mg/kcal), L- carnitina, ácidos grasos poliinsaturados e hidratos de carbono en forma de polímeros de glucosa o dextrinomaltosa.
4. Reducir la cantidad de fitatos para evitar su acción quelante sobre algunos micronutrientes como el calcio, el hierro y el cinc y como es imposible extraerlos completamente enriquecer la fórmula con 60-90 mg/100 kcal de calcio, 30-60 mg/100 kcal de fósforo, 1-2 mg/100 kcal de hierro y 0,75 mg/100 kcal de cinc.

INTOLERANCIA A LA LACTOSA

Se debe a un déficit primario o secundario de lactasa[16]. El déficit primario, en su variedad precoz o congénita, es un error innato del metabolismo de transmisión autosómica recesiva, muy poco frecuente, que perdura durante toda la vida y obliga a excluir definitivamente la lactosa de la dieta. Las manifestaciones clínicas comienzan en el periodo neonatal, coincidiendo con las primeras tomas de leche; la conducta a seguir en estos casos es dar como alimento exclusivo una fórmula de inicio sin lactosa hasta los seis meses y a partir de ese momento intentar introducir una fórmula de soja y, progresivamente, ir pasando a una alimentación variada adaptada a la edad del niño en la cual en lugar de la leche de vaca, se administren productos de soja.

La variedad tardía o genéticamente inducida es una disminución variable de la concentración de lactasa en el enterocito que se inicia a partir del destete[17]. Tiene una distribución geográfica y étnica variable y constituye un ejemplo de interacción entre dieta y genoma. En los países anglosajones y en los nórdicos la incidencia es muy baja (5%), mientras que en los países mediterráneos su frecuencia se sitúa entre el 15 y el 35 por ciento, diferencia que se debe a la selección de determinados polimorfismos en el genoma de las poblaciones que tradicionalmente seguían ingiriendo leche después de la fase de amamantamiento. La repercusión sobre la nutrición y las funciones digestivas es variable; en algunos casos la deficiencia es pequeña y no hay manifestaciones clínicas ni repercusión sobre el estado nutricional a pesar de que se ingiera una

cantidad de leche de vaca normal. En otros casos, por el contrario, se producen signos clínicos de intolerancia: flatulencia, dolor abdominal, diarrea, vómitos y anorexia, debido a que la cantidad de lactosa sin desdoblar que llega al colon sobrepasa la cantidad que la flora puede transformar y la producción excesiva de ácidos grasos de cadena corta y ácido láctico contribuye a desencadenar la sintomatología.

En estos pacientes, la conducta es excluir la leche de vaca y dar únicamente pequeñas cantidades de yogur, que además de tener muy pequeña cantidad de lactosa contribuye a mejorar la eficiencia de la flora intestinal por su acción prebiótica. Junto a esto, las bebidas de soja, enriquecidas en calcio y vitamina D, constituyen una aportación muy importante para contribuir al equilibrio nutricional y a la adquisición de una masa ósea normal. En la actualidad se recomienda una aportación pequeña y lentamente progresiva de lactosa para mejorar la tolerancia de acuerdo con la teoría de que los niveles de lactasa intestinal en estos pacientes pueden incrementarse con el aporte de pequeñas cantidades de sustrato (lactosa), a través de un estímulo para la síntesis del mRNA de dicha enzima.

Los déficit secundarios son los más frecuentes y se originan como consecuencia de alteraciones de la mucosa intestinal en el curso evolutivo de gastroenteritis de diversa etiología. La exclusión transitoria, durante unas semanas, de la lactosa contribuye a acortar la duración de la diarrea y disminuye la repercusión de ésta sobre el estado de nutrición y es una indicación ampliamente aceptada para las fórmulas de soja.

GALACTOSEMIA

Además de la intolerancia congénita de la lactosa, otras alteraciones congénitas del metabolismo, como la galactosemia o la malabsorción congénita de glucosa o galactosa hacen necesario excluir de la dieta todos los productos que contengan estos monosacáridos o los disacáridos de los que formen parte y constituyen otra indicación de los preparados de soja[18].

REGÍMENES VEGETARIANOS ESTRICTOS

En los hijos de padres vegetarianos estrictos (veganos) que no aceptan la inclusión en la dieta de ningún producto de origen animal, incluida la leche y los huevos, es frecuente que, ya durante los primeros meses de vida, la alimentación al pecho exclusiva no aporte los requerimientos mínimos de algunos nutrientes: vitaminas B_{12}, B_6, D, debido a la carencia crónica de la madre. Por esta razón, es aconsejable recomendar la lactancia natural pero administrando un complemento vitamínico que evite cuadros carenciales, algunos de los cuales como el déficit de vitamina B_{12} puede dejar lesiones irreversibles en el sistema nervioso central[19].

A partir del 5º o 6º mes, al introducir la alimentación complementaria, la incorporación de una fórmula a base de soja contribuye decisivamente a garantizar un aporte de proteínas de buena calidad. En edades posteriores es aconsejable iniciar la aportación de legumbres y cereales para garantizar un aporte suficiente de algunos aminoácidos como la metionina, en los cuales si la fórmula de soja no está enriquecida puede resultar ligeramente deficitaria, e incorporar a la dieta otros productos, como el tempeh o las proteínas de soja texturizadas que, reconstituidas con agua pueden utilizarse en forma de hamburguesas, estofados o salchichas.

OTRAS DIETAS NO CONVENCIONALES

Entre éstas se encuentra la dieta macrobiótica que forma parte de un modo de vida orientado por una concepción filosófica diseñada por Ohsawa, basada en el cumplimiento de una dieta que se va estableciendo a través de 10 etapas progresivamente restrictivas[19]. Aunque inicialmente puede haber un cierta proporción de alimentos animales, posteriormente la dieta está constituida por cereales, no puede contener azúcar y se debe consumir una cantidad limitada de agua.

Esta dieta en el niño es incompatible con una buena salud y provoca cuadros de raquitismo nutricional, anemia, hipoproteinemia, hipocalcemia, escorbuto y hasta alteraciones de la función renal como consecuencia de la restricción de líquidos.

Igual que en los vegetarianos estrictos, en los macrobióticos se debe tratar de convencer a los padres para que acepten para los niños suplementos o que les permitan mantenerse en los primeros estadios de la dieta. Además, tan pronto abandonen la lactancia materna, se deben introducir preparados de soja suplementados con Ca, vitamina D y Fe y a los niños mayores darle bebidas de soja suplementadas, complementos de vitaminas B_{12}, C, hierro y alimentos de alta densidad calórica para evitar la malnutrición energético-proteíca y las carencias en vitaminas y otros nutrientes esenciales.

REHABILITACIÓN EN LA ANOREXIA NERVIOSA

La anorexia nerviosa es una situación de malnutrición por defecto debida a la restricción voluntaria de la ingesta de alimentos que da lugar a graves carencias y desequilibrios del estado de nutrición. Dentro de una aproximación multidisciplinaria al tratamiento integral de la enfermedad y formando parte de ella ocupa un lugar destacado la rehabilitación nutricional que, en función del estadio evolutivo y de la situación más o menos aguda debe pasar por varias etapas.

En el primer momento, el objetivo prioritario es corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, que pueden poner en peligro la vida del paciente, mediante la reposición prudente

y precisa de líquidos y electrólitos, para evitar alteraciones del ritmo cardiaco o lesiones irreversibles del sistema nervioso central como consecuencia de los desequilibrios en la concentración plasmática del potasio, fósforo, calcio iónico y proteínas[20].

La fase siguiente debe iniciarse de forma progresiva para evitar las consecuencias del denominado síndrome del *refeeding* o de la realimentación brusca. Es una etapa larga dirigida a la recuperación del peso y de la composición corporal, que tiene que basarse en una dieta variada que sirva para ganar lentamente masa corporal y normalizar las estructuras orgánicas más dañadas. Entre ellas se encuentra el sistema óseo que, en estos enfermos tiene una doble alteración, una cuantitativa, traducida por osteopenia o franca osteoporosis, como consecuencia del deficiente aporte de proteínas, calcio, fósforo y vitamina D y una alteración cualitativa de la estructura del hueso secundaria a la alteración o desequilibrio endocrino.

Sobre el equilibrio nutricional y, específicamente, sobre la síntesis y maduración óseas puede jugar un papel muy importante la inclusión en la dieta de bebidas de soja ya que, además de contribuir al aporte energético y proteico, su contenido en fitoestrógenos, al contrario de lo que sucede en otros periodos de la infancia, contribuye a la restauración del equilibrio endocrino y puede complementar o sustituir el aporte de estrógenos y progestágenos de síntesis que, en muchas ocasiones, se administran para intentar reducir la duración de la amenorrea y corregir el desequilibrio entre la síntesis y remodelación óseas y el déficit de masa ósea[21].

OBESIDAD

Dentro del conjunto de medidas dietéticas para el tratamiento de la obesidad, la inclusión de bebidas de soja en la dieta del niño o adolescente obeso cubre dos objetivos importantes.

En primer lugar, por tratarse de un alimento con un valor energético limitado, casi carente en grasas y en hidratos de carbono solubles facilita la restricción calórica manteniendo el aporte nitrogenado con una proteína de buena calidad.

La otra contribución importante es la capacidad para corregir las alteraciones metabólicas que son responsables de las principales comorbilidades de la obesidad: hiperlipemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y/o síndrome metabólico y hepatoesteatosis, que ha sido probada en trabajos experimentales, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos[22,23].

Sobre el metabolismo lipídico, los efectos más importantes son el descenso del colesterol total y del transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) y el descenso de los triglicéridos séricos y hepáticos, lo que reduce el riesgo de aterosclerosis y de esteatosis hepática[24,25]. Además, el bajo contenido en metionina de la proteína de la soja reduce la síntesis de homocisteína que es otro factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular[26].

Otro efecto importante es la reducción de la relación insulina/glucagón, que a su vez regula la expresión de factor hepático de transcripción SREBP-1 lo que disminuye la expresión de varias enzímas lipogénicas y contribuye al descenso de la concentración sérica e intrahepática de triglicéridos y de LDL y VLDL-colesterol[27].

El mecanismo fundamental para estos efectos biológicos está mediado por cambios en la expresión génica en los hepatocitos y adipocitos y la modulación de algunas hormonas esteroides. Los cambios más importantes afectan a cinco genes: el receptor activado de la proliferación de peroxisomas alfa (PPARa), la lipasa hormona-sensible (HSL), la proteína desacoplante número 3 (UCP3), la propiomelanocortina (POMC) y el Ob-Ra[28].

El o los componentes responsables de estas acciones biológicas no se conocen con precisión, sin embargo hay trabajos que apoyan la hipótesis de que algunas de ellas son debidas a las proteínas y no a la presencia de isoflavonas, como por ejemplo la reducción del SREBP-1, responsable de la disminución de la lipogénesis, aun en presencia de hiperinsulinemia, y del mantenimiento del tamaño de los adipocitos, evitando su hipertrofia y contribuyendo de esta forma a disminuir la lipotoxicidad hepática[29].

En cambio, el descenso de los niveles séricos de LDL-colesterol se correlaciona directamente con la concentración de isoflavonas y es independiente del contenido de proteínas[30]. El mecanismo a través del cual las isoflavonas ejercen estos efectos es doble; en primer lugar, por su semejanza estructural con los estrógenos endógenos, se ligan a sus receptores, especialmente a los beta y actúan como moduladores de la acción estrogénica. Pero, además, pueden ejercer su acción biológica inhibiendo la actividad de varias enzimas como las proteinquinasas, DNA tipoisomerasas I y II y la ribosoma S6-quinasa, que intervienen en los procesos de señalamiento, proliferación y diferenciación celular. Finalmente los fitoestrógenos, como ya se ha señalado, tienen una gran actividad antioxidante, lo que contribuye a evitar que se oxiden las lipoproteínas y desaparezcan o disminuyan sus efectos aterogénicos.

Como resumen podría afirmarse que los productos de soja en los obesos contribuyen a la pérdida de peso, a expensas preferentemente de la disminución del tejido adiposo, preservando la masa muscular, la masa ósea y mejorando la composición corporal[31,32]. Los componentes responsables de estos beneficiosos efectos son la particular composición de sus proteínas, la escasa proporción de grasa con ausencia de ácidos grasos saturados y presencia de insaturados de la serie omega-3, el contenido de fibra y el elevado contenido en isoflavonas. Las acciones específicas de cada uno de estos componentes y la sinergia entre ellos reducen las alteraciones metabólicas disminuyendo la adi-

pogénesis, incrementando la lipólisis en el hígado y en los adipocitos, disminuyen la secreción de insulina y ejercen una acción antioxidante.

LIMITACIONES PARA EL USO DE LA SOJA EN EL LACTANTE

El empleo de productos de soja en el lactante tiene unas limitaciones que hacen necesario modificarlos para que se adapten a los requerimientos nutricionales y la capacidad digestivo-metabólica del niño de esta edad. Concretamente la presencia de algunos azúcares como la rafinosa y la estaquiosa, así como otros hidratos de carbono no digeribles, pueden provocar trastornos gastrointestinales. La proteína es de muy buena calidad, su equivalencia biológica es del 65-85% de la caseina y el contenido de aminoácidos del 95% pero la cantidad de aminoácidos sulfurados es menor y se precisará un enriquecimiento en metionina con lo cual la equivalencia alcanza el 98%. Otro inconveniente es el elevado contenido en fitatos que dificulta la absorción de algunos minerales como el hierro y el zinc, lo que unido a la inadecuada relación calcio/fósforo con un bajo contenido de calcio y elevado de fósforo puede dar lugar a signos carenciales en estos micronutrientes.

Se ha discutido también la influencia que puede tener el alto contenido en fitoestrógenos que, si bien en algunas situaciones concretas como en el proceso de rehabilitación nutricional de las anoréxicas puede constituir una ventaja, en el lactante y en el niño pequeño podrían tener efectos biológicos negativos sobre el desarrollo de las gónadas[33] y la función tiroidea[34] por el bloqueo o la activación de los receptores estrogénicos[35,36]. Esto ha hecho que la Comisión Federal de la Alimentación de Suiza[37] e instituciones sanitarias de otros países[38,39] hayan publicado informes que desaconsejan la alimentación exclusiva o con predominio de productos de soja de forma rutinaria en la alimentación de estos niños y recomienden utilizarlos solamente en algunas indicaciones médicas, tal como hemos expuesto anteriormente, o formando parte de una dieta variada en el niño mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutricional profiles and health effects. Am J Clin Nutr 1999; 70: 439-50.
2. McCue P, Shetty K. Health benefits of soy isoflavonoids and strategies for enhancement: A Review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2004; 44: 361-67.
3. Nagata C. Ecological study of the association between soy product intake and mortality from cancer and heart disease in Japan. Int J Epidemiol 2000; 29: 832-36.
4. Weaver CM, Cheong JMK. Soy isoflavones and bone health: The relationship is still nuclear. J Nutr 2005; 135: 1243-47.
5. Simoons F. Food in China: a cultural and historical inquiry. Boca Raton, FL.: CRC Press Inc. 1991.
6. Quak SH, Tan SP. Use of soy-protein formulas and soyfood for feeding infants and children in Asia. Am J Clin Nutr 1998; 68 (suppl): 1444S-1446S.
7. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtel T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56: 813-24. Review. Erratum in: Allergy 2001; 56: 1229.
8. Johansson SG, Bieber, T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Mo et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 832-36.
9. Camarero C, Hoz B, Mesa M. Hipersensibilidad a los alimentos en la infancia: definición, clasificación y epidemiología. La marcha atópica. Rev Esp Pediatr 2006; 62: 10-7.
10. Seppo L, Korpela R, Lonnerdal B, Metsaniitty L, Juntunen-Backman K, et al. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolysed whey formula. Am J Clin Nutr 2005; 82: 140-5.
11. Businco L. Soy protein for the prevention and treatment of children with cow-milk allergy. Am J Clin Nutr 1998; 68 (suppl) 1447-52.
12. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition Soy Protein-based Formulas: Recommendations for Use in Infant Feeding. Pediatrics 1998; 101: 148-53.
13. Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Committee on Nutrition. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Arch Dis Child 1999; 81: 80-4.
14. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000; 106: 346-9.
15. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. Pediatrics 2003; 111: 1662-71.
16. Herman MB. Lactose intolerante in infants, children and adolescents. Pediatrics 2006; 118: 1279-86.
17. Sibley E. Genetic variation and lactose intolerance: detection methods and clinical implications. Am J Pharmacogenomics 2004; 4: 239-45.
18. Martínez M. Tratamiento dietético en los errores innatos del metabolismo. En: Hernández M. (ed.). Alimentación Infantil 3ª edición. Madrid: Diaz de Santos 2001: 103-29.
19. Ballabriga A, Carrascosa A. Vegetarianismo en la infancia y adolescencia. En Ballabriga A y Carrascosa A. (eds.) Nutrición en la infancia y adolescencia. 3ª edición. Madrid: Ediciones Ergon S.A 2006. p. 765-90.
20. Casas J, Hidalgo MI, Ortega M. Trastornos del comportamiento alimentario. En: Castellano G, Hidalgo MI, Redondo AM (eds.) Medicina de la Adolescencia Madrid: Ergon 2004. p. 415-35.
21. Messina M, Ho S, Alekel DL. Skeletal benefits of soy isoflavonas: a review of the clnical trial and epidemiologic data. Curr Opin Cli Nutr Metab Care 2004; 7: 649-58.

22. Ali AA, Velásquez MT, Hansen CT, Mohamed AI, Batean SJ. Effects of soybeans isoflavones, probiotics, and their interactions on lipid metabolism and endocrine system in an animal model of obesity and diabetes. J Nutr Biochem 2004; 15: 583-90.
23. Bhathena S, Velásquez MT. Beneficial role of phytoestrogenos in obesity and diabetes. Am J Clin Nutr 2002; 76: 1191-201.
24. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. Am J Clin Nutr 2005; 81: 397-407.
25. Torres N, Torre-Villalbazo I, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. J Nutr Biochem 2006; 17: 365-73.
26. Gudbrandsen OA, Wergedahl H, Liaset B, ESPE M, Berge RK. Dietary proteins with high isoflavone content or low metionine-glycine and lisin-arginine ratios are hypocholesterolaemic and coger plasma homocysteine level in male Zucker fa/fa rats. Brit J Nutr 2005; 94: 321-30.
27. Nagasawa A, Fukui K, Funahashi T, Maeda N, Shimomura I, Kikara S, et al. Effects of soy protein diet on the expresion of adipose genes and plasma adiponectin. Horm Metab Res 2002; 34: 635-39.
28. Banz WJ, Davis J, Peterson R, Iqbal J. Gene expresión and adiposity are modified by soy proteins in male Zucker diabetic fatty rats. Obesity Research 2004; 12: 1907-13.
29. Tovar AR, Torre-Villamazo I, Ochoa M, Elías AL, Ortiz V, Aguilar-Salionas CA, et al. Soy proteins reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats. J Lipid Res 2005; 46: 1823-32.
30. Zhuo XGS, Melby MK, Watanabe S. Soy isoflavone intake lowers serum LDL colesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. J Nutr 2004; 134: 2395-400.
31. Anderson JW, Hoie LH. Weight loss and lipid changes with low-energy diets: comparator study of milk-based versus soy-based liquid meal replacement interventions. J Am Coll Nutr 2005; 24: 210-16.
32. Deibert P, Konig D, Schmidt-Trucksaess A, Zaenker KS, Frey I, Landmann U, Berg A. Weight loss without losing muscle mass in pre-obese and bese subjects induced by a high-soy-protein diet. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28: 1349-52.
33. Sharpe RM, Martin B, Morris K, Greig I, McKinnel CH, McNeilly AS, Walter M. Infant feeding with soy formula milk: effects on the testis and blood testosterona levels in marmoset monkeys during the period of neonatal testicular activity. Human Reproduction 2002; 17: 1692-703.
34. Milerova J, Cerovska J, Zamrazll V, Bilek R, Lapcik O, Hampl R. Actual levels of soy phytoestrogens in children correlate with thyroid laboratory parameters. Clin Chem Lab Med 2006; 44: 171-74.
35. Chen A, Rogan WJ. Isoflavones in soy infants formula: a review of evidence for endocrine and other activity in infants. Ann Rev Nutr 2004; 24: 33-54.
36. Giampietro PG, Bruno G, Furcolo G, Casati A, Brunetti E, Spadoni GL, et al. Soy protein formulas in children: no hormonal effects in long-term feeding. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 191-96.
37. Tönz O, Zimmerli B. Les phyto-oestrogènes dans l'alimentation des nourrison à base de protéine de soja. Pediatrica 1997; 8: 16-7.
38. Siegel-Itzkovitch J. Health committee warns of potential dangers of soya. Brit Med J 2005; 331: 254.
39. The British Dietetic Association. Paediatric group position satatement on the use of soya protein for infants. J Fam Health Care 2003; 13: 93.

Hematología perinatal

F. Omeñaca Terés[1], M. Muro Brussi[2]

[1]Profesor Asociado de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid. [2]Servicio de Neonatología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

ANEMIA Y EMBARAZO

El embarazo constituye una situación especial que determina numerosos cambios en una mujer generalmente joven y sana. Durante el embarazo se produce un incremento progresivo del volumen sanguíneo que puede alcanzar hasta el 36%, lo que determina la aparición de la mal llamada "anemia fisiológica" del embarazo que no suele repercutir ni en la madre ni en el feto. Esta dilución tiene su punto más alto en la 34ª semana y hace que el Ht descienda del 40 al 30% y la Hb en 2-4 g. Estos hechos favorecen el intercambio de gases y nutrientes en la placenta a favor del feto.

La anemia es la complicación hematológica más frecuente durante la gestación y ocurre casi en la mitad de las mujeres. Esta anemia suele estar relacionada con un déficit de hierro y suele descubrirse más por la rutina en las determinaciones que por los síntomas. Tienen un fácil tratamiento sustitutivo y es raro que puedan afectar al feto. Las anemias de otro origen pueden afectar al feto directa o indirectamente a través de la placenta. Estas situaciones son las que exigen consultar con el hematólogo y neonatólogo para intentar buscar en cada momento las mejores medidas para tratar a la madre y al feto[1] (Tabla 1).

El CDC[2] define la anemia en el embarazo como la cifra de Hb < 11 g/dL en el primero y tercer trimestre y < 10,5 en el segundo. Ante valores inferiores deben valorarse los reticulocitos y el VCM, esto nos permite dilucidar si la anemia es por falta de producción o de origen extramedular. Un test de Coombs, una extensión de sangre periférica o una electroforesis de las hemoglobinas ayudarán cuando sea necesario a precisar el diagnóstico. En general no hay diferencias en la valoración con la mujer no gestante. En la tabla 1 vemos las causas más frecuentes de anemia en el embarazo y entre las que debe establecerse un diagnóstico diferencial.

TABLA 1. Clasificación de las anemias en el embarazo

Adquiridas
1. Disminución en la producción de eritrocitos
• Déficit de Fe o Zn
• Déficit de vitaminas como el ácido fólico
• Déficit proteicos, desnutrición severa, alcohol
• Enfermedad crónica, infección, neoplasia
2. Aumento en la destrucción
• Toxinas: químicas, infección
• Mecánicas: microangiopatías
3. Aumento en las pérdidas
• Causas obstétricas: abortos, abruptio, placenta previa
• Causas medicoquirúrgicas: hemorroides
Hereditarias
1. Disminución en la producción
• Defectos estructurales: anemia células falciformes, hemoglobinopatías
• Síntesis de la globina: talasemias
• Anemias aplásicas
• Errores innatos. Síndrome de Lech-Nyham
2. Aumento en la destrucción
• Anomalías de la membrana: esferocitosis, eliptocitosis
• Anomalías enzimáticas: G-6-P-D, piruvato quinasa
• Inmunológicas: enfermedades del colágeno

Los niveles de hemoglobina (Hb) entre 6-10 g/dL no suelen tener consecuencias para la madre. Sin embargo estas cifras e incluso mayores pueden tener efectos secundarios

Correspondencia: F. Omeñaca Terés. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

Rev Esp Pediatr 2006;62(6):473-493

en cuanto a favorecer la aparición de complicaciones obstétricas importantes como metrorragias, alteraciones placentarias, comienzo de parto prematuro, preeclampsia, rotura prematura de membranas, infecciones, etc. Si la hemoglobina materna cae por debajo de los 6 g/dL, la oxigenación fetal se ve comprometida. Con hemoglobina en la madre inferior a 10 g/dL pueden aparecer complicaciones que repercutan en la salud materno-fetal.

Anemia ferropénica. Las ferropenias severas en la madre pueden asociarse a infertilidad, bajos pesos, prematuridad y malos resultados perinatales. Los ciclos menstruales suelen suponer pérdidas de 25-30 mL, lo que equivale a 12-15 mg de hierro elemental, ya que cada ml de sangre contiene 0,5 mg de hierro. Durante el embarazo se necesitan unos 1.000 mg más. La mitad para el incremento de la masa eritrocitaria y el resto para el feto. Al llegar al término de la gestación el feto habrá acumulado unos 300 mg de hierro en los lugares de hematopoyesis y otros 100 en sangre.

En los primeros meses de embarazo las necesidades se incrementan en 1 mg/día, pero en el tercer trimestre suben a 6 mg/día. Muchas mujeres llegan al embarazo con bajas reservas de Fe medular por lo que el embarazo supone una gran demanda y el balance no se corrige con la dieta, por lo que se recomienda suplementar con 60 mg al día de Fe elemental durante el segundo y tercer trimestres.

La transferencia de hierro se produce sobre todo en el tercer trimestre. Los receptores placentarios de la transferrina movilizan el hierro unido a esta proteína hacia el feto, incluso en situaciones de ferropenia contra gradiente. La saturación de la transferrina cae en el tercer trimestre y la ferritina se estabiliza a las 32 semanas, para subir en el postparto. Las multíparas tiene cifras de ferritina más bajas, al igual que las mujeres con situación socioeconómica baja o sin cuidados prenatales.

La anemia por déficit de Fe se manifiesta por un descenso de la Hb, hipocromía, microcitosis, descenso del Fe sérico, ferritina sérica baja y protoporfirina eritrocítica libre baja. La saturación de la transferrina (hierro sérico/capacidad de unión del hierro) está baja, inferior al 15%. La ferritina es el parámetro más sensible y específico aunque procesos infecciosos, inflamatorios o neoplásicos pueden alterarla (Tabla 2).

Los recién nacidos de madres ferropénicas tienen niveles de ferritina más bajos en sangre de cordón. Existe una relación inversa entre la Hb de cordón y la cifra de ferritina, sugiriendo que la síntesis de Hb en el feto depende del suministro de hierro por parte de la placenta.

El tratamiento puede realizarse con la administración de 300-350 mg de Fe elemental tres veces al día. Las preparaciones con sulfato ferroso son las más recomendables. Si no se observa respuesta a las 2-3 semanas, lo que se pondrá en evidencia por la escasez de reticulocitos, debe pensarse en otro origen de la anemia. Si aparecen problemas gastrointestinales con la administración de hierro, se puede plantear la administración parenteral de hierro dextrosa. El tratamiento debe prolongarse durante 6 meses.

TABLA 2. Valores hematológicos normales en el embarazo

	Mujer no embarazada	Embarazada
Hemoglobina (g/dL)	12-16	11-13
Hematócrito (%)	37-45	33-39
Hematíes (millones)	4,2-5,4	3,8-4,4
Volumen corpuscular medio (fl)	80-100	70-90
Hemoglobina corpuscular media (fl)	32-35	32-35
Reticulocitos (%)	0,5-1	1-2
Hierro sérico (µg/mL)	6-16	4-10
Saturación de transferrina (%)	25-35	15-30
Folato sérico (µg/mL)	70-85	70-500

La deficiencia de folatos es la segunda causa de anemia en el embarazo. En algunos estudios se han encontrado hasta un 25% de déficit de ácido fólico en los embarazos, suficiente para producir *anemia megaloblástica*[3]. Una dieta inadecuada, algunos medicamentos, el alcohol, etc., pueden favorecerla. El déficit de ácido fólico se ha relacionado con la aparición de defectos del tubo neural, bajo peso al nacimiento, *abruptio placentae* y prematuridad. Los requerimientos diarios se cifran en unos 50 µg/día. Se recomienda suplementar en todas las gestaciones con 1 mg al día de a. fólico desde la época preconcepcional. Algunas dietas vegetarianas, muy de moda en la actualidad, pueden llevar a un déficit de vitamina B_{12}. La hipersegmentación de los polimorfonucleares puede orientar el diagnóstico.

Dentro de las anemias hereditarias, las hemoglobinopatías constituyen un grupo numeroso, pero poco frecuente en su presentación. Los efectos de una Hb anormal puede afectar gravemente a la madre y al feto.

Una de las anemias de mayor interés es la *anemia de células falciformes*. La mortalidad y morbilidad perinatales se encuentran aumentadas, no así la fertilidad o la frecuencia de abortos. La incidencia de partos prematuros se incrementa al 10-15% y las muertes perinatales del 5 al 15%; es frecuente también la desnutrición intrauterina[4]. Todo ello es debido a las alteraciones placentarias y de hipoxia que conllevan las crisis maternas. El feto al tener hemoglobina fetal está protegido y no está incrementada la mortalidad postnatal, salvo si aparece asfixia intraparto o severa desnutrición intrauterina. Puede hacerse el diagnóstico genético preimplantación con PCR[5].

En la madre la enfermedad afecta al sistema cardiovascular, pulmonar y SNC. Las crisis vaso-oclusivas son frecuentes durante el embarazo. Las pacientes deben ser in-

gresadas si presentan dolor abdominal, hipotensión o infecciones. La infección urinaria y las pulmonares son de 10-15 veces más frecuentes. En cada control del embarazo se deben valorar el estado hematológico, las infecciones y la posible aparición de preeclampsia. Deben proporcionarse suplementos de Fe, vitaminas y a. fólico, además de un soporte nutricional adecuado. Los controles clínicos deben hacerse cada 2 semanas hasta la 24 y semanales después. Los estudios ultrasonográficos se hacen entre la 16ª-18ª semana y se repetirán a la 28ª y 32ª. Deben hacerse estudios de valoración de la salud fetal, buscando sobre todo signos de hipoxia y valoración del crecimiento. El parto se realizará a partir de la 37ª semana.

La frecuente aparición de crisis, anemia crónica u otros acontecimientos durante el embarazo hace que casi el 50-75% de estas pacientes necesiten de transfusión de forma profiláctica. El objetivo es mantener la HbA > 50% y el Ht > 25%[1]. Esta transfusión es más necesaria durante el tercer trimestre para evitar la prematuridad y el bajo peso fetal. En todo caso debe ser individualizada. Las crisis y la insuficiencia cardíaca deben tratarse al igual que en la mujer no embarazada. El manejo intraparto debe dirigirse fundamentalmente a proporcionar una adecuada oxigenación materno-fetal, hidratación materna y una correcta analgesia, incluida la anestesia epidural. La hipotensión o el propio trabajo de parto puede desencadenar la crisis.

La *talasemia mayor* cursa con infertilidad y estados anovulatorios secundarios a hipogonadismo, rara vez se produce una gestación[6]. No es necesaria la cesárea salvo por indicación fetal. La anestesia epidural es bien tolerada. Las formas heterocigotas no suelen presentar problemas.

Algunos otros procesos hematológicos merecen un comentario. La *leucemia aguda* es una de las neoplasias que con más frecuencia se presenta en el embarazo. Se estima un caso por 100.000 partos/año. Presenta múltiples problemas. De un análisis cuidadoso de los casos se deduce que el curso clínico de la enfermedad no se modifica por el embarazo. Los efectos teratogénicos del tratamiento no son realmente conocidos. Un reciente informe sobre 84 niños expuestos *in utero* a quimioterapia con 18 años de seguimiento no demuestra un aumento en la incidencia de cánceres, malformaciones o alteraciones neurológicas o psicológicas[7]. De igual modo, el seguimiento de 286 niños en los que uno de los progenitores había padecido algún tipo de cáncer en la infancia no mostró un incremento de malformaciones congénitas[8]. En general nuestra experiencia es que el feto tolera mejor de lo esperado estos tratamientos.

Algunos factores hacen que sea creciente el interés obstétrico de la *enfermedad de Hodgkin*. Su predilección por jóvenes de ambos sexos y los buenos resultados a largo plazo con quimioterapia y/o radioterapia han hecho que un número cada vez mayor de mujeres desee y culmine un embarazo. Está establecido que el embarazo no modifica el curso natural de la enfermedad. La amenorrea suele aparecer en mujeres tratadas con edad superior a los 25 años.

Puede decirse que las madres tratadas pueden tener un fallo ovárico prematuro con la consecuente amenorrea, pero también pueden llevar a cabo con éxito una gestación completa y obtener un niño totalmente normal. Puede debatirse la interrupción de la gestación si la enfermedad aparece en el primer trimestre del embarazo. En el tercer trimestre, tanto la radioterapia protegiendo al feto como la quimioterapia, pueden no mostrar efectos adversos[9].

