2

Volumen 63 Marzo-Abril 2007

Revista Española de PEDIATRÍA

Clínica e Investigación

Sumario

PUESTA AL DÍA

123 **Aspectos relativos a la prevención y tratamiento de la obesidad infantil**
M. Moya

ORIGINALES

134 **Deficiencias nutritivas en niños vegetarianos**
G. Cabezuelo Huerta, S. Vidal Micó, P. Frontera Izquierdo

139 **Rendimiento de los cultivos practicados a pacientes hemato-oncológicos con enfermedades infecciosas graves**
A. Pertierra Cortada, I. Jordán García, E. Esteban Torné, M. Pons Ódena, O. Cruz Martínez, A. Palomeque Rico

REVISIÓN

145 **Síndrome del QT largo en Pediatría: aspectos genéticos y opciones terapéuticas**
N. Dedieu, D. Martí, E. Sobrino, I. Sánchez, M. Casanova

COMUNICACIONES BREVES

151 **Conjuntivitis postnatal en un paciente prematuro causada por citomegalovirus**
J. Reina, C. Galiana, M. Segura, P. Balliu

154 **Linfoma folicular en un paciente pediátrico**
M. Alegre-Viñas, M.S. Maldonado Regalado, I.L.Ruiz Arana, M. Cosío, A. Muñoz Villa

NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

157 **Aspectos metodológicos y utilidad diagnóstica de los inmunoensayos múltiples en suspensión en Pediatría**
V. Barrios, G.A. Martos-Moreno, J. Argente

163 PONENCIAS XXVIII REUNIÓN GRUPO LATINO DE PEDIATRÍA

185 CRÍTICA DE LIBROS

186 NECROLÓGICA

188 NOTICIAS

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Marzo - Abril 2007

Volumen 63 - Número 2

DIRECTOR
Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO
A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
M.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

© 2007 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 66,95 €; Instituciones: 111,24 €; Extranjero 121,54 €; MIR y estudiantes 56,65 €.

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

Marzo - Abril 2007

Volumen 63 - Número 2

Sumario

PUESTA AL DÍA

123 **Aspectos relativos a la prevención y tratamiento de la obesidad infantil**
M. Moya

ORIGINALES

134 **Deficiencias nutritivas en niños vegetarianos**
G. Cabezuelo Huerta, S. Vidal Micó, P. Frontera Izquierdo

139 **Rendimiento de los cultivos practicados a pacientes hemato-oncológicos con enfermedades infecciosas graves**
A. Pertierra Cortada, I. Jordán García, E. Esteban Torné, M. Pons Ódena, O. Cruz Martínez, A. Palomeque Rico

REVISIÓN

145 **Síndrome del QT largo en Pediatría: aspectos genéticos y opciones terapéuticas**
N. Dedieu, D. Martí, E. Sobrino, I. Sánchez, M. Casanova

COMUNICACIONES BREVES

151 **Conjuntivitis postnatal en un paciente prematuro causada por citomegalovirus**
J. Reina, C. Galiana, M. Segura, P. Balliu

154 **Linfoma folicular en un paciente pediátrico**
M. Alegre-Viñas, M.S. Maldonado Regalado, I.L.Ruiz Arana, M. Cosío, A. Muñoz Villa

NOVEDADES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

157 **Aspectos metodológicos y utilidad diagnóstica de los inmunoensayos múltiples en suspensión en Pediatría**
V. Barrios, G.A. Martos-Moreno, J. Argente

163 PONENCIAS XXVIII REUNIÓN GRUPO LATINO DE PEDIATRÍA

185 CRÍTICA DE LIBROS

186 NECROLÓGICA

188 NOTICIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

March - April 2007

Volume 63 - Number 2

Contents

UP-DATING

123 **Aspects regarding prevention and treatment of childhood obesity**
M. Moya

ORIGINALS

134 **Nutritional deficiencies in vegetarian children**
G. Cabezuelo Huerta, S. Vidal Micó, P. Frontera Izquierdo

139 **Yield of the cultures performed in hemato-oncology patients with serious infectious diseases**
A. Pertierra Cortada, I. Jordán García, E. Esteban Torné, M. Pons Ódena, O. Cruz Martínez[1], A. Palomeque Rico

REVIEW

145 **Long QT syndrome in pediatrics: genetic aspects and therapeutic options**
N. Dedieu, D. Martí, E. Sobrino, I. Sánchez, M. Casanova

SHORT COMMUNICATIONS

151 **Cytomegalovirus induced postnatal conjunctivitis in a premature patient**
J. Reina, C. Galiana, M. Segura, P. Balliu

154 **Follicular lymphoma in a pediatric patient**
M. Alegre-Viñas, M.S. Maldonado Regalado, I.L.Ruiz Arana, M. Cosío, A. Muñoz Villa

DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC NOVELTIES

157 **Methodological aspects and diagnostic utility of multiple immunoassays in suspension in Pediatrics**
V. Barrios, G.A. Martos-Moreno, J. Argente

163 SPEECHES IN THE XXVIII MEETING OF THE LATIN PEDIATRICS GROUP

185 BOOKS

186 OBITUARY

188 NEWS

Aspectos relativos a la prevención y tratamiento de la obesidad infantil

M. Moya

Hospital Universitario San Juan. Alicante

RESUMEN

Se enfatiza la necesidad de prevenir la obesidad desdela infancia. se describeel índice de masa corporal relativo (IMCr) para definir el sobrepeso. Se abordan las distintas formas de prevencion de la obesidad infancia (individual y general) y la necesidad de incrementar la prevencion a partir de los cuatro años de edad con areglo a las siguientes actuaciones; reduccion d la ingesta alimentaria, incremento simultáneo del gasto energético, implicación de los padres y el entorno familiar y del propio niño cuando su edad lo permita. Se describen los tratamientos para la obesidad infantil, incluyendo el medicamentoso.

Palabras Clave: Obesidad infantil; Índice de masa corporal relativo; Prevencion; Tratamiento.

ABSTRACT

The need to prevent obesity from childhood is stressed. Relative body mass index (BMI) is described to define overweightness. The different prevention methods to prevent childhood obesity (individual and general) and the need to increase prevention after 4 years of age according to the following actions are described: reduction of food intake, simultaneous increase of energy output, involvement of the parents and family setting and the child when his/her age permits it. Treatments for childhood obesity, including drug treatment, is described.

Key Words: Childhood obesity; Relative body mass index; Prevention; Treatment

Correspondencia: Manuel Moya. Hospital Universitario San Juan. Alicante
correo electrónico: Manuel.Moya@uhm.es
Recibido: Febrero 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(2):123-133

INTRODUCCIÓN

¿Por qué la prevención desde edades infantiles?

La razón fundamental es que el 30% de todos los adultos obesos empezaron a serlo antes de la adolescencia[1]. Cuando se considera que existen 1.000 millones de personas con sobrepeso y obesidad en el mundo, aquella cifra cobra un sentido práctico en el marco de la prevención. Pero, además, el informe de la *International Obesity Task Force*, IOTF[2], indica cómo un 10% de los niños y jóvenes entre 5-17 años tienen sobrepeso y el 2-3% son obesos, lo cual equivaldrá respectivamente en cifras absolutas y en el año 2000 a 155 millones y 45 millones de chicos afectos. Estas cifras tienen una representatividad global, lo cual no implica que en determinadas áreas, como en el caso de algunos países de Europa o América, las cifras sean superiores. En España y en la población de los 2-17 años existe un 18,2% de sobrepeso y un 8,5% de obesidad. Otra razón para la prevención en edad pediátrica es que el niño obeso, a pesar de su aspecto está afecto ya de una patología que no hace sino ir aumentando. Por último, una vez la obesidad se ha establecido, se inicia un largo y, penoso y, a menudo, fracasado camino hacia el sobrepeso y, más raramente, a la normalidad.

En las siguientes páginas, los datos relativos a estos dos estadios de sobrenutrición se presentan bajo el formato de índice de masa corporal relativo, IMCr[3], que se obtiene tras dividir el IMC clásico (kg/m^2) por los mismos parámetros pero referidos al percentil 50 de las tablas de crecimiento de uso, todo ello multiplicado por 100. Este índice es extremadamente sencillo una vez que los valores de los percentiles 50 están informatizados y permite un seguimiento más sencillo aún, preciso y comprensible tanto para el facultativo como para el paciente. Pero, sobre todo, obvia los problemas derivados del índice de masa corporal clásico (kg/m^2), en realidad índice de Quetelet, ya que fue este matemático belga quién lo ideó en 1869 y que tiene su aplicación para adultos, es decir, con estatura fija. Más recientemente y con la utilización de gráficas percentiladas de IMC convencional para

la edad se ha visto cómo el percentil 95 se ha elevado en la población general a partir de los cuatro años[5], con lo cual chicos no muy obesos no serían bien identificados. Se considera obesidad cuando el IMCr es superior al 120% y sobrepeso entre 110-119%. La utilización del z-score del IMC permite un seguimiento cuantificable y con idéntica precisión. Debe adelantarse que el perímetro abdominal es muy importante ya que su correlación con la grasa estimada por DEXA es superior a la del IMC.

PREVENCIÓN DE LA OBESIDAD EN EDADES PEDIÁTRICAS

Las clásicas cuestiones planteadas por la *Population Health Promotion*: qué tipo, a quién y cómo se hará la prevención[5], son aplicables aquí.

Qué tipo de prevención de la obesidad puede hacerse: General o individual. El enfoque general es competencia de las autoridades sanitarias y así, por ejemplo, la Unión Europea a través de la *European Commission on Public Health* ha diseñando un programa general de prevención[7] donde se contemplan tres escalones: atención primaria (médicos, barreras, eficacia), programas escolares y comunitarios (educación, dieta, ejercicio) y programas de la administración (campos de ejercicio, regulación energética de los alimentos, TV…) que, efectivamente, no pueden llevarse a cabo sin el soporte estatal. Pero, por el descubrimiento social y progresividad de la obesidad, se han ido creando programas nacionales, regionales e incluso por variadas sociedades científicas que seguramente darán frutos a medio plazo pero en el momento actual, además de una cierta confusión acerca de las acciones a tomar, crean una no deseable competencia, especialmente en cuanto a la gestión de recursos.