Un cuadro clínico de creciente interés es el denominado *síndrome HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets)*. Aparece en el 10% de las preeclampsias graves. Una vez diagnosticado debe valorarse interrumpir la gestación previa maduración fetal con corticoides. Las alteraciones biológicas maternas se resuelven en las 48 horas siguientes al parto. La morbilidad y mortalidad del recién nacido están condicionadas por la prematuridad[10].

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS QUE CURSAN CON AFECTACIÓN FETAL

El feto como paciente

El feto, hasta llegar a ser considerado como "paciente", ha necesitado recorrer un largo camino, pero lo ha hecho con gran rapidez en los últimos años. De la casi absoluta ignorancia, hemos pasado a conocer algunos de los acontecimientos que rodean la vida y el desarrollo fetal; mucho es lo que empezamos a conocer, pero mucho más lo que ignoramos. En el momento actual se le empieza a considerar un individuo, un paciente, que puede tener problemas con su salud como en cualquier otra época de la vida y que muchos de estos problemas son subsidiarios de diagnóstico y tratamiento. Este avance es importantísimo aunque no todo el mundo lo vea con los mismos ojos. No sólo la posibilidad de realizar múltiples medidas diagnósticas, sino la posibilidad de aplicar medidas terapéuticas directamente en el feto ha revolucionado el concepto de medicina fetal. Pueden administrarse fármacos, sangre, colocar catéteres, marcapasos, etc. Como veremos a continuación, tiene un enorme interés en algunas enfermedades hematológicas.

El diagnóstico, control y medidas terapéuticas en el feto no han hecho más que empezar. La terapia génica será pronto una realidad y algunas enfermedades hematológicas podrán beneficiarse de ella. Está claro que éste es un terreno en el que hay que actuar con precaución, pero también con decisión. Hoy día, se pueden definir un gran número de defectos en el feto, pero la exactitud de la lesión y las consecuencias funcionales no son tan fáciles de precisar.

TABLA 3. Profilaxis de la enfermedad Rh. Dosis e indicaciones

	Dosis (mg)	Momento	Recién nacido Rh +	Excepto padre Rh -
Postparto	200-250	< 72 horas	+	
Postaborto	100	< 20 semanas		+
	200-250	> 20 semanas		
Postamniocentesis	100	< 20 semanas		+
	200-250	< 20 semanas		
Antenatal	300	28 semanas		+
Hemorragia transplacentaria	200-250	72 horas		+
Transfusión incompatible	Ajustar dosis 20 mg/mL hematíes	72 horas		

Enfermedad hemolítica del recién nacido

Considerada hace unas décadas como una enfermedad frecuente y en muchas ocasiones letal, ha pasado a ser una enfermedad residual, pero muy grave para el feto cuando se presenta. Su erradicación es casi imposible al seguir actuando las causas que la determinan.

La aloinmunización materna es teóricamente posible en todos aquellos casos en que cualquier antígeno fetal heredado del padre está ausente en la madre, o tras la transfusión o trasplante de productos portadores de dichos antígenos. Los antígenos del sistema ABO, Rh, Kell u otros (han sido descritos más de 50) pueden dar lugar a la enfermedad hemolítica neonatal (EHN). El anti-c es el más frecuente. El anti-Kell (K1 y K2) puede ser tan grave como el anti-D y es preciso tener en cuenta que los títulos de Ac anti-Kell en la madre no se correlacionan con la gravedad; títulos bajos pueden cursar con afectación fetal grave[11]. Sin embargo, casi todos los casos de importancia clínica siguen estando asociados a los anticuerpos anti-D. Así pues, hacemos sinónimo de EHN y enfermedad Rh.

La incidencia de la aloinmunización RhD ha descendido drásticamente pasando en algunos estudios del 43,3‰ en 1967 al 2,6‰ en 1996, superada incluso por la aloinmunización Kell 3,6‰. En EE.UU., en el año 2000 el registro nacional mostró una incidencia de aloinmunización RhD del 6,8 por mil nacidos[12]. Dos aspectos han sido fundamentales para llevar esta enfermedad a su condición de residual: las acciones preventivas y las diagnóstico-terapéuticas[13].

Prevención

La implantación casi universal desde los años 1970 de la profilaxis llevó a una reducción drástica de la enfermedad, pero manteniéndose desde principios de los 1980 una meseta casi imposible de reducir con la administración postparto de la profilaxis[14]. La mayoría de los fallos en la profilaxis son debidos a una inmunización previa al momento del parto, sobre todo en el tercer trimestre, lo que llevó a la recomendación de realizar una profilaxis en la 28ª semana de gestación. Los argumentos a favor de su implantación son: el aumento en la incidencia de casos de inmunización durante el embarazo y su relación con los supuestos fallos de la profilaxis y el conocimiento de que la sensibilización en primíparas es el grupo que más contribuye a la morbimortalidad perinatal. Las razones en contra son la baja incidencia, posible riesgo fetal y dudas sobre la relación coste-beneficio. La profilaxis antenatal resulta eficaz con una reducción del 70% de los fallos de la profilaxis.

Indicaciones

Las dosis e indicaciones se encuentran recogidas en la tabla 3. Como casos especiales se deben considerar: mujeres Rh negativas con anti-D sólo detectable por *Autoanalyzer* y que deberían ser tratadas como si no los presentaran y gestantes con fenotipo Du que no requieren profilaxis salvo que se trate de variantes Du mosaico.

Los casos residuales y que siguen vigentes en la actualidad son debidos a no seguir estrictamente las indicaciones que se han señalado y que se resumen en: desproporción Ag-Ac en hemorragias fetomaternas superiores a 30 mL, no inmunizar en casos de técnicas invasivas para el feto, no inmunización en la 28ª semana, transfusión inadvertida de productos Rh incompatibles.

Con una política de profilaxis correcta en su planteamiento y ejecución, la incidencia puede bajar de 1 por 150 nacimientos a 1 por cada 10.000.

Tratamiento

Esta enfermedad se ha beneficiado enormemente del desarrollo de la medicina fetal, pero también y en la misma medida ha contribuido a su desarrollo. Desde la época en que los *hidrops fetalis* por aloinmunización RhD contribuían en gran manera a la mortalidad perinatal hasta la actualidad, la enfermedad ha ido, como ya decíamos, de la mano del desarrollo de esta especialidad (Fig. 1). Los hi-

FIGURA 1. Épocas diferentes en el tratamiento de las enfermedades Rh. A. Exanguinotransfusión. Método clásico. B. Hidrops fetalis. Transfusión peritoneal. Año 1975. C. Nacimiento prematuro, < 32 semanas. Año 1982. D. Gammaglobulina i.v. y plasmaféresis. Año 1987.

tos más importantes han sido: la introducción de la exanguinotransfusión a comienzos de los años 1950, el estudio del líquido amniótico y la transfusión intrauterina en la cavidad abdominal del feto, la transfusión fetal por fetoscopia y la transfusión del feto por funiculocentesis o cordocentesis[15-17].

En la primera consulta es necesaria la utilización de los métodos diagnósticos precisos que permitan predecir la gravedad de la enfermedad fetal. Historia de los embarazos previos, cuantificación del anti-D en suero materno, cigosidad para el antígeno D en el padre, etc. Si el padre es heterocigoto debe determinarse el gen-D en células fetales obtenidas por amniocentesis. Si la determinación se realiza en sangre fetal obtenida por cordocentesis las pérdidas fetales llegan a ser del 1-2% y en el 50% de los casos puede haber transfusión feto-materna con el consiguiente incremento de Ac anti-D. El futuro es el estudio del DNA fetal circulante en sangre materna[18]. En un reciente estudio realizado con DNA fetal obtenido de suero materno se obtuvo un 100% de certeza en el diagnóstico del Rh fetal[19].

Transfusión intrauterina (TIU)

La primera técnica empleada fue la transfusión intraperitoneal (TIP) en el feto. Tiene grandes dificultades técnicas antes de la 24ª semana, es peligrosa, la absorción de hematíes resulta errática e impredecible y ha sido abandonada salvo en situaciones límite en que no pueda llevarse a cabo una transfusión intravascular fetal.

La transfusión intravascular (TIV) es la técnica recomendada. Puede realizarse a partir de la 18ª semana. La indicación dependerá de la gravedad de la enfermedad. Un punto clave es el conocimiento del grado de anemia del feto. Puede obtenerse sangre fetal por cordocentesis pero, debido a las posibles complicaciones, debe estar preparada sangre; si el Ht es < 30% o < 2 DS para su edad gestacional, se debe transfundir.

La ultrasonografía ha sido siempre de gran ayuda par la detección y evolución de la hidropesía fetal[20]. En los últimos años se le atribuye una gran fiabilidad para conocer el grado de anemia fetal mediante la medida con *Doppler* de la velocidad de flujo en la arteria cerebral media[21].

La cantidad de sangre a transfundir y el momento varían en cada caso[22]. Es más seguro hacer la TIV en la inserción placentaria del cordón y siempre en la vena umbilical. Los fetos por debajo de 24 semanas las toleran muy mal y se ha descrito una mortalidad del 37%, relacionada con el volumen y la velocidad de infusión. Se recomienda que el cálculo se haga para subir el Ht hasta el 25% o cuatro veces la cifra inicial, a las 48 horas nueva transfusión para colocar el Ht en valores normales. Puede repetirse cada 14 días y es raro necesitar más de tres.

La sangre empleada es concentrado de hematíes Rh negativo de menos de 72 horas, desleucocitados, CMV negativa y, según la AABB con gammarradiación, con 25 Gy para prevenir la enfermedad injerto contra huésped. La donación materna es una excelente fuente para la TIV, no sólo por motivos de seguridad sino porque en algunos estudios parece disminuir el número de TIV[23].

La mortalidad está en función de la gravedad de la enfermedad. El *hidrops* severo sólo se consigue corregir aproximadamente en un tercio de los casos y, si es muy precoz y repetido, un 20%. La supervivencia se puede estimar en el 78% si hay algún tipo de *hidrops* y del 92% si no lo hay[23].

Parto prematuro

La elevada mortalidad en los niños prematuros empeoraba el pronóstico de esta enfermedad. Los grandes avances en los cuidados intensivos neonatales llevó en los primeros años 1980 a adelantar la indicación de extraer el feto por cesárea a la 32ª semana. Algunos autores propugnaban incluso antes. En la actualidad, con la posibilidad de transfundir y controlar hematológicamente al feto, no hay por qué adelantar el parto salvo en situaciones desesperadas. Debe intentarse que la gestación pase de la 34ª semana y, si es posible, llegar a la 37ª-38ª para concluir. La vía de terminación (vaginal o cesárea) dependerá de las circunstancias concretas del feto y de la madre.

Plasmaféresis

Los resultados con plasmaféresis de grandes volúmenes fueron desestimados por excesiva variabilidad y riesgo. Con volúmenes pequeños (250 mL por semana) se puede obtener una reducción importante en la concentración de anti-D. Su utilización puede valorarse en madres con historia de *hidrops fetalis* o formas graves antes de la 24ª semana de gestación y la seguridad de que el feto es Rh positivo. La limitación de esta técnica es que las series son muy cortas o se ha usado asociada a IGIV o transfusiones intrauterinas. En las formas muy graves puede ser de gran utilidad, permite empezar desde la 12ª semana, se puede asociar a la IGIV y, si es preciso, a lo largo de la evolución hacer TIV.

TABLA 4. Tratamiento con IGIV y plasmaféresis en la enfermedad Rh (1988-1992). Maternidad La Paz

Pacientes	
Aloinmunización Rh	187 casos
Casos tratados	100 casos
Tratamiento antenatal	71 casos
IGIV	23 casos
IGIV + plasmaféresis	48 casos
Postnatal	29 casos
Historia obstétrica	
Muertes fetales	34 en 18 madres
Exanguinotransfusiones	35 en 22 niños
Aloinmunización primer embarazo	4
Fallo de la profilaxis	6
Transfusión incompatible	9
Sin antecedentes	12
Tratamiento	
Madre:	
IGIV: 0,8 g/kg/día cada 2-3 semanas	
Plasmaféresis: 2.000 mL cada 2-3 semanas	
Comienzo: entre las 14-34 semanas, según historia previa y/o concentración de anti-D en suero	
Recién nacido:	
IGIV: 1 g/kg primer día + 0,5 g/kg/día 3 días más	
Comienzo: tras confirmar el Coombs directo positivo	
Resultados (de los 71 casos con tratamiento antenatal)	
Nacimiento:	37 + 1,7 semanas de gestación
Peso:	2.834 ± 458 g
Supervivencia:	94,4%
Exanguinotransfusiones:	46 en 36 niños

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

Su efecto beneficioso en la PTI durante el embarazo y su inocuidad en el feto nos llevó a usarla con éxito en la EHN[24]. La asociación de plasmaféresis e IGIV es la estrategia que mejor resultado nos ha proporcionado, pasando las formas de muy graves a moderadas o leves. Se han postulado algunas hipótesis sobre su mecanismo de acción: bloqueo de los receptores Fc de los macrófagos fetales, bloqueo del transfer placentario del anticuerpo al feto, interferencia con la síntesis de anti-D (Tabla 4).

Tratamiento del recién nacido

La exanguinotransfusión (EXT) es el procedimiento de elección para tratar la anemia y la hiperbilirrubinemia. El objetivo fundamental es la eliminación de hematíes sensibilizados y su sustitución por hematíes compatibles. Disminuye la concentración de bilirrubina y del anticuerpo en suero y en muchas ocasiones permite situar al niño en normovolemia. También aporta HbA. El cambio de dos veces la volemia del niño elimina el 85-90% de los hematíes

sensibilizados frente a sólo un 25% de la bilirrubina. La sangre a emplear debe ser sangre parcialmente desplasmatizada, O Rh negativa, compatible con suero materno y de menos de cinco días. Los criterios que seguimos para la indicación de las primeras EXT teniendo siempre presentes los antecedentes y la historia prenatal, son que la Hb en sangre de cordón sea inferior a 12 g/dL o bilirrubina mayor de 5 mg/dL. También la clínica tiene su importancia y habrá que tenerla en cuenta. Las EXT posteriores se decidirán según la evolución de la bilirrubina, gravedad del caso, etc., aunque siempre la tendencia debe ser a limitarlas todo lo posible.

Fototerapia

Su objetivo es la reducción de la bilirrubina de la circulación. Su efectividad es mayor en casos de hemólisis moderada, tal y como suele ocurrir en la incompatibilidad ABO. En niños con EHN grave ayuda a reducir el número de EXT, pero no llega a sustituirlas.

Inmunoglobulina intravenosa

Igual que con el uso prenatal, resulta eficaz e inocua[25]. En la EHN disminuye el número de EXT, los días de estancia y la duración de la fototerapia. Hemos usado con buenos resultados 1 g/kg en el primer día y 0,5 g/kg en los tres siguientes; otros esquemas usados por diferentes autores han sido 0,5 g/kg/dosis única y 0,8/kg/día/tres días. También es eficaz en la incompatibilidad ABO.

Siempre ha sido motivo de preocupación el desarrollo neurológico de estos niños. Según algunos informes, puede esperarse un desarrollo normal en más del 90% de los casos, incluso si estuvieron hidrópicos en el momento de la primera EXT[26,27]. En las formas hidrópicas se debe ser cauto en el pronóstico.

Trombocitopenias

Antes de entrar en los procesos que afectan al feto, puede ser de interés hacer una aproximación a las trombopenias maternas. El recuento plaquetario por debajo de 150.000/µL es la alteración de la hemostasia más frecuente en la mujer embarazada. Hay que plantearse en primer lugar las trombopenias falsas o espúreas debidas a la recogida incorrecta de la muestra. Los acúmulos de plaquetas pueden ser contados como leucocitos por los aparatos automáticos. Una trombopenia inesperada debe confirmarse siempre por visión y contaje directo en el laboratorio.

En un estudio prospectivo llevado a cabo en Canadá[28], con más de nueve años de duración y con un 30% de embarazos de riesgo, se comprobó que el 6-7% de mujeres tenían plaquetas en el momento del parto entre 70-150.000. La mayoría (73%) correspondían a trombopenias del embarazo, que desaparecían fácilmente con posterioridad. El resto eran trombopenias inmunes, PTI, lupus eritematoso sistémico, infecciones por VIH y mucho menos frecuentes la CID o el embolismo del líquido amniótico. Estas trombopenias incidentales del embarazo no suponen ningún riesgo para la madre o el niño y en todos los casos se normalizan en las siguientes 4-6 semanas. Tampoco los RN presentaron ninguna alteración. En sucesivos embarazos suele repetirse la trombopenia. Pudieran relacionarse con un turnover plaquetario aumentado en el embarazo.

Trombocitopenias feto-neonatales

Las plaquetas aumentan linealmente a lo largo de la gestación, desde 180.000/µL en la 15ª semana hasta 275.000/µL en la 40ª semana[29]. La definición de trombopenia en prematuros y a término es la misma que en niños más mayores, plaquetas inferiores a 150.000/µL. Las trombopenias representan la alteración de la hemostasia más frecuente en el recién nacido. Una cifra de plaquetas por debajo de 100.000/µL debe considerarse definitivamente anormal en cualquier edad gestacional. Si son severas presentan manifestaciones clínicas (Figs. 2 y 3) que condicionan una alta morbilidad y secuelas, quizás la más importante sea la hemorragia intracraneal (HIC).

En estudios amplios en sangre de cordón se ha encontrado una prevalencia para las trombopenias severas (plaquetas < 50.000) de 1,2 por mil nacidos vivos. Estas cifras tienen obligatoriamente que ser mayores puesto que no están incluidas las adquiridas posnatalmente.

Las trombopenias son comunes en las unidades neonatales, alcanzando el 15-20% de los niños que ingresan. Generalmente aparecen como consecuencia de infección, CID, asfixia, errores innatos del metabolismo como la hiperglicinemia cetósica, cardiopatías congénitas, etc.[28-30]. Los hijos de madres con hipertensión o preeclampsia cursan en un 10% de los casos con trombopenia y, frecuentemente, con neutropenia. Estos datos tienen especial interés en los prematuros por su tendencia a sangrar, sobre todo en la matriz germinal del cerebro.

Excluidas las causas adquiridas, vamos a centrar nuestra atención en las de origen congénito y en las que es frecuente encontrarse con un RN trombopénico pero sin manifestaciones clínicas. En esta situación la orientación diagnóstica deberá hacerse sobre las drogas que haya podido recibir la madre, las trombopenias inmunes y algunos síndromes.

Las drogas no juegan un papel importante y la trombopenia suele ser debida más a los anticuerpos formados frente al medicamento que al medicamento en sí. Han sido reportados casos atribuidos a los diuréticos, tolbutamina, hidralazina, etc.; son de escasa importancia clínica.

Las formas más importantes son las trombopenias inmunes: la trombopenia neonatal aloinmune (TNA) y la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

FIGURA 2. Recién nacido con petequias por trombopenia aloinmune.

FIGURA 3. Importante expresividad clínica en un RN con trombopenia infecciosa (CMV).

Trombopenia neonatal aloinmune (TNA)

Es la forma más grave y de peores consecuencias para el feto. La prevalencia oscila entre 1-2 por 10.000 nacidos vivos. El 50% aparecerán en el primer embarazo y el 80% repetirán. La trombocitopenia en el feto puede ser la causa de una HIC y daño cerebral definitivo. Si el niño nace con lesiones irreversibles significa que hemos llegado demasiado tarde. Las formas más frecuentes son debidas a la presencia del antígeno plaquetario HPA-1 que aparece en el 80% de los casos, pero existen otros como el antígeno Ko, Bak, Yuk, etc. A pesar de que el 85% de los fetos pueden ser positivos, muy pocos casos tienen importancia clínica, debido a que sólo algunos de los serotipos HLA responden frente al estímulo antigénico. La posibilidad de aparecer hemorragias intracraneales en el feto hizo ver la necesidad de un estricto control del embarazo y de proceder a transfundir plaquetas al feto[31]. Puesto que el antígeno aparece en el feto desde la 16ª semana y no son infrecuentes las transfusiones feto-maternas, suele ser frecuente la aparición de la enfermedad en el primer hijo, lo que ocurre en el 30-50% de los casos estudiados.

En muchas ocasiones el proceso pasa desapercibido y debe sospecharse en todo recién nacido con trombopenia y/o púrpura con plaquetas normales en la madre. El riesgo de hemorragia fetal se presenta sobre todo cuando las plaquetas son < 20.000 y esto es frecuente en la TNA. Recuentos inferiores a 15.000 se han encontrado en fetos < 16 semanas, lo que significa la severidad del proceso y la precocidad con que pueden aparecer. La HIC puede aparecer de forma muy precoz, aunque lo más habitual es después de la 32ª semana.

La obtención de sangre fetal permite, no sólo hacer el diagnóstico sino que, de acuerdo con el recuento plaquetario, tendremos que tomar decisiones terapéuticas. Si un feto anterior padeció la enfermedad, la primera extracción podría hacerse alrededor de la 20ª semana. Si la afectación no fue severa podría retrasarse a la 26ª-28ª semana. Los niveles de anticuerpos maternos no predicen la gravedad de la enfermedad en el feto. Unas plaquetas normales a las 20 semanas no aseguran la no afectación fetal, por lo que deberá repetirse en la 26ª semana.

Ante una forma grave de TNA se pueden seguir diversas estrategias. Realizar transfusiones de plaquetas en el feto, hacer una cesárea electiva en una edad gestacional muy precoz o administrar corticoides o IGIV a la madre.

Pese al avance de los cuidados intensivos neonatales, es necesario valorar el riesgo de la extracción de un feto muy inmaduro mediante una cesárea. Las transfusiones repetidas de plaquetas (semanales) se han mostrado eficaces en casos de TNA. El feto queda expuesto a múltiples donantes, puesto que no se pueden emplear con esta frecuencia las plaquetas maternas. El tratamiento[32,33] podría comenzar a las 26 semanas o cuando se detecte una trombopenia severa. En cada control deberá valorarse la severidad del proceso, el estado fetal y los controles de plaquetas y en cada ocasión valorar sus riesgos. Inicialmente se recomendó la transfusión de plaquetas una sola vez y antes del parto, para evitar sus efectos y prevenir la HIC. La cesárea no evita su aparición en más de la mitad de los casos, puesto que la hemorragia aparece antes del nacimiento, de aquí que sea necesario un manejo más agresivo. La administración de prednisona a dosis bajas (10 mg/día desde la 23ª semana) ha sido referida con éxito, ascendiendo las plaquetas de 20.000 a 80.000. El tratamiento con IGIV constituye un

procedimiento probado y seguro en la TNA. En ocasiones se ha usado sola y otras, asociada a corticoides. La dosis más comúnmente usada es la de 1 g/kg/semana.

En un primer hijo en que se sospeche una TNA, debe estudiarse en los padres las plaquetas, antígenos y anticuerpos antiplaquetarios e intentar investigar los anticuerpos específicos de la incompatibilidad antigénica. En el niño, los recuentos de plaquetas bajas dificultan las determinaciones serológicas. No suelen ser necesarias si se dispone del suero de los padres. El fenotipo y el genotipo de las plaquetas paternas son fundamentales para establecer el riesgo de futuros embarazos.

El recién nacido, al menos en los primeros casos familiares, es un niño normal que consulta por la clínica o por encontrarse una trombopenia que no tiene la madre. Dada la gravedad de este proceso, es necesario tomar decisiones y actuar con rapidez. Las manifestaciones hemorrágicas primarán dentro de las medidas a tomar. Deben tomarse medidas si las plaquetas son < 30.000. Las medidas a tomar, transfusión de plaquetas, corticoides, IGIV o exanguinotransfusión, deben tomarse con la rapidez que el caso precise. Las plaquetas a transfundir serán HPA-1 negativas y las más accesibles son las maternas ya que el 98% de la población es positiva. Los corticoides en el niño tienen una eficacia limitada. Muchos niños no normalizan las plaquetas hasta 2-3 semanas después de iniciado el tratamiento.

La IGIV es un procedimiento efectivo y con pocos riesgos. La más recomendada es 1 g/kg/tres días, hasta que las plaquetas superen las 50.000. La asociación entre corticoides e IGIV parece el mejor procedimiento. La administración de la metil prednisolona i.v. (1 mg/8 horas) y simultáneamente IGIV ha resultado efectivo[31]. La exanguinotransfusión es un procedimiento eficaz a pesar de que sólo el 40% de la IgG se encuentra en el espacio vascular. Hay que tener en cuenta los inconvenientes de la propia técnica y de la transfusión. En equipos experimentados es rápida y puede resolver la emergencia.

Púrpura trombocitopénica idiopática materna (PTI)

La PTI es una enfermedad autoinmune en la que el individuo forma Ac frente a algunos antígenos plaquetarios. Es una enfermedad que afecta a mujeres jóvenes y, por consiguiente, resulta de interés perinatal. El manejo de estas mujeres no difiere porque estén embarazadas.

Algunos puntos merecen especial comentario. La literatura resulta confusa al estudiar la relación entre las cifras de plaquetas maternas y las correspondientes al feto y RN[34]. El número de plaquetas en la madre y la presencia de Ac antiplaquetarios no se correlacionan con las cifras en el feto-neonato. Es difícil correlacionar el tratamiento materno-fetal con corticoides o IGIV ya que exigiría controles periódicos de plaquetas en el feto, lo que conlleva más riesgos que posibles beneficios. No parece justificado usar empíricamente estas medicaciones en la madre para mejorar las plaquetas del feto salvo por los antecedentes con fetos anteriores o conozcamos la cifra de plaquetas del feto. No existe unanimidad sobre la relación entre la madre, que ha tenido que ser esplenectomizada, y la trombopenia fetal.

Otro de los puntos clásicos de controversia es si los niños deben nacer por cesárea. Apenas se ha observado morbilidad, la HIC se ha estimado en 2 por cada 100.000 nacimientos[35]. En una revisión de la literatura sobre 474 casos, no se encontraron diferencias en la frecuencia de hemorragia intracraneal en los niños nacidos por cesárea o parto vaginal. No hay datos que avalen que la cesárea beneficie a los hijos de madres con PTI. Tampoco que las determinaciones del scalp fetal sean beneficiosas. Hay un 50% de valor predictivo positivo de que las plaquetas en el scalp sean < 50.000[36]. Todo ello sugiere que la trombopenia neonatal no se asocia con morbilidad significativa, no hay factores predictivos y la cesárea no ha mostrado beneficios. Es recomendable no emplear métodos invasivos como cordocentesis, monitorización biofísica o bioquímica o cesárea profiláctica.

La anestesia epidural puede hacerse con seguridad con plaquetas por encima de 100.000, por debajo las cifras deben permanecer estables y el TP y TPP (tromboplastina parcial) y fibrinógeno deben ser normales[37].

Los RN suelen responder mal a las transfusiones de plaquetas y sólo en una emergencia se deben emplear. Responden bien a los corticoides y la IGIV, por separado o junto con dosis y estrategias como los señalados para la TNA. El cuadro clínico no suele ser tan precoz y grave como en la TNA y no conviene olvidar que los anticuerpos maternos siguen actuando después del nacimiento por lo que la cifra más baja de plaquetas no es en sangre de cordón sino a los 3-7 días.

Podemos resumir las diferencias entre ambos procesos señalando que en la TNA no suele haber antecedentes, el riesgo de HIC fetal es diez veces superior, las intervenciones en el feto están justificadas y pueden usarse las plaquetas maternas. Lo contrario puede aplicarse a la PTI.

El *lupus eritematoso* sistémico (LES) puede cursar con trombopenia en el embarazo, debida a autoanticuerpos IgG que atraviesan la placenta; rara vez producen trombopenia en el feto y en el neonato por lo que no suele plantear problemas perinatales.

Dentro de las *trombopenias infecciosas* la más frecuente en la madre es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Debe plantearse en el diagnóstico diferencial de las trombopenias asintomáticas del embarazo. No suele plantear problemas específicos. Hoy día, con las medidas de que disponemos para la prevención de la transmisión vertical, es muy rara la infección neonatal. En el RN la trombopenia infecciosa más frecuente es la infección congénita por CMV (Fig. 3).

Otras causas de trombopenia fetal-neonatal son las que aparecen en algunas raras enfermedades genéticas.

Síndrome aplasia de radio-trombocitopenia (TAR)

Es una enfermedad autosómica recesiva que incluye alteraciones esqueléticas, anomalías gastrointestinales (alergia a las proteínas de leche de vaca), anomalías cardíacas y hematológicas. Estas incluyen eosinofilia, anemia y, sobre todo, trombocitopenia. Aparece en el 60% de los casos y suele ser grave y, en ocasiones, mortal. Consiste en una trombocitopenia hipomegacariocítica con aplasia bilateral del radio.

El diagnóstico prenatal se sospecha por la visualización de las lesiones óseas con ultrasonografía. La realización de una cesárea y el manejo prenatal se harán de acuerdo con los antecedentes y el número de plaquetas[38].

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Consiste en una alteración de las plaquetas que resultan pequeñas y disfuncionales, junto con alteraciones inmunológicas y eccema. El cuadro suele ser grave y son frecuentes las HIC. El diagnóstico prenatal se hace por análisis del DNA y si es necesario se transfundirán plaquetas al feto en orden a evitar la hemorragia[39].

Tromboastenia de Glanzmann

Es una enfermedad autosómica recesiva que cursa con diáteis hemorrágica por alteración en la función plaquetaria, concretamente el complejo GP IIb/IIIa. Los neonatos afectos, pese a nacer por parto vaginal, no suelen presentar hemorragias, salvo si se realiza algún procedimiento como la circuncisión. El diagnóstico prenatal no está indicado salvo en los casos en que los padres lo deseen. En caso de necesitar plaquetas serían necesarias grandes cantidades dado que las plaquetas anormales del feto interferirán con las plaquetas transfundidas[40].

ANÁLISIS DE LOS VALORES HEMATOLÓGICOS NORMALES EN EL RN

Eritrocitos

La Hb de cordón no varía significativamente durante el tercer trimestre de la gestación. Los valores medios de Hb en sangre de cordón para niños prematuros se cifran en 17,5 ± 1,6 g/dL[41]. Los desnutridos intrauterinos o los bajos pesos para su edad gestacional suelen tener policitemia. Con frecuencia se produce un aumento de 1-2 g/dL en el primer día de vida, como consecuencia de la transfusión desde la placenta y el escaso aporte líquido recibido en ese tiempo. A la semana, los valores de Hb son similares a los de cordón y van seguidos por una caída progresiva durante 1-3 semanas. La velocidad y cantidad de caída en la Hb depende de la inmadurez del niño. Mientras que el nadir en la concentración de Hb en los niños a término ocurre a las 8-12 semanas y con una cifra de 11,4 ± 0,9 g/dL, en los menores de 1.500 g a las 4-8 semanas es de 8 g. En la tabla 5 puede verse la evolución de la cifras de Hb por grupos de peso y edad postnatal.

Las razones para la acelerada caída en la concentración de Hb en los niños inmaduros esta en relación con la vida media más corta de los hematíes. El tamaño de las células rojas desciende gradualmente durante el desarrollo. El volumen celular medio es de unos 180 fl en el embrión, de 105-115 en los niños a término y en alrededor del año se queda en 82 fl. Las células fetales tienen otras muchas características, como su escasa deformabilidad. Su vida media es tan corta como los 20-30 días a la 20ª semana y 70-90 a término. Son también susceptibles de oxidación por medio de los radicales libres. La membrana celular es estructuralmente distinta[42].

Leucocitos

Los intervalos de la normalidad en los recuentos de leucocitos han sido establecidos con cierto grado de certeza. Los resultados obtenidos en sangre de cordón comparándolos con los obtenidos en capilar son diferentes, siendo más bajos los primeros. Los recuentos en sangre venosa son aproximadamente el 80% de los de los capilares y en arteria el 75%[43]. Desde que apareció la publicación de Manroe[44], el recuento y los índices leucocitarios (Fig. 4) han constituido un parámetro de gran utilidad en el diagnóstico de la infección neonatal relegando a un segundo plano otros métodos.

Los valores de neutrófilos cambian rápidamente en las primeras horas de vida. Un ascenso significativo ocurre en las primeras 12 horas, después viene una caída y un plató a los 4 días. Cambios similares pueden apreciarse en los inmaduros. Los prematuros muestran valores algo inferiores a los niños a término, pero las diferencias no se aprecian a los 3-4 días de vida. Debe sospecharse una infección bacteriana en los primeros días de vida si la cifra de neutrófilos cae por debajo de 2.000. La hipoxia, la hemorragia intracraneal y la desnutrición intrauterina también pueden cursar con neutropenia.

Plaquetas

Los recuentos de plaquetas en el RN normal no varían con la edad gestacional y los valores tampoco difieren mucho de los del adulto. Las cifras oscilan entre 150.000-450.000 cél/mm^3. Los valores medios son de 250.000 plaquetas con escasas oscilaciones[45]. Los recuentos inferiores a 150.000 son mucho más frecuentes en prematuros.

Las plaquetas del RN muestran alteraciones funcionales, algunas de las cuales desaparecen al añadir plasma adulto; los mecanismos exactos no han sido determinados.