Merece la pena considerar aquí, y en el contexto de estas experiencias en general valoradas positivamente por los grupos promotores[8,9], la revisión Cochrane de los estudios clínicos aleatorizados sobre prevención[10]. Sólo 10 estudios tienen calidad suficiente en términos de diseño y duración y tras la revisión estandaderizada de los mismos, los resultados son dispares pero predomina la menor eficacia de las acciones emprendidas. Concluyen que los esfuerzos presentes para la prevención de la obesidad necesitan de la formación de unas bases fiables: suficiente número de participantes, seguimiento adecuado y medidas rigurosas. Sólo así se conocerá la relación coste/beneficio de las estrategias sanitarias que aseguren un peso adecuado para todos los niños y jóvenes. Es pertinente mencionar en este apartado el tipo de estudios clínicos que puedan resultar más oportunos para la prevención de la obesidad infantil[11]. Es necesario tener en cuenta las modificaciones en las conductas de los chicos, en las condiciones ambientales así como en los resultados obtenidos (IMCr). El tamaño y duración requeridos probablemente desaconsejen la realización de pequeños estudios randomizados. Además, los controles en este tipo de estudios no son fáciles de elegir para que resulten comparables, es difícil conocer si representan a la población y, específicamente, en este caso, existe además una imposibilidad absoluta para cuantificar el balance energético. De ahí que el diseño o diseños deben ser generosos en cuanto al número y tiempo se refiere y también que contemplen aspectos cualitativos. Estas precauciones deben estar todavía más presentes cuando los estudios recogen los datos obtenidos de acciones preventivas (y terapéuticas) a nivel individual.

El enfoque individual, por el contrario, es mucho más concreto ya que afecta simultáneamente al facultativo y eventual equipo sanitario y al niño con riesgo de desarrollar la obesidad. La prevención individual la puede y la debe realizar un pediatra determinado sobre cualquier chico con sobrepeso (> 110%) que acuda a la consulta por esa o por cualquier otra razón para que la prevención resulte eficaz éste debe estar motivado y tener un mínimo de conocimientos sobre el manejo de la obesidad infantil.

El siguiente interrogante planteado es a Quién debe ir dirigida la prevención. El objetivo más importante y primordial es el chico mayor de 4 años con sobrepeso (IMCr 110-119%), especialmente si es adolescente ya que si éstos terminan este período siendo obesos, el 80% de los mismos continuarán como adultos obesos. El niño con sobrepeso será especialmente incluido en el programa preventivo si además se dan las siguientes circunstancias: peso elevado al nacimiento, si es hijo de padres obesos con o sin co-morbidades (obesidad mórbida, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular…) y si existe un comienzo o rebote precoz *(early rebound)* de la adiposidad estimada normalmente por el IMC. En el caso de ser la madre obesa la asociación con una descendencia obesa, es mayor que si lo fuera el padre y esta asociación resulta más evidente cuanto mayor se va haciendo el niño[12]. En lo referente al rebote adiposo, cuanto más precozmente ocurra y más rápidamente se desarrolle la ganancia de peso antes de los 5 años, mayor será el riesgo de obesidad[13]. No se conoce bien si este rebote precoz es debido a algún mecanismo favorecedor del aumento de peso o, por el contrario, es puramente secundario a factores genéticos o ambientales. Además, existen dos factores de riesgo que deben tenerse en cuenta para reforzar la acción preventiva. Uno de ellos es la raza así, los muchachos no caucásicos que viven en áreas occidentalizadas tienen mayor riesgo a padecer obesidad[14] aunque una carga cultural variable también puede contribuir. Los hijos de madre diabética, aunque normalicen el peso hacia el final del primer año, posteriormente presentan un mayor riesgo de padecer obesidad y menor grado de tolerancia a la glucosa en edades posteriores[15]. Otra situación a considerar es el crecimiento insuficiente *(stunting)* o reducción de talla con respecto a la edad mayoritariamente en relación con una nutrición no óptima, cuando la situación de ingesta energética se (sobre) restaura es muy frecuente la aparición de obesidad[16] y esto suele acontecer más en los países en vías de desarrollo

o en comunidades deprimidas de países desarrollados. Los pequeños para la edad gestacional, aunque suelen seguir un camino de crecimiento insuficiente, en especial si no hay recuperación antes de los 18 primeros meses de vida, son más proclives a la hipertensión o cardiopatía isquémica que a la propia obesidad[17].

Cómo puede realizarse la prevención en el plano individual. En el nivel asistencial primario y, a pesar del hábito preventivo del pediatra, en el campo de la obesidad quedan muchos puntos por sistematizar e incorporarlos a la práctica clínica. El facultativo puede tener un papel decisivo al proporcionar a la familia y al propio niño la información básica al tiempo que promueve unas medidas conductales dietéticas y de ejercicio/ocio en este importante y frecuente escalón asistencial[18]. El primer punto es proveer de conocimientos básicos a los pediatras o facultativos que tratan con estos niños y de manera fundamental a los profesores y tutores escolares. Sin duda, lo más importante es el conocimiento y comprensión del primer principio del equilibrio termodinámico. Según el mismo, si la ingesta de energía a través de los alimentos excede a la consumida por medio de la oxidación, se producirá un almacenamiento de la misma en la única forma que los seres vivos pueden hacerlo, es decir, en forma de depósitos grasos. Es incluso recomendable proveerlos de un diagrama sencillo que pueda ser comprendido por los padres y por el propio niño o joven. De esta forma se puede reducir el exceso de peso (de grasa) más cómoda y eficazmente al disminuir la ingesta de alimentos y aumentar los gastos energéticos a través del ejercicio físico. La información al profesional debe ir completada con el manejo del índice de masa corporal preferiblemente el relativo por las ventajas citadas anteriormente. A lo que habría que añadir que no todos los países poseen las gráficas percentiladas de IMC, con lo cual el uso de las de otras poblaciones, por ejemplo, la norteamericana, lleva a mayores pérdidas diagnósticas, por la elevación del percentil 90[6]. Esta tendencia posiblemente también exista en las gráficas de este tipo en otros países. El siguiente punto respecto a la información básica es detectar si existen o no, los factores predisponenetes, como es la obesidad de ambos padres (BMI ≥ 30 kg/m^2), *status* neonatal… y demás circunstancias señaladas anteriormente. También debe obtener el patrón alimentario familiar, que es más sencillo que una encuesta nutricional, y el patrón de ejercicio físico. La siguiente noción es la de la precisión en los parámetros somatométricos. La precisión en las medidas de la talla, del peso y de la circunferencia de la cintura es fundamental no sólo para subsiguientes y programadas visitas, sino para cualquier estudio clínico que pueda plantearse. En este sentido, la Asociación Internacional de Pediatría, y a través de sus áreas regionales que incluyen a las sociedades pediátricas nacionales está estudiando la posibilidad de una acción de este tipo.

Para llevar esos depósitos grasos a niveles inferiores de la obesidad inicial e incluso del sobrepeso, las siguientes acciones pueden llevarse a cabo:

1. Reducción de la ingesta alimentaria a través de una dieta adaptada a los estándares familiares y escolares pero hay que asegurar que los cinco puntos siguientes se cumplen: a) disminuir los alimentos ricos en grasas, la selección de leche y derivados descremados de carnes y pescados menos grasos y la utilización comedida de aceites y mantequillas es relativamente sencilla y eficaz; b) con respecto a los carbohidratos, que en principio deben aportar el 60% de la energía, el criterio es cambiar el concepto de carbohidratos escasos a carbohidratos lentos[19], por ello es fundamental conocer el índice glicémico (IG) que, en algunos países, empieza a figurar en las etiquetas. El índice glicémico responde al incremento del área bajo la curva de la respuesta de la glucemia inducida por la ingestión de 50 g de carbohidratos digestibles del alimento, expresado como porcentaje de la respuesta producida por una cantidad idéntica de glucosa ingerida por la misma persona. Productos con bajo IG (< 55) son los recomendables mientras que los altos (> 70) deben ser evitados. Este concepto es fácilmente aplicable, no implica el aumento de grasas ni de proteínas y resulta eficaz. Una clasificación de los alimentos según su IG ha sido publicada recientemente[20]; c) disminución de la ingestión de refrescos. Éstos están adicionados de edulcorantes calóricos y se ha visto cómo su consumo se asocia con un aumento de peso ya denotable a las pocas semanas de iniciado este hábito[21]. La sustitución de sacarosa por jarabe de maíz, rico en fructosa[22], ampliamente difundida no sólo para refrescos sin también para derivados lácteos supone una ingesta calórica nada despreciable aunque su calidad teóricamente pueda ser mejor. La solución ideal es la sustitución de dichos refrescos por el agua; d) No comer entre las clásicamente aceptadas cinco comidas diarias. Evitar al máximo los alimentos, *snacks*, aperitivos como recompensa o celebración. Cuando se preparen éstos, las frutas deben sustituir a galletas, chocolates, frutos secos…[23]; e) por último, disminuir el tamaño de las raciones, tanto de los alimentos sólidos (disminuir el diámetro de los platos) como el de los líquidos, especialmente el de los refrescos[24].