TABLA 5. Valores de hemoglobina en los niños de bajo peso

	Edad (semanas de vida)				
Peso (g)	**2**	**4**	**6**	**8**	**10**
800-1.000	16,0 (14,8-17)	10,0 (6,8-13,2)	8,7 (7-10,2)	8,0 (7,1-9,8)	8,0 (6,9-10,2)
1.001-1.200	16,4 (14,1-18,7)	12,8 (7,8-15)	10,5 (7,2-12,3)	9,1 (7,8-10,4)	8,5 (7-10)
1.201-1.400	16,2 (13,6-18,8)	13,4 (8,8-6,2)	10,9 (8,5-13,3)	9,9 (8-11,8)	9,8 (8,4-11)
1.401-1.500	15,6 (13,4-17,8)	11,7 (9,7-13,7)	10,5 (9-11,9)	10,2 (8,4-12)	9,9 (8,4-11,4)
1.501-2.000	15,6 (13,5-17,7)	11,0 (9,6-14)	9,6 (8,8-11,5)	9,8 (8,4-12)	10,1 (8,6-11,8)

Media e intervalo

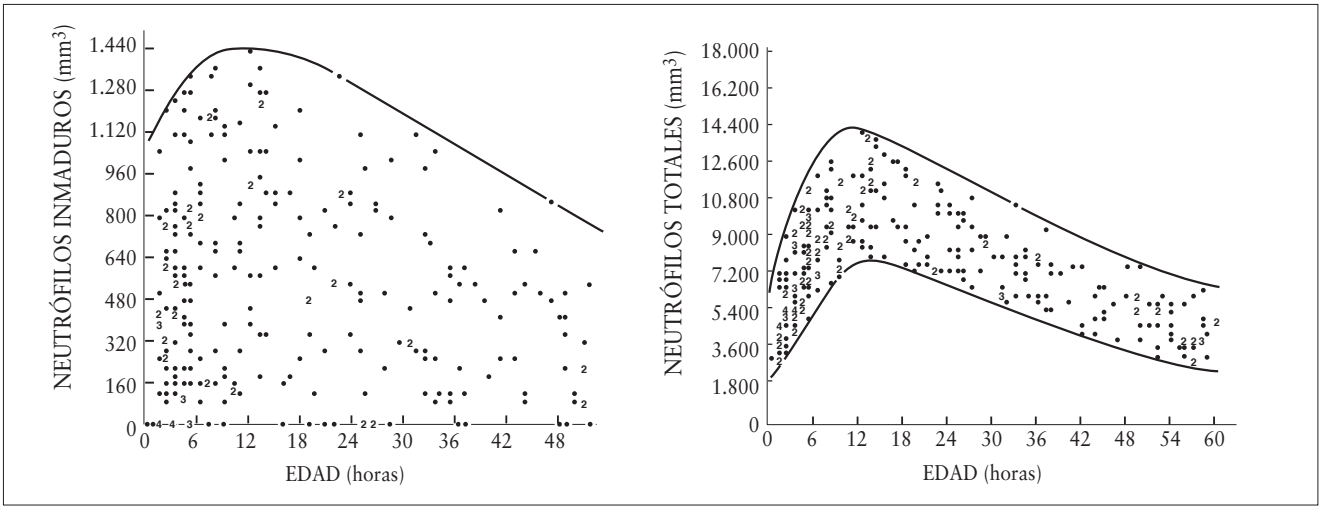

FIGURA 4. Cambios en los neutrófilos inmaduros y totales en las primeras horas de vida.

Factores y test de coagulación

La experiencia clínica, más que los estudios analíticos, muestra que la situación del RN es de hipocoagulabilidad. En el neonato sano los diversos sistemas que intervienen en la coagulación se mantienen en equilibrio; en el neonato enfermo este equilibrio se altera y aparecen con facilidad hemorragias y trombosis[46].

El interés por la hemorragia intracraneal del niño a término ha dejado paso por su escasa frecuencia a la hemorragia peri-intraventricular del prematuro. Las complicaciones tromboembólicas de los catéteres centrales (a través de los vasos umbilicales o de una vena periférica) son frecuentes. La trombosis arterial o venosa renal se observa también en la asfixia o fetopatía diabética.

El tiempo de tromboplastina parcial (PTT) está prolongado en los niños a término y más en los pretérmino. Ello es debido a los bajos niveles de los factores XI y XII, al kininógeno de alto peso molecular y a la precalicreína. Los valores del adulto se alcanzan a los 2-3 meses después del nacimiento. Igual ocurre con el tiempo de protrombina y trombina que se encuentran fisiológicamente prolongados[47].

El fibrinógeno se sintetiza en el hígado fetal desde la 5ª semana e interviene en la formación del coágulo a partir de la décima. Los niveles del adulto se consiguen a las 30 semanas. Existen diferencias químicas entre el fibrinógeno adulto y el fetal, ello puede determinar un alargamiento del tiempo de trombina.

La actividad del factor V es normal en prematuros y a término. Sin embargo, en niños menores de 31 semanas se han encontrado cifras del 65%[48]. Los niveles de los factores K dependientes en niños normales a término están algo disminuidos. Esta disminución es más marcada en los prematuros, así como la respuesta a la administración de vitamina K, que es más deficiente.

Ha sido cuestionada la práctica de administrar vitamina K a todos los RN. Se ha basado en estudios en que no se encontraban diferencias en los tests de coagulación entre los niños que recibían vitamina K y los que no[49]. Lo cierto es que un tercio de los neonatos muestran datos que evidencian un déficit de vitamina K. Además, se ha insistido en las manifestaciones tardías de la enfermedad hemorrágica del RN al final del primer mes, con expresión importante en el

SNC[50]. También, en los últimos años ha surgido la polémica de si la administración de vitamina K debe ser i.m. u oral. Algunas observaciones inglesas llamaron la atención sobre la relación entre la administración de vitamina K i.m. en el neonato y la aparición de tumores en la infancia[51]. Más parece una asociación casual que una relación causa efecto. La Academia Americana de Pediatría recomendó la administración i.m.[52]. En el Reino Unido, Alemania o Australia se usa la forma oral. Dado que en esta forma hay que administrar varias dosis en el primer mes y esto tiene dificultades logísticas, nuestra práctica es poner 1 mg i.m. a todos los RN.

Además de esta administración profiláctica a todos los RN, deben tenerse en cuenta las formas tardías de enfermedad hemorrágica del RN, sobre todo en niños lactados al pecho, madres que han tomado hidantoína, cumarínicos o niños sometidos a cirugía intestinal.

El factor VIII muestra valores similares al adulto. En algunos niños con CID, SDR, septicemia, asfixia, pueden aparecer valores superiores a los del adulto[53]. La concentración de los factores XI, XII, precalicreína, están disminuidos en el RN y los niveles se correlacionan bien con la edad de gestación, estando muy descendidos en neonatos graves[54]. Los niveles de plasminógeno aumentan con la edad gestacional y alcanzan el 50% en el niño a término. Se han observado diversas variantes genéticas del plasminógeno. La antitrombina III se encuentra disminuida en niños a término con cifras del 60% e inferiores en los prematuros. Su déficit puede determinar una situación de hipercoagulabilidad y trombosis. Algo similar puede ocurrir con la proteína C[55].

Transporte de oxígeno en el feto y neonato

El aporte y liberación de oxígeno en los tejidos varía sustancialmente en la vida fetal y en la extrauterina. Este acontecimiento resulta de particular importancia en una época de la vida en que diversas alteraciones maternas, placentarias, del parto, postnatales; bien pulmonares, cardiocirculatorias, metabólicas, etc., pueden alterar el adecuado suministro de oxígeno a las células del organismo.

En la vida intrauterina la oxigenación a través de la placenta determina una obligada policitemia. Después del nacimiento intervienen factores tan importantes como la mezcla de gases inspirados, la función pulmonar, el contenido arterial de oxígeno, el output cardíaco, la posición de la curva de disociación de la Hb y la facilidad para extraer el oxígeno por parte de los tejidos. En el feto la PaO_2 es de 30 mm de Hg en el territorio venoso y de 15 en el arterial. Desde el nacimiento las cifras se colocan próximas a 100 mm de Hg. La desviación a la izquierda de la curva de disociación de la Hb, permite una mayor saturación. Cuando la curva se desplaza hacia la derecha, a igual tensión de oxígeno se satura menos, pero se libera más en los tejidos. Diversos factores influyen en esta afinidad. El más importante en el feto es la concentración de HbF y el contenido de 2,3 DPG. Parece que la razón más importante por la que la sangre fetal manifiesta esta desviación a la izquierda es el resultado de un fallo de la HbF para unirse al 2,3 DPG, en el grado que lo hace la HbA. El 2,3 DPG se incrementa con la edad gestacional. Al final de la primera semana sus niveles son más altos que al nacimiento. La curva de disociación de la Hb se va desplazando hacia la derecha para igualarse en los valores de la P50 a los seis meses[56]. En los prematuros, en los que tan frecuentes son los problemas respiratorios, será preciso tener muy en cuenta datos como la Hb, la capacidad de transporte de oxígeno, la P50, el contenido de 2,3 DPG y la cantidad de Hb F.

No se conocen muy bien los efectos de la transfusión intrauterina en el feto. De forma postnatal la influencia parece clara, la liberación de oxígeno es mayor en los tejidos en presencia de Hb adulta y en algunas situaciones clínicas que cursan con hipoxia grave podría ser beneficiosa. Por otro lado, dicha liberación podría perjudicar el desarrollo de la retina, favoreciendo la aparición de la retinopatía del prematuro.

ANEMIA EN LOS NIÑOS PREMATUROS

En la última década se ha hecho realidad la posibilidad de trabajar con razonables garantías de éxito con niños cada vez más pequeños, con edades de gestación próximas a las 24 semanas y peso cercano a los 500 g, lo que exige medidas y cuidados cada vez más precisos y especiales.

Dentro de las anemias neonatales, de las cuales existen excelentes revisiones[41,57], las que afectan a los niños prematuros constituyen un motivo especial de atención e interés, por lo nos ha parecido oportuno dedicar parte de este capítulo a ese problema concreto.

Fisiología y manejo clínico

Los recién nacidos presentan anemia con más frecuencia que en cualquier otra edad. La anemia al nacimiento puede aparecer hasta en el 60% de los niños prematuros. Las causas son múltiples e incluyen la transfusión fetomaterna o fetoplacentaria, el desprendimiento prematuro de placenta, la patología funicular, las infecciones, las anemias hemolíticas, etc. En la primera semana de vida, la causa de anemia más importante en estos niños son las extracciones diagnósticas, que con facilidad superan los 2 mL por día lo que hace que en pocos días se haya superado el 10% de la volemia.

Los niños prematuros tienen mayor predisposición para desarrollar deficiencias nutricionales, debido a su rápido crecimiento y sus limitaciones en la alimentación[58]. Los factores que pueden aumentar o acelerar la anemia son el hierro (Fe), el ácido fólico, la vitamina E y la vitamina B_{12}.

Existe un cierto consenso en que los niños prematuros deben suplementarse con Fe. Cuándo empezar y qué cantidad emplear dependerán de la Hb en cordón, la edad gestacional y el volumen de las extracciones. El suplemento de Fe debe comenzarse después de las dos semanas de vida y oscila entre 2-4 mg/kg/día y prolongarse en los menores de 30 semanas hasta los 12 meses.

El ácido fólico tanto en suero como en los hematíes es menor en el recién nacido que en el adulto, independientemente del peso y la edad gestacional. Cae rápidamente en los niños más prematuros y no se ha demostrado que participe en la anemia de la prematuridad.

Un niño a término tiene unas reservas de 20 mg de vitamina E y un prematuro de 3 mg. Los niveles de vitamina E rápidamente alcanzan los del adulto en los niños alimentados a pecho, pero existe una gran variabilidad en los alimentados con leche de vaca. La asociación entre déficit de vitamina E y anemia hemolítica en los niños prematuros fue descrita en EE.UU. en los años 1960[59]. Aparece entre las 6-10 semanas de vida y en niños con altas cantidades de ácidos grasos poli-insaturados (PUFA) en la dieta.

Los niveles de vitamina B_{12} son mayores en el neonato que en la madre por un mecanismo activo de transferencia. Las reservas en el recién nacido son de unos 50 microgramos. Su deficiencia no se relaciona con la anemia de la prematuridad y solamente se tendrá en cuenta a partir del 4º y 5º meses en los prematuros con escasas reservas y deficiente nutrición.

Anemia de la prematuridad

En los niños con EG inferior a 32 semanas es muy frecuente la aparición de una anemia hiporregenerativa, normocítica, normocrómica y acompañada de cifras bajas de rh-EPO. Se presenta entre la 3ª y la 12ª semanas de vida y se resuelve espontáneamente entre los 3-6 meses de edad. El Ht cae al 20-30% y los reticulocitos bajos. Muchos niños permanecen asintomáticos con Hb < 7 g/dL, otros tienen signos de anemia: taquicardia, taquipnea, aumento de episodios de apnea, desaturaciones, bradicardias, pobre ganancia de peso, aumento de las necesidades de oxígeno, aumento de lactato en sangre, etc., que se corrigen al trasfundir concentrado de hematíes[41]. Esta anemia es más frecuente e importante cuanto más inmaduro es el niño.

Las causas no están claramente establecidas. Han sido implicados diversos factores como la disminución en la vida media de los eritrocitos, la hemodilución asociada al rápido incremento de la masa corporal y el cambio de hemoglobina fetal a hemoglobina adulta. Más recientemente se ha invocado en los prematuros la ausencia o disminución en los diferentes tejidos y tipos de células de las proteínas responsables de los factores de trascripción de la EPO, lo que ocurriría en condiciones fisiológicas al final de la gestación o en el recién nacido a término. Los mecanismos específicos que causan la anemia de la prematuridad están por definir[60].

Eritropoyetina (EPO)

Durante el desarrollo fetal el hígado parece ser el primer órgano donde se produce EPO y después el riñón y la médula ósea. No se conocen los mecanismos exactos de expresión en el feto. La eritropoyesis fetal y materna son totalmente independientes, la EPO no atraviesa la placenta. El feto es sensible a la hipoxia y ésta induce la producción de EPO, pero de forma diferente a como ocurre en el adulto. Los fetos con agenesia renal bilateral nacen con cifras de Hb, Ht y EPO normales.

A partir del aislamiento de la EPO, su síntesis y utilización en terapéutica humana, son cada vez mayores los campos de aplicación de esta sustancia.

Estudios clínicos en recién nacidos

Las investigaciones en recién nacidos, siempre con el ánimo de encontrar una alternativa a las transfusiones, se dirigieron inicialmente a estudiar la respuesta in vitro a la EPO de las células progenitoras de la serie roja. Algunos ensayos llevados a cabo en niños prematuros demostraron que las células precursoras de los eritrocitos respondían adecuadamente cuando se le estimulaba con EPO, lo que indujo a pensar en su utilidad clínica. En la actualidad disponemos de abundante literatura sobre el uso de la EPO en niños prematuros[61-68]. Existen pruebas evidentes de que estimula la eritropoyesis pero los datos no son suficientes para concluir que reduce significativamente las transfusiones de hematíes.

Los primeros ensayos clínicos no mostraron buenos resultados con dosis subcutáneas entre 70-200 U/kg/semana. Por estudios en animales se determinó que los neonatos tenían un volumen de distribución mayor y una más rápida eliminación de EPO, de ahí que fuesen necesarias dosis más altas que el adulto, estas diferencias también son aplicables al prematuro. Existen algunos datos que permiten pensar en una relación entre dosis mayores (300-900 U/kg/semana) y el incremento del Ht. No se han observado efectos secundarios, pero tampoco ventajas con la administración de 1.200-1.500 U/kg/semana.

Los tres grandes estudios realizados en la anterior década coinciden en que con una dosis entre 500-750 U/kg/semana se produce un aumento significativo en la eritropoyesis, pero no está tan claro que disminuya el número de transfusiones. La distinta metodología y los criterios de transfusión explicarían las diferencias encontradas. El estudio multicéntrico norteamericano concluye que el tratamiento con EPO a una dosis de 500 U/kg/semana estimula la eritropoyesis, modera el curso de la anemia, se asocia a una reducción del número de transfusiones y parece seguro en los niños de muy bajo peso. También se ha administrado la

TABLA 6. Eritropoyetina y anemia del prematuro*

Indicaciones
– RN E.G. < 31 sem
– RN < 1.250 g
– Saturación de O_2 > 85% con FiO_2** < 0,3 y PMAP** < 8 cmH_2O
– Tolerar alimentación enteral
– Hematócrito central inferior al 40%
(Deben cumplirse todos los criterios)
Esquema de tratamiento
Eritropoyetina
– Edad de comienzo:
• Después de los 7 días de vida
– Dosis:
• 200 U/kg lunes, miércoles y viernes (600 U/kg/sem)
– Vía:
• Subcutánea (alternando ambos muslos)
Hierro
– Simultáneamente con la eritropoyetina, 3 mg/kg/día y subir a 6 mg/kg/día, cuando la alimentación enteral supere las 100 cal/kg/día
Duración del tratamiento
– La EPO y el hierro se administrarán como máximo hasta la 37ª semana de edad corregida
– Como mínimo durante 6 semanas
– Si después de las 6 semanas tiene el alta, se interrumpirá el tratamiento

**Esquema seguido en el Servicio de Neonatología Hospital La Paz.*
***FiO_2: fracción inspirada de oxígeno; PMAP: presión media vía aérea.*

EPO de forma i.v. en las primeras semanas de vida consiguiendo disminuir el número de transfusiones[69].

Debe suplementarse con Fe (3-6 mg/kg/día) a los prematuros que reciben EPO, en caso contrario se observa un descenso en la ferritina y Fe séricos. La administración i.v. de Fe puede jugar un papel importante en futuros estudios[70].

El uso clínico de EPO en prematuros ha mostrado claramente que estimula la eritropoyesis, aumenta los reticulocitos y el Ht. La cuestión es si esto es suficiente para contrarrestar las pérdidas de sangre (extracciones), sobre todo en la primera semana de vida del prematuro enfermo. Numerosos estudios han demostrado que existe una relación directa entre la gravedad, el volumen de extracciones y el volumen transfundido. Para muchos el hecho de reducir un 20-40% las transfusiones justifica el uso de la EPO. El título de un editorial de Pediatrics parece centrar el tema: "La eritropoyetina todavía no es un tratamiento estándar en la anemia de la prematuridad"[71].

Mantener una política conservadora respecto a las transfusiones, reducir al máximo las extracciones de sangre y tratar a estos niños con EPO constituyen estrategias complementarias para reducir el número de transfusiones. En la tabla 6 mostramos nuestra guía de tratamiento con EPO.

Los efectos de la EPO a largo plazo no han sido evaluados. No parecen existir efectos adversos a los 6-12 meses de su administración. Tanto los efectos a largo plazo como las políticas muy restrictivas de transfusión deben ser evaluadas tanto en el neurodesarrollo como en las variables hematológicas.

EPO en otras anemias neonatales

La *anemia de la DBP* descrita por Alverson[72] y caracterizada por Christensen[73] es una anemia normocrómica, normocítica e hiporregenerativa con normoblastos teñidos de Fe en la médula y distinta de la anemia del prematuro. Los niños con esta anemia tratados con EPO aumentan los reticulocitos, el Ht y requieren menos transfusiones que el placebo[74]. Debe jugar un papel importante las citocinas inflamatorias IL-1 y TNF así como medicaciones usadas en la DBP como las xantinas o corticoides.

En la *EHRN* aparece una anemia tardía entre 1-3 meses por disminución en la producción, sobre todo si el niño ha recibido TIU o EXT. Esta anemia se caracteriza por la baja concentración sérica de EPO, los estudios con EPO han mostrado efectividad en el aumento de la eritropoyesis[75]. La EPO se ha usado también en RN que esperan cirugía cardíaca o en programa de trasplante y en cirugía maxilofacial[76,77].

PECULIARIDADES DE LA TRANSFUSIÓN EN EL NEONATO

Los recién nacidos constituyen un grupo de especiales características en todos aquellos aspectos que se refieren a la transfusión.

Como ya hemos visto, los valores de las constantes biológicas son diferentes. En ninguna otra edad de la vida nos encontramos en términos de normalidad, con pacientes cuyo Ht supera el 60-65%, las cifras de leucocitos se sitúan por encima de 20.000, las plaquetas por debajo de 200.000 y los factores de la coagulación se encuentran "fisiológicamente" disminuidos. También los procesos que determinan las alteraciones hematológicas son originales: anemia aguda por prolapso de cordón, *abruptio placentae* o desprendimiento prematuro de placenta; anemia crónica por transfusión gemelo-gemelo, feto-materna o secundaria a

infecciones como la sífilis o el parvovirus B_{19}. Fármacos o sustancias llegadas al feto a través de la madre, algunas de absoluta actualidad como la ciclosporina en las madres con algún órgano trasplantado o los antirretrovirales en las infectadas por el VIH. Las leucopenias que acompañan a la hemorragia intraventricular del prematuro o al crecimiento intrauterino retardado. Defectos en la coagulación, de consecuencias tan fulminantes como el déficit de proteína S o C en la "púrpura fulminans". Las trombopenias inmunes por Ac "prestados" de la madre como la TNA o la PTI. Vemos, por consiguiente, cómo el período neonatal resulta especialmente proclive a requerir terapia sustitutiva sanguínea en sus diversos componentes.

Un niño de 600 g tiene una volemia aproximada de unos 50 cc y necesita en la primera semana de vida múltiples controles hematológicos (leucocitos, Ht, bilirrubina, PCR, hemocultivos...), iones (son muy frecuentes la deshidratación e hiperkaliemia que puede ser letal en las primeras horas de vida), pH y gasometrías, etc. Si tiene una hemorragia en la matriz germinal (la presentan un 20-30%), ¿cómo no vamos a controlar la coagulación para evitar su progresión e invasión de los ventrículos laterales? Sólo la necesidad de reponer la masa eritrocitaria extraída constituye una causa muy frecuente, y en muchas ocasiones no tenida en cuenta, de anemia.

Como vemos, el neonato muestra un sinfín de peculiaridades e intentaremos acercarnos un poco a lo que puede ser un adecuado uso de la transfusión en el recién nacido.

Transfusión de hematíes

Los RN, y más los prematuros, necesitan transfusiones con mayor frecuencia que en cualquier otra edad. En algunos estudios, los niños menores de 1.500 g necesitaron un promedio de 10 transfusiones/niño, con un rango entre 2-18, estando expuestos a unos 6 donantes por niño[78,79]. En todas nuestras revisiones nunca encontramos una media superior a 2-4 transfusiones por niño, con una clara tendencia al descenso en los últimos años. Hoy día parece prudente admitir que casi todos los niños menores de 28 semanas y que sobrevivan durante las primeras 48 horas de vida necesitarán alguna transfusión, pero no llegará a la mitad en los niños de 30 semanas.

El nivel de HbF es inversamente proporcional a la edad gestacional. La capacidad de liberar oxígeno en un niño de 1 kg en los primeros días de vida se ha estimado en 1 mL/100 mL de sangre y pasa a 2,1 mL a las 9-10 semanas[80]. Una transfusión indicada exclusivamente por la cifra de Hb es, seguro, la primera de una larga serie. La sangre adulta incrementa la cifra de HbA, desvía la curva de disociación de la Hb, deprime la médula ósea y produce una caída posterior de la Hb mayor de la esperada.

Se han publicado algunas guías para la transfusión en el RN[81-83]. En la tabla 7 se encuentra la guía publicada por la *Canadian Pediatric Society*. En general, en los niños prematuros la Hb debe mantenerse por encima de 12 g/dL en la primera semana de vida y si precisan ventilación asistida de 14 g/dL, al igual que los RN con insuficiencia respiratoria o con cardiopatía congénita cianosante o fallo cardíaco congestivo. La experiencia clínica enseña que niños con características similares y con cifras muy parecidas de Hb, unos necesitan transfusión y otros no.

TABLA 7. Guía para la transfusión de hematíes en neonatos y prematuros

Shock asociado con hemorragia aguda
Pérdida acumulada del 10% de la volemia en 72 horas o menos si se esperan más extracciones
Hb < 13 g/dL o Ht < 40% en neonatos con enfermedad cardiorespiratoria aguda
Hb < 8 g/dL o Ht < 25-30% y signos clínicos de anemia (taquicardia, taquipnea, apneas de repetición, intolerancia digestiva, escasa ganancia ponderal) y valorando que si no se corrige afectará negativamente la evolución del niño

Modificado de: Foetus and Newborn Committee, Canadian Pediatric Society[81].

Mucho más dudoso y discutible es el mantenimiento del Ht por encima del 30% en neonatos con problemas cardiopulmonares y que con tanta frecuencia se observan en la segunda semana o todo el primer mes (ductus arterioso o comienzo de la displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica del prematuro). En términos generales, las necesidades de oxígeno, el cuadro clínico y la situación individual deben hacernos decidir en tomar una u otra decisión.

En términos de costes, una política muy restrictiva de transfusiones es, obviamente, más barata, pero muchos niños se verán perjudicados en su crecimiento, desarrollo, evolución de su enfermedad pulmonar, pausas de apnea, etc., si no se les transfunde. De ahí que sea necesario identificar signos de alarma o datos clínicos que permitan predecir la transfusión; necesidad de ventilación mecánica, sepsis, edad gestacional, Ht bajo al nacer, riesgo de CLD o necesidad de extracciones en los primeros días.

En algunos estudios aleatorizados no se ha demostrado beneficio de las transfusiones profilácticas en la evolución general de los niños prematuros[84].

Se han descrito numerosas complicaciones relacionadas con la transfusión en el neonato: reacciones hemolíticas, problemas con la temperatura de la sangre, incompatibilidades con otros fluidos de perfusión, reacciones febriles, complicaciones pulmonares, metabólicas, hipercaliemia, alcalosis, etc.[85]. Sigue preocupando la transmisión de enfer-

TABLA 8. Indicaciones del plasma fresco congelado

Déficit congénitos de factores de coagulación (II, V, VII, IX, X, XI y XIII) con manifestaciones clínicas o pruebas de coagulación alteradas o que el niño precise algún tipo de intervención quirúrgica. Todo ello en ausencia de preparados de factores específicos
Déficit congénitos de inhibidores de coagulación (antitrombina III, proteína C y proteína S), con manifestaciones clínicas o fenómenos trombóticos. En ausencia de preparados específicos
Enfermedad hemorrágica del recién nacido, si las manifestaciones clínicas no permiten esperar la respuesta a la administración i.v. de vitamina K (4-6 horas)
En las exanguinotransfusiones (en ausencia de sangre completa) para reconstituir el concentrado de hematíes
En el tratamiento con dicumarínicos, cuando aparecen manifestaciones de diátesis hemorrágica, sin poder esperar al efecto de la administración de vitamina K (4-6 horas)
En la púrpura trombocitopénica trombótica

TABLA 9. Contraindicaciones del plasma fresco congelado

Reposición de la volemia o incremento del poder oncótico del plasma
Inmunodeficiencias humorales primarias y secundarias, cuando la finalidad sea aportar inmunoglobulinas
Reposición o intercambio en las sangrías
En el enfermo sangrante, para reponer la volemia junto con el concentrado de hematíes. En las transfusiones masivas (más de un vez la volemia), sólo estaría indicada si existe diátesis hemorrágica y alteración en la coagulación
Soporte inespecífico del paciente séptico o en el curso de la alimentación parenteral prolongada
Enteropatía u otra situación crónica de pérdida de proteínas importante
Reversión de la heparinización
Edema angioneurótico por déficit de inhibidor C1
Ajustar el hematócrito en el concentrado de hematíes

medades infecciosas. Debe transfundirse sangre CMV negativa en los menores de 31 semanas. Poco se conoce lo que ha podido suponer la hepatitis C y la mayoría de los casos de SIDA en la infancia inicialmente descritos, fueron grandes prematuros politransfundidos muchos de ellos por enfermedad Rh. Nos interesa destacar el fenómeno de la sobrecarga de volumen. Estos niños disponen de una volemia de 50-60 cc y el transfundir 10-15 cc de cualquier producto en un corto espacio de tiempo, hace que esta sobrecarga de volumen pueda determinar un fallo cardíaco congestivo o, lo que es peor, desencadenar o hacer progresar una hemorragia peri-intraventricular. La cantidad de concentrado debe ser de 10-20 cc/kg, con un Ht aproximado del 60-80%, se pasará en 3-6 horas y con una bomba de perfusión continua.

Desde un punto de vista práctico siempre se han hecho algunas consideraciones al uso de la sangre en el RN[86]. Cuando se esperan varias transfusiones en el mismo niño, una unidad de hematíes se divide en 5 bolsas alícuotas convenientemente preparadas, si es necesario se podrán usar también en otro niño.

Otro problema es la duración de la sangre, su antigüedad. Conforme pasa el tiempo, el potasio aumenta y el pH y 2,3 DPG disminuyen. Después de 35 días de almacenamiento el transfundir 15 mL/kg de concentrado supone un aumento en la cifra de potasio en sangre de 0,4 mmol, siendo las necesidades basales de 2-3 mmol/kg. Algo similar ocurre con los hidrogeniones. La Hb libre aumenta, sobre todo, después de las dos semanas de almacenamiento, pudiendo ser peligrosa, por el riesgo de hiperbilirrubinemia, en la primera semana de vida. En este período es conveniente que la sangre a transfundir no tenga más de una semana. Al menos teóricamente podría emplearse una sangre vieja en una situación de emergencia en niños prematuros, pero su seguridad y eficacia no está comprobada en series amplias[87].

Habitualmente la sangre elegida suele ser de donante O pero también puede ser AB, por supuesto cruzada para detectar anticuerpos maternos. El Ht habitual de las bolsas guardadas con CPDA-1 es de un 75%. El ajuste del Ht puede hacerse con suero salino o incluso plasma fresco congelado. El uso de radiación para evitar la reacción injerto contra huésped (EICH) permanece controvertido. Se han descrito muy pocos casos en niños prematuros.

Plasma fresco congelado

Sobre las indicaciones y riesgos del plasma fresco congelado (PFC), seguimos las normas establecidas en la conferencia de consenso organizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 1993[88]. Se ha abusado mucho del PFC y hoy seguimos una política más restrictiva. En las tablas 8 y 9 se recogen las indicaciones y contraindicaciones del PFC en la edad pediátrica, con especial referencia al neonato.

TABLA 10. Guía para la transfusión de plaquetas en el recién nacido

Transfusión en niño asintomático
Prematuro estable con plaquetas < 30.000
Prematuro con enfermedad grave y < 50.000
RN término estable con plaquetas < 20.000
RN término con enfermedad grave y < 30.000
Preparación para un procedimiento invasivo – Cirugía menor en neonatos con < 50.000 o cirugía mayor con < 100.000
Transfusión con diátesis hemorrágica
Neonatos con < 50.000 plaquetas
Neonatos con < 100.000, pero en condiciones clínicas tales como CID, NEC*, infecciones
Alteraciones funcionales de las plaquetas como en la enfermedad de Glanzmann

**NEC: enterocolitis necrotizante. Modificado de Strauss RG[78].*

Plaquetas

No existen estudios aleatorizados sobre la eficacia de la transfusión de plaquetas en el RN, aunque resulte una práctica frecuente en cualquier unidad neonatal. El neonato tiene unas características especiales que conviene recordar y que se acentúan como hemos comentado en el niño prematuro. Un cierto grado de disfunción plaquetaria y otras anormalidades en la hemostasia, todas ellas "fisiológicas". Una estructura anatómica y facilidad para el sangrado, sobre todo, a nivel de la matriz germinal. Un escaso control de la autorregulación cerebral. La posibilidad de progresión de una hemorragia que, de leve, puede pasar a letal. Las medicaciones concomitantes que pueden interferir mucho con la función plaquetaria y que apenas han sido objeto de estudio[89]. Todo ello hace que en muchas ocasiones, sin un criterio muy científico, se tome la decisión de transfundir plaquetas. Debe transfundirse a todo neonato con una cifra de plaquetas por debajo de 20.000. También si el niño sangra con cifras menores de 50.000 y en ocasiones incluso por encima. Muchos autores, sobre todo, para controlar la hemorragia peri-intraventricular del prematuro, transfunden plaquetas siempre que se encuentren por debajo de 50.000 en un prematuro estable y de 100.000 si está enfermo[90]. Dada la importancia de este tipo de hemorragia, parece lógico intentar mantener en el período más crítico, primera semana de vida, las cifras de plaquetas por encima de 100.000. Una guía práctica de interés se encuentra en la tabla 10[90].

La transfusión de 10 cc de plaquetas (10 por 10^9 plaquetas) por kilo de peso eleva la cifra en 100 por 10^9/litro. El aumentar las plaquetas por encima de 100.000 se logra generalmente con la infusión de 10 cc/kg. A pesar de estas consideraciones teóricas los valores en sangre después de la transfusión siempre son menores. La cantidad de plaquetas en el concentrado es variable y el *turnover* acelerado, por lo que deben hacerse controles después de la transfusión.

Las plaquetas obtenidas por centrifugación de sangre citratada son suspendidas en 50-60 mL de plasma y guardadas a 22 grados cinco días en continua agitación. Muchos centros centrifugan de nuevo las plaquetas para obtenerlas más concentradas en orden a disminuir volumen. Se gana poco en neonatos con la reducción rutinaria del concentrado y debe quedar para situaciones especiales en que la sobrecarga de volumen suponga un importante riesgo.