2. Incremento simultáneo del gasto energético. La mecanización es un hecho medioambiental indiscutible de la sociedad actual especialmente en los países desarrollados. Ello disminuye las posibilidades de equilibrio termodinámico del sobreaporte energético. Las tendencias sociales actuales se pueden sistematizar del siguiente modo[25]: existe un incremento del transporte motorizado que afecta a todas las capas sociales; existe un mayor riesgo de accidentes para los peatones y ciclistas, incluso en el medio rural; han disminuido las oportunidades para actividad física de recreo y esto ha sido reemplazado por juegos de tipo sedentario. En este sentido, la accesibilidad a canales específicos y diferenciados de la tele-

visión a lo largo de todo el día es un hecho que afecta a una mayoría de chicos con sobrepeso o candidatos al mismo. Por ello, las siguientes cinco medidas pueden establecerse aunque de forma menos realista que el caso anterior. a) Caminar (y subir) en lugar de utilizar medios de transporte, lo cual no siempre es posible. El intento del "autobús escolar a pie" es impensable en una gran ciudad, y en una pequeña tampoco si no existe un alto grado de concienciación[25]; b) debe tomarse en serio el ejercicio físico reglado de la escuela, que en nuestro país suele ser de 2 horas semanales. Ello porque, si se conoce bien como tres sesiones de 30' semanales de ejercicio intenso son capaces de compensar los otros factores adversos[26]; c) planificar actividades físicas tras salir de la escuela. Es posible y al menos el hecho de caminar (o correr) no requiere especial apoyo; d) lo mismo se podría decir con respecto a los fines de semana, pero deben separarse de los otros días ya que aquí, si la colaboración familiar existe, la posibilidad de utilización de energía puede ser muy contributiva; e) por último, se debe regular el sedentarismo[27]. La suma del tiempo dedicado a ver televisión, o a juegos electrónicos no debe exceder de una hora al día o dos durante el fin de semana. El efecto nocivo que ejerce la televisión es conocido desde, tiempo[28].

3. Involucrar a los padres y entorno familiar. a) ellos y con esta ocasión deben conocer y ser conscientes de los riesgos presentes y futuros de la obesidad así como de las medidas a tomar en el domicilio, incluso si ellos son padres obesos intratables. Subrayar positivamente los estilos de vida familiares que pueden contribuir, no sólo al control del peso sino también al mejor estado emocional del chico. Debe captarse y apoyar la situación del adolescente, que prefiere involucrarse él mismo en vez de que lo haga su familia[23]. En cualquier caso, la entrevista con los padres debe conseguir que se conozcan los factores, en ocasiones pequeños, responsables de la ganancia excesiva de peso, o de recuperación del peso una vez, se ha entrado en el período de confianza. Especialmente importante aquí son los cambios poco aparentes en la ingesta de comida; *b) riesgos presentes y futuros*. Ellos están más familiarizados con las consecuencias tardías, especialmente, si son adultos obesos, pero los nuevos datos, tal y como el paradójico acortamiento de la esperanza de vida y co-morbidades en países desarrollados[29], merecen ser comentados. Las alteraciones presentes (hiperinsulinismo, hipertensión, alteración del sueño, talla final…) deben ser explicados de igual modo; *c) por último y como aspecto separado y básico,* está el conocimiento del beneficio del ejercicio físico permanente y cómo los padres deben crear un ambiente favorable para el mismo y controlarlo[30].

4. Finalmente, el propio niño y, sobre todo, cuanto mayor sea debe comprender las consecuencias físicas y particularmente el aislamiento progresivo al que se verá abocado en un futuro inmediato[31]. El *bullying* en general es mejor aceptado que el aislamiento.

Estos cuatro puntos no son complicados ni consumen excesivo tiempo para el pediatra que ejerce la prevención a nivel individual. Nótese que no se requiere ni exploraciones especiales ni el concurso de la psiquiatría, pero sí un seguimiento regular. Hemos de ser conscientes, que las actividades preventivas a pequeña escala sólo consiguen efectos a pequeña escala, pero en tanto y cuanto la prevención general no esté establecida, es el único método que tenemos y no se puede menospreciar desde ningún ángulo ya que los resultados del tratamiento una vez establecido el cuadro de obesidad resultan decepcionantes.

TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD PEDIÁTRICA

Con el fin de obtener un marco realista del tratamiento de pacientes pediátricos obesos, merece la pena considerar la experiencia de la Unidad de Nutrición, Crecimiento y Metabolismo de este Hospital en la que se han seguido a 439 niños y adolescentes obesos durante un período de 11 años, en todos ellos el tiempo mínimo de estudio ha sido de 14 meses. Ninguno fue prematuro, en siete el peso al nacer fue superior a 4,0 kg y en 13 se diagnosticó una obesidad sindrómica y, por lo tanto, fueron excluidos del estudio evolutivo que aparece en las figuras 1 y 2. Existe un grupo con evolución favorable (n = 88), donde el sesgo *(skewness)* en la representación hacia el exceso de peso indica la dificultad y el esfuerzo para mantener el IMCr por debajo del 120% durante los más de 7 años de seguimiento. Se puede considerar una evolución favorable por el hecho, que al final la mediana del IMCr sea del 117%. El segundo grupo (n = 260) con evolución desfavorable excepcionalmente llegó a alcanzar esa frontera del 120%, ni siquiera en el período de luna de miel que suele acontecer en los primeros meses de tratamiento. Después de este mismo largo período de evolución el IMCr es exactamente igual al de comienzo.

Existe, además, un tercer grupo que denominamos como de mala evolución (n = 78), porque se perdieron de vista para siempre tras la primera visita, su índice de masa corporal fue del 135%. Un análisis directo de esta población indica que el grupo con evolución favorable acudió antes a esta consulta de obesidad a una edad (mediana, 4 años) y con un IMCr inicial a 130 ± 12 mientras que el de evolución desfavorable lo hizo más tardíamente (mediana, 8,7 años) y con un IMCr del 143,7%. El tratamiento para ambos grupos ha sido idéntico y, a pesar de haber cubierto los aspectos médicos, dietéticos, pautas de ejercicio, refuerzo psicológico, ausencia de tratamiento medicamentoso y con un libre acceso a la consulta los resultados considerados en conjunto han sido poco efectivos.

A continuación se van a analizar las bases actuales del tratamiento de la obesidad una vez establecida en el niño y en el joven, los cuales requieren un equipo que aunque mínimo, debe estar bien coordinado:

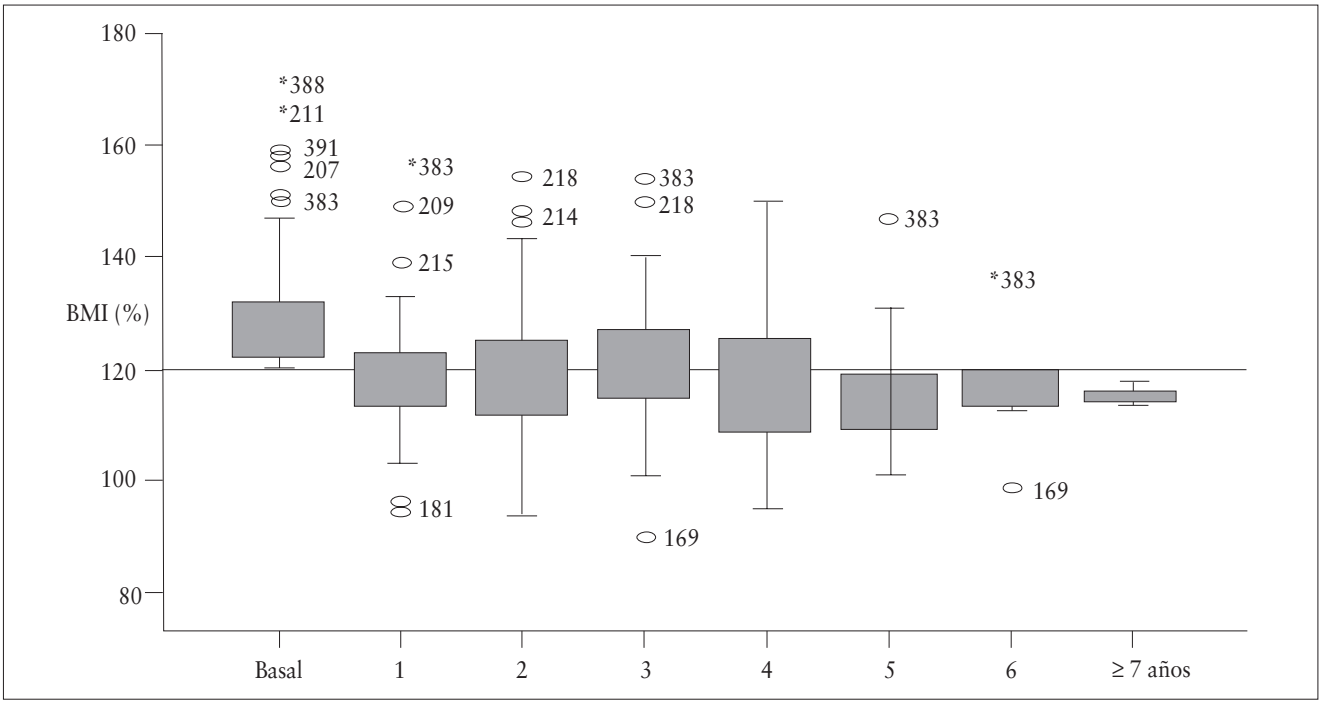

FIGURA 1. Obesidad. Evolución favorable (n = 88).