Lo cierto es que, con una bolsa estándar y 10 mL/kg suelen subir adecuadamente las plaquetas, una nueva centrifugación aumenta el riesgo de que las plaquetas se alteren y el procedimiento se retrase[91]. Una vez indicada la transfusión de plaquetas debe perfundirse en unas dos horas. El volumen y el tiempo son de nuevo factores a tener en cuenta para evitar la sobrecarga de volumen.

Puede haber una reacción hemolítica en niños del grupo A que reciben plaquetas O con título alto de aglutininas anti-A. Siempre que sea posible en neonatos Rh negativos recibirán plaquetas de donantes negativos.

Granulocitos

De todos es conocida la inmunodepresión fisiológica del RN y, sobre todo, del prematuro. Las tasas de infección son muy altas, la septicemia aparece en el 2-10 por mil nacidos vivos. Uno de cada tres menores de 1.500 g tiene una sepsis durante su estancia en el hospital.

Un signo ominoso y relativamente frecuente en los neonatos sépticos es la neutropenia, con cifras de neutrófilos totales por debajo de 1.000. Los neutrófilos del RN tienen una serie de limitaciones tales como disminución de la quimiotaxis, alteraciones en la adhesión y agregación, disbalances en su metabolismo oxidativo, deformidad disminuida, etc.

Se han seguido dos estrategias para mejorar esta situación. Sobre la transfusión de granulocitos han sido publicados once estudios, de los cuales, seis fueron controlados[92], con resultados muy dispares. Las indicaciones son excepcionales. Más futuro parece tener el factor estimulante de colonias de granulocitos en las situaciones clínicas que acabamos de comentar[93]. La experiencia es mucho menor que con la rh-EPO pero ya ocupa un lugar en la práctica clínica.

Inmunoglobulinas (IGIV)

Las IGIV inespecíficas tienen unas indicaciones claras en el neonato, las trombopenias inmunes, la enfermedad hemolítica por isoinmunización Rh o ABO y en algunos casos de RN infectados por el VIH.

Existe otro campo que constituye un auténtico dilema. Nos referimos al empleo de la IGIV en la prevención y tratamiento de la infección neonatal. La transferencia de IgG de la madre al feto se produce, sobre todo, a partir de las 32 semanas, por consiguiente, los RN por debajo de esa edad gestacional nacen con unas cifras de IgG muy bajas. Todas las funciones en que intervengan dichas inmunoglobulinas serán deficientes. Algunos autores han intentado con perfusiones periódicas de IGIV mantener en sangre las cifras de IgG superiores a 700 mg/dL, aceptando ésta como una cifra adecuada[94].

Han sido numerosos los esquemas y dosis empleadas en la prevención de la infección en niños prematuros. La experiencia y los resultados obtenidos hasta 1993 eran de seis trabajos en que se había empleado la IGIV de forma aleatorizada y con placebo. En total fueron 2.121 niños en los grupos de estudio y 2.152 en los controles. La incidencia de infección fue de 19 *vs* 17% y la mortalidad del 6 *vs* 9%[95]. Son datos suficientemente elocuentes como para afirmar que no existe base científica para emplear la IGIV en la prevención de la infección en el niño prematuro. Nosotros no la administramos.

Sobre el uso de la IGIV en la infección establecida, el planteamiento y las bases teóricas son correctas pero, al igual que con otros procedimientos como la exanguinotransfusión, no existe evidencia científica para justificar su uso. En los únicos cuatro trabajos publicados hasta 1990, en que se empleó IGIV y placebo, el número total de niños tratados fue de 59 *vs* 60 del grupo control. La mortalidad fue del 15 *vs* 3% ($p < 0,001$)[96]. Parece demostrativo, pero dadas la características de los pacientes, la dificultad en su selección, la complejidad del cuadro clínico, la imbricación con otros procesos, etc., creemos que no existen datos suficientes para recomendar el uso de la IGIV en el tratamiento de la septicemia neonatal.

Trasplante de células progenitoras de sangre de cordón

Desde que en 1988 un niño con anemia de Fanconi curase de sus manifestaciones hematológicas tras recibir un trasplante de sangre de cordón de una hermana RN[97] el tema ha despertado un enorme interés. Sólo el 25% de los enfermos que necesitan trasplante encuentran un donante compatible.

Al contrario que con la médula ósea, la obtención de sangre de cordón es un procedimiento no invasivo, sencillo y con futuro. Tras realizar los estudios previos y posteriores de rigor se canaliza la vena umbilical después de clampar el cordón y producirse el alumbramiento, se conecta a una jeringa donde por gravedad y desde la placenta cae a una bolsa estéril. El volumen que puede conseguirse puede llegar a 100-150 mL. De aquí se obtendrán las células progenitoras que servirán para el trasplante. Es sencillo y en algunas experiencias que realizamos como autodonación en prematuros, el peligro más importante fue la infección.

Las primeras comparaciones con los trasplantes alogénicos de médula ósea sugieren que probablemente en el trasplante con células progenitoras de sangre de cordón umbilical no sea necesario ser tan exigente como en los trasplantes convencionales, ya que la EICH es menor, la recuperación de los neutrófilos similar y la de las plaquetas, más tardía. La experiencia ha sido sobre todo en niños y quedan muchas cuestiones por resolver[98]. En septiembre de 1996 se inició en EE.UU. un estudio multicéntrico para establecer si la sangre de cordón como fuente de donación es una alternativa aceptable al trasplante de médula ósea en enfermedades neoplásicas y no neoplásicas en niños y adultos. El objetivo es almacenar unas 20.000 unidades de sangre de cordón, un 50-60% de minorías étnicas y realizar entre 300-500 trasplantes en 5 años.

Queda por ahora como una técnica de la que se pueden beneficiar numerosos pacientes pediátricos y adultos[99].

Trasplante in utero de células madre hematopoyéticas

El trasplante in utero con células madre surge en la pasada década como alternativa al tratamiento de diversas enfermedades hematológicas genéticas graves, que pueden ser diagnosticadas de forma prenatal; inmunodeficiencias, talasemias, anemias congénitas como la de Fanconi, enfermedades plaquetarias, de los granulocitos, tesaurismosis, mucopolisacaridosis, etc., y que podrían ser tratadas después del parto con células hematopoyéticas de un donante[100]. El objetivo de hacerlo prenatal sería, entre otras razones, el intentar corregir el defecto genético antes de que la enfermedad tenga una expresión irreversible, disminuir el riesgo de rechazo por la inmadurez inmunológica del feto y hacerlo tolerante frente los antígenos del donante.

Aunque el procedimiento se encuentra en fase experimental ya se han tratado más de 50 fetos con resultados dispares. Los mejores resultados se han obtenido en inmunodeficiencias con tasas de injerto favorables. En el resto de enfermedades los resultados han sido pobres quedando por demostrar si se obtuvo una tolerancia inmunológica que permita la realización de trasplantes postnatales. Quedan numerosos dilemas éticos y médicos por resolver[101].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kilpatrick SJ, Laros RK. Maternal hematologic disorders. En: Creasy RK, Resnik R, editores. Maternal-fetal medicine. Principles and practice. Fifth edition. Philadelphia: Saunders; 2003.
2. Alper BS, Kimber R, Reddy AK. Using ferritin levels to determine iron deficiency anemia in pregnancy. J Farm Practice 2000; 49: 829.

3. Pritchard JA, Scott DE, Walley PJ, et al. Infants and mothers with megaloblastic anemia due to folate deficiency. JAMA 1984; 211: 1982.
4. Sun PM, Wilburn W, Raynor D, et al. Sickle cell disease in pregnancy. Twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1127.
5. De Rycke M, Van de Velde H, Sermon K, et al. Preimplantation genetic diagnosis for sickle cell-anemia and for betatalassemia. Prenatal Diagn 2001; 21: 214.
6. Orkin SH. Prenatal diagnosis of Hemoglobin disorders by DNA analysis. Blood 1983; 63: 249.
7. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clin Lymphome 2001; 2: 173.
8. Li FP, Fine W, Jaffe N, et al. Offspring of patients treated for cancer in childhood. J Natl Cancer Inst 1979; 62: 1193.
9. Fenig E, Mishaelis M, Kolish Y, et al. Pregnancy and radiation. Cancer Treat Rev 2001; 27: 1.
10. Muñoz R, Muñoz M, Martín-Boado E, et al. Neonatal morbidity and mortality associated with HELLP syndrome. Maternal-Fetal & Neonat Med J 2002; 11 (Suppl 1): 151.
11. Vaughan JL, Manning M, Worwick RM, et al. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmunization anemia. N Engl J Med 1998; 338: 798.
12. Martín JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: Final data for 2000. Natl Vital Stat Rep 2002; 50: 1.
13. Bowman JM. RhD hemolytic disease of the newborn. N Engl J Med 1998; 339: 1775.
14. Arrieta R. Prevention and Treatment of haemolytic disease of the newborn (HON) and specific aspects of paediatric blood transfusion. En: Rossi U, Van Aken WG, Martín Vega, C, editores. Transfusion Medicine in clinical practice in the year 2000. Proceedings of the educational course of the 4th Regional (3 ed European) congress, Barcelona (Spain); 1993. p. 171-88.
15. Bowman JM. Historical overview: Hemolytic disease of the fetus and newborn. En: Kennedy, editor. Perinatal Transfusion Medicine. Arlington VA: American Association of Blood Banks 1990.
16. Rodeck CH. How the management of the erytroblastosis fetalis has changed. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 759-63.
17. Berkovitz RH, Chitkara V, Wikins IA, et al. Intravascular monitoring and management of the erytroblastosis fetalis. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 783-95.
18. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. N Eng J Med 1998; 339: 1734-8.
19. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, et al. Prediction of fetal D status from maternal plasma: Introduction of a new noninvasive fetal RhD genotyping service. Transfusion 2002; 42: 1079.
20. Roberts AB, Mitchell JH, Lake Y, et al. Ultrasonographic surveillance in red blood cell alloimmunization. Am J Obstst Gynecol 2001; 184: 1251.
21. Zimmerman R, Durig P, Caroenter R, et al. Longitudinal management of the peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization-A prospective multi-center trial with intention to treat. Br J Obstet Gynecol 2002; 109: 746.
22. Giannina G, Moise KJ Jr, Darman K. A simple method to estimate the volume for fetal intravascular transfusion. Fetal Diagn Ther 1998; 13: 94.
23. Van Kamp IL, Klemper FJ, Bakkum RS, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 668.
24. Cámara C, Arrieta R, González A, et al. High dose intravenous immunoglobulin as the sole prenatal treatment for severe Rh immunization. N Eng J Med 1988; 318: 519-20.
25. Gottstein R, Cooke RWI. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: F6-F10.
26. Janssens HM, De Haan MJ, Van Kamp IL, et al. Outcome for children treated with fetal intravascular transfusion because of severe blood group antagonism. J Pediatr 1997; 130: 373.
27. Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, et al. Long-term neurodevelop mental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 858.
28. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. N Eng J Med 1993; 329: 1463.
29. Sola MC, Del Vecchio A, Rimsza LM. Evaluation and Treatment of Thrombocytopenia in the Neonatal Intensive Care Unit. Ped Clin North Am 2000; 27: 655-80.
30. Van den Hof MC, Nicolaides KH. Platelet count in normal, small, and anemic fetuses. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 735.
31. Menell JS, Bussel JB. Antenatal management of the thrombocytopenias. Clin Perinatol 1994; 21: 591-614.
32. Murphy MF, Pullon HWH, Metcalfe P, et al. Management of fetal alloinmune thrombocytopenia by weekly in utero platelet transfusions. Vox Sang 1990; 58: 45
33. Linder N, Shapiro SC, Moser AM, et al. Treatment of neonatal immune thrombocytopenia with high dose intravenous gammaglobulines. Dev Pharmacol Ther 1990; 145; 205-8.
34. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risk in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1147.
35. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL. Routine maternal platelet count: An assessment of a technologically driven screening tool. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 573.
36. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346: 995.
37. Payne SD, Resnik R, Moore TR, et al. Maternal characteristics, risk of severe neonatal thrombocytopenic and intracraneal haemorrhage inpregnancies complicated with autoimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 149.
38. Donnenfeld AE, Wiseman B, Lavi E, et al. Prenatal diagnosis of thrombocytopenic absent radius syndrome by ultrasound and cordocentesis. Prenatal Diagn 1990; 10: 29-35.
39. Peacocke M, Siminovitch KA. Wiskott-Aldrich Syndrome: New molecular and biochemical insights. J Am Acd Dermatol 1992; 27: 507-19.

40. Awidi AS. Delivery of infants with Glazman thrombocytopenia and subsequent blood transfusion requirements: A follow-up of 39 patients. Am J Hematol 1992; 540: 1-4.
41. Oski FA. Neonatal hematology. En: Nathan and Oski, editores. Hematology in infancy and childhood. Philadelphia: Saunders WB. 1994. p. 17-115.
42. Lindekamp O, Meiselman HJ. Geometric, osmotic, and membrane mechanical properties of density separated human red cells. Blood 1982; 59: 1121-7.
43. Chistensen R, Ochstein G. Pitfalls in the interpretation of leucocyte counts of newborn infants. Am J Clin Pathol 1979; 78: 608-12.
44. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, et al. The neonatal blood count in health and disease: I. Reference values for neutrophil cells. J Pediat 1979; 95: 89-94.
45. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the Complete Blood Count. Clin Pediat North Amer 1996; 43: 599-622.
46. Muntean W. Hemostasis in the neonate. Biochemical Progress 1991; 4: 22-8.
47. McDonald MM, Hathaway WE. Neonatal hemorrhage and thrombosis. Seminar Perinatol 1983; 7: 213-9.
48. Barnard DR, Simmons MA, Hathaway WE. Coagulation studies in extremely premature infant. Pediat Res 1979; 13: 1330-8.
49. Mori PG, Bisogni C, Odino S, et al. Vitamin K deficiency in the newborn. Lancet 1978; 2: 188-90.
50. Greer FR. Vitamin K Deficiency and Hemorrhage in Infancy. Clin Perinatol 1995; 22: 759-78.
51. Golding J, Greenwood R, Birmingham K, et al. Childhood cancer, intramuscular vitamin K, and pethidine given during labour. Br Med J 1992; 305: 341-6.
52. Vitamin K Ad Hoc Task Force, American Academy of Pediatrics: Controversies concerning vitamin K and the newborn. Pediatrics 1993; 91: 1001-3.
53. Henriksson P, Hulmberg L. Factor VIII activity and antigen in sick newborns and pathological proteolysis in blood. Acta Pediat Scand 1978; 67: 83-7.
54. Andrew M, Bhogai M, Karpatkin M. Factors IX and XII and prekallikrein in sick and healthy preterm infant. N Eng J Med 1981; 305: 1130-3.
55. Ambrus CM, Ambrus JL, Choi JS, et al. The fibrinolysis system and its relationship to disease in the newborn. Am J Pediat Hemato Oncol 1979; 1: 251-6.
56. Delivoria-Papadopoulos M, Roncevic NP, et al. Postnatal changes in oxygen transport of term, preterm, and sick infants: the role of adult hemoglobin and red cell 2, 3 DPG. Pediat Res 1971; 5: 235-41.
57. Alverson DC. The Physiologic Impact of Anemia in the Neonate. Clin Perinatol 1995; 22: 609-26.
58. Oski FA. Nutritional anemias. Seminar Perinatol 1979; 3: 381-95.
59. Oski FA, Barness LA. Vitamin E deficiency: a previously unrecognised cause of hemolitic anemia in the premature infants. J Pediat 1967; 70: 211-20.
60. Ohls RK. The use of erythropoietin in neonates. Clin Perinatol 2000; 27: 681-96.
61. Rhondeau SM, Christensen RD, Ross MP, et al. Responsiveness to recombinant human erythropoietin of marrow erythroid progenitors from infants with anemia of prematurity. J Pediat 1988; 112: 935-40.
62. Omeñaca F, Medina C. Eritropoyetina en neonatología. En: Eritropoyetina y anemia. Barcelona: Boehringer Mannheim; 1992.
63. Messer J, Haddad J, Donato L, et al. Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin. Pediatrics 1993; 92: 519-23.
64. Maier RF, Obladen M, Scigalla P, et al. The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low birth-weight infants. N Engl J Med 1994; 330: 1173-8.
65. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, et al. Recombinant human erythropoietin in treatment of the anemia of prematurity: Results of a double-blind, placebo-controlled study. Pediatrics 1994; 93: 918-23.
66. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, et al. La eritropoyetina recombinante humana estimula la eritropoyesis y reduce las transfusiones de hematíes en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer. Pediatrics (ed esp.) 1995; 39: 14-22.
67. Maier RF, Obladen M, Kattner E, et al. High-versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. J Pediat 1998; 132: 866.
68. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Lemons JA, et al. A multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin administration to premature infants ≤ 1250 grams birth weight. Pediat Res 1999; 45: 216.
69. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, et al. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants ≤ 750 grams: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Pediatr 1997; 131: 66.
70. Meyer MP, Haworth C, Meyr JH, et al. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. J Pediatr 1996; 129: 258.
71. Williams JA, Crist WM. La eritropoyetina aún no es un tratamiento estándar para la anemia de la prematuridad. Pediatrics (ed. esp.) 1995; 39: 1-2.
72. Alverson DC, Isken VA, Cohen RS. Effect of booster blood transfusions on oxygen utilization in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1988; 113: 722.
73. Christensen RD, Hunter DD, Goosdell H, et al. Evaluation of the mechanism causing anemia in infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1992; 120: 593.
74. Ohls RK, Hunter DD, Christensen RD. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant erythropoiesis as treatment for the anemia of bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 1993; 123: 996.
75. Ohls RK, Wirkus PE, Christensen RD. Recombinant erithropoietin as treatment for the late hyporegenerative anemia of Rh hemolytic disease. Pediatrics 1992; 90: 678.
76. Shimpo H, Mizumoto T, Omoda K, et al. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery. Clinical efficacy and effective dose. Chest 1997; 111: 1565.
77. Helfaer MA, Carson BS, James CS, et al. Increased hematocrit and decreased transfusion requirements in children given erythropoietin before undergoing craniofacial surgery. Neurosurgery 1998; 88: 704.

78. Strauss RG. Transfusion therapy in neonates. AJDC 1991; 145: 904-11.
79. Sacher RA, Luban NC, Strauss RG. Current practice and guidelines for the transfusion of cellular blood components in the newborn. Transf Med Rev 1989; 3: 39-54.
80. Keyes WG, Donohue PK, Spivak JL, et al. Assessing the need for transfusion of premature infants and the role of hematocrit, clinical signs, and erythropoietin levels. Pediatrics 1989; 84: 412-7.
81. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society: Guidelines for transfusion of erythrocytes to neonates and premature infants. Can Med Asso J 1992; 147: 1781-92.
82. Becker J, Blackall D, Evans Ch, et al. Guidelines for blood utilization review. AABB 2001.
83. Voak D, Cann R, Finney D, et al. Guidelines for administration of blood products: Transfusion of infants and neonates. Trans Med 1994; 4: 63-9.
84. Blank JP, Sheagren TG, Vajaria J, et al. The role of RBC transfusion in the premature infants. AJDC 1984; 138: 831-3.
85. Holman P, Blajchman MA, Heddle N. Noninfectious Adverse Effects of Blood Transfusion in the Neonate. Transf Med Rew 1995; 9: 277-87.
86. Manno CS. What's New in Transfusion Medicine? Clin Pediat North Amer 1996; 43: 793-807.
87. Liu E, Mannino E, Lace TA. A prospective randomized trial of the safety and efficacy of a limited donor exposure transfusion programme for premature neonates. J Pediat 1994; 125: 92-6.
88. Conferencia de consenso. Indicaciones clínicas y riesgos del plasma fresco congelado. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1993.
89. Gibson B. Neonatal hemostasis. Arch Dis Child 1989; 64: 503-6.
90. Strauss RG, Levy GL, Sotelo-Ávila C, et al. National survey of neonatal transfusion practices: II. Blood component therapy. Pediatrics 1993; 91: 530-6.
91. Bredchoeft SJ, Campbell ML. Impact of modification sequence on platelet yield in preparation of small volume platelet products. Transfusion 1993; 55: 65-9.
92. Strauss RG. Current status of granulocyte transfusions to treat neonatal sepsis. J Clin Apheresis 1989; 5: 25-9.
93. Gillian ER, Christensen RD, Suen Y, et al. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor administration in newborn infants with presumed sepsis: Significant induction of peripheral and bone marrow neutrophilia. Blood 1994; 84: 1427-33.
94. Clapp DW, Kliegman RM, Baley JE, et al. Use of intravenously administered immune globulin to prevent nosocomial sepsis in low birth weight infants: report of a pilot study. J Pediat 1989; 115: 973-8.
95. Baker CJ, Melish ME, Hall RT, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of nosocomial infection in low birth weight neonates. N Engl J Med 1992; 327: 213-9.
96. Hill HR. Intravenous immunoglobulin use in the neonate: role in prophylaxis and therapy of infection. Pediat Infect Dis J 1993; 12: 549-59.
97. Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from and HLA-identical sibling. N Engl J Med 1989; 321: 1174-8.
98. Kutzberg J, Laughlin M, Graham ML, et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. N Engl J Med 1996; 335: 157-66.
99. Barker JN, Wagner JE. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer. Nat Rev Cancer 2003; 3: 526-32.
100. Surbeck DV, Holzgreve W, Nicolaides KH. Haematopoietic stem cell transplantation and gene therapy in the fetus: ready for clinical use? Hum Reprod Update 2001; 7: 85-91.
101. Shields LE, Lindton B, Andrews RG, et al. Fetal hematopoietic stem cell transplantation: a challenge for the twenty-first century. J Hematother Stem Cell Res 2002; 11: 617-31.

Inmunodeficiencias primarias

G. Fontán Casariego

Jefe de la Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias son un grupo heterogéneo de enfermedades cuya clínica dominante es un síndrome infeccioso de repetición, causado por anomalías cuantitativas o cualitativas en los componentes del sistema inmune. Si el defecto es intrínseco al sistema inmune se denominan primarias, pero si la anomalía es debida a infecciones, fármacos, irradiaciones, tumores o malnutrición se consideran secundarias. En ciertas enfermedades sistémicas, generalmente metabólicas, pueden afectarse las células del sistema inmune o la producción de alguno de sus componentes. En estos casos la distinción entre primarias y secundarias suele ser arbitraria.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) se conocen desde el año 1952 en que Bruton describió a un paciente con neumonías repetidas que tenía una agammaglobulinemia. Posteriormente se han ido añadiendo nuevas enfermedades y síndromes causados por defectos diversos en componentes de la respuesta inmune. A medida que el conocimiento sobre los componentes y funcionamiento del sistema inmune ha ido avanzando, se han ido describiendo nuevos cuadros, pero también se han ido desgajando enfermedades distintas de entidades que se creyeron únicas, y en algún caso se agruparon otras que se creyeron distintas. Todo ello ha llevado a la formación de un comité de expertos que, bajo el patrocinio actual de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS), clasifica periódicamente estas enfermedades, recomienda métodos diagnósticos y da indicaciones generales sobre su tratamiento. La última actualización se publicó en 2003[1].

Correspondencia: Gumersindo Fontán Casariego.
Jefe de la Unidad de Inmunología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Rev Esp Pediatr 2006;62(6):494-508

TABLA 1. Clasificación general de las inmunodeficiencias primarias (IUIS 1999*)

Inmunodeficiencias combinadas
Otras inmunodeficiencias primarias
Deficiencias predominantemente de anticuerpos
Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definida
Deficiencias del complemento
Defectos de la función fagocítica
Inmunodeficiencias asociadas a enfermedades linfoproliferativas
Inmunodeficiencias asociadas o secundarias a otras enfermedades

**Publicado in extenso en Clin Exp Immunol 1999; Suppl 1.*

Debe sospecharse una IDP, no sólo cuando existe una frecuencia aumentada de infecciones, sino también en caso de infecciones particularmente severas, con una duración llamativamente prolongada, producidas por organismos de baja patogenicidad o cuando se desarrollan complicaciones inesperadas o manifestaciones infrecuentes.

Además de las infecciones, que varían según el tipo de IDP, estos pacientes presentan con mayor frecuencia de la esperada enfermedades alérgicas, autoinmunes y tumores. Esta incidencia es diferente de una inmunodeficiencia a otra y tiene probablemente una causalidad múltiple.

La actual clasificación de la IUIS considera los grupos de IDP resumidos en la tabla 1. En algunos de estos grupos se reúnen enfermedades no bien definidas, de etiología desconocida, de difícil clasificación dentro de otros grupos, con casuística a menudo escasa o bien síndromes o enfermedades genéticas que a veces pueden ir asociados a inmunodeficiencia, mientras que en otros casos cursan sin alteraciones de la respuesta inmune.

INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS

Por lo general son las más graves de todas las IDP. Son enfermedades genéticas cuyas manifestaciones clínicas suelen comenzar muy precozmente. La causa radica en alteraciones graves de los linfocitos T y B. La ausencia de linfocitos T, en especial de los CD4+ o su disfunción grave, tiene como consecuencia una producción defectuosa de anticuerpos aun cuando las células B sean en principio normales. Presentan, por lo tanto, unas funciones efectoras de los linfocitos muy alteradas en la producción de linfocinas, citotoxicidad, hipersensibilidad retardada y producción de anticuerpos.

El espectro de infecciones es muy amplio. Son frecuentes las infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluso por bacterias de crecimiento intracelular obligado. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son neumonías, muchas veces intersticiales, producidas por el citomegalovirus o el *Pneumocystis carinii*. Son también frecuentes las viriasis generalizadas. La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) puede generar una proliferación policlonal de los linfocitos B que recuerda el linfoma inmunoblástico agresivo. Las diarreas son frecuentes y la curva ponderoestatural suele enlentecerse o parar. La candidiasis oral recurrente o resistente al tratamiento es un síntoma frecuente y precoz. Las vacunaciones con gérmenes atenuados pueden dar lugar a las enfermedades que se intentan prevenir.

Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)

Es el prototipo de estas enfermedades[2]. Agrupa una serie de defectos genéticos[3] cuya consecuencia es una deficiencia muy grave en el número y función de las células T y una práctica ausencia de la formación de anticuerpos. Descrita en los años 1950 como agammaglobulinemia de tipo suizo, o alinfocitosis. La incidencia es de aproximadamente 1/50.000 nacidos vivos. Existe una aplasia o hipoplasia de los órganos linfoides centrales y periféricos (timo no visible radiológicamente, ausencia de ganglios periféricos y de los tejidos amigdalar y adenoide). Analíticamente es frecuente la linfopenia, que debe considerarse siempre con respecto a los valores absolutos de linfocitos propios de la edad del paciente. Valores repetidamente inferiores a 2.800/mm^3 durante los seis primeros meses pueden ser indicativos de una inmunodeficiencia combinada[4]. En algunos pacientes es posible demostrar linfocitos T de origen materno. Las cantidades son a veces tan pequeñas que su detección exige técnicas de biología molecular. La mayoría de las veces estos injertos son silenciosos, pero otras pueden producir una enfermedad injerto contra huésped más o menos florida.

El estudio inmunológico inicial debe incluir, además de las cifras de linfocitos circulantes, el estudio de poblaciones y subpoblaciones de linfocitos T y B así como el de las células citotóxicas naturales (NK). Debe también incluir estudios de activación de estas células mediante ensayos de proliferación con mitógenos (PHA, Con A, PKW), con monoclonales contra el complejo TCR/CD3 de la célula T, como es el OKT3 y, en ocasiones, con antígenos. Deben cuantificarse las inmunoglobulinas séricas (Igs) y en algunos casos estudiar los anticuerpos inducidos tras vacunación (tétanos, difteria, neumococo...).

La clasificación de IUIS considera dos formas genéricas dependiendo del fenotipo linfocitario. La primera es la T- B+ que puede tener varias etiologías.

La forma *ligada al cromosoma X* es la más frecuente. Los pacientes tienen un número reducido o prácticamente ausente de linfocitos T y células NK, mientras que las células B están en cifras normales o aumentadas. La causa de la enfermedad reside en mutaciones o deleciones en el gen que codifica la cadena γ del receptor de alta afinidad de la IL-2, denominada γ común o γc[4]. Esta cadena γc forma también parte de los receptores de otras citocinas como la IL-4, 7, 9, 15 y 21. La ausencia de estos receptores causa un defecto grave en la maduración y funcionalidad de las células T y NK, mientras que parece ser menos importante para la maduración, al menos parcial, de la célula B.

Las formas autosómicas recesivas son menos frecuentes que la anterior. En la *deficiencia de Jak 3*, el fenotipo es similar al de la deficiencia de la γc, ya que esta proteincinasa forma parte de la vía de transducción de señal de este receptor. La deficiencia de CD45, una tirosinfosfatasa, da lugar a un fenotipo similar, pero los linfocitos con receptor γδ están conservados. Las mutaciones en el gen de la cadena α del receptor de la IL-7 (deficiencia de IL7R) producen una IDCS T-B+ pero con un número normal de células NK.

Un segundo tipo de IDCS es el que agrupa las formas T-B-. La *deficiencia en Rag 1 o Rag 2* se debe a mutaciones o deleciones en estos genes, que intervienen en la recombinación de los receptores de las células T y B. Las células NK, que carecen de este tipo de receptores, están conservadas. Un fenotipo similar es el de la *deficiencia en Artemis*, gen que también interviene en los procesos recombinatorios. Estos pacientes tienen, además, inestabilidad cromosómica, radiosensibilidad y, con frecuencia, manifestaciones neurológicas. Las mutaciones hipomórficas pueden producir linfomas. La *deficiencia de adenosindeaminasa* (ADA) se debe a deleciones o mutaciones en el gen de esta enzima del metabolismo de las purinas. Su ausencia da lugar a un acúmulo intracelular en linfocitos (T, B, NK) y eritrocitos de metabolitos tóxicos como el ATP y la S-adenosil homocisteína, que inhiben la síntesis de DNA y, por lo tanto, el crecimiento y función de los linfocitos T, B y NK. Son frecuentes las anomalías óseas y el retraso mental[6]. Existen formas más atenuadas de la enfermedad, con comienzo de las infecciones después de los 3-4 años e incluso después de la pubertad. Esta variabilidad depende, probablemente, de mutaciones puntuales capaces de producir pequeñas cantidades de ADA activa. El diagnóstico se realiza midiendo los ni-

veles de esta enzima en eritrocitos. Actividades superiores al 10% de lo normal no suelen dar lugar a clínica infecciosa. La disgenesia reticular es muy infrecuente y particularmente grave. El comienzo del síndrome infeccioso suele ser muy temprano, ya que, además de carecer de linfocitos T y B, estos enfermos carecen de granulocitos. En algunos pacientes se han encontrado también plaquetopenias.

Un caso particular es el del *síndrome de Ommen*, que se define como una IDCS autosómica acompañada de una erupción eritematosa exfoliativa, linfoadenopatías, hepatoesplenomegalia, eosinofilia y aumento de la IgE sérica. Se creyó en principio debida a un injerto intrauterino de células maternas que produciría una enfermedad injerto contra huésped, pero no se pudieron demostrar las células maternas. Hoy se sabe que es una IDCS debida a mutaciones en los genes Rag 1 o Rag 2 que permiten la formación de algunos clones de células T[7]. Por lo general el número de linfocitos T es normal.

Síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X

Se caracteriza por unas IgG e IgA séricas bajas o ausentes mientras que la IgM, y también la IgD, son normales o están aumentadas de manera policlonal. Se cree que el aumento de la IgM es un mecanismo compensatorio debido a una estimulación crónica del sistema inmune por agentes infecciosos.

La clínica[8] suele comenzar durante el primer año de vida o, más raramente, durante el segundo. Las infecciones más frecuentes son las bacterianas, siendo las más usuales las neumonías, que pueden ser causadas por oportunistas como el *Pneumocystis carinii* (50% de los pacientes) o el citomegalovirus. El 35% de los pacientes presentan diarrea crónica, con frecuencia causada por *Cryptosporidium*. Un 15% desarrollan colangitis esclerosante. Son frecuentes las úlceras orales. Un 60% de los pacientes presentan neutropenias que pueden ser cíclicas. La producción de anticuerpos está muy disminuida, conservándose únicamente algunos anticuerpos mediados por la IgM. Los linfocitos B circulantes tienen IgM e IgD en su superficie, pero carecen de otros isotipos como la IgG o IgA. Es frecuente la hiperplasia nodular linfoide, pero los folículos linfoides son escasos y no tienen centros germinales. Los linfocitos T son normales en número y en fenotipo y proliferan con mitógenos y antígenos. La enfermedad se debe a mutaciones en el gen del ligando del CD40. Las células T activadas por lo general no expresan o tienen una expresión disminuida de este ligando. Esta glucoproteína es necesaria para que, tras el contacto de los linfocitos T y B, éstos cambien el isotipo de la inmunoglobulina.

Deficiencia del CD40

Tiene una clínica similar a la deficiencia de CD40L siendo la herencia autosómica recesiva[9].

Deficiencia de purinonucleosidofosforilasa (PNP)

Es otra deficiencia de una enzima del metabolismo de las purinas[10]. La clínica suele comenzar dentro del primer año de vida, aunque se han descrito casos de comienzo más tardío. Son muy frecuentes las enfermedades autoinmunes así como alteraciones neurológicas: ataxia, retraso mental, espasticidad. El porcentaje de células T circulantes suele ser inferior al 20% de lo normal y es frecuente su atrición progresiva en número y función. Los linfocitos B suelen ser normales en número y las cifras de inmunoglobulinas séricas son también normales. La producción de anticuerpos puede ser normal o estar alterada. La ausencia de PNP provoca un aumento intracelular de GTP, que altera la función de los linfocitos T en mayor grado que la de los linfocitos B. La herencia es autosómica recesiva y el diagnóstico se puede realizar midiendo la actividad de la enzima en los eritrocitos.

Deficiencias de antígenos de histocompatibilidad de clase II

Causada por deficiencias en las proteínas que promueven la transcripción de estas moléculas. La clínica suele comenzar en el primer año de vida y prácticamente el 100% de los pacientes presentan diarreas resistentes al tratamiento, malabsorción y una detención del desarrollo. Son también frecuentes las neumonías y las alteraciones hepáticas[11]. Los pacientes no expresan antígenos de histocompatibilidad de clase II en aquellas células en que son constitutivos, como monocitos y células B, ni en las que aparece sólo tras activación, como son los linfocitos T. Es común que los antígenos de histocompatibilidad de clase I se expresen con menor intensidad de lo normal, de aquí la denominación, hoy en desuso, de síndrome del linfocito desnudo. Mientras que la expresión de los de clase I se corrige mediante la estimulación in vitro con interferón (IFN), esta citocina no es capaz de inducir la aparición de los de clase II. Los linfocitos responden normalmente a mitógenos policlonales, pero no responden a antígenos. Se puede encontrar una hipogammaglobulinemia que afecta a todas las inmunoglobulinas (Igs), pero no es infrecuente la conservación de una o más de ellas. Dos de nuestros pacientes presentaban una deficiencia aislada de IgA. Aun en estos casos la producción de anticuerpos está profundamente alterada. Los linfocitos CD4+ están disminuidos tanto porcentualmente como en números absolutos.

Deficiencia de CD3γ o CD3ε

La expresión disminuida del complejo receptor de la célula T/CD3 se ha descrito en un número escaso de pacientes. La clínica es de expresión muy variable[12]. Estos pacientes tienen un número de linfocitos T CD3+ disminuido, mientras que otros marcadores de linfocitos T no relacionados con el receptor de esta célula, como son el CD2 o el CD7, son normales. Estos cuadros son de herencia auto-

sómica recesiva y la expresión del CD3 parece ser variable dentro de individuos de la misma familia.

Deficiencia de CD8

Sólo se conoce una familia con esta IDP. De los tres afectos, sólo uno presentaba clínica infecciosa, consistente en infecciones respiratorias bacterianas de repetición. Las cifras de Igs y de linfocitos T totales son normales, pero carecen totalmente de los CD8+. El defecto de expresión de esta molécula se debe a una mutación en el gen de su cadena α[13].

Deficiencia de Zap 70

La herencia es autosómica recesiva. Es una IDC con disminución de las células CD8+ y un número normal de las CD4+. Éstas, sin embargo, no son funcionantes, siendo incapaces de proliferar con mitógenos o de producir citocinas. La tirosincinasa Zap 70 es necesaria para una activación normal de todas las células T y para el desarrollo intratímico de las células CD8+[14].

Deficiencias de TAP1 y TAP2

Las mutaciones o deleciones en estas moléculas impiden la translocación de péptidos al reticuloendoplasma y por ello la expresión de los antígenos del MHC de clase I. La clínica consiste en infecciones respiratorias bacterianas repetidas así como lesiones necrotizantes granulomatosas en extremidades y línea media facial. El número de linfocitos CD8+ es muy bajo, mientras que los linfocitos $\gamma\delta$ y las células NK están aumentadas[15].

OTRAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Bajo este epígrafe, la clasificación de la IUIS recoge deficiencias fundamentalmente de las células T cuyas patogenia y genética son todavía desconocidas. Son enfermedades de las que se han recogido hasta ahora pocos casos. Clínicamente las infecciones son las mismas que en la IDCS, aunque por lo general suelen ser menos frecuentes y de comienzo más tardío.

En la deficiencia primaria de CD4 es necesario descartar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Son pacientes que presentan infecciones oportunistas como meningitis criptococócica, candidiasis orofaríngea, infecciones por citomegalovirus y que tienen cifras muy reducidas de linfocitos CD4+, mientras que los CD8+ son normales en número. Las Igs suelen ser normales o estar discretamente disminuidas. En algún caso son en realidad deficiencias de ADA de comienzo tardío.

Sólo se conoce un caso de deficiencia primaria de CD7. Se trataba de un paciente con una IDCS cuyas células T no expresaban este antígeno de diferenciación. En la deficiencia de IL-2 la clínica es similar a la de la IDCS pero el número de linfocitos T y B es normal. Las células son incapaces de proliferar tras ser estimuladas con mitógenos así como de producir IL-2. Otras citocinas se generan en cantidad normal. La adición de IL-2 exógena normaliza in vitro la proliferación celular. La deficiencia en múltiples citocinas es parecida a la anterior, pero aquí se ha demostrado también una deficiencia de IL-4, IL-5 e IFNγ, además de la de IL-2. En la deficiencia de transducción de señales se agrupan pacientes con clínica de IDCS clásica o variantes atenuadas, con número normal de linfocitos T y B, pero incapaces de proliferar con mitógenos y antígenos. Este defecto en la proliferación se corrige añadiendo a las células acetato de miristato de forbol o ionóforos de calcio, que activan la célula obviando al receptor de la célula T. Es muy probable que englobe defectos diferentes.

INMUNODEFICIENCIAS FUNDAMENTALMENTE DE ANTICUERPOS

Son las más frecuentes de todas las IDP. Es un grupo muy heterogéneo de enfermedades cuyo denominador común es la producción defectuosa de anticuerpos mediados al menos por una clase o subclase de inmunoglobulina. La expresividad clínica depende del grado de deficiencia, de las clases de inmunoglobulinas afectas, así como del reemplazo o no de su función por otras inmunoglobulinas indemnes. Los individuos pueden ser asintomáticos durante toda su existencia, o por períodos muy largos o presentar infecciones graves y repetidas. Estas deficiencias en la formación de anticuerpos pueden darse en individuos con niveles normales de inmunoglobulinas séricas, e incluso con hipergammaglobulinemia, aunque estos casos son extraordinariamente raros. Todas estas enfermedades se deben a defectos en la célula B, bien intrínsecos (lo más frecuente), bien secundarios a una alteración en la célula T incapaz de cooperar con la anterior en la producción de anticuerpos. Las infecciones más frecuentes son las producidas por bacterias piógenas encapsuladas, sobre todo por *Haemophilus* y neumococos. Por lo general, no existe una mayor incidencia de enfermedades virales, salvo para enterovirus y en algunos casos para herpesvirus. Tampoco existe una mayor predisposición para las infecciones fúngicas o por protozoos, salvo la infestación por *Giardia lamblia*, que es muy frecuente. Las localizaciones infecciosas dominantes suelen ser las del tracto respiratorio: bronquitis crónicas, neumonías, así como otitis media y sinusitis crónica. La siguiente localización en frecuencia es la digestiva, con diarreas causadas por la ya citada *Giardia lamblia*, *Campylobacter* y *Salmonella*. Es frecuente que acaben haciendo cuadros malabsortivos o enteropatías exudativas. Entre las manifestaciones neurológicas destacan las meningitis causadas por neumococos o, con menor frecuencia, por *Neisseria*. Las infecciones cutáneas, así como las urogenitales, tienen una incidencia menor. No son raras las manifestaciones articulares como sinovitis y mono o poliartritis, que pueden tener

origen en infecciones por ureaplasmas o micoplasmas. Estas manifestaciones articulares, en las que a veces la etiología es desconocida, pueden preceder a las infecciosas. La incidencia de enfermedades autoinmunes es mayor de lo esperado, siendo las manifestaciones más frecuentes las hematológicas: anemia hemolítica, trombocitopenias y neutropenias, aunque también pueden encontrarse tiroiditis de Hashimoto o conectivopatías. Además de enfermedades autoinmunes es frecuente encontrar autoanticuerpos, por lo general a título bajo y sin que tengan significado clínico. Los tumores más frecuentes son los linfomas y el carcinoma gástrico.

En una conferencia de consenso sobre estas enfermedades, los inmunólogos clínicos británicos[16] consideran como indicadores de deficiencias, fundamentalmente de anticuerpos, los siguientes signos o síntomas: detención en el crecimiento de causa desconocida, exceso de infecciones en diferentes localizaciones o incluso en un solo órgano o sistema pero que necesitan prescripción frecuente de antibióticos, infecciones severas, infrecuentes o persistentes, bronquiectasias, necesidad de intervenciones quirúrgicas para infecciones crónicas como amigdalitis, otitis media y abscesos, necesidad de pruebas de segunda línea en el estudio de infecciones crónicas como, por ejemplo, la prueba del sudor o estudios de motilidad ciliar, tejido linfoide anómalo, tanto por exceso (hiperplasia nodular) como por defecto (ausencia de tejido amigdalar y adenoide) o signos inexplicados como hepatoesplenomegalia o artropatías.

Las pruebas de laboratorio necesarias para el diagnóstico incluyen la medición de las inmunoglobulinas séricas, que deben valorarse siempre de acuerdo con la edad del paciente, medición de anticuerpos naturales e inducidos y estudio de los linfocitos B circulantes. Es también de rigor estudiar las células T y sus subpoblaciones, así como su funcionalidad, ya que pueden, como veremos, estar alteradas en algunas de estas enfermedades y sirven además para hacer el diagnóstico diferencial con otras IDP. Es importante el diagnóstico precoz de estas enfermedades, como en general el de todas las IDP, para evitar en lo posible, con un tratamiento correcto, la aparición de complicaciones como son las bronquiectasias.

Agammaglobulinemia ligada al sexo (ALX)

Es una enfermedad congénita, ligada al sexo, en la que las infecciones suelen comenzar a medida que la IgG de origen materno se cataboliza. El 75 por ciento de los pacientes presentan infecciones en su primer año de vida y el 50 por ciento las han presentado ya a los 8 meses[17]. En una minoría, las infecciones pueden no aparecer hasta el tercer año. Es frecuente la aparición de neutropenias, que desaparecen cuando se comienza el tratamiento con gammaglobulina. Las localizaciones de las infecciones son en primer lugar las del tracto respiratorio, seguidas por las digestivas. Un 20 por ciento de los enfermos presentan oligoartritis de articulaciones grandes. Entre las complicaciones más frecuentes están las bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pérdidas auditivas por otitis repetidas y malabsorción. Las enfermedades autoinmunes son muy raras. Algunos pacientes desarrollan una meningoencefalitis crónica asociada a veces a un cuadro similar a la dermatomiositis. Suelen ser causadas por echovirus. El tejido linfoide es rudimentario. Los ganglios son atróficos y carecen de folículos y centros germinales. Las Igs séricas son prácticamente inexistentes. La IgG no suele alcanzar la cifra de 100 mg/dL. La producción de anticuerpos está extraordinariamente reducida o es nula. Los linfocitos T y sus subpoblaciones son normales tanto en número como en función. No existen linfocitos B circulantes pero en la médula ósea pueden encontrarse linfocitos pre-B en número normal. Se supuso que el defecto se debería a la incapacidad de la célula pre-B en madurar a célula B. Hoy sabemos que estos pacientes carecen de una proteincinasa denominada Btk, que fisiológicamente se expresa en células mieloides y en linfocitos B, pero no en las células T y que es necesaria para la maduración normal de la célula B. La ALX se produce por deleciones o mutaciones en el gen de esta enzima. Existen casos de ALX con una clínica más benigna de lo habitual. En otros casos pueden aparecer linfocitos B circulantes aunque en porcentajes muy reducidos (< 3%). Se pensó que estas formas variantes se deberían a mutaciones puntuales que permitirían una expresión reducida de la Btk, pero en los estudios de series grandes de pacientes no se encuentra una clara relación genotipo/fenotipo[18].

Agammaglobulinemia autosómica recesiva

Se sabe desde hace años que las mujeres pueden padecer cuadros de agammaglobulinemia con ausencia de linfocitos B. Por otra parte, aproximadamente un 10% de los varones con diagnóstico de presunción da ALX tienen una secuencia normal del gen de la Btk. Esto ha llevado a buscar genes candidatos que puedan producir cuadros de este tipo. Hasta el momento actual se han encontrado pacientes con agammaglobulinemia y carencia o número muy escaso de linfocitos B y mutaciones en los genes de: μ, Ig α, Ig β, λ5, Vpre β y en BLNK, syk y LRCC8. El más frecuente de los defectos es el primero[19]. Aunque el número de pacientes y la experiencia con ellos es escaso, la clínica y pronóstico parecen ser similares a los de la ALX.

Síndrome variable común de inmunodeficiencia

Bajo esta denominación se agrupan diversas enfermedades cuyo denominador común es una hipogammaglobulinemia con defecto grave en la formación de anticuerpos y que no es incluible dentro de las otras IDP clasificadas por la IUIS. La incidencia se estima entre 1:25.000-1:100.000 de los nacidos vivos. Algunos casos son congénitos, pero la

mayoría aparecen en cualquier edad con picos de mayor incidencia hacia los 7 años y en el comienzo de la tercera década. Los casos suelen ser esporádicos y sólo en un 5-10% se constata familiaridad[20]. En dos pacientes se ha descrito una mutación en el gen que codifica para la proteína coestimuladora ICOS. Se supone en casi todos los casos un componente genético, ya que son muy frecuentes ciertos haplotipos extendidos del complejo principal de histocompatibilidad. La deficiencia de Igs séricas es constante, pero su expresión es variable, ya que hay pacientes que conservan la IgM y/o la IgA. La IgG varía entre indetectable y 600 mg/dL. En casos con valores de IgG próximos a valores normales es necesaria la determinación de anticuerpos inducidos. Los linfocitos B circulantes pueden estar ausentes, en cifras bajas o normales. Un tercio de los pacientes presentan alteraciones en las subpoblaciones de los linfocitos T, con disminución del número de las células CD4+, así como proliferaciones bajas a mitógenos y antígenos[21,22]. Los avances en biología molecular han permitido reclasificar a algunos pacientes que eran, en realidad, formas variantes de síndromes de hiper IgM, deficiencia de ADA, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X o agammaglobulinemias. Se han propuesto diversas clasificaciones del síndrome basadas en el patrón de producción de Igs in vitro bajo diversos estímulos. Estas clasificaciones tienen un valor más teórico que práctico. En algunos casos la adición a los cultivos de interleucinas como la IL-10 normaliza *in vitro* la producción de Igs, por lo que se piensa que a veces la patogenia del síndrome puede estar en las células T.

La clínica es la ya citada para las deficiencias fundamentalmente de anticuerpos. Como en la ALX pueden aparecer meningoencefalitis por echovirus. Los linfomas, carcinomas gástricos y enfermedades autoinmunes, especialmente de elementos formes sanguíneos, son más frecuentes que en la ALX. Es común la aparición de hiperplasia nodular linfoide y un tercio de los pacientes presentan hepatoesplenomegalia. Las anemias macrocíticas suelen ser consecuencia de gastritis atróficas que pueden preceder a la aparición del carcinoma gástrico, que cada vez vemos con mayor frecuencia. No es infrecuente la aparición de granulomas no caseosos de etiología desconocida. También está aumentada la incidencia de enfermedades inflamatorias crónicas.

Deficiencia selectiva de IgA

Se define como individuos con una IgA sérica inferior a los 5 mg/dL a partir de los 4 años, sin que existan alteraciones en las subclases de IgG ni tampoco alteraciones graves en la formación de anticuerpos mediados por IgG o IgM. La inmunidad mediada por células T debe ser también normal. Su incidencia en Europa y EE.UU. se cifra en, aproximadamente, 1:500 nacidos vivos. La incidencia es menor en japoneses y en afroamericanos, lo que sugiere un trasfondo genético. En este orden de cosas, la deficiencia aislada de IgA es más frecuente de lo esperado en familiares de diversas IDP. La gran mayoría de los deficientes de IgA son asintomáticos. La incidencia de diversas patologías es difícil de aclarar, ya que los estudios se han hecho en poblaciones sesgadas que necesitan cuidados médicos. Se refiere una mayor incidencia de la esperada de infecciones, especialmente del tracto respiratorio: bronquitis, neumonías, así como otitis. También parecen ser más frecuentes las manifestaciones alérgicas como asma, rinitis, urticaria y eccema atópico, las enfermedades autoinmunes, entre las que destacan la anemia hemolítica, púrpura trombopénica autoinmune, artritis reumatoide, lupus eritematoso y tiroiditis y enfermedades del tracto digestivo como la celíaca. Algunas de estas asociaciones, así como de otras no citadas, pueden ser asociaciones al azar[23].

La deficiencia aislada de IgA parece debida a un fallo en el desarrollo final en el linfocito B. Éstos circulan en número normal siendo normales o discretamente disminuidos aquellos que tienen IgA en su superficie. La IL-10 *in vitro*, como en el SVCID, puede restaurar la producción de IgA. En los casos estudiados no se han encontrado deleciones o mutaciones en el gen de la cadena pesada.

Ciertos fármacos pueden producir una deficiencia aislada de IgA. Un 25% de los tratados con fenitoína desarrollan deficiencia parcial de IgA, pero sólo una minoría llega a una IgA inferior a los 5 mg/dL. Otras drogas que pueden producir esta deficiencia son las sales áuricas, captopril, sulfasalazina, antipalúdicos...

Aunque menos de un 10% de los casos son familiares, las diferencias étnicas, el que algunos pacientes con deficiencia de IgA desarrollen a la larga un SVCID, la frecuencia similar de ciertos haplotipos extendidos en la deficiencia de IgA y el SVCID, hacen suponer que, no sólo existe un fuerte, aunque desconocido, componente genético, sino que ambas enfermedades puedan ser polos de una misma entidad clínica.

Deficiencia selectiva de subclases de IgG

Es una entidad pobremente definida. Siendo la IgG1 la subclase de IgG mayoritaria, su deficiencia se refleja en la cifra de IgG total, por lo que estos pacientes se diagnostican de SVCID. Las deficiencias de las otras subclases no se reflejan en la IgG total y su diagnóstico exige su determinación específica. La IgG4 puede presentar valores indetectables en un número sustancial de individuos normales. La deficiencia de IgG2 parece ser más frecuente en adultos que en niños, mientras que la IgG3 es más frecuente en los últimos[24]. Esta última deficiencia está muy mal definida. La IgG3 media anticuerpos contra antígenos proteicos y cifras bajas de esta subclase se han asociado a infecciones respiratorias crónicas.

La definición de la deficiencia de IgG2 no está exenta de problemas. La IgG2 media mayoritariamente anticuerpos antipolisacáridos, aunque éstos pueden estar también mediados por la IgG1. Se ha asociado la deficiencia de IgG2 a neumonías y bronquitis de repetición, causadas, generalmente, por neumococos y *Haemophilus*, vasculitis, asma y adenopatías. Sin embargo, se ha comprobado que individuos con deleciones de la cadena pesada de IgG2 y que, por lo tanto, no tienen cifras detectables en suero de esta subclase, no presentan patología. Por otra parte, existen individuos con neumonías repetidas, con IgG2 sérica normal pero que no producen anticuerpos antipolisacáridos. Así pues, no está clara la relación entre niveles bajos de IgG2 y producción anómala de anticuerpos antipolisacáridos[25].

La tendencia actual es la de que, siempre que se encuentre un síndrome infeccioso como el referido, con o sin deficiencia de IgG2, se deben hacer estudios funcionales vacunando al paciente de *Haemophilus* y neumococo y cuantificando la respuesta de anticuerpos. Estas vacunaciones, además de ser diagnósticas, pueden ser terapéuticas, ya que se pueden inducir anticuerpos antipolisacáridos más afines y, por lo tanto, más efectivos.

Es frecuente la asociación de la deficiencia de IgG2 con la de IgA. De un 10 a un 20% de los deficientes de IgA tienen deficiencia de IgG2. Es probable que la asociación de ambas deficiencias haga más frecuente la aparición del síndrome infeccioso que cada una de estas deficiencias aisladas.

Otras inmunodeficiencias fundamentalmente de anticuerpos

La clasificación de la OMS incluye además la *deficiencia de anticuerpos con Igs normales* que agrupa a individuos con Igs séricas normales, infecciones repetidas y deficiente formación de anticuerpos antipolisacáridos, ya citada en el apartado anterior. Los individuos homocigotos para *deleciones de genes de cadenas pesadas* pueden tener ausentes de su suero una o más clases o subclases de inmunoglobulinas. La mayoría de estos casos se han detectado en donantes de sangre, obviamente sin clínica. Algún caso aislado se ha asociado a infecciones repetidas. En la *deficiencia de cadena k*, los escasos individuos afectos carecen de anticuerpos y linfocitos B con esta cadena ligera. La capacidad de formación de anticuerpos y la existencia y gravedad de la clínica es variable. La *hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia* consiste en una prolongación del bache fisiológico generado al catabolizarse la IgG materna. Este bache fisiológico, particularmente llamativo en prematuros en los que la IgG puede llegar a valores inferiores a los 200 mg/dL, se prolonga por causas desconocidas hasta los 3 años de vida. La norma es la ausencia de un aumento de infecciones ya que, aunque los niveles de IgG son bajos, los de IgA e IgM, así como la producción de anticuerpos, son normales. Salvo en casos excepcionales de síndrome infeccioso repetido o grave no necesitan terapéutica sustitutiva con gammaglobulina.

La *deficiencia de AID* es una forma de hiper IgM pero que, al contrario de las incluidas dentro de las inmunodeficiencias combinadas, no va asociada a defectos en las células T y no tienen infecciones oportunistas. Los pacientes tienen adenomegalia y amplios centros germinales. Se debe a mutaciones en el gen de inducción de activación de la citidín desaminasa, gen que interviene en el cambio de isotipo. Recientemente se ha encontrado patología similar asociada a mutaciones en el gen UNG.

OTRAS INMUNODEFICIENCIAS BIEN DEFINIDAS

Bajo este epígrafe se agrupan síndromes muy diferentes clínicamente, así como en el tipo de inmunodeficiencia. Su característica común es que tienen todas ellas un fenotipo peculiar que puede ser, en principio, más llamativo que el síndrome infeccioso. Las anomalías inmunológicas suelen ser complejas y variables.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Consiste en una tríada de: eccema, trombocitopenia e infecciones de repetición. La herencia es ligada al sexo y tiende hoy a considerarse dentro de una gama de enfermedades en cuyo otro extremo estaría la trombocitopenia ligada al sexo. El hallazgo más frecuente es el de la trombocitopenia que origina petequias, púrpura y, con menor frecuencia, hematemesis o melenas[26]. Las plaquetas son de pequeño tamaño y de vida media reducida. El 80 por ciento de los pacientes presentan eccema, que casi siempre se presenta en el primer trimestre de vida. Las infecciones más frecuentes son las otitis medias, seguidas por neumonías y diarreas. Son también frecuentes las infecciones herpéticas. Un 40% de los pacientes sufren enfermedades autoinmunes, siendo la más común la anemia hemolítica. La incidencia de tumores linforreticulares es muy alta, desarrollándolos un 15% de los enfermos. En el estudio inmunológico suele encontrase un aumento de la IgA e IgE séricas, estando disminuida la IgM. La formación de anticuerpos, especialmente antipolisacáridos, está alterada. Es frecuente la linfopenia debida a disminución de las células CD8+. Las proliferaciones con mitógenos suelen estar disminuidas. Existe una progresiva atrición inmunológica. La causa del síndrome reside en el gen WAS, cuyas mutaciones producen defectos en el citoesqueleto de las células derivadas de la célula madre hematopoyética. En ausencia de tratamiento corrector el pronóstico es infausto, cifrándose la edad media de fallecimiento en los no tratados con terapéutica correctiva en los 9 años.

Ataxia-telangiectasia

Es una enfermedad multisistémica con herencia autosómica recesiva. Su incidencia es aproximadamente de

1:300.000-400.000 nacidos vivos, estimándose los heterocigotos en el 1-2% de la población general. Clínicamente es una ataxia cerebelosa progresiva que suele comenzar con la deambulación, va acompañada de apraxia ocular, coreoatetosis y, posteriormente, distonía. Entre los 3 y 5 años suelen aparecen telangiectasias en la conjuntiva bulbar y posteriormente en otras localizaciones. Va acompañada de un retraso de crecimiento y anomalías endocrinológicas como la disgenesia ovárica o la diabetes resistente a la insulina. Son frecuentes los cambios progéricos en la piel. La α-fetoproteína sérica está elevada. Las infecciones son predominantemente sinopulmonares. El 25% de los pacientes fallecen de tumores, generalmente, de estirpe linforreticular aunque también se han encontrado tumores epiteliales, meduloblastomas, gliomas y carcinomas renales. Las anomalías inmunitarias no son constantes. Las más frecuentes son las deficiencias de IgG2, IgA e IgE. La IgM suele estar normal o elevada y la IgG normal o baja. La producción de anticuerpos contra antígenos proteicos y polisacáridos puede estar alterada. Los linfocitos T suelen estar disminuidos así como las proliferaciones con mitógenos. Los linfocitos T con receptor γδ suelen estar aumentados porcentualmente. La inmunodeficiencia es, por lo general, progresiva[27]. Los linfocitos muestran roturas cromosómicas, translocaciones o inversiones, especialmente en las regiones que codifican las cadenas del receptor de la célula T. Las células de estos pacientes presentan una extrema hipersensibilidad a las radiaciones ionizantes, hipersensibilidad que también aparece en los heterocigotos aunque en grado menor. Las portadoras tienen, por ello, una mayor incidencia de neoplasias mamarias que se cifra en 3,5 veces superior a la de la población normal. Tanto en los pacientes como en los heterocigotos debe evitarse el tratamiento de tumores con drogas radiomiméticas. Se debe a mutaciones o deleciones en el gen ATM que codifica una proteína que interviene en el control del ciclo celular. Existe un cuadro similar, aunque con ataxia moderada, debido a alteraciones en el gen Mre 11. El *síndrome de Nimega* comparte muchos de los hallazgos analíticos de la ataxia telangiectasia, así como la radiosensibilidad y la tendencia a desarrollar tumores. Además, los pacientes presentan retraso mental y microcefalia. La α fetoproteína es normal. Se debe a alteraciones en la nibrina, proteína que también interviene en la reparación del DNA.

Anomalía de Di George

Descrita en 1965 en cuatro pacientes con hipoparatiroidismo congénito, infecciones de repetición y síndrome malformativo. El tipo de malformaciones no es constante. Entre las más frecuentes destacan las cardíacas, especialmente las conotruncales, las faciales como: hipertelorismo, paladar hendido, micrognatia, alteraciones en la implantación de los pabellones auriculares, filtrum corto y coloboma, así como ausencia de osificación del hioides. La hipocalcemia debida a la ausencia de paratiroides puede dar lugar a tetania o convulsiones. El timo no se visualiza en las radiografías de tórax aunque este dato no puede considerarse como indicativo de la ausencia de la glándula ya que, en caso de estrés, la involución es muy rápida y, por otra parte, el timo puede no haber descendido normalmente y encontrarse ectópico. El grado de inmunodeficiencia es variable dependiendo de la ausencia total (anomalía completa) o parcial (anomalía incompleta) del timo. Así, puede o no encontrarse linfopenia. Los linfocitos T pueden estar normales o disminuidos, igual que la respuesta a mitógenos. En algunos casos se encuentran en sangre periférica linfocitos T con fenotipo de timocitos. Las Igs séricas suelen ser normales, aunque en las formas completas puede estar alterada la formación de anticuerpos. Está aumentada la incidencia de enfermedades autoinmunes. Las infecciones se presentan sólo en las formas más graves que suelen ser aquellas con una cifra de linfocitos CD4+ menor de 400/mm^3 y respuesta baja a mitógenos. La anomalía se debe a alteraciones en la cresta neural que contribuye a formar el mesénquima de las bolsas faríngeas de las que derivan las estructuras anatómicas alteradas. Se han encontrado anomalías cromosómicas, localizándose las más frecuentes en el cromosoma 22, y menos frecuentemente en el 10 y el 8[28]. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito casos con herencia autosómica recesiva. Se han implicado también en la patogenia teratógenos como el alcohol, bisdiamina, retinoides o la diabetes materna.

En las formas incompletas, además de corregir la hipocalcemia con vitamina D y las posibles malformaciones cardíacas, el tratamiento inmunológico debe ser expectante. Sólo en las formas completas está indicado el tratamiento inmunológico mediante trasplante de timo o progenitores hematopoyéticos.

Inmunodeficiencias con albinismo

El *síndrome de Chediak-Higashi* es una enfermedad autosómica recesiva que consiste en albinismo parcial oculocutáneo, infecciones bacterianas recurrentes, tendencia hemorragípara, neutropenia y gránulos gigantes en varias estirpes celulares. Muchos pacientes presentan deterioro neurológico y a menudo, tras infección por el VEB, una fase acelerada linfoproliferativa. Tienen un defecto quimiotáctico, así como alteración grave de las funciones citotóxicas de los linfocitos T y células NK. Un 15% de los pacientes tienen una clínica menos grave pero, a pesar de ello suelen presentar la enfermedad neurológica progresiva. El síndrome se debe a un defecto en la proteína Lyst, que interviene en la fusión de los gránulos con la membrana celular. El *síndrome de Griscelli* presenta también albinismo parcial, infecciones repetidas y fase acelerada. En este caso no aparecen gránulos gigantes y, además de los defec-

tos celulares que aparecen en el Chediak-Higashi, es frecuente la hipogammaglobulinemia. El cuadro se debe a delaciones en los genes RAB27A o MyosinVA, genes cuyos productos intervienen en el tráfico de las proteínas de las organelas[29].

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

Existen tres fenotipos principales de esta enfermedad, que se desencadenan tras el primer contacto con el VEB. Aproximadamente un 50% hacen una mononucleosis infecciosa fulminante, cerca de un 25% desarrollan una hipo o disgammaglobulinemia y otro porcentaje similar un linfoma no Hodgkin. Otras presentaciones más infrecuentes son: vasculitis linfoide, pancitopenia y anemia aplástica. Las células T citotóxicas y NK son incapaces de lisar las células infectadas por el VEB. Además, la respuesta de anticuerpos contra este virus es patológica. Las mutaciones en el gen de la proteína SAP, que interviene en el proceso de señalización inmunológica, son las causantes del cuadro[30].

Linfohistocitosis hemofagocítica familiar

Es una entidad clínico-patológica caracterizada por fiebre elevada, hepatoesplenomegalia, citopenias, elevación de la ferritina y aumento de la proliferación de macrófagos con hemofagocitosis. En la forma familiar, con herencia autosómica recesiva, el cuadro aparece precozmente y la infiltración es de macrófagos y linfocitos CD8+. Un porcentaje de estos casos se debe a mutaciones en el gen de la perforina, proteína lítica para membranas, que está en los gránulos citoplásmicos de los linfocitos T citotóxicos y células NK[31]. Ciertas mutaciones en este gen que impiden la maduración de la perforina dan lugar a infecciones crónicas activas por el VEB. Recientemente se ha descrito otro gen cuyas alteraciones pueden también causar esta enfermedad (Munc13-4).

Síndrome de disregulación inmunológica, poliendocrinopatía y enteropatía ligadoal cromosoma X

De manifestación muy temprana y a menudo fatal. Consiste en una diarrea muy grave con infiltración masiva de células T y destrucción mucosa, que va asociada frecuentemente a diabetes, eccema y enfermedades autoinmunes de componentes celulares sanguíneos. Es causada por mutaciones con pérdida de función en el gen FOXP3 que se expresa en las células T reguladoras CD4+CD25+[32].

Poliendocrinopatía autoinmune con displasia ectodérmica

También conocida por las siglas APECED. Predominan las enfermedades autoinmunes de glándulas endocrinas, como tiroides, paratiroides, páncreas, suprarrenales y gónadas, además de hepatitis autoinmunes, discrasias sanguíneas y enfermedades autoinmunes dermatológicas. Se suele asociar a candidiasis mucocutánea y displasia ectodérmica. Es autosómica recesiva y se debe a mutaciones en el gen AIRE, regulador de la autoinmunidad[33].

Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con displasia ectodérmica

La displasia ectodérmica que presentan estos pacientes es hipohidrótica y con frecuencia difícil de diagnosticar antes de los tres años de vida. Además de los dientes cónicos, hipohidrosis y pelo característico, los pacientes presentan infecciones bacterianas graves de repetición y una hipogammaglobulinemia, por lo general con una IgM elevada. La enfermedad se debe a mutaciones en el gen NEMO que codifica la IKKγ, necesaria para la activación del factor nuclear de transcripción κB[34]. Una mutación particular en este gen añade a la clínica osteopetrosis y linfoedema. Recientemente se ha descrito que mutaciones en la proteína de la misma vía IκBα dan un cuadro similar en el que llama la atención la ausencia de células T de memoria[35].