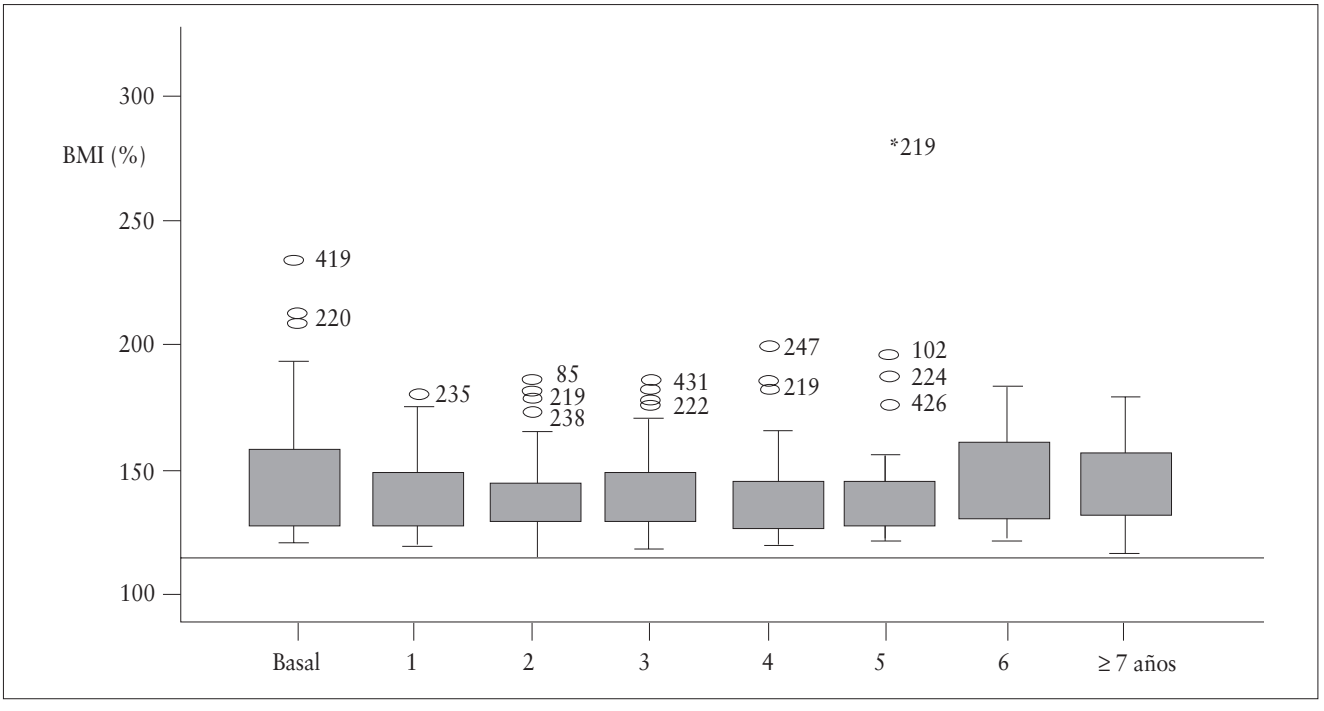

FIGURA 2. Obesidad. Evolución desfavorable (n = 260).

1. El **enfoque médico** de esta actividad terapéutica consiste en mantener la ganancia de peso bajo control y descubrir y abordar las co-morbidades. Dentro de éstas, lo más importante es, probablemente, el diagnóstico preciso y manejo del síndrome de resistencia a la insulina (SRI) preferiblemente mediante los tests de tolerancia (oral o i.v.) a la glucosa. Siempre conviene realizarlos después de cumplir los 5 años de vida[32], puesto que los practicados en etapas más jóvenes suelen ofre-

cer resultados normales independientemente del grado de obesidad. Quizá nuevas aplicaciones del clásico índice de HOMA[33,34] puedan sustituir en el futuro al largo test de tolerancia oral. No se debe olvidar que el síndrome de resistencia a la insulina incluye hipertensión y dislipemia además de la alteración en la homeostasis de la glucosa.

Algunas circunstancias predisponentes deben ser tenidas en cuenta aquí, la razón de lo poco que terapéuticamente se puede hacer una vez establecido el SRI. El hecho de la prematuridad independientemente del grado de adecuación a la edad gestacional[35] cuando ello constituye un antecedente en jóvenes obesos, implica un riesgo mayor para desarrollar esta resistencia. Tampoco se puede olvidar que algunas mutaciones de genes, en este caso del PPAR-γ2, que codifica un receptor nuclear del adipocito[36], puedan tener un efecto protector frente a la resistencia a la insulina. Éste es un campo que en un futuro se desarrollará con toda seguridad. El interés del SRI radica en la frecuencia del ulterior desarrollo de la diabetes mellitas tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular pues bien, para contener esta resistencia, está claro que la reducción de la adiposidad es fundamental pero también el ejercicio físico es muy importante como se ha podido demostrar mediante la denominada buena forma cardiovascular, estimada a partir del consumo de oxígeno y variación de la frecuencia cardiaca ante un ejercicio físico progresivo[37].

El siguiente motivo de preocupación dentro del cometido médico es la esteatohepatitis no alcohólica, cada vez diagnosticada con una mayor frecuencia y que siempre implica una incertidumbre más en este prolongado curso clínico[38,39]. Es muy importante realizar el diagnóstico en el primer estadio, el de esteatosis antes que se desencadene el segundo que puede progresar a la esteahohepatitis no alcohólica, cirrosis y, últimamente, fracaso hepático. El desarrollo de la esteatosis hepática es consecuencia de un desequilibrio entre las tasas de entrada y síntesis de grasa en el hígado frente a la eliminación quedando almacenada en forma de esteatosis difusa macro o microvesicular en los hepatocitos de las zonas periportales y medias. Existe un modelo murino[40] en el que la administración de ácidos docosahexanoico y eicosapentaenoico previenen la aparición de la esteatosis, probablemente al interferir con la vía metabólica proinflamatoria del ácido araquidónico, y disminuyendo la producción de TNF-α por parte de los macrófagos, de IL-6 y otras citokinas proinflamatorias[41]. Este reciente hallazgo experimental es probable que pueda tener una aplicabilidad no lejana en el niño obeso.

Otros aspectos que requieren la atención médica y aunque conocidos desde tiempo no son por ello menos importantes tales como el desarrollo puberal acelerado y las apneas del sueño. El adelanto puberal debe valorarse por medio de la edad ósea, niveles de testosterona, DHEAS y gonodotrofinas así como caracteres secundarios. El mejor control se ejerce a través de la reducción del peso ya que los análogos, como es de esperar, son menos útiles para el control del adelanto[42]. Otro tanto se podría decir de las apneas del sueño o respiración alterada durante el sueño, cuyas consecuencias negativas han sido conocidas tras la generalización de los estudios polisomnográficos[43]. Además de la repercusión directa sobre la calidad del propio sueño, la aparición de déficit cognitivo e intelectual es la regla junto a las complicaciones de tipo cardiovascular clásicamente conocidas. El tratamiento de esta situación es principalmente la reducción de peso y, si ello no se consigue, la presión positiva continua nasal resulta muy eficaz para mejorar el intercambio gaseoso nocturno. La adenoidectomia rara vez está indicada aquí. Por último, dentro del quehacer médico se deben estudiar y valorar las variaciones en la talla especialmente si ésta es corta, la presencia de hallazgos dismorficos, la menor capacidad de aprendizaje, así como el estudio endocrinológico que lleva consigo la obesidad consolidada. La presencia de obesidad monogénica obliga al estudio del patrón hereditario y valoraciones enzimáticas y/o génicas[44].

El segundo cometido dentro del enfoque médico es, sin lugar a dudas, el **control del peso**, que debe estar unificado. Si el chico está creciendo, la política más útil y llevadera es la de no ganar peso mientras aumenta de altura. Las pérdidas rápidas de peso por medio de una dieta estricta no resultan apropiadas ya que la velocidad de crecimiento disminuye. Si el grado de obesidad es severo y existen complicaciones, entonces se puede plantear una pérdida de peso de 0,5 kg/mes y, si se trata de adolescentes con el crecimiento finalizado, entonces la pérdida puede ser hasta de 0,5 kg/semana[23] pero con un seguimiento muy cercano en ambos casos. Otros aspectos médicos, aunque menos importantes (depósito graso mamario, estrías …), no deben desatenderse por el impacto que tienen en los muchachos. Por último y desde el principio, debe señalarse y consensuar los objetivos a conseguir y el tiempo estimado para ello.

2. El **enfoque terapéutico dietético** se fundamenta en el ya mencionado equilibrio termodinámico enunciado en la prevención. Ha sido considerado el más importante y ha generado una multiplicidad de dietas muy variopintas, tanto en su composición, como en la cantidad de energía, sin embargo, su utilidad cuando se valora a largo plazo ha sido más bien escasa[45]. Las dietas estrictas han tenido una serie de consecuencias negativas[46], como pérdida de masa magra, disminución del crecimiento longitudinal, atracones y anorexia. Por ello se tiende más a cambiar las conductas alimentarias y factores negativos del entorno alimentario, como veremos más adelante. Desde el punto de vista cualitativo la dieta debe ser equilibrada, evitando todo sesgo tan propio de las dietas de adultos obesos. A pesar de algunos resultados puntuales positivos con dietas pobres en carbohidratos en pediatría[47,48], los riesgos conocidos tras las dietas cetogénicas utilizadas en ciertas epilepsias implican resistencia a la insulina, edema, litiasis renal, hiperuricemia, acidosis, hipercalcuria… Ello hace que, de momento, se requieran estudios bien controlados

especialmente en el tiempo antes de pasar a su recomendación. En este sentido vale la pena citar cómo las compañías alimentarias se esfuerzan por mejorar y decrecer la densidad calórica de determinados alimentos, cómo el etiquetado es cada vez más informativo y cómo sería deseable que, cómo se comentó más arriba, apareciese el índice glicémico. Sin embargo, existe un fuerte rechazo a utilizar en el etiquetado el sistema de la dieta semáforo: verde, adelante; naranja, reduzca; rojo, deténgase[49]. Las recomendaciones dietéticas son las mismas que las enunciadas en la prevención, quizá añadir ahora, como la dieta equilibrada y poco calórica debe ser aceptada por toda la familia, cómo las comidas deben ser regulares en el tiempo, evitar *snacks* y comer entre comidas, porciones más pequeñas, sustituir los *snacks* por fruta fresca, utilizar alimentos que cuesten de comer (pan integral, frutas que haya que pelar) y utilizar alimentos horneados, a la plancha o hervidos sin añadir aceite en lugar de fritos. Debe quedar muy claro que los cambios en la dieta, por sí solos, tienen muy poco efecto a largo plazo.

3. **Soporte emocional.** Desde el momento, que el paciente se incluye en un programa de reducción de peso, dos nociones deben quedar muy claras: una, la larga duración del tratamiento y dos que, por muchos altibajos que éste tenga, no se debe recriminar al paciente ni tampoco a la familia.