DEFICIENCIAS DEL COMPLEMENTO

Se han descrito defectos en la activación del sistema del complemento que implican a la práctica totalidad de sus componentes (Tabla 2), tanto a los de la vía clásica como a los de la vía alterna, a sus componentes iniciales y a los terminales (complejo de ataque). El estudio de los componentes del complemento comienza por la determinación de la actividad hemolítica total por la vía clásica (CH50) o la vía alterna (AH50). Ambas vías confluyen en el C3 y comparten posteriormente los componentes de C5 a C9. A partir de un resultado patológico de la capacidad hemolítica total, por lo general indetectable, debe investigarse cada uno de los componentes, bien por métodos inmunoquímicos o funcionales hemolíticos. Ambos métodos pueden no ser excluyentes, ya que es posible que un componente esté presente en suero en cantidad normal pero que carezca de actividad.

Las deficiencias primarias del complemento son todas enfermedades genéticas con expresión clínica muy variable ya que pueden no dar jamás sintomatología o darla en edades avanzadas. En estas inmunodeficiencias la clínica dominante puede no ser infecciosa. Así, los defectos de los componentes iniciales de la vía clásica (C1 a C2) dan lugar, primordialmente, a lupus eritematoso (LE), por lo general con anticuerpos anti-DNA negativos, pero Ro+[36]. Aparecen también enfermedades causadas por complejos inmunes y, en el caso de la deficiencia de C2, pueden darse infecciones repetidas por Neisseria. El aumento de incidencia de LE y de otras enfermedades por complejos inmunes podría deberse a una mayor dificultad para su aclaramiento. La deficiencia de C3, así como la de ciertos componentes de la vía alterna, dan lugar a infecciones piógenas repetidas,

TABLA 2. Deficiencias del complemento

Componente	Herencia	Localización cromosómica	Clínica
C1q	AR	1	Conectivopatías. Infecciones
C1r	AR	12	Conectivopatías. Infecciones
C4	AR	6	Conectivopatías. Infecciones
C2	AR	6	Conectivopatías. Vasculitis.
Infecciones piógenas			
C3	AR	19	Infecciones piógenas
C5	AR	9	Infecciones *Neisseria*. Lupus
C6	AR	5	Infecciones *Neisseria*. Lupus
C7	AR	5	Infecciones *Neisseria*. Lupus
Vasculitis			
C8 α o C8 β	AR	1	Infecciones *Neisseria*. Lupus
C9	AR	5	Infecciones *Neisseria*
Factor I	AR	4	Infecciones piógenas
Factor H	AR	1	Infecciones piógenas
Factor D	AR	19	Infecciones *Neisseria*
Properdina	Ligada al sexo	X	Infecciones *Neisseria*
Inhibidor de C1	AD	11	Edema angioneurótico familiar

probablemente debidas a la falta de generación del C3b necesario para la opsonización y fagocitosis de estas bacterias. Las deficiencias del complejo de ataque[37] pueden producir infecciones repetidas por Neisseria meningitidis y Neisseria gonorrheae, excepto la del C9, que raramente causa patología. La incidencia aumentada de estas infecciones se explicaría por la importancia que la unión del complejo de ataque a las membranas de estas bacterias tiene para su destrucción. Se ha descrito también un aumento de enfermedades por complejos inmunes en las deficiencias de los componentes terminales. No está claro si los heterocigotos para deficiencias del complemento pueden tener una mayor incidencia de enfermedades por complejos inmunes. Debe sospecharse una deficiencia de complemento en meningitis y gonorreas de repetición o por serotipos infrecuentes, en infecciones piógenas repetidas y en enfermedades por complejos inmunes, en especial el LE Ro+.

Una IDP peculiar es la producida por la deficiencia del inhibidor de C1 (C1INH), que causa el edema angioneurótico familiar. La herencia es autosómica dominante y existen dos formas, en la primera, el C1INH está prácticamente ausente en el suero, en la segunda, es normal en cantidad, pero no es funcionante. En ambos casos el C4 está muy disminuido ya que se activa de manera continua, mientras que el C3 es normal. La clínica consiste en cuadros de edema no pruriginoso, que se puede localizar en facies, extremidades o mucosa intestinal, produciendo dolores cólicos. Los cuadros más peligrosos son los de edema de glotis. Generalmente la sintomatología comienza en la edad infantil o en la pubertad. Actualmente se tratan con andrógenos como el danazol, que estimula su síntesis. En caso de crisis aguda puede utilizarse el C1INH purificado. Las otras deficiencias de complemento no tienen tratamiento sustitutivo ya que los componentes de este sistema tienen una vida media muy corta. Es conveniente vacunar a los pacientes de Haemophilus, neumococo y meningococo, con lo que disminuye la incidencia de estas infecciones.

DEFICIENCIAS DE LA FUNCIÓN FAGOCÍTICA

Son todas genéticas y su clínica está dominada por las infecciones repetidas bacterianas y también fúngicas, sobre todo en piel, tejido subcutáneo y ganglios linfáticos. Son también frecuentes las neumonías y abscesos profundos, mientras que las diarreas son menos frecuentes que en otras IDP. No se encuentra una incidencia mayor de la esperada de infecciones virales. El microorganismo más frecuente es el estafilococo dorado. El estudio de estas enfermedades incluye un recuento leucocitario, así como estudios funcionales en neutrófilos y/o monocitos, tales como la adherencia a superficies, quimiotaxis, fagocitosis y producción de metabolitos reactivos del oxígeno, bien mediante la reducción de nitroazul de tetrazolio o por citometría de flujo.

Neutropenias congénitas

La clasificación de la IUIS considera tres enfermedades: la neutropenia congénita severa (enfermedad de Kostmann), la neutropenia cíclica y la neutropenia ligada al cromosoma X. Esta última causada por una mutación particular del gen WAS, que curiosamente no da lugar a alteraciones plaquetarias. Las dos primeras se deben, en la mayoría de los

casos, a mutaciones en el gen de la elastasa de los neutrófilos. Un subgrupo de los pacientes con enfermedad de Kostmann presenta síndromes mielodisplásicos[38].

Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

Es un grupo de enfermedades causadas por defectos de activación del complejo de la NADPH oxidasa de los fagocitos, necesaria para la "explosión metabólica" y generación consiguiente de anión superóxido y H_2O_2, indispensables para la muerte intracelular de bacterias y hongos. La NADPH oxidasa consta de cinco componentes proteicos. La ausencia de uno de ellos, la gp 91 phox, da lugar a la EGC ligada al sexo, mientras que la ausencia de tres de los otros cuatro dan lugar a las formas autosómicas recesivas[39]. La clínica suele comenzar en el primer año de vida, aunque existen formas de comienzo más tardío, por lo general menos graves. Son frecuentes los abscesos, osteomielitis, neumonías y formación de granulomas. La capacidad de movimiento y fagocitosis de neutrófilos y monocitos es normal pero, una vez ingeridos los gérmenes opsonizados, la ausencia de explosión metabólica los puede convertir en parásitos intracelulares, contra los que el sistema inmune se defiende formando granulomas. A veces la clínica puede comenzar por síntomas obstructivos producidos por estos granulomas. Los microorganismos infectantes más frecuentes son los catalasa positivos, siendo el de mayor incidencia el estafilococo dorado. Revisten especial gravedad las infecciones por *Arpergillus* y micobacterias. Las células fagocíticas son incapaces de reducir al nitroazul de tetrazolio o de generar anión superóxido mensurable por citometría de flujo.

Deficiencias de adhesión leucocitaria

Son enfermedades infrecuentes heredadas de forma autosómica recesiva. La de *tipo I* se debe a la carencia de expresión en la superficie celular de ciertas moléculas de adhesión. Estas moléculas de adhesión son: la LFA-1, que se expresa en fagocitos y linfocitos, y dos receptores para productos de activación del complemento, iC3b y C3dg, que se expresan en fagocitos. Mutaciones o deleciones en la cadena común impiden la expresión de la cadena α (CD11a, b, c). Existen dos formas clínicas[40], la severa, con expresión de moléculas inferior al 1%, y la moderada, con una expresión alrededor del 10%. En la forma grave las infecciones bacterianas y fúngicas suelen comenzar muy pronto. Es muy frecuente la separación retrasada del cordón umbilical y la onfalitis. Las infecciones tienden a localizarse en piel y tejidos blandos y van acompañadas de una llamativa leucocitosis. Son frecuentes las úlceras necróticas, y una característica peculiar de las lesiones es la ausencia de pus. En la forma moderada el comienzo es más tardío y son muy frecuentes las gingivoestomatitis. Los neutrófilos tienen un defecto grave de adhesión, la quimiotaxis está prácticamente abolida (de aquí la ausencia de pus), y son incapaces de fagocitar normalmente partículas opsonizadas. Los linfocitos son normales en número y fenotipo. Por citometría de flujo se puede comprobar que no expresan el complejo CD11/CD18. Está disminuida la actividad citotóxica de las células NK y T CD8+. Aunque el defecto es común a fagocitos y linfocitos, la alteración funcional es menor en los últimos ya que otras vías de adhesión compensan, parcialmente, la ausencia de las β integrinas.

La *deficiencia de adhesión tipo II* se debe a un defecto en la síntesis de fucosa. Los pacientes. carecen del ligando del Lewis X y tienen el fenotipo Bombay. La expresión del CD11/CD18 es normal. La clínica es similar a la de la forma anterior, salvo que aquí va asociada al retraso mental.

Defectos micobactericidas de los leucocitos

Denominados también susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias. Se caracterizan por infecciones diseminadas graves y recurrentes por micobacterias atípicas, entre ellas por el bacilo de Calmette-Guerin, así como por salmonelas. En algún caso también pueden aparecer infecciones por *M. tuberculosis* y por virus, sobre todo herpesvirus. Se han descrito también infecciones por *Listeria monocytogenes*, *Histoplasma capsulatum* y *Nocardia asteroides*. El síndrome se debe a un defecto de activación de los macrófagos, esencial para la defensa contra parásitos intracelulares, debido a mutaciones o deleciones en proteínas del eje IL 12-IFNγ. Se han descrito alteraciones en los genes γR1 y γR2 del receptor del IFN γ, en el receptor de la IL 12 y en la IL 12, así como en la proteína STAT 1, que forma parte de la vía de transducción de señal de los receptores de los interferones. La expresividad clínica depende de si la mutación causa una ausencia total de expresión del producto o da lugar a una expresión parcial. En este último caso, la clínica suele ser menos grave y de comienzo más tardío. El tratamiento con IFNγ es de gran utilidad, salvo en la ausencia total de los receptores de IFNγ y en la del STAT 1. La herencia puede ser autosómica recesiva o dominante. El diagnóstico requiere una gran cantidad de pruebas especializadas y complejas[41].

Otras deficiencias de la función fagocítica

La *deficiencia de la glucosa 6 fosfato dehidrogenasa* suele dar clínica infecciosa cuando el valor de esta enzima en los granulocitos es inferior al 5% de lo normal. La clínica es superponible a la de la EGC, aunque el comienzo es más tardío. Los neutrófilos tampoco reducen el nitroazul de tetrazolio. Va asociada a anemia hemolítica. La *deficiencia de mieloperoxidasa* es muy frecuente, aproximadamente 1 de cada 5.000 nacidos vivos tienen esta anomalía, que suele ser asintomática, salvo que vaya asociada a otras enfermedades como la diabetes. En la deficiencia de gránulos secundarios se altera la quimiotaxis y la capacidad de muerte intracelu-

TABLA 3. Inmunodeficiencias asociadas o secundarias a otras enfermedades

Inestabilidad cromosómica o reparación defectuosa
- Síndrome de Bloom
- Anemia de Fanconi
- Síndrome ICF (inmunodeficiencia, inestabilidad centromérica y facies anormal)
- Síndrome de Seckel
- Xeroderma pigmentoso

Defectos cromosómicos
- Síndrome de Down
- Síndrome de Turner
- Deleciones y anillos en el cromosoma 18

Anomalías esqueléticas
- Displasia esquelética de miembros cortos
- Hipoplasia cartílago pelo

Inmunodeficiencia con retraso generalizado en el crecimiento
- Displasia inmunoósea de Schimke
- Nanismo de Mulibrey
- Síndrome de Dubowitz
- Retraso en el crecimiento, anomalías faciales e inmunodeficiencia
- Displasia cifomélica con IDCS
- Progeria (síndrome de Hutchinson-Gilford)

Immunodeficiencias con defectos dermatológicos
- Disqueratosis congénita
- Síndrome de Netherton
- Displasia ectodérmica con ectrodactilia
- Inmunodeficiencia con ausencia de pulgares, anosmia e ictiosis
- Ictiosis congénita
- Displasia ectodérmica anhidrótica
- Síndrome de Papillon-Lefevre

Defectos metabólicos hereditarios
- Acrodermatitis enteropática
- Deficiencia de transcobalamina 2
- Acidemia metilmalónica
- Aciduria orótica hereditaria de tipo I
- Deficiencia de la carboxilasa dependiente de biotina
- Manosidosis
- Glucogenosis tipo 1b
- Diarrea intratable, facies anómala e inmunodeficiencia (¿síndrome de Stankler?)

Hipercatabolismo de inmunoglobulinas
- Hipercatabolismo familiar
- Linfangiectasia intestinal

Otras
- Síndrome de hiper IgE
- Candidiasis mucocutánea crónica
- Asplenia o hipoesplenia congénita o hereditaria
- Síndrome de Ivermark
- Poliatresia intestinal familiar

lar. Los núcleos de los granulocitos son bilobulados. Se debe a mutaciones en la proteína C/EBPε, que interviene en la transcripción de factores mieloides. En el *síndrome de Swachman* va asociada una neutropenia con defectos funcionales en los neutrófilos (quimiotaxis) a la insuficiencia pancreática. Las infecciones más frecuentes son las cutáneas y las respiratorias. Se puede asociar con trombocitopenia y anemia, así como con condrodisplasia. La periodontitis localizada juvenil se debe a un defecto quimiotáctico por alteraciones genéticas en el receptor quimiotáctico para los formil péptidos. La deficiencia en Rac-2, una proteína que se une a la GTP, da lugar a un cuadro de infecciones graves y rápidamente progresivas en tejidos blandos. Los neutrófilos presentan cambios en su morfología y deficiencias en quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación, producción de metabolitos reactivos de O_2 y actividad bactericida.

Inmunodeficiencias asociadas a enfermedades linfoproliferativas

También conocidas bajo el nombre de síndrome de Canale-Smith. Son debidas a deficiencias en la apoptosis de los linfocitos. Clínicamente los pacientes presentan linfoadenopatías difusas, hepatoesplenomegalia, enfermedades autoinmunes, sobre todo de los elementos formes sanguíneos, y glomerulonefritis. Analíticamente presentan hipergammaglobulinemia, aumento en números absolutos y porcentuales de los linfocitos B y células NK y expansión de los linfocitos T αβ+ CD4- CD8-. La incidencia de linfomas está muy aumentada. Se debe a mutaciones en los genes del Fas (CD95), su ligando o de las caspasas 8 ó 10. Por lo general no tienen una mayor incidencia de infecciones[42].

Inmunodeficiencia asociada o secundaria a otras enfermedades

Bajo este título se agrupan enfermedades variopintas que en muchos casos pueden o no ir asociadas a inmunodeficiencias (Tabla 3). En caso de que exista esta asociación el fenotipo y, por lo tanto, la clínica de la inmunodeficiencia pueden ser muy variables. En la mayoría de estas enfermedades se desconoce el defecto o defectos causantes de la inmunodeficiencia. Ante la imposibilidad de describir en detalle cada una de estas enfermedades, nos referiremos

únicamente a algunas de ellas. Entre los defectos cromosómicos, el síndrome de Down presenta una gama de alteraciones inmunológicas inconstantes que incluyen: deficiencia de IgM, aumento de linfocitos T CD8+, actividad NK disminuida, deficiente formación de anticuerpos y anomalías en la producción de citocinas. Un 50% de los pacientes con síndrome de Turner pueden presentar hipogammaglobulinemia y en las deleciones en el cromosoma 18 son frecuentes las deficiencias de IgA. En las anomalías esqueléticas citadas en la Tabla 3, la inmunodeficiencia es frecuente pero no universal. Generalmente se trata de linfopenias de células T asociadas o no a alteraciones en la proliferación con mitógenos. Las alteraciones en las Igs séricas son menos frecuentes que las deficiencias celulares. Gran número de defectos metabólicos pueden afectar la función de las células del sistema inmune. El defecto inmunológico es muy variable incluyendo una franca hipogammaglobulinemia como se encuentra en las deficiencias de transcobalamina 2, y en otros casos linfopenia y alteración en la función de las células T, como se ha descrito en la aciduria orótica de tipo I, o disfunción de los neutrófilos, como se puede encontrar en la manosidosis. En la linfangiectasia intestinal la pérdida digestiva de plasma y células da lugar a una hipogammaglobulinemia, especialmente de la IgG. La linfopenia afecta a las células T CD4+. Es frecuente que estos pacientes, a pesar de las analíticas tan llamativas que presentan, no sufran infecciones repetidas o por oportunistas.

El síndrome de hiper IgE se caracteriza por una dermatitis atópica intensa, abscesos fríos superficiales y profundos (hígado, bazo, pulmón), eosinofilia y una cifra de IgE sérica muy elevada, generalmente por encima de las 3.000 UI/mL. Casi todas las infecciones están causadas por el estafilococo dorado. La gran mayoría de los casos son esporádicos aunque existe una forma familiar. En estos casos la facies suele ser tosca y se han descrito anomalías dentarias y fracturas espontáneas. Se han encontrado anticuerpos mediados por IgE contra el estafilococo dorado y la *Candida albicans*. Los defectos en la quimiotaxis de los neutrófilos son inconstantes y probablemente secundarios. La candidiasis mucocutánea crónica se caracteriza por infecciones recurrentes por *Candida*, generalmente albicans, en piel y mucosas. Estas infecciones se diseminan muy raramente. Antes de realizar este diagnóstico es necesario descartar otras IDP que pueden dar lugar a una clínica similar, en especial las inmunodeficiencias combinadas y las mutaciones en el gen AIRE. La edad de comienzo suele ser dentro de los primeros años de vida. Un 20% de los casos son familiares. Son frecuentes las enfermedades autoinmunes. Más del 50% de los pacientes presentan también infecciones por gérmenes diferentes a la *Candida*, sobre todo sepsis y neumonías por gérmenes capsulados. Las Igs séricas son normales o están elevadas. Son también normales los linfocitos circulantes y sus subpoblaciones. El hallazgo inmunológico más frecuente es la ausencia de hipersensibilidad cutánea retardada al antígeno de *Candida*, así como la no proliferación *in vitro* de los linfocitos con este antígeno. Se desconoce la etiología.

TRATAMIENTO

Como norma se deben recomendar reglas cuidadosas de higiene personal, así como un tratamiento rápido y específico de las infecciones. En hipogammaglobulinemias o deficiencias de la inmunidad mediada por células T, se deben evitar las vacunas con microorganismos vivos. En las deficiencias de células T las transfusiones se deben realizar con productos sanguíneos sometidos a radiación previa. Esta medida tiende a evitar la enfermedad injerto contra huésped que podrían causar los linfocitos T efectores del donante que prendiesen en el receptor. Por lo general, no se aconseja la profilaxis antibiótica continuada. Las excepciones incluyen la incapacidad de manejar las bronquiectasias con la gammaglobulina y fisioterapia así como ciertas IDP con infecciones graves y sin tratamiento sustitutivo. Éste es el caso de la EGC, en la que se utiliza la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, que ofrece como ventaja una buena difusión intracelular. No protege de las infecciones por Aspergillus. La asociación del itraconazol parece lograr una buena cobertura para este hongo. También se trata la EGC con inyecciones periódicas de IFNγ, que disminuye la incidencia de infecciones. En las deficiencias de complemento con meningitis de repetición se aconseja la vacunación contra *Haemophilus*, meningococo y neumococo. Estas vacunas contra antígenos polisacáridos están también indicadas en deficiencias de subclases o en las deficiencias de formación de anticuerpos con Igs normales ya que pueden producirse anticuerpos de mayor afinidad que los generados tras la infección natural. En algún caso de deficiencia aislada de IgA con neumonías de repetición también hemos visto mejorías clínicas sensibles tras estas vacunaciones.

La gammaglobulina, en especial la intravenosa (IGIV), es el medicamento de elección en las deficiencias de anticuerpos mediados por la IgG[43]. Esta deficiencia se encuentra en la mayoría de las deficiencias fundamentalmente de anticuerpos con clínica infecciosa, en especial en la ALX, HIGM y SVCID. En las deficiencias combinadas también debe usarse la IGIV ya que ayuda a manejar el síndrome infeccioso. También se utiliza la IGIV en la prevención de infecciones en pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia con clínica infecciosa y síndrome de hiper IgE. No está clara la utilidad y dosis eficaz en la deficiencia de subclases de IgG. Nosotros sólo la utilizamos tras encontrar, tras vacunación, una producción patológica de anticuerpos antipolisacáridos. Actualmente administramos dosis de IGIV entre 300-500 mg/kg de peso cada tres-cuatro semanas. Por lo general, con estas dosis se consiguen nive-

les de IgG en el valle superiores a 600 mg/dL, lo que parece mejorar la función respiratoria. En todo caso, la dosificación debe ser individualizada y revisada periódicamente atendiendo a la clínica del paciente y a los valores de la IgG en el valle. Recientemente se ha vuelto a revitalizar el uso de la gammaglobulina intramuscular por vía subcutánea.

Los inconvenientes del tratamiento con IGIV son, entre otros, la aparición de reacciones anafilácticas o anafilactoides. Son más frecuentes al comenzar el tratamiento o en pacientes infectados. Raramente son producidos por anticuerpos anti-IgA, siendo más frecuentes los producidos por una velocidad de infusión excesiva o por formación de complejos inmunes en pacientes infectados. Al tratarse de un hemoderivado existe riesgo de transmisión de enfermedades virales. Las IGIV actualmente en el mercado son razonablemente seguras.

La deficiencia de ADA se puede tratar con la enzima de origen bovino purificada y ligada a polietilenglicol. Un porcentaje alto de pacientes se beneficia sensiblemente con inyecciones semanales de esta enzima modificada, aun cuando el tratamiento de elección, si existe donante familiar idéntico, es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

El TPH es el tratamiento de elección en las deficiencias combinadas, síndrome de Wiskott-Aldrich, formas graves de deficiencias de la función fagocítica, linfohistiocitosis familiar, síndrome linfoproliferativo ligado al X y síndromes de Griscelli y Chediak-Higashi[44]. En caso de donante familiar idéntico los resultados del TPH en todas estas enfermedades son muy buenos, obteniéndose reconstituciones duraderas en más del 80 por ciento de los pacientes, siendo los resultados mejores cuanto antes se realice el trasplante. Desgraciadamente no más del 20 por ciento de los pacientes tienen un hermano histocompatible. Por ello, se han desarrollado una serie de manipulaciones *in vitro* de médulas o sangre periférica haploidénticas con objeto de purgarlas de los linfocitos T maduros causantes de la enfermedad injerto contra huésped, dejando así para inyectar células progenitoras que al diferenciarse en el timo del receptor, aprenderán a reconocer como propios sus antígenos de histocompatibilidad. Los resultados son inferiores a los conseguidos con médulas de hermanos idénticos. Actualmente se realizan TPH con donantes idénticos no familiares, obtenidos de los bancos de datos. Los resultados parecen intermedios entre los dos tipos de donantes citados anteriormente. Otra posibilidad es la utilización de sangre de cordón umbilical, rica en progenitores hematopoyéticos. Además del no prendimiento del injerto, de las complicaciones infecciosas y de la enfermedad injerto contra huésped, una complicación frecuente en estos pacientes es la aparición de un síndrome linfoproliferatívo B por infección con el VEB.

Los primeros intentos de terapia génica se realizaron en la deficiencia de ADA, siendo los resultados parcialmente fallidos. Posteriormente se consiguió un éxito completo en la IDCS por deficiencia en la cadena γc. Desgraciadamente 2 de los pacientes tratados desarrollaron una linfoproliferación de los linfocitos T debida a oncogénesis insercional. La mayoría de los programas de tratamiento se han parado y se está investigando en la obtención de vectores más seguros. En principio son IDP candidatas aquellas en las que: el gen causante no tenga una regulación compleja ni selectividad de linaje y en las que las células transducidas, que deben ser de vida larga, cuenten con ventaja selectiva de supervivencia. Los pacientes candidatos serían aquellos con una IDP fatal sin tratamiento, con una IDP no corregible por TPH, o que siendo corregible careciesen de un donante idóneo[45].

BIBLIOGRAFÍA

1. Chapel H, Geha R, Rosen F, for the IUIS PID Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. Clin Exp Immunol 2003; 132: 9-15.
2. Fischer A. Severe combined immunodeficiencies (SCID). Clin Exp Immunol 2000; 122: 143-9.
3. Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, et al. Mutations in genes required for T-cell development: Il7 R, CD45, Il2 RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. Genet Med 2004; 6: 16-26.
4. Hague RA, Rassam S, Morgan G, et al. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. Arch Dis Child 1994; 70: 260-3.
5. de Villartay JP, Poinsignon C, de Chasseval R, et al. Human and animal models of V(D)J recombination deficiency. Curr Opin Immunol 2003; 15: 592-8.
6. Hershfield MS. Immunodeficiency caused by adenosine deaminase deficiency. Immunol Allergy Clin North Am 2000; 20: 161-75.
7. Schwarz K, Villa A. RAG mutations in severe combined immunodeficiency and Omenn's syndrome. Immunol Allergy Clin North Am 2000; 20: 129-42.
8. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked Hyper IgM syndrome. Clinical and immunologic features of 79 patients. Medicine 2003; 82: 373-84.
9. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, et al. Mutations in the CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 12614-9.
10. Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. Immnunodefic Rev 1991; 3: 45-81.
11. Villard J, Masternak K, Lisowska-Grospierre B, et al. MHC class II deficiency. A disease of gene regulation. Medicine 2001; 80: 405-18.
12. Zapata DA, Pacheco Castro A, Torres PS, et al. CD3 immunodeficiencies. Immunol Allergy Clin North Am 2000; 20: 1-17.
13. de la Calle-Martín O, Hernández M, Ordi J, et al. Familial CD8 deficiency due to a mutation in the CD8 alpha gene. J Clin Invest 2001; 108: 117-23.

14. Arpaia E, Shahar M, Dadi H, et al. Defective receptor signaling and CD8 thymic selection in humans lacking Zap-70 kinase. Cell 1994; 76: 947-58.
15. Gadola SD, Moins-Teiressenc HT, Trownsdale J, et al. TAP deficiency syndromes. Clin Exp Immunol 2000; 121: 173-8.
16. Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Br Med J 1994; 308: 581-5.
17. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: An analysis of 96 patients. Medicine 1985; 64: 145-56.
18. Plebani A, Soresina A, Rodelli R, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: An italian multicenter study. Clin Immunol 2002; 104: 221-30.
19. López Granados E, Porpiglia AS, Hogan MB, et al. Clinical and molecular analysis of patients with defects in µ heavy chain gene. J Clin Invest 2002; 11: 1029-35.
20. Cunningham-Rundles C. Clinical and immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 1989; 9: 22-33.
21. López-Botet M, Fontán G, García-Rodríguez MC, et al. Relationship between IL-2 synthesis and the prolipherative response to PHA in different primary immunodeficiencies. J Immunol 1982; 128: 679-83.
22. Spickett GP, Webster ADB, Farrant J. Cellular abnormalities in common variable immunodeficiency. Immunodef Rev 1990; 2: 199-219.
23. Schaffer FM, Monteiro RC, Volonakis JE, et al. IgA deficiency. Immunodef Rev 1991; 3: 15-44.
24. Preud' homme JL, Hanson LA. IgG subclass deficiency. Immunodef Rev 1990; 2: 129-49.
25. Rijkers GT, Sanders LAM, Zegers BJM. Anti-capsular polysaccharide antibody deficiency states. Immunodef Rev 1993; 5: 1-2.
26. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, et al. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome J Pediatr 1994; 125: 876-85.
27. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. J Pediatr 2004; 144: 505-11.
28. Sullivan KE. Di George syndrome/chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Curr Allergy Asthma Rep 2001; 1: 438-44.
29. Clark R, Griffiths GM. Lytic granules, secretory lysosomes and disease. Curr Opin Immunol 2003; 15: 516-21.
30. MacGinnitie AJ, Geha R. X-linked lymphoproliferative disease: Genetic lesions and clinical consequences. Curr Allergy Asthma Rep 2002; 2: 361-7.
31. Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am J Hum Genet 2001; 68: 590-7.
32. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the IPEX syndrome. J Med Genet 2002; 39: 537-45.
33. Bjorses P, Altonen J, Horelli-Kuitunen N, et al. Gene defect behind APECED: a new clue to autoimmunity. Hum Mol Genet 1998; 7: 1547-53.
34. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, et al. A novel X-linked disorder of immunodeficiency and hypohidrotic ectodermal displasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). Am J Hum Genet 2000; 67: 1555-62.
35. Courtois G, Smahi A, Reichenbach J, et al. A hypermorphic I kappa B alfa mutation is associated with autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasia and T cell immunodeficiency. J Clin Invest 2003; 112: 1108-15.
36. Kölble K, Reid KBM. Genetic deficiencies of the complement system and association with disease. Early components. Intern Rev Immunol 1993; 10: 17-36.
37. Tedesco F, Nürnberger W, Perissutti S. Inherited deficiencies of the terminal complement components. Intern Rev Immunol 1994; 10: 51-64.
38. Ancliff PJ. Congenital neutropenia. Blood Rev 2003; 17: 209-16.
39. Goldblatt D, Thrasher AJ. Chronic granulomatous disease. Clin Exp Immunol 2000; 122: 1-9.
40. Arnaout MA, Michishita M. Genetic abnormalities in leukocyte adhesion molecule deficiency. En: New concepts in Immunodeficiency diseases. Gupta S, Griscelli C, editores. New York: J. Wiley and sons; 1993. p. 190-200.
41. Caragol I, Casanova JL. Inherited disorders of the interleukin-12/interferon-gamma axis: Mendelian predisposition to mycobacterial disease in man. Inmunología 2003; 22: 263-76.
42. Bleesing JJ, Straus SE, Fleisher TA. Autoinmune lymphoproliferative syndrome. A human disorder of abnormal lymphocyte survival. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 1291-310.
43. Fontán G, Álvarez Doforno R, Ferreira A, et al. Terapéutica de las inmunodeficiencias primarias con inmunoglobulinas por vía intravenosa. Inmunología 1994; 13: 18-30.
44. Antoine C, Müller S, Cant A, et al. Long term survival and transplantation of haemotopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. Lancet 2003; 361: 553-60.
45. Regueiro JR, Martín-Fernández JM, Melero I. Inmunidad y terapia génica: beneficios y riesgos. Inmunología 2004; 23: 56-62.

Factores de crecimiento hematopoyético

S. Fernández-Plaza[1], J. Sevilla Navarro[1], L. Madero López[2]

[1]Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.
[2]Profesor Titular de Pediatría. Universidad Autónoma. Habilitado a Catedrático de Pediatría. Jefe de Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

INTRODUCCIÓN

En los últimos años los protocolos de tratamiento del cáncer en los pacientes pediátricos se han intensificado. Estos regímenes son mejor tolerados gracias a los grandes avances realizados en el campo de la terapia de soporte. La neutropenia y la anemia constituyen dos complicaciones frecuentes derivadas de la quimioterapia mielosupresora. Ambas pueden tener consecuencias muy importantes para la salud y la calidad de vida del niño y por ello es imprescindible su prevención.

La neutropenia es una de las causas más frecuentes de retrasos y reducciones de dosis en los tratamientos quimioterápicos de los pacientes pediátricos con cáncer, lo cual puede suponer un empeoramiento del pronóstico de algunos de estos tumores infantiles. Además, los pacientes con neutropenia son especialmente susceptibles a padecer infecciones que pueden poner en peligro su vida, y que en la mayoría de las ocasiones requieren hospitalización y tratamiento intravenoso.

La fatiga y la debilidad secundarias a la anemia tienen un gran impacto sobre la actividad diaria del niño. El descenso de los niveles de oxigenación reduce la actividad de los pacientes repercutiendo de forma negativa en su calidad de vida.

Como consecuencia de lo dicho con anterioridad, prevenir o reducir el efecto mielosupresor del tratamiento del cáncer en pediatría es un objetivo fundamental para mejorar su eficacia y la calidad de vida de estos pacientes.