La familia, especialmente los padres, deben involucrarse en el tratamiento y, si ellos son obesos, recomendarles que adelgacen y creen un clima antiobesogénico, por lo menos uno de ellos es fundamental que colabore. Durante el tiempo de la niñez, los padres pueden influenciar de forma importante los hábitos alimentarios y los del ejercicio físico, lo cual ha quedado demostrado a través de estudios[50] sobre mantenimiento del peso a largo plazo. Cuando existe la incorporación familiar, esa reducción que suele acontecer durante el primer año es más intensa y, aunque luego se recupere algo del IMCr, siempre permanece en niveles significativamente más bajos que cuando no existe[51] y ello de manera prolongada. Otro aspecto digno de mención es cómo el niño no puede quedar circunscrito al ambiente familiar, debe tener una vida social adecuada e inculcarle cómo el mismo debe restringir la ingesta cuando está fuera del ambiente familiar y, en todo caso, compensar con la siguiente comida el exceso energético previo. La incorporación y adhesión de los padres al programa no es sencilla, especialmente si ello implica sesiones separadas, ya sean individuales o con otros padres; además, la existencia de percepciones culturales y personales o de la estabilidad familiar mencionadas en la parte de prevención son otros factores no facilitadores.

Cuando se trata de adolescentes, se debe propiciar que sean ellos mismos quienes promuevan los cambios en los hábitos alimentarios y en el estilo de vida, probablemente a través de sesiones individuales y dejándole libertad para acudir o telefonear incluso semanalmente. En esta edad siempre se entiende mejor la mejoría de imagen que supone ser esbelto, que el hecho de ser más sano, y debe saber aprovecharse de estas circunstancias. El cambio de conducta decidido por el propio adolescente es, probablemente, el hecho más dirimente en el tratamiento[52] sea a través de sesiones de grupo o individualmente. Para la modificación de la conducta alimentaria en nuestro equipo se utiliza la siguiente secuencia: análisis (lo describe el propio chico) del acto de comer y de las circunstancias que lo rodean; análisis del ritmo y frecuencia de comidas; y análisis de la respuesta sensitiva al hecho de comer (es decir si tiene hambre y si le gusta lo que come). Todo ello con el fin de ir cambiando la conducta obesogénica, que también incluirá el ejercicio físico, como a continuación veremos. En ambos grupos etarios es importante que reconozcan las señales que preceden al incremento de peso. El papel de la familia se completa con acuerdos concretos para la consecuencia de una meta y soporte verbal mantenido. No hay que olvidar que los niños desatendidos tienen un riesgo nueve veces superior de convertirse en adultos obesos[53].

Si existe una baja autoestima o *bullying* por parte de los compañeros, esto debe abordarse también como parte del tratamiento específico[54].

4. **Actividad física**. Ha pasado a tener un mayor protagonismo en el tratamiento del individuo obeso y actualmente se sustenta en unas bases menos empíricas. Las bases científicas y cuantificables que proporciona la FAO para los requerimientos humanos de energía[55] en las diversas edades ofrecen una línea de referencia para plantear el incremento de ejercicio físico. En la tabla 1 aparecen los requerimientos energéticos diarios según la edad y género actualizados que servirán de guía, ya que el PAL *(Physical Activity Level)* es de aplicación para adultos en situación y actividades normales. Los diversos gobiernos y agencias de salud han promovido una serie de recomendaciones en gran parte de los países occcidentalizados donde la promoción del ejercicio es clara (NAOS, *Movimento Sport Organizzato*, *Trim and fit*…) y siempre promocionados en las acciones de prevención general.

A nivel individual debe contemplarse el ejercicio de forma muy positiva ya que, incluso si no reduce el IMC, por lo menos sí rebaja las co-morbidades, una de ellas es la elevación de la tensión arterial. El problema más importante es la refractariedad del chico a practicar ejercicio, pero si llega a aceptarlo, mantendrá el control de peso a largo plazo. Los deportes habituales: juegos, natación, bicicleta…, si son aceptados, tienen un efecto más duradero que el aeróbic regulado desde el principio[56]. Ello no implica que inicialmente el aeróbic no tenga una indicación clara, ya que puede realizarse con cierta privacidad y es bien aceptado, especialmente por las chicas. Los deportes competitivos y en equipo no son los más indicados ya que, el no buen rendimiento en los mismos o el cambio de ropa en los vestuarios son motivos añadidos para el abandono de esta actividad. La colaboración de la familia apoyando la práctica y permitiendo que el chico elija deporte es

TABLA 1. Requerimientos energéticos[55]

	CHICOS			CHICAS		
		Requerimientos energéticos			Requerimientos energéticos	
Edad años	Peso kg	Kcal/d	Kcal/kg/d	Peso Kg	Kcal/d	Kcal/kg/d
1-2	11,4	948	82,4	10,8	865	80,1
2-3	13,5	1129	83,6	13,0	1047	80,6
3-4	15,7	1252	79,7	15,1	1156	76,5
4-5	17,7	1360	76,8	16,8	1241	73,9
5-6	19,7	1467	74,5	18,6	1330	71,5
6-7	21,7	1573	72,5	20,6	1428	69,3
7-8	24,0	1692	70,5	23,3	1554	66,7
8-9	26,7	1830	68,5	26,6	1698	63,8
9-10	29,7	1978	66,6	30,5	1854	60,8
10-11	33,3	2150	64,6	34,7	2006	57,8
11-12	37,5	2341	62,4	39,2	2149	54,8
12-13	42,3	2548	60,2	43,8	2276	52,0
13-14	47,8	2770	57,9	48,3	2379	49,3
14-15	53,8	2990	55,6	52,1	2449	47,0
15-16	59,5	3178	53,4	55,0	2491	45,3
16-17	64,4	3322	51,6	56,4	2503	44,4
17-18	67,8	3410	50,3	56,7	2503	44,1

imprescindible a pesar del esfuerzo que ello le suponga[57]. Otro aspecto a tener en cuenta y aceptar con naturalidad es la mayor fatigabilidad del obeso ante un determinado ejercicio físico, ya que gastan, probablemente, el doble de energía que un compañero delgado. Es preciso dosificar la actividad física, de tal modo que obesos graves (IMCr > 180-200%) se limiten a caminar, nadar, a la bicicleta estática suave, mientras que los más moderados pueden realizar aeróbic o ejercicios gimnásticos programados. No obstante, la flexibilidad e individualización deben ser máximas[58].

Al mismo tiempo que se programan estas actividades, es preciso establecer una actitud contra el sedentarismo. El chico que no es sedentario se interesa más por las cosas y su actividad suele ser más progresiva[55]. Quizás el hecho de ver televisión durante largas horas es el más vituperado pero no sólo por la inactividad que implica, sino por la propaganda que induce a comer *snacks* casi siempre con elevado contenido en azúcares refinados y grasas. Esta disminución sedentaria, junto con las propias de la práctica de videojuegos ha mostrado resultados favorables que ya se han podido evidenciar[59]. El sedentarismo debe ser sustituido por un estilo de vida en el que cualquier actividad física sea adoptada porque realmente ayudará: caminar, bicicleta, usar escaleras…, no sólo a diario como, por ejemplo, para ir al colegio, sino también durante el fin de semana para lo cual la familia debe adoptar este nuevo estilo de vida. Existen cuestionarios[60] para medir la actividad física durante el tiempo libre a través de equivalencias metabólicas, de cálculo más tedioso pero que pueden demostrar más fidedignamente la actividad física, ya que cuando ésta es referida por el propio obeso, tiende a ser sobrevalorada[61].

Los resultados del incremento de ejercicio físico deben ser conocidos para no crear falsas expectativas; normalmente éstos tardan varios meses en manifestarse y para ello requieren al menos una cadencia de 30 minutos tres veces por semana. Hay que convencerle, que tome en serio el deporte/gimnasia escolares ya que, si no, las horas programadas quedan lejos de la realidad. Es también erróneo el pensar que con el ejercicio que puede realizar un obeso se pueda contrapesar el aporte calórico de una ración grande de comida rápida (≅ 700 kcal) ya que para ello serían necesarias 2 horas de ejercicio vigoroso (élite).

5. **Tratamiento medicamentoso.** Este apartado tiene vigencia exclusiva para el tratamiento de la obesidad del adulto, incluso en algunos países[62] está regulado cómo el tratamiento medicamentoso sólo puede utilizarse en adultos con IMCr >27 kg/m^2. Ello da idea de cómo debe cuidarse la prescripción de los tres grupos de fármacos utilizados en la obesidad no sindrómica: supresores del apetito (noradrenérgicos), estimulantes de la termogénesis (adrenérgicos) e inhibidores de la absorción de nutrientes. Las anfetaminas y otros adrenérgicos han sido desaconsejados incluso para el adulto. Dentro de los noradrenérgicos, la sibutamina es un inhibidor de

la recaptación de epinefrina y de serotonina lo cual produce una disminución del apetito mejorando el control de peso en el adulto al menos durante el primer año[63]. Su utilización en el adolescente en el estudio de Berkowitz[64], aunque con resultados aceptables, no deja clara su utilidad en el tratamiento general. Además de esto, las contraindicaciones y los efectos colaterales importantes, como hipertensión, taquicardia, sequedad de boca, dependencia…, hacen que su utilización en pediatría sea muy cuestionable.

Reducción de la absorción de nutrientes. El único fármaco aprobado por las diversas agencias u organismos nacionales del medicamento es el orlistat (xenical). Éste se une a la lipasa pancreática colipasa-dependiente, disminuyendo la hidrólisis de ácidos grasos en posición sn-1 (-3) del triglicérido. Dado que la unión no es total, las pérdidas fecales son por lo menos de un 30% de grasa en forma de triglicéridos, arrastrando también vitaminas liposolubles y colesterol[65]. Conceptualmente no está indicada su utilización en etapas de crecimiento por el efecto malabsortivo, además los resultados en adultos se han visto oscurecidos por la escasa contribución al control de peso, la pérdida de vitaminas liposolubles que deben suplementarse y especialmente por los efectos colaterales que van desde la simple flatulencia a las pérdidas fecales oleosas o a la franca incontinencia fecal. En la misma línea de no utilización podría considerarse al olestra que es una grasa artificial no digestible con similares efectos colaterales.

Dentro del grupo de medicamentos y/o productos a evitar deben incluirse los suplementos dietéticos y las preparaciones de herboristería, por la falta de estudios fidedignos y por los riesgos de su uso debido a productos coexistentes como alcaloides, efedrínicos, …[66].

Dentro de los medicamentos que pueden ser utilizados en el tratamiento de la obesidad infantil se pueden incluir la metformina y el ácido linoléico conjugado (CLA). Su uso probablemente se ha justificado por la falta de efectividad del tratamiento general. La metformina ha sido utilizada por su acción reductora del peso y la protección frente al desarrollo ulterior de la diabetes tipo 2[67]. Sin embargo su administración a chicos sin niveles altos de insulinemia y sin riesgo familiar de diabetes tipo 2 no parece justificada. La situación puede ser distinta al considerar la administración de CLA que si bien se fundamentaría en su carácter antiadipocítico, que no reductor, de peso, no presenta inconveniente mayor en su administración, pero todavía está en una fase preliminar.

Cirugía bariátrica. La cirugía bariátrica tampoco es una opción para la obesidad pediátrica. En el adulto se exigen unas condiciones clínicas y de no respuesta al tratamiento convencional, antes de ser incluido en el programa quirúrgico, que incluye valoración clínica, psicológica, individualización de la técnica más apropiada y estricto seguimiento ulterior. Los resultados del grupo de Goteborg[68], al cabo de 10 años de seguimiento, no pueden ser más estimulantes, manteniéndose unas pérdidas de peso que oscilan entre el 20% *(banding)* y el 30% (*bypass* gástrico) con respecto al grupo control. La idea que prevalece en el momento actual es no practicar ningún tipo de cirugía en el niño ni en el adolescente hasta que haya terminado el período de crecimiento. Los casos aislados en que se ha operado a adolescentes no han resultado exitosos.

El tratamiento de la obesidad es consecuencia de un fallo o ausencia de los programas de prevención y supone entrar en un largo y complejo camino. Hace un tiempo[69] ya señalábamos la necesidad de un equipo multidisciplinar para tener un mínimo de éxito, es bueno ahora reflexionar cómo ese equipo puede ser efectivo con tan sólo el facultativo, una enfermera experta y, quizá, una visitante de salud, figura que ahora empieza a aparecer en nuestro país, el enriquecimiento del mismo con dietistas, psiquiatras… es deseable pero en absoluto debe ser un impedimento para no atender a estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouchard C. Obesity in adulthood. The importance of childhood and parental obesity. N Eng J Med 1997; 337: 926-7.
2. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people. A crisis in Public Health. Obesity Reviews 2004; 5 (suppl) 4-104.
3. Poskitt EME. Practical Pediatric Nutrition. London: Butherworths; 1988. p. 254.
4. Poskitt EME Committee Report. Defining childhood obesity: the relative body mass index (rBMI). Acta Pediatr 1995; 84: 961-3.
5. WHO. Obesity and overweight. World Health Organization through Global Strategy on diet, physical activity and health-chronic disease information sheet. Geneva 2003.
6. Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. N Eng J Med 2004; 350: 855-7.
7. European Commission on Public Health Obesity Round table-Workshop on Best Practice. Brussels 29 October 2004.
8. Sahots P, Rudolf MC, Dixey R, Hill AJ, Barth SH, Code S. Randomised controlled trial of primary school based intervention to reduce risk factors for obesity. BMJ 2001; 323: 1029-32.
9. McCormick SE, Clarke CI. Prevention and management of overweight. Obesity in the community. BNF Nutrition Bulletin 2004; 29: 274-9.
10. Campbell K, Woters F, O'Mehara S, Kelly S, Summerbell C. Intervention for prevention obesity in children. Cochrane Database Syst. Rev 2002; CD001871.
11. WHO. Health impact assessment methods and strategies. World Health Organization Regional Office for Europe. Copenhagen. March 2004. Http://www.euro.who.int/health_impact.
12. Kaplowitz HJ, Wild KD, Mueller WH, Decker M, Tanner JM. Serial and parent-child changes in components of body fat distribution and fatness in children from London longitudinal Growth Study (2-18 y). Hum Biol 1988; 60: 799-58.
13. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. Int J Obes 1999; 23: 51-107.

14. Brusaard JH, Van Erp-Baart MA, Brant HA, Hulshof KE, Lowik MR. Nutrition and Health among migrants in the Netherlands. Public Health Nutr 2001; 4: 659-64.
15. Dabelea D, Hanson RL, Luidsay RS, Pettitt D, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risk for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. Diabetes 2000; 49: 2208-11.
16. Crooks DL. Child growth and nutritional status in a high proverty community in eastern Kentucky. Am J Phys Antropol 1999; 109: 129-42.
17. Barker DJP, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. Int J Epidemiol 2002; 31: 1235-9.
18. Dietz WH, Gortmaker SI. Preventing obesity in children and adolescents. Ann Rev Public Health 2001; 22: 337-53.
19. de Jong L. From low to slow-carb. Food Eng Ingredients 2004; sep: 46-9.
20. Moya M. Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría. SEINAP. Índice glicémico interés práctico de esta creciente información. WWW.Seinap. Org.Bol E. Nutr Alm Pediatr 2003 (1) #004.
21. Raben A, Vasilaras TH, Moller AC. Sucrose compared with artificial sweeteners different effects on ad libitum food intake after 10wk of supplementation in overweight subjects. Am J Clin Nutr 2002; 76:721-9.
22. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemics of obesity. Am J Clin Nutr 2004; 79: 537-43.
23. Gibson P, Edmunds L, Haslam DW, Poskitt E. An approach to weight management in children and adolescents (2-18 y) in primary care London. Royal College of Pediatrics 2002. WWW.repch.ac.uk.
24. Jacobson MF. High fructose corn syrup and the obesity epidemy. Am J Clin Nutr. 2004; 80:1081.
25. French SA, Story M, Jeffrey RW. Environmental influences on eating and physical activity. Ann Rev Public Health 2001; 22: 309-35.
26. Deforche B, De Bourdeaudhuij I, Debode P, Vinaimont F, Hills AP, Vertraete S, et al. Changes in fat mass, fat free mass and aerobic fitness in severely obese children and adolescent following a residential treatment program. Eur J Pediatr 2003; 162: 616-22.
27. Matsudo V, Matsudo S, Andrade D, Araujo T, Andrade E, de Oliveira LC, et al. promotion of physical activity in a developing country: The Agita Sao Paulo experience. Public Health Nutr 2002; 5: 253-61.
28. Editorial. TV viewing linked to childhood obesity and violence. Chicago Tribune 17 april 1990 p.1.
29. Preston SH. Dead weight? - The influence of obesity on longevity. N Eng J Med 2005; 352: 1135-7.
30. Lederman SA, Akabas SR, Moore BJ. Preventing childhood obesity: A national conference focusing on pregnancy, infancy and early childhood factors. Pediatrics 2004; 116(sup 4): 1139-71.
31. Boudailliez B, Fremaux MP, Jeanne F, Escoffier I, Bony H. Obésité au temps d l'adolescence: repères pour une prise en charge. Arch Pediatrie 2004; 11: 1274-6.
32. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. Arch Dis Child 2005; 90: 10-4.
33. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care 1988; 21: 2191-2.
34. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follman DA, Sullivan G, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI): A simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocr Metab 2000; 85: 2402-10.
35. Hoffman PL, Regan F, Jackson WE, Jeffries C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. N Eng J Med 2004; 351: 2179-86.
36. Buzzetti R, Petrone A, Caiazzo AM, Alemanno I, Zavarella S, Capizzi M. PPAR-γ2 pro 12 Ala variant is associated with a greater insulin sensitivity in childhood obesity. Pediatr Res 2005; 57: 138-40.
37. Gutin B, Yin Z, Humphries MC, Hoffman VH, Gower B, Barbeau P. Relations of fatness and fitness to fasting insulin in black and white adolescents. J. Pediatr 2004; 145: 737-43.
38. Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. Arch Dis Child 2004; 89: 648-52.
39. Clark JM, Diehl AM. Defining non-alcoholic fatty liver disease, implication for epidemiologic studies. Gatroenterology 2003; 124: 248-50.
40. Alwayn IAP, Gura K, Nosé V, Zausche B, Jarid P, Garza J. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of non-alcoholic fatty liver disease. Pediatr Res 2005; 57: 445.52.
41. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, Maus U, Merfels M, Lohmeyer J. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsion approved for parenteral nutrition reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. J. Inmunol 2003; 171: 4837-43.
42. Jaruratanasirikyl S, Mosuvan L, Lebel L. Growth pattern and age at menarche of obese girls in a transitional society. J. Pediatr Endocr Metab 1997; 10:487-90.
43. Trang H. Sleep-disordered breathing in children with common obesity. En Prader-Willy syndrome as a model for obesity. Ed por U Heinolzer, D. L'Allemond, WB Zipl. Karger Basel 2003. p.119.
44. Farooqui IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. J Clin Ivest 2000; 106: 271-9.
45. Sabin MA, Crowne E, Shield JHP. Outpatient-based paediatric obesity intervention clinic: simple advice and support are associated with significant reduction in weight in the first year. Arch Dis Child 2003; 88 sup1 A66-7.
46. Caroli M, Burniat W. Dietary management. En: Burniat W, Cole T, Lessau I, EME Poskitt. Child and adolescent obesity. Causes and consequences, prevention and management. Cambridge Univ Press Cambridge 2003. p. 282.
47. Willi SM, Oexmann MJ, Wright NM, Callop NA, Key LL. The effect of a high-protein low-fat, ketogenic diet on adolescents with morbid obesity: body composition, blood chemistries and sleep abnormalities. Pediatrics 1998; 101: 61-7.