FISIOLOGÍA DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Los factores de crecimiento hematopoyético (FCH) son un grupo complejo de glicoproteínas encargadas de la regulación, proliferación y maduración de las células hematopoyéticas comprometidas. Desde 1980 los FCH se emplean para reducir la mielosupresión asociada a la quimioterapia. Su uso ha permitido la administración de las dosis adecuadas de quimioterapia manteniendo los esquemas de tratamiento y amortiguando los efectos de la mielosupresión causada por estos tratamientos. En los últimos años se han desarrollado moléculas modificadas mediante pegilación y otros procedimientos, lo cual ha supuesto un incremento de su vida media, permitiendo dosis a intervalos más prolongados y simplificando el manejo y tratamiento de la neutropenia y la anemia en los pacientes con cáncer.

Los FCH pueden clasificarse en dos grupos, los que incrementan las células progenitoras precoces como la interleucina 3 (IL-3), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 11 (IL-11) y aquellos que actúan sobre una línea hematopoyética comprometida, como los factores estimulantes de colonias (CSF) granulocítico-macrofágicas (GM-CSF), granulocíticas (G-CSF) o la eritropoyetina recombinante humana (rhEPO).

El gen que codifica el GM-CSF fue el primero en ser clonado posteriormente han sido clonados los genes del G-CSF, M-CSF e IL-3. Los genes que codifican IL-3, GM-CSF, M-CSF se encuentran en el brazo largo del cromosoma 5 (5q) mientras que el gen que codifica el G-CSF se encuentra localizado en el cromosoma 17[(1)].

El G-CSF es una glicoproteína de 20 kDa producida por células endoteliales, monocitos y macrófagos que se libera por estímulos infecciosos o tras la inducción de otras citocinas (interleucina 1 y factor de necrosis tumoral). Actúa estimulando la proliferación, diferenciación y maduración de la serie mieloide (aumenta en unas 9 veces la producción de granulocitos en la médula ósea y disminuye el tiempo de maduración de 4-7 días a 1 día). El GM-CSF es una glicoproteína de peso molecular variable entre 14 y 35 kDa que estimula la proliferación de las tres líneas mieloides y que, incluso actuando sinérgicamente con la eritropoyetina, promueve la proliferación de los precursores eritroides.

Correspondencia: Sandra Fernández-Plaza. Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid

Rev Esp Pediatr 2006;62(6):509-517

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS: G-CSF Y GM-CSF

La Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) ha desarrollado unas guías clínicas para el uso de los factores de crecimiento en pacientes adultos[2]. Aunque no disponen de datos concluyentes en la población infantil, la ASCO recomienda aplicar pautas similares en los niños. No obstante, el estudio reciente realizado entre los colaboradores del Grupo Oncológico Pediátrico (POG) para caracterizar el uso de CSF en pacientes oncológicos pediátricos y comparar estas aplicaciones con las recomendaciones de la ASCO, concluye que oncólogos pediatras emplean factores de crecimiento con mayor frecuencia en la profilaxis primaria y la secundaria de la neutropenia, pero menos en la neutropenia febril no complicada que los oncólogos y hematólogos de adultos[3].

A continuación vamos a analizar las recomendaciones sobre la indicación de factores estimulantes de colonias (CSF) en pacientes pediátricos en diferentes situaciones.

Profilaxis primaria tras quimioterapia mielosupresora

Factor estimulante de colonias granulocíticas (rhG-CSF, filgrastim)

Existen numerosos estudios que han demostrado que la administración de G-CSF tras quimioterapia mielosupresora con el objetivo de prevenir la mielosupresión, consigue múltiples beneficios. De un lado reduce la duración de la neutropenia, por otro lado la incidencia de fiebre y finalmente también reduce el uso de antibióticos, en comparación con pacientes que no reciben G-CSF[4-6]. Welte et al., en un estudio con niños diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, compararon los resultados obtenidos en dos grupos: los pacientes que recibieron G-CSF profilácticamente y los que no recibieron dicho tratamiento. Los niños asignados al grupo que recibió G-CSF obtuvieron varias ventajas por el tratamiento. Presentaron menor incidencia de neutropenia (17% *vs* 40%, p = 0,007). Tuvieron una reducción significativa de la duración de la neutropenia febril (6,2 días *vs* 20,3 días por paciente, p = 0,02). Además tuvieron un menor número de infecciones confirmadas por cultivo que los niños que pertenecían al grupo control (15% *vs* 8%, p = 0,04). Y, por último, necesitaron un menor número de días de tratamiento antibiótico (18,2 *vs* 32,2 por paciente, p = 0,02).

También se han demostrado mejores supervivencias libres de eventos y reducción de la duración de la neutropenia en niños con tumores sólidos con el empleo de G-CSF[6].

Sin embargo el beneficio clínico de G-CSF no ha sido tan obvio en todos los trabajos publicados[7,8]. En el ensayo clínico realizado por el POG en 89 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica-T o estadios avanzados de linfoma linfoblástico, aleatorizados para el tratamiento o no con G-CSF, no se observaron diferencias en cuanto a la duración de la hospitalización, de la neutropenia en la fase de inducción, ni tampoco retrasos en la quimioterapia en los niños que no recibieron filgrastim.

Factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágicas (rhGM-CSF, sargramostim)

Existen únicamente dos estudios prospectivos publicados que aborden el uso de GM-CSF en niños. En el estudio de Saarinem-Pihkala et al.[9], se empleó GM-CSF en niños diagnosticados con sarcomas tras su tercer ciclo de quimioterapia. Aunque el GM-CSF redujo la duración y el grado de neutropenia, no se observaron diferencias significativas en los días de hospitalización, la duración y dosis de antibióticos ni en el control de la enfermedad. No obstante los autores describen mayor grado de trombopenia en los pacientes que recibieron GM-CSF, lo cual se tradujo en mayores requerimientos transfusionales por parte de este grupo. Burdach et al., en 1995, documentaron una disminución de la duración de la neutropenia junto con menor número de episodios infecciosos en pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con GM-CSF. Pero, al igual que en el estudio previo, los autores reportan que el período de trombopenia fue más prolongado en este grupo de niños[10].

En conclusión, respecto al uso de CSF en la profilaxis primaria de la neutropenia, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda la administración profiláctica de factores estimulantes de colonias en aquellos protocolos de quimioterapia que asocian una elevada incidencia de neutropenia febril (≥ 40%) o en pacientes con elevado riesgo de desarrollar fiebre y neutropenia debido a circunstancias especiales (neutropenias prolongadas con más de 10-14 días de tratamiento). En los pacientes que reciben quimioterapia convencional (la mayoría de los recién diagnosticados), la ASCO no recomienda el uso de CSF de forma primaria ya que no se han observado beneficios clínicos ni económicos[2]. Sin embargo, en algunos estudios, tanto el filgrastim (G-CSF) como el sargramostim (GM-CSF), han demostrado ser eficaces en este contexto reduciendo la duración de neutropenia febril y disminuyendo el número de días de antibiótico administrado tras la quimioterapia mielosupresora[11].

Profilaxis secundaria tras quimioterapia mielosupresora

La profilaxis secundaria consiste en el uso de CSF con el objetivo de prevenir el desarrollo de nuevos episodios de neutropenia febril en niños con un episodio previo de neutropenia y fiebre tras un ciclo de quimioterapia.

No existen ensayos clínicos aleatorizados sobre la profilaxis secundaria con G-CSF o GM-CSF en pacientes pediátricos. En adultos los datos sobre el uso de CSF se basan en los resultados obtenidos por Crawford et al. en pacien-

tes con cáncer de pulmón de células pequeñas[12]. En el ensayo de Crawford et al. un grupo de pacientes recibieron G-CSF profiláctico con la quimioterapia, mientras que en el grupo control sólo los pacientes que desarrollaban neutropenia febril en el primer ciclo de quimioterapia recibieron G-CSF en los ciclos subsiguientes. Los pacientes que recibieron G-CSF presentaron menor duración de la neutropenia y menor incidencia de neutropenia febril. En el grupo de pacientes que recibieron placebo en el primer ciclo, se utilizó, como ya se ha descrito, G-CSF como profilaxis secundaria sólo en aquellos pacientes que presentaron neutropenia febril en el primer ciclo. Los adultos que recibieron placebo y no presentaron neutropenia febril en el primer ciclo tuvieron una baja incidencia de neutropenia febril tras el resto de los ciclos (5%), inferior incluso a los del mismo grupo que recibieron G-CSF como profilaxis secundaria (23%).

En base a este estudio la ASCO no recomienda emplear FCH como profilaxis secundaria en adultos ya que, aunque en el trabajo de Crawford se prueba una mayor incidencia de neutropenia febril en pacientes con un episodio previo(12), la supervivencia global de los pacientes no se vio afectada por el uso de G-CSF. En estos casos, la ASCO recomienda como estrategia para reducir la incidencia de neutropenia febril realizar modificaciones en las dosis de quimioterapia cuando sea posible[2]. En pacientes pediátricos, sin embargo, la reducción de dosis no parece ser la mejor opción, ya que modificaciones en los protocolos de tratamiento pueden repercutir en la supervivencia final de los pacientes. De hecho, en el trabajo publicado por el POG, la reducción de las dosis nunca fue la estrategia elegida por los oncólogos pediatras para reducir la incidencia de neutropenia febril en sus pacientes[3].

Tratamiento de la neutropenia con factores estimulantes de colonias

El tratamiento de los pacientes pediátricos con neutropenia tiene como objetivo, por un lado, mejorar la calidad de vida del paciente reduciendo los días de hospitalización y, por otro, disminuir la morbi-mortalidad asociada. Sin embargo la toxicidad de los fármacos y el coste económico deben también ser considerados a la hora de tomar decisiones respecto al uso de CSF en el tratamiento de la neutropenia.

– Existen escasos estudios que contemplen el uso de factores estimulantes de colonias en pacientes con *neutropenia sin fiebre*. Todos estos estudios se han realizado en adultos[2,13,14]. Basándose en estos estudios, la ASCO no recomienda el tratamiento con factores de crecimiento de los pacientes neutropénicos sin fiebre ya que no aporta beneficios significativos.
– La eficacia de los factores de crecimiento en pacientes pediátricos con *neutropenia febril* ha sido evaluada en diversos trabajos[15-17]. Algunos estudios han reportado beneficios clínicos en niños. En el mayor ensayo realizado en pacientes pediátricos, 186 episodios de neutropenia febril en niños con leucemias, linfomas y tumores sólidos, fueron aleatorizados para recibir G-CSF a dosis de 5 µg/kg o placebo. Los niños que recibieron filgrastim tuvieron estancias hospitalarias inferiores que los pacientes que recibieron placebo (5 días *vs* 7 días) y menor tiempo de tratamiento antibiótico (5 días *vs* 6 días). Según los resultados descritos en este trabajo, tres grupos de pacientes se beneficiaron principalmente del tratamiento con G-CSF:
  - Los niños con leucemia linfoblástica aguda o aquellos con protocolos de quimioterapia no intensiva que no incluían agentes alquilantes,
  - Los pacientes con aparición precoz de la fiebre (menos de 10 días tras finalizar la quimioterapia), y
  - Los niños sin infección documentada o septicemia.

Desde el punto de vista económico, los dos días menos de ingreso supusieron un ahorro del 29% por paciente[15]. En el trabajo publicado por Riikonen et al., no se objetivó una reducción de la duración de la neutropenia tras la administración de sargramostim auque sí de la duración de la hospitalización[16].

La ASCO no recomienda el uso rutinario de CSF en pacientes con neutropenia febril, salvo que presenten factores de riesgo como duración de la fiebre de más de 10 días, sepsis, hipotensión, infección fúngica, neumonía o sinusitis. En cualquier caso, no existen datos definitivos que apoyen el beneficio clínico de la administración de factores del crecimiento en esta situación[2].

Movilización de células progenitoras con factores del crecimiento

– Movilización en el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La reconstitución de la hematopoyesis mediante la infusión de progenitores o células madre hematopoyéticas es un procedimiento terapéutico usado en el tratamiento de múltiples enfermedades malignas infantiles. Tradicionalmente estos progenitores se han obtenido de la médula ósea del paciente, sin embargo en los últimos años se ha generalizado el uso de progenitores hematopoyéticos obtenidos de la sangre periférica[11]. Tras estimular la liberación de progenitores a la sangre periférica (movilización), éstos se obtienen del paciente mediante leucoaféresis. Posteriormente, se almacenan y se reinfunden al enfermo tras la administración de altas dosis de quimioterapia mieloablativa.

Existen distintos métodos de movilización: quimioterapia, quimioterapia y CSF y CSF sin quimioterapia; sin embargo, este último es el método más difundido.

Tanto el G-CSF como el GM-CSF estimulan la liberación de progenitores (células CD34+) desde la médula a la sangre periférica. El pico máximo de células CD34+ se ob-

tiene entre 4-8 días de la administración de G-CSF lo que permite planificar adecuadamente la leucoaféresis.

Algunos autores han sugerido la existencia de un fenómeno de dosis-respuesta con relación a la movilización con G-CSF en diferentes grupos de pacientes[18,19]. Otros, sin embargo, aconsejan dividir la dosis diaria a administrar[20]. Weaver et al.[21] demostraron en un estudio aleatorizado que las pacientes adultas diagnosticadas de cáncer de mama que realizaban movilización con G-CSF a 10 µg/kg/d tenían 3,3 veces más probabilidades de no alcanzar la dosis óptima de células CD34+ por kilo que las pacientes movilizadas con dosis entre 20 y 40 µg/kg/d, lo cual demuestra la existencia del efecto dosis respuesta antes mencionado. No obstante, Halle et al.[22] obtuvieron cosechas similares en pacientes pediátricos movilizados con 10 ó 20 µg/kg/d de G-CSF. Estos autores observaron, por otro lado, que en los pacientes movilizados con dosis más altas, el pico máximo de células CD34+ circulantes en sangre periférica se alcanzaba antes, por lo que podría acortarse el período de movilización, aunque no el número de leucoaféresis necesarias paa ello. Kawano et al.[23] también demostraron un efecto dosis-respuesta a GCSF en un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes pediátricos con dosis de 75 a 400 µg/m^2. Finalmente, nuestro grupo ha coincidido en demostrar este efecto dosis-respuesta al ensayar un esquema de movilización con G-CSF a 12 µg/kg dos veces al día durante 4 días[24]. Con este esquema, se obtienen suficientes células CD34+ en la mayoría de los pacientes pediátricos con sólo una leucoaféresis.

La ASCO recomienda el uso de CSF para la obtención de progenitores de sangre periférica en pacientes con cáncer, pero las dosis a utilizar no son analizadas por esta asociación.

– Los CSF también se han evaluado en el contexto del trasplante alogénico para movilizar al donante sano. Aunque existen reservas sobre su uso debido al posible riesgo de procesos malignos secundarios en el donante, algunos estudios indican que la movilización con citocinas de individuos sanos es segura y eficaz[11]. Los beneficios aportados al receptor incluyen una reconstitución hematopoyética más rápida tras el trasplante. Sin embargo, algunas publicaciones sugieren una mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) en pacientes movilizados con CSF[11]. Los factores relacionados con el número de progenitores obtenidos por este método han sido evaluados en la población pediátrica en un reciente estudio del grupo español de trasplante alogénico con células progenitoras de sangre periférica[25]. En este trabajo hemos demostrado cómo los factores relacionados con alcanzar un mayor número de progenitores hematopoyéticos en donantes pediátricos movilizados con una dosis de 10 µg/kg/d son tres. El primer día de leucoaféresis se recogen más progenitores que en días posteriores. El volumen que se procesa durante la leucoaféresis es otra variable determinante de la cosecha. Y, por último, la edad del donante es también una variable a considerar, siendo mejor la cosecha cuanto más joven sea el donante[25].

Factores de crecimiento en la consolidación con altas dosis de quimioterapia

Aunque el uso de CSF en el trasplante autólogo se ha empleado para acelerar el injerto leucocitario, existen escasos ensayos en pacientes pediátricos. En dos trabajos publicados con filgrastim a dosis de 5 y 10 µg/kg/día desde el día 1º postrasplante de médula ósea en niños, los autores reportan un injerto significativamente más rápido que los controles históricos de similares características[26,27].

En adultos existen ensayos aleatorizados realizados con G-CSF o GM-CSF en el contexto del trasplante antólogo. En ellos se demostró una disminución significativa de los días de estancia hospitalaria y del uso de antibióticos, y con la administración de G-CSF también una reducción significativa de los días de fiebre. Este hallazgo se confirmó en los pacientes que recibieron GM-CSF[28].

Sin embargo, en algunos trabajos publicados en pacientes que recibieron progenitores de sangre periférica, los autores no encuentran beneficios a la administración de CSF postinfusión en lo que se refiere al injerto plaquetario y leucocitario y sugieren la posibilidad de que incrementando el número de células infundidas se compense el efecto potencial del G-CSF[29].

Recientemente, González-Vicent et al., en su estudio aleatorizado con G-CSF postrasplante autólogo de progenitores en pacientes pediátricos, no recomiendan la administración rutinaria de filgrastim. Nuestro grupo describe una mayor rapidez de injerto leucocitario, eclipsada por un retraso en el injerto plaquetario y cierta tendencia a incrementar los costes en los pacientes que recibieron G-CSF[30]. A la vista de los resultados se aconseja evitar la administración de G-CSF, de modo general, tras las altas dosis de quimioterapia con carácter mieloablativo. Se podría justificar su uso sólo en aquellos casos en que el número de progenitores infundidos fuese muy escaso[30].

Los CSF reducen la duración de la neutropenia y las complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea y por lo tanto la ASCO recomienda su uso aunque, como hemos visto, es muy probable que en el campo de la pediatría sólo un subgrupo de pacientes obtenga beneficios con esta medida[2].

Factores de crecimiento en el trasplante alogénico

Aunque no se han encontrado evidencias sobre aumento de EICH, fallo del injerto o recaída asociada al uso de CSF, existen pocos datos sobre su administración en el contexto

del trasplante alogénico. Madero et al. reportan menor tiempo para el injerto leucocitario, menor incidencia de mucositis severa y una reducción de la estancia hospitalaria en un estudio prospectivo con 44 niños sometidos a trasplante alogénico familiar y G-CSF a dosis de 10 µg/kg/d desde el día +1[31]. Locatelli et al. publicaron su experiencia con 20 pacientes pediátricos tratados con G-CSF a dosis de 5 µg/kg/d a partir del 5º día postrasplante. Los autores demostraron una mayor rapidez de injerto con disminución de los días de fiebre y de hospitalización en comparación con 30 controles históricos[32]. También existen estudios con GM-CSF en los que se demostró una reducción significativa de los días de neutropenia en los pacientes que recibieron sargramostim[33].

Aunque la administración de CSF es una práctica frecuente en el contexto del trasplante alogénico y se ha descrito mayor rapidez en el injerto, otros beneficios como la disminución de los procesos febriles, infecciosos, relacionados con la duración de la hospitalización o con el empleo de medidas de soporte, no han podido demostrarse.

Inmunoterapia y factores de crecimiento

Los anticuerpos monoclonales y la inmunoterapia están adquiriendo una importancia creciente en el tratamiento del cáncer. Estudios en animales han demostrado que la asociación de un anticuerpo monoclonal a una citocina (GM-CSF) aumenta la eficacia antitumoral de los anticuerpos monoclonales. Un ejemplo de esta aplicación son los ensayos realizados con GM-CSF y anti-GD2 en niños con neuroblastoma avanzado que han mostrado resultados esperanzadores[11].

Factores de crecimiento en enfermedades no malignas

El uso de los factores de crecimiento se ha extendido también en multitud de enfermedades no malignas. El G-CSF supone el tratamiento de elección en el 90-95% de los pacientes diagnosticados de neutropenia crónica congénita (síndrome de Kotsmann)[34]. También se emplea en todos aquellos casos de neutropenia crónica en que existe riesgo de infección o infección documentada como ocurre en los niños diagnosticados de neutropenia autoinmune, síndrome de Shwachman-Diamond, disqueratosis congénita o enfermedad por depósito de glucógeno tipo Ib. También se emplea de manera sistemática en pacientes diagnosticados de neutropenia cíclica, en los que ha demostrado, no sólo disminuir el nadir de neutrófilos (cifra mínima de neutrófilos), sino también disminuir los períodos de los ciclos, con lo que el paciente permanece menos tiempo en neutropenia[34]. Otra indicación para el empleo de G-CSF es el tratamiento de la aplasia medular idiopática. En estos pacientes no ha demostrado mejorar los resultados del tratamiento inmunosupresor empleado en caso de carecer de donante familiar HLA, pero su uso permite respuestas transitorias que pueden contribuir al incremento de los neutrófilos circulantes durante las infecciones agudas presentes en el momento del diagnóstico[35]. El empleo de G-CSF en la mielodisplasia es muy discutido ya que podría contribuir al desarrollo de leucemia aguda.

ADMINISTRACIÓN Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

Dosis y vía de administración

Los CSF pueden administrarse por vía intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.). Aunque la dosis adecuada de CSF tras tratamiento quimioterápico no ha sido establecida de forma definitiva, 5 µg/kg/d de filgrastim y 250 µg/m^2 de sargramostim han demostrado ser eficaces reduciendo la incidencia de neutropenia febril en niños y adultos. No obstante, aunque algunos autores han sugerido que dosis superiores de G-CSF y GM-CSF podrían acelerar la recuperación medular, ningún trabajo ha mostrado diferencias significativas en la recuperación de neutrófilos con dosis de 10 µg/kg/d y 500 µg/m^2, respectivamente[36,37].

Los factores de crecimiento deben comenzarse entre 24 y 72 horas de haber finalizado la quimioterapia y mantenerse hasta que la cifra de neutrófilos alcance el mínimo de 1.000/mL[2].

Efectos secundarios

- *Filgrastim (G-CSF)*. El efecto secundario más frecuente es dolor óseo generalmente localizado en la región lumbosacra, cresta ilíaca posterior y esternón. Se produce entre el 15 y el 39% de los pacientes que reciben dosis de 5 µg/kg/d. Cuando se administran dosis superiores su frecuencia aumenta. En la mayoría de ocasiones el dolor comienza al poco tiempo de administrar el fármaco o durante la recuperación de neutrófilos, lo cual se corresponde con el momento de mayor actividad proliferativa medular. Otros efectos secundarios menos frecuentes son fiebre, náuseas, vómitos y esplenomegalia (Tabla 1). La esplenomegalia se ha descrito principalmente en pacientes con neutropenias congénitas y cíclica que reciben tratamiento durante más de 14 días; en el resto de pacientes es infrecuente.
- *Sargramostim (GM-CSF)*. Dosis de 10 µg a 0,3 µg/kg/d de GM-CSF se han asociado a reacciones como fiebre, mialgias, dolor óseo, retención de líquidos y reacciones locales tras su administración. La primera dosis de GM-CSF puede provocar una reacción característica consistente en enrojecimiento, taquicardia, hipotensión, disnea, dolor musculoesquelético y vómitos. Generalmente esta situación es más frecuente tras su administración intravenosa que subcutánea. Otras complicaciones importantes son la retención de líquidos con edemas, derrame pleural y derrame pericárdico.

TABLA 1. Efectos secundarios del G-CSF (filgrastim)

Muy frecuentes (> 20%)
Dolor óseo, elevación LDH
Frecuentes (20-10%)
Dolor torácico Fiebre, náuseas, vómitos, diarrea Esplenomegalia
Poco frecuentes (10-1%)
Cefalea Exantema Depresión del segmento ST Tos y disnea
Raros (< 1%)
Arritmias, pericarditis, hipotensión, tromboflebitis Reacciones alérgicas

PEGILACIÓN Y PEGFILGRASTIM (NEULASTA®)

El pegfilgrastim es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante. Se obtiene tras la unión de una molécula de polietilenglicol a la N-terminación del filgrastim. La vía de eliminación de G-CSF es el filtrado glomerular y la metabolización de la molécula por parte de los neutrófilos. En ausencia de neutrófilos, su única vía de eliminación será, por tanto, la renal. Mediante la pegilación del G-CSF se aumenta el tamaño de la molécula de filgrastim por lo que se reduce el aclaramiento renal de la proteína y de esta forma su principal vía de eliminación es a través de su metabolismo por los neutrófilos y sus precursores mediante un mecanismo de autorregulación. La pegilación de G-CSF aumenta, de este modo, la vida media del fármaco en la circulación periférica en los individuos neutropénicos. La concentración sérica del fármaco se mantiene, por tanto, hasta la recuperación de la neutropenia. Se consigue de este modo mantener una concentración sérica eficaz hasta la recuperación del recuento de neutrófilos con una sola administración por cada ciclo de quimioterapia[38].

Diferentes ensayos clínicos han evaluado la eficacia y seguridad de la administración una única dosis de pegfilgrastim frente a la administración de dosis diarias de filgrastim en pacientes adultos con diferentes tipos de procesos tumorales[39-41].

Pegfilgrastim y filgrastim han sido comparados en dos ensayos clínicos fase 3 en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios avanzados. Ambos estudios tienen diseños similares salvo en la dosis de pegfilgrastim. En el primero la dosis por ciclo de pegfilgrastim se calculó en función del peso de las pacientes, mientras que en el segundo estudio todas las pacientes recibieron la misma dosis (6 mg) independientemente de su peso[40,41]. Los resultados de ambos estudios nos conducen a la conclusión de que la duración y el grado de neutropenia fue similar independientemente del empleo de G-CSF o su modificación pegilada. Además, los efectos secundarios y el perfil de seguridad son comparables para ambos fármacos. Sin embargo, la incidencia de neutropenia febril fue inferior en los pacientes que recibieron pegfilgrastim. Del segundo estudio se puede concluir, además, que la dosis a emplear puede ser ajustada, independientemente del peso, a una dosis estándar de 6 mg en pacientes adultos[41].

Por lo que respecta a la utilización de pegfilgrastim en pacientes pediátricos, todavía no ha sido establecida la seguridad y la eficacia del fármaco. Actualmente no existen datos suficientes para recomendar el empleo de pegfilgrastim en pacientes menores de 18 años, aunque se ha empleado en personas de hasta 45 kg de peso. En estos momentos se están desarrollando las fases iniciales de los ensayos clínicos en pacientes pediátricos.

ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA (ALFA RHEPO)

Durante muchos años las transfusiones de hematíes han constituido la única opción terapéutica en el tratamiento de la anemia secundaria a quimioterapia y/o radioterapia. A partir del año 1986 se incorporó al mercado la eritropoyetina humana recombinante (rhEPO). Este hecho ha supuesto el desarrollo de una alternativa al tratamiento de la anemia en los pacientes con cáncer.

La eficacia de la alfa rhEPO en adultos se ha demostrado en diferentes trabajos. Con el uso de este factor de crecimiento se consigue aumentar los niveles de hemoglobina de los enfermos. Además, algunos estudios han objetivado una reducción de la necesidad de transfusiones de hematíes y una mejoría de la calidad de vida del paciente oncológico[38,42,43]. El incremento de hemoglobina derivado del uso de rhEPO es más duradero que el de la transfusión y va asociado a menores riesgos de infección que esta última. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la tasa de respuesta a la alfa rhEPO es variable y oscila entre un 24-75% según los distintos trabajos[41]. A pesar de sus ventajas, no se emplea de forma rutinaria en los pacientes con cáncer debido a numerosas limitaciones. La administración de rhEPO es subcutánea y la frecuencia de administración que se ha demostrado eficaz es de tres veces por semana, siendo ésta una limitación para su uso por la frecuente molestia que se produce a los pacientes. Por otro lado, su efecto es progresivo a diferencia del efecto inmediato que se obtiene mediante la transfusión por lo que precisa una administración ya desde antes de encontrarse el paciente profundamente anémico. Además, no existe una clara relación

dosis respuesta por lo que, en algunos pacientes inicialmente refractarios al tratamiento, se consiguen respuestas al incrementar la dosis, pero esta medida resulta ineficaz en otros. Por último, señalar que no se deben olvidar los factores económicos derivados del precio de este tipo de moléculas obtenidas mediante ingeniería genética, aunque cada vez más los estudios coste-efectividad demuestran que su uso se justificaría en gran número de pacientes que precisan soporte transfusional al evitar las complicaciones derivadas de la transfusión.

Las indicaciones del tratamiento con rhEPO en pacientes pediátricos no están bien definidas. Existen escasos estudios, todos ellos de pequeño tamaño, que sugieren efectos similares en niños que en adultos, aunque los resultados son controvertidos y actualmente no se emplea de rutina en los pacientes pediátricos[44-46].

En el contexto del trasplante autólogo no se ha observado una disminución en las necesidades de transfusiones ni en el injerto eritrocitario cuando se administra alfa rhEPO. En pacientes adultos, en el trasplante alogénico, algunos estudios demuestran una mayor rapidez de injerto eritrocitario. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados en pacientes pediátricos en situación de trasplante. Los estudios no randomizados publicados obtienen resultados similares en pacientes pediátricos y en adultos[45,47].

La dosis de epoetin alfa indicada en niños es de 150 U/kg/d s.c. tres veces a las semana. Antes de iniciar tratamiento con epoetin debe realizarse una analítica completa incluyendo los niveles de ferritina, y deben descartarse otras causas de anemia. Durante el tratamiento deben monitorizarse el hematocrito y la hemoglobina semanalmente, y la ferritina mensualmente. Las dosis deben ajustarse para mantener el hematocrito entre el 30-36%. Si el hematocrito no aumenta un 5-6% en 8 semanas, la dosis deberá incrementarse 25-50 U/kg/d. Cuando el hematocrito alcance cifras superiores al 36% debe reducirse la dosis un 25% y si supera el 40% se suspenderá la rhEPO hasta obtener de nuevo un hematocrito del 36%[48].

Son varios los efectos secundarios descritos con el uso de rhEPO. La hipertensión arterial es uno de ellos y puede llevar a la supresión del tratamiento o, al menos, provocar una limitación de las dosis a administrar. Otros efectos secundarios también frecuentemente descritos son: fenómenos tromboembólicos, dolor en la zona de administración, cefalea, fiebre y diarrea.

DARBEPOETIN ALFA (ARANESP®)

La darbepoetin alfa es una proteína eritropoyética con una vida media prolongada y mayor actividad biológica que la rhEPO. Se obtiene añadiendo moléculas de ácido siálico a la rhEPO. Esta medida supone un aumento de su peso molecular de hasta un 22%, lo que conlleva una reducción significativa de su aclaramiento plasmático. Su vida media prolongada permite administraciones menos frecuentes que la rhEPO, para alcanzar el mismo efecto. Este hecho, junto con la existencia de un efecto dosis respuesta observado en los distintos ensayos clínicos, sugieren mejores y más rápidas respuestas que con epoetin alfa[38].

Su uso está aprobado en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica tanto en niños mayores de 11 años como en adultos. Sin embargo, aunque también se emplea en el tratamiento de la anemia en los pacientes adultos con cáncer, esta aprobación aún no se ha producido para la edad pediátrica.

La dosis inicial estimada en pacientes que no han recibido epoetin alfa con anterioridad es de 0,45 µg/kg s.c. o i.v. cada 2-3 semanas. En los pacientes que han recibido previamente epoetin alfa, es necesario realizar una conversión desde la dosis de epoetin alfa que recibían para obtener la dosis de darbepoetin alfa a emplear[47].