48. Sondike SB, Copperman N, Jacobson M. Effects of low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight adolescents. J Pediatr 2003; 142: 253-8.
49. James P. Obesity bully: Industry has improved significantly. Food Eng Ingredients 2005; p. 8-10.
50. Nuutinen O, Knip M. Predictors of weight reduction in obese children. Eur J Clin Nutr 1992; 46: 785-94.
51. Epstein LH. Methodological issues and ten year outcomes for obese children. Ann NY Acad Sci 1993; 669: 234-49.
52. Flodmark CE, Lissau I. Pyschotherapy. N.W. Burniat, T. Cole, I. Lissau, EME Poskitt. Child and adolescent obesity. Causes and consequences; prevention and management. Cambridge Univ Press. Cambridge 2002 p. 327.
53. Viner R, Nicholls D. Managing obesity in secondary care: A personal practice. Arch Dis Child 2005; 40: 385-90.
54. Braet C. Treatment of obese children: a new rationale. Clin Child Psychol Psychiatry 1999; 4: 579-91.
55. FAO/WHO/UNU Expert consultation. Human energy requirements. Food and nutrition technical report series 1. Rome 17-24 October 2001. p. 20.
56. Purizkowa J, Matteiss C, Poskctz ME. Management though activity. En: W Burniat, T. Cole, I. Lissau, EME Poskitt. Child and Adolescent obesity. Causes and consequences. Prevention and management. Cambridge Univ Press. Cambridge 2002. p.307.
57. Epstein LH, Roemmich JN. Reducing sedentary behaviour: role of modelying physical activity. Exec Sport Sa Rev 2001; 29: 103-8. Http://europa.eu.int/comm/health/ph_determinants.
58. Grilo CM, Brownell KD, Stunkard AS. The metabolic and psychological importance of exercise in weight control. En obesity theory and therapy. Ed por AJ Stunkard y RA Wodden. 2ª Ed. Lippincott-Raven. Philadelphia 1996. p. 253.
59. Robinson TN. Television viewing and childhood obesity. Ped Clin N Ann 2001; 48: 1017-25.
60. Kiman SY, Glynn NW, Kriska AM, Barton BA, Kronsberg SS, Daniels Sr, et al. Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. N Eng J Med 2002; 347: 709-15.
61. Styne DM. Obesity in childhood: what's activity got to do with it. Am J Clin Nutr 2005; 81: 337-8.
62. Yanowski SZ, Yanoski JA. Obesity. N Engl J Med 2002; 346: 591-602.
63. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rossner S, et al. Effects of sibutamine on weight maintenance after weight less: a randomized trial. Lancet 2000; 356: 2119-25.
64. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Croquist JL. Behaviour therapy and sibutamine for treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289:1805-12.
65. Heck AM, Yanowski JA. Orlistat a new lipose inhibitor for the management of obesity. Pharmacotherapy 2000; 20: 270-9.
66. Allison DB, Fontaine KR, Heshkika S, Mentore JL, Heymshield SD. Alternative treatment for weight loss: a critical review. Crit Rev Food Sci Nutr 2001; 41: 1-28.
67. Freemark KM, Bursey D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. Pediatrics 2001; 107 e55.
68. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Eng J Med 2004; 351: 2683-93.
69. Moya M, Juste M, Durá T. Manejo nutricional de la obesidad infantil. En Nutrición en Pediatría Extrahospitalaria. Ed. por C. Marina, J. del Pozo y J. Morán. Ediciones Ergón, Madrid 1995. p. 155-60.

Deficiencias nutritivas en niños vegetarianos

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

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia

RESUMEN

Presentamos a cuatro niños vegetarianos, de edades comprendidas entre 1 y 3 años, con múltiples deficiencias nutritivas. En sus dietas se incluían pequeñas cantidades de leche y de huevos (lacto-ovo-vegetarianos) pero no tomaban carne, pescado ni suplementos vitamínicos. En la encuesta nutricional encontramos una ingesta insuficiente de energía, calcio, hierro y vitamina B_{12}. Todos los niños tenían una talla normal, pero con puntuaciones Z bajas (entre - 0,77 y - 1,28) y un peso muy disminuido (puntuación Z entre - 1,92 y - 2,38). Un niño tenía raquitismo clínico con hipocalcemia y déficit de vitamina D. Otro niño tenía raquitismo clínico con niveles normales de vitamina D, sugiriendo que la causa del raquitismo era la deficiencia en calcio. Los datos de laboratorio mostraron en todos los niños una anemia por déficit de vitamina B_{12} (niveles de vitamina B_{12} entre 102 y 130 pg/mL, niveles normales, 180-900 pg/mL) con VCM elevado, homocisteína sérica elevada y ferritina sérica muy baja, indicando el déficit de hierro. Todos los niños tuvieron una buena respuesta al tratamiento con suplementos nutricionales de vitaminas, calcio, hierro y una modificación parcial de sus dietas, de acuerdo con los padres.

Palabras Clave: Dieta vegetariana; Deficiencia de vitamina B_{12}; Raquitismo; Hipocalcemia; Deficiencia de vitamina D.

ABSTRACT

We report four vegetarian children aged between 1 and 3 years old with multiple nutricional deficiencies. Their diets included milk and eggs in small amount (lacto-ovo-vegetarian) but not received meat, fish or supplementary vitamins. In the dietary recall we found an inadequate intake of energy, calcium, iron and vitamin B 12. All children had normal height but in lower Z-score (between - 0.77 and - 1.28) and greatly decreased weight (Z-score between -1.92 and - 2.38). One children had clinical rickets with hypocalcemia and vitamin D deficiency. Another children had clinical rickets with normal vitamin D levels. This suggests that the calcium deficiency was the cause of rickets. Laboratory data revealed in all children a vitamin B_{12} deficiency anemia (vitamin B 12 levels between 102 and 130 pg/mL, normal range 180-900 pg/mL) with high MCV, high homocysteine serum levels and low ferritin serum levels. All children responded well to nutritional supplementation with vitamins, calcium, iron and a moderate adjustment of diets by mutual agreement with the parents.

Key Words: Vegetarian diet; Vitamin B_{12} deficiency; Rickets; Hypocalcemia; Vitamin D deficiency.

INTRODUCCIÓN

La práctica de dietas alternativas, como las vegetarianas, es frecuente en los países anglosajones, sobre todo en Estados Unidos, pero poco frecuente en España. Dejando aparte la dieta Zen macrobiótica, muy restrictiva pero afortunadamente muy rara, las dietas vegetarianas se han clasificado como expresa la tabla 1[1-3].

Aunque se estima que el 90% de los vegetarianos son lacto-ovo-vegetarianos, los límites no son siempre estrictos y muchos hacen dietas mixtas o las varían periódicamente, dependiendo de las razones para seguirla (religiosas, filosóficas, naturistas, etc.). Los niños de familias vegetarianas tienen riesgo de carencias nutritivas, que pueden afectar a su crecimiento y a su desarrollo psicomotor[4,5]. Presentamos 4 niños lacto-ovo-vegetarianos con múltiples carencias nutritivas, con la característica de que el motivo de consulta no se refería directamente a este problema.

Correspondencia: P. Frontera Izquierdo. C/ Padre Ferris, 24, pta. 5. 46009 Valencia
correo eletrónico: frontera_pvi@gva.es
Recibido: Enero 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(2):134-138

TABLA 1. Clasificación de las dietas vegetarianas

Vegetarianos estrictos (vegan)	Sólo toman alimentos vegetales
Lactovegetarianos	Toman, sobre todo, vegetales pero también leche y sus derivados
Lactoovovegetarianos	Toman vegetales pero también leche, lácteos y huevos
Semivegetarianos	Toman, además, algún producto animal (aves) de manera esporádica

MATERIAL Y MÉTODOS

En un período de 14 años (1993-2006) se estudiaron en la consulta externa de Pediatría General del Hospital Universitario La Fe de Valencia, un total de 4 niños con alimentación vegetariana y carencias nutritivas. Todos procedían de familias vegetarianas pero ninguno de ellos consultaba directamente por el problema nutritivo, que se descubrió en la anamnesis y se confirmó con la exploración física y las exploraciones complementarias. Se realizó somatometría, analítica estándar y analítica específica de déficit nutritivos.

La puntuación Z se calculó restando al valor antropométrico actual la mediana de referencia (percentil 50) y dividiéndolo por la desviación estándar de referencia, utilizando las Tablas de Hernández y cols.[6]). El percentil 10 corresponde a una puntuación Z de -1,28 y el percentil 3 a una puntuación Z de -1,88. Se realizó encuesta nutricional de los 3 días anteriores a la anamnesis, con cálculo aproximado de los nutrientes ingeridos para compararlos con las recomendaciones[7,8].

RESULTADOS

Encuesta nutricional

Todos los niños fueron alimentados con lactancia materna exclusiva durante un período de 4 a 7 meses (media, 5,2 meses) y después con una combinación de lactancia materna, cereales, frutas y verduras. A una media de edad de 11,8 meses se añadieron pequeñas cantidades de leche de vaca (3 casos), o leche de cabra (caso nº 3). Todos tomaban, además, pequeñas cantidades de huevo, pero nunca habían tomado ni carnes ni pescados. Ninguno recibió suplementos vitamínicos. Todos vivían en medios rurales y tomaban el sol con regularidad, excepto el caso nº 1. El cálculo de nutrientes ingeridos por encuesta nutricional de los tres días anteriores a la anamnesis mostró deficiencia en energía, hierro, calcio y vitamina B_{12}, exceso de ingesta de folatos y de fibra dietética y suficiente ingesta de proteínas, aunque la mayoría de origen vegetal, de menor valor biológico que la animal (Tabla 2).