Los efectos secundarios más frecuentes son similares a los que se observan con la epoetin alfa: hipertensión e hipotensión, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos y mialgias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madero López L, Muñoz Villa A. Hematología y Oncología pediátricas. Madrid: Ergon; 1997. p. 371-85.
2. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of colony-stimulating factors: evidenced-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2000; 18: 3558-85.
3. Parsons SK, Mayer DK, Alexander SW, et al. Growth-factor practice among pediatric oncologist: results of a 1998 Pediatric Oncology Group survey. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22: 227-41.
4. Riikonen P, Rahiala J, Salonavaara M, et al. Prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) after conventional chemotherapy in children with cancer. Stem Cells 1995; 13: 289-94.
5. Welte K, Reiter A, Menpel K, et al. A randomized phase III study of the efficacy of colony-stimulating factor support in therapy of high-risk acute lymphoblastic leukemia in children. Blood 1996; 87: 3143-50.
6. Mitchon JM, Hartmann O, Bouffet E, et al. An open-label, multicentre, randomized phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. Eur J Cancer 1998; 34: 1063-9.
7. Laver J, Amylon M, Desai S, et al. Randomized trial of r-metHu granulocyte colony-stimulating in an intensive treatment for acute T-cell leukemia and advance stage lymphoblastic lymphoma of childhood. J Clin Oncol 1998; 16: 522-6.
8. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1997; 336: 1781-7.
9. Saarinem-Pihkala UM, Lanning M, Perkkiö M, et al. Granulocyte- macrophage colony-stimulating factor support in

therapy of high risk acute lymphoblastic leukemia in children. Med Pediatr Oncol 2000; 34: 319-27.
10. Burdach SEG, Muschenich M, Josephs W, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for prevention of neutropenia and infections in children and adolescents with solid tumors. Cancer 1995; 76: 510-6.
11. Levine JE, Boxer LA. Clinical applications of hematopoietic growth factors in pediatric oncology. Curr Opin Hematol 2002; 9: 222-7.
12. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med 1991 18; 325: 164-70.
13. Hartman LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy induced afebrile neutropenia. N Eng J Med 1997; 336: 1776-80.
14. Soda H, Oka M, Fukuda M, et al. Optimal schedule for administering granulocyte colony-stimulating factor in chemotherapy induced neutropenia in non-small lung cancer. Cancer Chemotherapy Pharmacol 1996; 38: 9-12.
15. Mitchell PL, Morland B, Stevens MC. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients: J Clin Oncol 1997; 15: 1163-70.
16. Riikonen P, Saarinem UM, Makipernaa A, et al. Recombinant human granulocyte- macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo controlled study in children. Pediatr Infect Dis 1994; 13: 197-202.
17. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1994; 121: 492-501.
18. Lie AKW, Hui CH, Rawling, T et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) dose-dependent efficacy in peripheral blood stem cell mobilization in patients who had failed initial mobilization with chemotherapy and G-CSF. Bone Marrow Transplant 1998; 22: 853-7.
19. Somlo G, Snieccinski I, Odom-Maryon T, et al. Effect of CD34+ selection and various schedules of stem cell reinfusion and granulocyte colony-stimulating factor priming on hematopoietic recovery after high-dose chemotherapy for breast cancer. Blood 1997; 89: 1521-8.
20. Kröger N, Zeller W, Hassan HT, et al. Stem cell mobilization with G-CSF alone in breast cancer patients: higher progenitor yield by delivering divided doses (2 x 5 µg/kg). Bone Marrow Transplant 1999; 23: 125-9.
21. Weaver CH, Birch R, Greco FA, et al. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells: randomized evaluations of different doses of filgrastim. Br J Haematol 1998; 100: 338-47.
22. Halle P, Kanold J, Rapatel C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor alone at 20 µg/kg vs. 10 mg/kg for peripheral blood stem cell mobilization in children. Pediatr Transplantation 2000; 4: 285-8.
23. Kawano Y, Watanabe T, Takaue Y. Mobilization/harvest and transplantation with blood stem cells, manipulated or unmanipulated. Pediatr Transplantation 1999; 3 (Suppl 1): 65-71.
24. Sevilla J, González Vicent M, Madero L, et al. Granulocyte colony-stimulating factor alone at 12 µg/kg twice a day for 4 days for peripheral blood progenitor cell priming in pediatric patients. Bone Marrow Transplant 2002; 30: 417-20.
25. Díaz MA, Sevilla J, de la Rubia J. Factors Predicting Peripheral Blood Progenitor Cell Collection from Pediatric Donors for Allogeneic Transplantation. Haematologica 2003; 88: 919-22.
26. Saarinem UM, Hovi L, Juvoven E, et al. Granulocyte-colony-stimulating factor after allogeneic and autologous bone marrow transplantation in children. Med Pediatr Oncol 1996; 26: 380-6.
27. Madero L, Muñoz A, Díaz de Heredia A, et al. G-CSF after autologous bone marrow transplantation for malignant diseases in children. Spanish Working Party for Bone Marrow Transplantation in Children. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 349-51.
28. Schimtz N, Dreger P, Zander AR, et al. Results of randomized controlled multicentre study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 261-6.
29. Dunlop DJ, Fitzsimons EJ, Mc Murray A, et al. Filgrastim fails to improve hematopoietic reconstitution following myeloablative chemotherapy and peripheral blood stem cell rescue. Br J Cancer 1994; 70: 943-5.
30. González-Vicent M, Madero L, Sevilla J, et al. A prospective randomized study of clinical and economic consequences of using G-CSF following autologous peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplantation in children. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 1077-81.
31. Madero L, Díaz MA, Ortega JJ, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor accelerates engraftment kinetics after allogeneic bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. Hematologica 1999; 84: 133-7.
32. Locatelli F, Pession A, Zecca M, et al. Use of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children given allogeneic bone marrow transplantation for acute or chronic leukemia. Bone Marrow Transplant 1996; 17: 31-7.
33. Trigg ME, Peters C, Zimmerman MB. Administration of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to children undergoing allogeneic marrow transplantation: a prospective randomized double mask, placebo controlled trial. Pediatr Transplant 2000; 14: 123-31.
34. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. Semin Hematol 2002; 39: 75-81.
35. Young NS. Acquired aplastic anemia. Ann Intern Med 2002; 136: 534-46.
36. Cairo MS, Shen V, Krailo MD, et al. Prospective randomized trial between two dose of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin, and etoposide in children with recurrent o refractory solid tumors: a Children's Cancer Group report: J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 30-8.
37. Kung FH, Berstein ML, Casper JT, et al. Low dose (yeast derived) GM-CSF in high dose ICE therapy for the treatment of children with recurrent malignant tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 524.

38. Siena S, Secondino S, Giannetta L, et al. Optimizing management of neutropenia and anemia in cancer chemotherapy-advances in cytokine therapy. Critic Rev Oncol Hematol 2003; 48S: S39-S47.
39. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized dose- escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2522-8.
40. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 727-31.
41. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003; 14: 29-35.
42. Rizzo JD, Litchin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol 2002; 20: 4083-107.
43. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 2201-16.
44. León P, Jiménez M, Barona P, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anemia in children with solid malignant tumors. Med Pediatr Oncol 1998; 30: 110-6.
45. Beck MJ, Beck D. Recombinant human erythropoietin therapy-induced anemia in children with cancer. Med Pediatr Oncol 1995; 25: 17-21.
46. Demetri GD, Kris M, Wade J. Procrit Study Group. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response of tumor types: results from a prospective community oncology study. J Clin Oncol 1998; 16: 3412-25.
47. Porter JC, Leahey A, Polise K, et al. Recombinant human erythropoietin reduces the need of erythrocyte and platelet transfusions in pediatric patients with sarcoma: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Pediatr 1996; 129: 656-60.
48. Jeffrey D, Hord, Cartwright J. Hematopoietic Growth factors. Supportive care of children with cancer. 3th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2004: 85-99.

Fractura de fémur en un neonato

J. Díaz Ruiz, I. del Blanco Gómez, I. Cubillo Serna, A. Blanco Barrio, C. Bustamante, E. Sastre Huerta

Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos

RESUMEN

La fractura de fémur es una infrecuente lesión obstétrica, se caracteriza por presentarse por diferentes causas ya sean maternas, obstétricas o del feto. Las manifestaciones clínicas pueden pasar desapercibidas en un primer momento, basándose el diagnostico en la sospecha clínica y confirmándose mediante la radiografía. El tratamiento consiste en la inmovilización de la extremidad durante unas 4 semanas, el pronóstico de la lesión es excelente. Presentamos un caso clínico de una fractura de fémur en un recién nacido por cesárea en una gestación gemelar por presentación podálica del primer gemelo.

Palabras Clave: Fractura fémur; Cesarea; Neonato.

ABSTRACT

Fémur fracture is an infrequent obstetrical injury. It is characterterized to appear for different causes: maternal, obstetrical or fetus related. Clinical manifestations of the injury could be unnoticed at a first moment. Diagnose is based in clinical suspicion and confirmed by x-ray. The treatment consists in the immobilization of the extremity during 4 weeks, prognosis is excellent. We present a clinical case of a femur fracture in a new born by a cesarean in a gemelar gestaction caused by a podalic presentation of the first neonate.

Key Words: Femur fracture; Cesarean; Neonate.

Correspondencia: Juan Díaz Ruiz. Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Servicio de Pediatría. Avda. del Cid 96. 09005 Burgos
e-mail: alergomalaga@hotmail.com
Recibido: Diciembre 2006

Rev Esp Pediatr 2006;62(6): 518-519

INTRODUCCIÓN

Las fuerzas mecánicas que actúan sobre el feto en el proceso del parto pueden causar diferentes lesiones como caput succedaneum, cefalohematoma, lesiones óseas, lesiones nerviosas e intraabdominales, etc. Hay diversas situaciones que aumenta el riesgo de padecerlas como son maternas: primípara, talla baja, anomalías pélvicas; obstétricas: parto prolongado o muy rápido, oligoamnios, nalgas o transversa, parto instrumental, versión-extracción; del feto: prematuridad, bajo peso, macrosomia y anomalías fetales.

Dentro de las lesiones óseas, la fractura de clavícula es la más frecuente siendo su evolución excelente sin necesitar tratamiento. Las fracturas de huesos largos como humero y fémur son menos frecuentes, a pesar de la alarma que crean su pronóstico suele ser generalmente bueno.

CASO CLÍNICO

Recién nacido atérmino, peso 2.485 g, talla 45 cm, embarazo controlado, gestación gemelar, estreptococo grupo B desconocido, edad gestacional de 38 semanas. El parto mediante cesárea por presentación podalica, 1º gemelo, bolsa rota intraoperatoria con líquido amniótico claro, la placenta bicorial y biamniotica. Presentó un apgar de 7 y 9 al 1º y 5º minutos respectivamente, un pH de cordón de 7,15 y 7,21 con una reanimación tipo I, siendo la exploración inmediata al nacimiento normal. A las 6 horas de vida, en la exploración rutinaria de los recién nacidos presenta tumefacción del muslo izquierdo e inmovilización de la extremidad. A la palpación se observa crepitación, dolor e inflamación. El resto de la exploración física del recién nacido es normal. Se realiza radiografía de la extremidad inferior donde se aprecia una fractura diafisaria en espiral del fémur izquierdo (Fig. 1); consultado el servicio de traumatología, se decide inmovilización de la extremidad inferior izquierda con tracción blanda hasta la colocación de una férula de Frejka.

A los 22 días se realizó una radiografía de fémur de control donde se observó el callo óseo formado. Se mantuvo

FIGURA 1. Valores promedio de masa ósea desde el nacimiento hasta los 70 años de edad. A. Población normal; B. Población con osteopenia iniciada en la infancia y/o adolescencia.

la férula durante 4 semanas con buena respuesta. A los 2 meses y 6 días acude a la consulta a revisión no observándose diferencia de longitud de las extremidades, siendo el resto de la exploración normal. Se realizaron sucesivos controles siendo la exploración clínica normal a los 12 meses.

DISCUSIÓN

Las diferentes lesiones asociadas al parto son muy diversas. La fractura de clavícula es muy común, así como las lesiones óseas en la extremidades son poco frecuentes.

Las fracturas de fémur son una complicación del parto muy infrecuentes, Morris y cols.[1] encuentran una incidencia de 0,13 por 1.000 y Al-Habdan[2] de 0,09 por 1.000, en nuestro Hospital tenemos una incidencia de 0,087 por 1.000 desde 1992.

Se suelen asociar a diferentes causas como partos de nalgas, embarazo gemelar, cesáreas traumáticas, prematuridad, osteoporosis o maniobras como la versión cefálica externa[3], en nuestro caso era una gestación gemelar en la cual el parto fue mediante cesárea por presentación de nalgas del 1º gemelo, presentando un peso adecuado a la edad gestacional.

No suele haber evidencias clínicas de la fractura de fémur inmediatas al parto, siendo habitual que pase desapercibida en un primer momento[4], al no apreciarse los signos clínicos de inmovilidad de la extremidad, inflamación con dolor a la palpación y a la movilización pasiva. Morris y cols.[1] en una serie de siete recién nacidos con fractura de fémur, en seis no se observó nada en el examen inmediato al parto, presentando una media de 6,3 días en el diagnostico; nuestro caso pasó desapercibido en el examen inmediato al parto, evidenciándose los signos de la fractura de fémur en el examen rutinario que se realizó a las 6 horas de nacer, creemos que esto se debe a que al producirse la fractura en el parto, no se han instaurado los signos inflamatorios en el examen inmediatamente posterior a éste.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica tras la exploración y la radiografía; hay diferentes tipos de fracturas de fémur como las de metáfisis y epífisis que pueden pasar desapercibidas en la radiografía necesitando otro tipo de pruebas mas sensibles como la resonancia magnética[5]. La mayor parte de las fracturas de fémur afectan a la diáfisis en el extremo proximal, siendo fracturas en espiral, como en nuestro caso la afectación de la diáfisis proximal del fémur provoca que el extremo proximal del fémur se encuentre en flexión.

El tratamiento consiste en la inmovilización, se pueden realizar con yeso pélvico o con harnes de Paulik entre otros, Pondeszwa y cols.[6] encuentran los mismos resultados pero con menos efectos secundarios con harnes de Paulik. La inmovilización se mantiene durante 4 semanas con buenos resultados en la consolidación de la fractura, sin encontrar acortamiento ni angulación.

Aunque este tipo de fractura y su imagen radiológica crean una gran alarma, el pronostico es excelente, viéndose en algunos casos un mínimo acortamiento entre 2 y 10 milimetros[1,7]. El seguimiento se realiza entre 10 y 20 meses de media, en nuestro caso se realizó durante un año sin apreciar ni acortamiento ni angulaciones con un excelente resultado funcional.

Consideramos que este caso es de gran interés por su baja incidencia, por la gran inquietud que crea cuando se diagnostica la fractura de fémur y por el excelente resultado que suele acompañar al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morris S, Cassidy N, Stephens M, Mccormck D, Macmanus F. Birth-associated femoral fractures: incidence and outcome. J Pediatr Orthop 2002; 22: 27-30.
2. Al-Habdan I. Birth-related fractured of long bones. India J Pediatr 2003; 70: 959-60.
3. Papp S, Dhaliwal G, Davies G, Borschneck D. Fetal femur fracture and external cephalic version. Obstet Gynecol 2004; 104: 1154-6.
4. Mangurten HH, Puppala B, Knuth A. Neonatal distal femoral physeal fracture requiring closed reduction and pinning. J Perinatol 2005; 25: 216-9.
5. Jain R, Bielski RJ. Fracture of lower femoral epiphysis in an infant at birth: a rare obstetrical injury. J Perinatol 2001; 21: 550-2.
6. Podeszwa D, Mooney J, James F, Cramer K, Mendelow M. Compararison of Paulik Harness application and immediate spica casting for femur fractures in infants. J Pediatr Orthop 2004; 24: 460-2.
7. Stannard JP, Christensen KP, Wilkins KE. Femur fractures in infans: a new therapeutic approach. J Padiatr Orthop 1995; 15: 461-6.

APRENDER A ENSEÑAR A NIÑOS Y ADOLESCENTES
J. Plaza Montero
Barcelona: Ed. IGEBENET; 2006. Un volumen. 102 páginas.

Esta recomendable obra lleva como subtítulo "Reflexiones de un pediatra sobre las bases en las que asentar la enseñanza a los seres en crecimiento y desarrollo". Dado que en el prólogo del libro he tenido la satisfacción de ponderar el interés del tema y la sobresaliente personalidad del Autor, parece oportuno basar esta presentación pediátrica en el recuerdo de las principales cuestiones planteadas, todas ellas de gran trascendencia y, en ocasiones, no exentas de controversia, lo que sin duda facilitará uno de los deseos del Autor: el diálogo sobre la enseñanza en pediatría y por los profesionales de la pediatría, cuestión que tantos interrogantes plantea, desde lo que se debe y puede enseñar a los que tienen responsabilidades asistenciales y docentes, a los padres y a los mismos menores.

En la introducción trata de la atención y apoyo a las mentes en desarrollo, siempre con el bagaje de la propia experiencia en una dilatada actividad clínica y docente, sin olvidar su intervención como fundador de larga familia, con el mejor y más reciente galardón: un biznieto. Como fundamento bibliográfico destaca la obra de Piaget y la más próxima de Delval. Recuerda que la plasticidad es característica fundamental del SNC durante toda la edad pediátrica, por lo que la enseñanza en este periodo debe conseguir la integración equilibrada, a diferencia de lo que hace en el adulto en quien alcanzan su plenitud las tareas de formar, adquirir destreza y todas las que conlleva el instruir.

Sigue una primera parte, dedicada a las cualidades de la mente y las bases de las funciones psíquicas, donde se pueden encontrar datos actuales sobre el papel de las neuronas, las ramificaciones dendríticas en las distintas edades, los fundamentales neurotransmisores y mayor atención reciente a las células gliares, especialmente abundantes en las áreas cerebrales con mayor actividad cognitiva. Presta amplia atención a las dos grandes esferas de la mente, la inconsciente y la consciente y, entre ellas, la preconsciente, donde sitúa el desarrollo psicomotor en sentido estricto y las habilidades adquiridas, sean motoras, mentales, de comunicación o de expresión, como más interesantes en el aprendizaje y, por tanto, en la enseñanza, sin olvidar que el ámbito emocional interviene en la modulación de la mayoría de las actividades de la mente. De ahí la difusión del término inteligencia emocional, en parte incorrecto, porque no sólo se afecta la inteligencia. De forma amena y de fácil comprensión, dentro de su obligada complejidad, se exponen los mecanismos, funciones y capacidades de la mente y la variabilidad individual, que ha sido presentada por Gardner como "inteligencias múltiples", de modo que en unas personas puede predominar la inteligencia musical, en otras la espacial, o bien la lingüística, cinética o matemática, etc., desembocando en la síntesis de los mecanismos a través de los cuales la mente llega a captar los múltiples estímulos y aquellos otros que permiten su expresión, sea motora, verbal o artística.

La segunda parte comprende el estudio de la maduración de la mente y las capacidades mentales con temas tan importantes como los automatismos genéticos y adquiridos, el lenguaje, el juego y el deporte, la atención, el pensamiento concreto y abstracto o la voluntad. Destaca obligadamente el papel del juego infantil con otros niños o juego social, pero no olvida la realidad actual de los videojuegos, la TV o lo que puede ampliarse como juegos de pantalla, con el papel creciente en la enseñanza de la informática, para los que reclama una utilización equilibrada y moderada. Llaman especialmente la atención los párrafos dedicados al papel de la imaginación, el juicio ético y la propia consciencia, la fantasía y formación de la propia imagen, la creatividad, el pensamiento científico y el autodominio, estrechamiento relacionado con la voluntad, para desembocar el adolescente, provisto de su resiliencia, en un adulto joven con personalidad definida, pero no definitiva, en cuanto carece aún de suficiente experiencia.

Si en todo lo anterior se incluyen bases importantes para una suficiente comprensión de la complejidad de la cuestión a la luz de conocimientos actuales, aunque el Autor insista en evitar el exceso de bibliografía que altere sus propios conceptos y hacer peligrar la originalidad, en la tercera parte queda todo lo que incluye en una serie de infinitivos: aprender (hacer propio un concepto o habilidad que no se poseía), enseñar en el ser en desarrollo (iniciación y puesta a punto de los mecanismos mentales, correspondiendo el formar, instruir o adiestrar para la etapa de madurez) y educar, donde es obligado distinguir las diferentes etapas cronológicas: lactante, niño pequeño, escolar, pubertad, adolescencia, premadurez, sin olvidar los casos especiales como los derivados de la distinta celeridad en los procesos de maduración, hecho bien conocido por el pediatra, pero olvidado a veces por los padres, profesores y planes de estudios, con actitudes incorrectas ante el niño que se desvía de la media sea por exceso (niños precoces y superdotados) o defecto (retrasos de diferente tipo en especial el *border line*). El lector puede encontrar acertadas puntualizaciones acerca de las actividades de los padres y otros familiares (ojos a los abuelos), maestros, tutores. Asimismo, no limita las actividades para enseñar en las propiamente escolares, sino que incide en todas las familiares, las deportivas, aplicando los diversos métodos tanto los más clásicos como más modernos, hasta la informática, recordando la necesidad de permitir una cierta libertad tanto a nivel de grupo como en los centros escolares, que ahora parecen - esto lo digo yo- sometidos a una nueva inquisición pedagógica y laica. No cabe duda que las dificultades son grandes desde cualquier ángulo que se enfoque la cuestión. La alta incidencia del fracaso escolar es suficiente para recomendar la máxima prudencia, si bien hay normas de difícil discusión como la necesidad de una estrecha cooperación entre padres y maestros. Para el que tenga poco tiempo y desee, como tantas veces hacemos en las publicaciones científicas, buscar el resumen del resumen, termina el Dr. Plaza Montero su librito con 25 conclusiones que no tienen desperdicio. Como digo en su prólogo, la presentación de este libro ha sido un sincero y a la vez necesario motivo de alegría, que me gustaría compartir con muchos.

Manuel Cruz-Hernández

TRATADO DE PEDIATRÍA/ 9ª EDICIÓN

M. Cruz

Madrid: ERGON; 2006. Dos volúmenes. 2328 páginas

La publicación de la 9ª edición del Tratado de Pediatría del Profesor Cruz es un acontecimiento extraordinariamente relevante. En primer lugar por el hecho inhabitual de que una obra de estas características alcance su novena edición, pero, sobre todo porque, a pesar de la complejidad y de los cambios que a un ritmo vertiginoso se producen en la pediatría, ha logrado renovarla completamente y que estén presentes los capítulos más novedosos de la moderna pediatría al tiempo que se mantiene el equilibrio entre las distintas secciones, conservando o, mejor aún, incrementado su valor como instrumento docente.

Como rasgos diferenciales frente a las ediciones anteriores cabría destacar la mayor extensión de las secciones dedicadas a la pediatría social, a la nutrición, a la endocrinología, a la genética, pediatría prenatal, psicopatología y paidopsiquiatría. Pero es que, además ha incorporado de capítulos nuevos en todas las secciones, desde la Introducción a la Pediatría hasta la 27 y última dedicada a los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en la que incluye dos capítulos de gran interés y actualidad, el dedicado al diagnóstico, prevención y tratamiento del dolor y el de cuidados paliativos.

Lograr una obra de estas características sólo es posible con un Director con la formación, la tenacidad y la capacidad didáctica del Profesor Manuel Cruz. Es el conjunto de estas cualidades, y de muchas otras, lo que hace posible reunir y comprometer con entusiasmo a casi 300 autores, facilitar los ajustes entre los distintos capítulos mediante la elección entre ellos de los 47 directores asociados y la imprescindible presencia de un codirector con la experiencia del Profesor Rafael Jiménez.

La confluencia de todos estos factores ha hecho posible que el *Tratado de Pediatría* de M. Cruz sea el equivalente al "Nelson" en lengua castellana y esté llamado a ser la obra de referencia de la pediatría no solo en España sino en Iberoamérica, a lo que contribuirá la incorporación como autores, en esta edición, de un grupo de colegas del máximo prestigio de varios países latinoamericanos.

Manuel Hernández Rodríguez

FEBRERO 2007

February 01, 2007 - February 28, 2007
Audio CD - Family Practice: An Evidence-Based Approach to Clinical Medicine
Sarasota, FL, United States

February 01, 2007 - February 02, 2007
Palliative Care Leadership Center (PCLC) Training
Columbus, OH, United States

February 01, 2007 - February 06, 2007
Regulatory T Cells (B3)
Vancouver, BC, Canada

February 03, 2007 - February 04, 2007
5th International Egg donation Conference
Trevose, PA, United States

February 05, 2007 - February 07, 2007
Palliative Care Leadership Center (PCLC) Training
Milwaukee, WI, United States

February 06, 2007 - February 07, 2007
Clinical Audit 2007
London, England, United Kingdom

February 07, 2007 - February 10, 2007
16th Annual Pediatric Infectious Diseases
Calgary, AB, Canada

February 08, 2007 - February 09, 2007
The 5th International Congress of the Egyptian Society of Pediatric Allergy & Immunology (ESPAI 2007)
Cairo, Egypt

February 09, 2007 - February 11, 2007
45th Clinical Conference in Pediatric Anesthesiology
Anaheim, CA, United States

February 11, 2007 - February 14, 2007
Bioethics Today in the Mirror of Future Generations
Eilat, Israel

February 17, 2007 - February 21, 2007
Society of Critical Care Medicine's 36th Critical Care Congress
Orlando, FL, United States

February 17, 2007 - February 24, 2007
8th JOPEOI (European / Indian Ocean Meeting about Mother & Child Health
Dubai, United Arab Emirates

February 17, 2007 - February 18, 2007
The 1st Iranian Congress on IBD & the 3rd Congress of From Bed to Bench in Gastroenterology and Liver Disease
Tehran, Iran

February 21, 2007 - February 22, 2007
2nd Scientific Conference of the Saudi Cancer Foundation: CANCER FORUM 2007
Al-Khobar, Saudi Arabia

February 21, 2007 - February 24, 2007
EuroAmerican MultiSpecialty Summit III, Laparoscopy & Minimally Invasive Surgery
Orlando, FL, United States

February 21, 2007 - February 23, 2007
Palliative Care Leadership Center (PCLC) Training
Lexington, KY, United States

February 22, 2007 - February 24, 2007
30th Annual Advanced Ultrasound Seminar: OB/Gyn
Orlando, FL, United States

February 24, 2007 - February 26, 2007
Pediatric Update
Abu Dhabi, United Arab Emirates

February 26, 2007 - March 02, 2007
Pediatric Emergency Medicine: A Review and Update
Sarasota, FL, United States

February 26, 2007 - March 02, 2007
Emergency Medicine 2007: 30th Annual UC Davis Winter Conference
Incline Village, NV, United States

Índice de autores

Volumen 62 / 2006

Abeledo Gómez A, 212, 219
Adrados Razola I, 401
Agrimbau Vázquez J, 455
Aires de Sousa L, 150
Alonso Lebrero E, 74
Alonso-Ojembarrena A, 241
Álvarez Rojas E, 398
Álvarez-Coca J, 241
Antuñano Zárraga P, 137
Aparicio Meix JM, 245
Argente J, 441

Balliu P, 143
Baranda Areta V, 137
Barrio Corrales F, 403
Belanguer Quintana A, 245
Blanco Barrio A, 518
Bueren Roncero J, 455
Bustamante C, 518

Cabezuelo Huerta G, 212, 219
Camarero Salces C, 9, 10, 47, 64
Campos-Barros A, 441
Carcavilla Urquí A, 230, 245
Carceller F, 153
Carratalá Marco F, 235
Carrero Caballero C, 291
Carrillo Herranz A, 398
Carvalho A, 150
Castañón Hevia R, 392
Castro Fornieles A, 235
Castro-Gago M, 185, 371
Cis A, 160, 383
Coca Pérez A, 286
Correia M,150
Cuadrillero Quesada MC, 392
Cubillo Serna I, 518
Cuenca Burgos MJ, 403

De la Hoz Caballer B, 9, 10, 47, 64,
Dedieu N, 230, 245, 286
Del Blanco Gómez I, 518
Díaz Ruiz J, 518
Diéguez Pastor MC, 28

Eirís-Puñal J, 185, 371
Esparza Estaún J, 137
Espinosa S, 160
Etayo Etayo V, 367

Fernández-Plaza S, 509
Fernández-Rivas M, 18
Ferres F, 143
Ferro Delgado M, 455
Figuerola J, 143
Fontán Casariego G, 494
Fortín J, 395
Frontera Izquierdo P, 212, 219
Frutos R, 153

García Fernández MA, 403
García García A, 281
García González P, 392
García Mata S, 137
García Mazarío MJ, 401
García Nieto V, 460
Garralda I, 367
Gavela Ramón RM, 392
Gembero Esarte E, 367
Gil F, 367
Gómez-Lado C, 185, 371
González Alfageme A, 137
González de Dios J, 105
González Frutos T, 86
Gutiérrez O, 143
Gutiérrez-Triguero M, 249

Hernández Bejarano MJ, 401
Hernández Rodríguez M, 466

Ibáñez Sandín MDP, 74
Iglesias Díz A, 291

Javaloyes Sanchos A, 235
Jiménez Bustos JM, 281, 401
Jordán Jiménez A, 401

López Zea M, 160, 383
López-Gutiérrez JC,153
Lucas R, 37

Madero López L, 509
Madoz Jáuregui A, 137
Maldonado Regalado MS, 395, 455
Martín Frías M, 245
Martín M, 230
Martínez Gómez MJ, 59
Martínez Zamora M, 361
Martínez-Pérez J, 241
Martín-Muñoz F, 37

Martos Sánchez I, 291, 398
Menéndez Arias C, 392
Mesa del Castillo Payá M, 10, 28
Miranda C, 47, 64
Molina Garicano J, 367
Molins Castiella T, 367
Montes Bueno T, 291
Moreno Fernández L, 156
Muñoz Codoceo RA, 59
Muñoz Villa A, 455
Muro Brussi M, 473

Novo L, 160
Novo-Rodríguez MI, 185, 371

Omeñaca Terés F, 473
Oom P, 150
Ortigado Matamala A, 281
Otheo de Tejada E, 398

Padial Vilchez A, 37
Peña D, 153
Peraita-Adrados R, 249
Pérez Blasco E, 361
Pérez Méndez C, 392
Pérez Palomino A, 156
Pérez-Caballero Macarrón C, 156, 398
Pérez-García MJ, 241

Quilez Cervera P, 291

Ramos Sánchez N, 398
Reina J, 143
Rizo Pascual JM, 395
Rodríguez Fernández-Oliva CR, 460
Ros Pérez P, 398
Rubio de Villanueva JL, 241
Rubio-Cabezas O, 441
Ruiz de Gopegui E, 143

Sáenz Bañuelos J, 137
Sagaseta de Ilurdoz M, 367
Salcedo-Posadas A, 249
Sánchez Miranda MP, 53
Sancho J, 153
Santos E, 150
Sarría Chueca A, 205
Sastre Huerta E, 518
Segura M, 143
Sevilla Navarro J, 509
Silvestre C, 150
Sobrino Ruiz E, 230, 286
Solaguren Alberdi R, 53
Suárez López de Vergara RG, 460

Trillo Belizón C, 403

Vázquez Martínez JL, 398
Vidal Micó S, 212, 219
Vitoria Cormenzana JC, 86

Yturriaga Matarranz R, 245

Índice de materias

Volumen 62 / 2006

Abandono precoz, 212
Agenesia, 392
Alergeno, 18
Alergia, 18
  alimentos, 10, 28, 37, 47, 53, 74, 86, 361
  la leche de vaca, 86, 466
  proteínas leche de vaca, 47, 59
Alimento, 18
Anafilaxia, 28, 74
Anemia de Fanconi, 455
Anti CD-20 (Rituximab), 367
Atención Primaria, 281, 460
Autismo, 235

Biopsia muscular, 185

Canalización percutánea, 291
Cardiopatía congénita, 281
Catéteres centrales, 291
Cerebral salt wasting syndrome (CSWS), 150
Cesarea, 518
Ciclopentolato, 401
Colegios, 74
Cólico del lactante, 59
Colitis eosinofilica, 53
Comedores escolares, 361
Congénito, 235
Corazón, 371
Cribado, 137

Dermatitis atópica, 37
Diabetes
  insípida central, 156
  neonatal, 441
Diagnóstico, 249, 37
  molecular, 441
Dietas de eliminación, 86
Disfagia, 53
Displasia de desarrollo de la cadera, 137
Distrofias musculares, 371
Duración, 212

E*cherichia coli*, 156
Efectos adversos, 398
Eficacia, 404
Electromiografía, 185
Embarazo, 455
Encefalopatía, 398
  mitocondriales, 371
Enfermedad celíaca, 361, 47
Enterocolitis asociada a proteínas de la dieta, 47
Enteropatía, 59
  asociada a proteínas de la dieta; 47
Epidemiología, 143
Esofagitis eosinofilica, 53
Estreñimiento, 59
Etiquetado alimentos, 74

Fentanilo, 398
Fractura fémur, 518
Fruta, 18
Fruto seco, 18

Gastroenteritis eosinofilica, 53
Genética, 235, 441
Gigantismo, 241
Glucogenosis, 185
Gotas oftálmicas, 401
Gripe
  A (Influenza A), 143
  B (Influenza B), 143
Grupos etarios, 143

Hamartomas, 241
Hipersensibilidad
  a alimentos, 10, 86
  a proteínas vacunas, 59
Hiponatremia, 150, 219
Hormona antidiurética, 156, 219
Huevo, 18

IgE, 28
  específica, 64
Impacto psicosocial, 74
Infección por micobacterias, 395
Isoflavonas, 466

La marcha atópica, 10
Lactancia materna, 212
Leche, 18
Legumbre, 18
Líquidos intravenosos, 219

Malabsorción, 47
Marisco, 18
Meningitis, 156
Metabólico, 235
Midazolam, 398
Mioadenilato deamisasa, 185

Miocardiopatías, 371
Miopatía
  congénitas, 371
  lipídica, 185
  metabólica, 185
Mutación, 455

Natriuresis, 150
Neonato, 156, 518
Niños, 401
Nutrición, 86

Parótidas, 392
Pediatría, 281, 460
Pescado, 18
Polisomnografía, 249
Presión asistencial, 460
Problemas profesionales pediátricos, 460
Proctocolitis asociada a proteínas de la dieta, 47
Programa de educación nutricional, 361
Promoción, 212
Provocación oral con alimentos, 64
Prueba
  del ejercicio isquémico, 185
  cutáneas prick, 64
Púrpura trombicitopénica, 367

Reflujo gastroesofágico, 59
Restaurantes, 74
Retirada, 398
RM, 392

SAOS infantil, 249
Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), 150
Sedación, 398
Seguridad, 404
Síndrome confusional agudo, 401
Síndrome de Proteus, 241
Soja, 466
  y obesidad, 466

TC, 392
Técnica de Seldinger, 291
Transplante de progenitores hematopoyéticos, 395, 455
Trastornos en la conducción cardíaca, 371
Tratamiento, 37
Tuberculosis, 395

Ultrasonidos, 137
Urticaria, 28

Vacunas Rotavirus de 2ª generación, 404