TABLA 2. RDI y RDA diarias de algunos nutrientes para 1 a 3 años de edad e ingesta media calculdada por encuesta nutricional en 4 años vegetarianos

	Necesidades	Ingesta media calculada
Energía**	102 kcal/kg peso	83 kcal/kg peso
Proteínas**	1,2 g/kg peso	1,4 g / kg peso
Hierro**	10 mg	5 mg
Calcio*	500 mg	180 mg
Folato*	150 µg	260 µg
Vit B_{12}*	0,9 µg	0,3 µg
Fibra dietet.	0,5 g/kg peso	0,9 g/kg peso

**RDI: dietary reference intakes. **RDA: recommended dietary allowances.*

Somatometría

Todos los niños tenían importante retraso en peso, por debajo del percentil 3, con una puntuación Z entre - 1,92 y - 2,38. La talla era normal, aunque en percentiles bajos, con puntuaciones Z entre - 0,77 (alrededor del percentil 23) y - 1,28 (percentil 10) (Tabla 3).

Desarrollo psicomotor

Todos los niños habían tenido un retraso de entre 4 y 7 meses (media, 5,5 meses) en la adquisición de los principales hitos motores (sostén cefálico, sedestación, deambulación) así como del lenguaje y ninguno de ellos asistía a guardería ni escuela. El caso nº 1 (1 año de edad) había alcanzado en ese momento la sedestación completa y comenzaba la bipedestación con apoyo. El caso nº 2 (año y medio de edad) comenzaba entonces la deambulación, muy inestable. Los casos nº 3 y nº 4, de 2 y 3 años de edad, respectivamente, tenían en la actualidad un desarrollo psicomotor normal. No se pudieron realizar pruebas psicométricas.

Valores analíticos en sangre

Se exponen en la tabla 4. Todos los niños tenían anemia moderada, con VCM elevado (macrocitosis) por déficit de vitamina B_{12} pero no de folatos. Los niveles de vitamina B_{12} en sangre estaban disminuidos, pero no los de ácido fólico, que estaban muy elevados. La homocisteína estaba elevada, entre 28 y 50 mmol/L. Se considera hiperhomocisteinemia moderada cifras entre 15 mmol/L (límite superior de la normalidad) y 30 mmol/L, e hiperhomocisteinemia importante cifras superiores a 30 mmol/L. Todos los niños tenían depleción de los depósitos de hierro, con valores bajos de ferritina sérica, entre 8,5 y 12 ng/mL (normal entre 12 y 120 ng/L). No había depleción proteica, ya que las cifras de albúmina sérica estaban alrededor del límite inferior de la normalidad o normales (caso nº 4) (Tabla 4).

Metabolismo calcio-fósforo

Los casos 1 y 2 tenían raquitismo clínico y bioquímico (Tabla 5). En el caso nº 1 había hipocalcemia, con hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia y notable aumento

TABLA 3. Características y somatometría de 4 niños vegetarianos

Caso nº	Edad	Sexo	Peso nacimiento	Motivo de Consulta	Punt. Z Peso	Punt. Z Talla
1	1 a.	V	3.500 g	Infección urinaria	- 2,10	- 0,82
2	1 1/2 a.	M	3.200 g	Catarro repetición	- 2,25	- 0,77
3	2 a.	V	2.900 g	Anorexia	- 2,38	- 1,28
4	3 a	V	3.000 g	Anorexia	- 1,92	- 0,95

TABLA 4. Valores analíticos en sangre de 4 niños vegetarianos

Caso nº	Hb (g/dL)	VCM (fl)	Vit. B_{12} (pg/mL)	Homocisteína (nmol/L)	Ac. fólico (ng/mL)	Ferritina (ng/mL)	Album. (g/dL)
1	8,7	90	114	28	20	8,5	3,5
2	9,5	98	102	35	27	11,8	3,2
3	9,8	105	128	42	32	12	3
4	10,1	96	130	50	31	10,9	3,8
Valores normales	11-13,5	70-86	180-900	< 14	> 4	12-120	3.5- 5

de las fosfatasas alcalinas. Las cifras de 25-hidroxivitamina D eran bajas. En el caso nº 2 la alteración bioquímica no era tan intensa y, además, los niveles de vitamina D eran normales, indicando una buena exposición al sol y que el raquitismo se debía sobre todo a la carencia de ingesta de calcio. La calciuria era muy baja, de 0,3 mg/kg/día (valores normales de 0,5 a 6 mg/kg/día), con hiperfosfaturia moderada y sin glucosuria ni aminoaciduria. En los casos nº 3 y nº 4 el metabolismo calcio-fósforo era normal.

Tratamiento y evolución

El cambio a una dieta omnívora no fue aceptado por los padres, que sólo consintieron en la toma de suplementos vitamínicos y dietéticos. Sí se pudieron añadir a la dieta derivados lácteos, como yogurt y queso. Se modificó la dieta vegetal, intentando un mayor aporte calórico con menor volumen de ingesta, sobre todo aumentando la ingesta semanal de pastas y de algunas legumbres y disminuyendo la ingesta de verduras y frutas. Aunque el cumplimiento terapéutico fue muy irregular, se consiguió la recuperación nutritiva total, tanto clínica como bioquímica, en todos los casos.

DISCUSIÓN

Se tienen pocos datos sobre la frecuencia del vegetarianismo en España, sobre todo en la edad infantil. Nuestros casos fueron detectados por la importante afectación nutricional y es posible que existan un mayor número de niños con deficiencias subclínicas, que pasan desapercibidas[1-3]. Algunos de ellos tienen un contexto social atípico, con escaso control médico. Dos de nuestros 4 niños no habían seguido el calendario vacunal y habían recibido sólo dosis aisladas de algunas vacunas.

Las dietas vegetarianas pueden tener efectos perjudiciales para los niños, sobre todo las más restrictivas, si disminuyen el aporte de los nutrientes necesarios para su crecimiento y desarrollo[4,5]. La problemática de cada niño es diferente, dependiendo de su medio familiar concreto y, sobre todo, de su edad. En niños mayores, una dieta lacto-ovo-vegetariana bien planificada puede cubrir todas sus necesidades nutricionales[2]. El problema más importante son los dos primeros años de vida y, sobre todo, en la época crucial del destete, al sustituir la leche materna por una dieta exclusivamente vegetal, con supresión brusca de proteínas animales y de algunas vitaminas[3]. Las dietas vegetarianas son hipocalóricas debido a la baja densidad de nutrientes por unidad de volumen y, sobre todo, por su bajo contenido en grasa al faltar los alimentos animales, por lo que es difícil conseguir el aporte calórico adecuado. Unido al déficit de oligoelementos y de vitaminas, puede ocasionar un retraso en el crecimiento pondoestatural, retraso en el desarrollo psicomotor, déficit específicos de micronutrientes y hasta una grave desnutrición calórico-proteica[1,5,9].

El aporte proteico bruto de las dietas vegetarianas suele ser suficiente para cubrir las necesidades de 1,2 g/kg de peso/día, ya que los cereales y derivados tienen entre 8 y 10 g de proteína por cada 100 g (pan) y las legumbres alrededor de 20 g por 100 g de producto seco (aunque sólo 6,3 g de proteínas por 100 g de legumbre ya cocinada). Sin embargo, son proteínas de bajo valor biológico, con escasa proporción de aminoácidos esenciales y con aminoácido "limitante", lisina en los cereales y metionina y treonina en las legumbres. Se recomienda que en la dieta del lactante y del preescolar cuanto menos alrededor de un tercio de los aminoácidos ingeridos sean esenciales, un objetivo muy difícil

TABLA 5. Valores analíticos en sangre del metabolismo calcio-fósforo en 4 niños vegetarianos

Caso nº	Calcio (mg/d)	Fósforo (mg/dL)	Fosfataso alcalina (U/L)	25-OH vit D (ng/mL)	iPTH (pg/mL)
1	7,5	2,3	946	8	200
2	8,2	2,8	570	15	150
3	9,7	3,6	200	–	–
4	9,8	3,9	180	–	–
Valores normales	8,5-10,5	2,7-4,5	50-230	9-37	9-80

de cumplir con una dieta vegetal. Un problema añadido es que si existe déficit de ingesta de energía puede utilizarse la proteína como fuente energética, en detrimento de su función principal estructural o plástica[3]. En nuestros casos no se detectó depleción proteica y los niveles de albúmina estaban en los límites bajos de la normalidad, probablemente beneficiados por la ingesta de leche y de huevos que, aunque en pequeña cantidad, estaban presentes en sus dietas.

El crecimiento de los 4 niños se caracterizó por una talla normal, aunque en percentiles bajos, y un notable retraso en peso ya que todos ellos, aunque nacieron a término y con un peso normal, estaban en percentil menor de 3 en el momento del diagnóstico, con una puntuación Z de hasta - 2,38. Estos datos están en consonancia con los de la literatura[2,5], aunque una dieta lacto-ovo-vegetariana bien planificada y suplementada puede permitir un crecimiento normal[2]. En las grandes comunidades inglesas y americanas de vegetarianos que siguen un control médico se alcanzan crecimientos totalmente normales, sobre todo en el niño mayor[9-11].

Los alimentos vegetales prácticamente no contienen vitamina B_{12}, por lo que los aportes en estos niños quedaban a expensas de su ingesta de leche, que contiene alrededor de 0,44 microg por cada 100 g, y del huevo, mucho más rico, con 2,1 microg por cada 100 g. Ninguno de los niños cubría sus necesidades diarias de 0,9 microg y sus bajos niveles séricos explican la anemia megaloblástica[12-14]. La deficiencia de vitamina B_{12} puede causar, además de importante retraso psicomotor, una encefalopatía con lesiones cerebrales agudas[15-18]. El período crítico es poco después del destete y se han descrito hasta casos de coma y fallo respiratorio agudo[19,20]). Las alteraciones neurológicas pueden persistir a largo plazo, indicando daño cerebral permanente[21,22]. En nuestros casos no había depleción total de vitamina B_{12} porque nunca interrumpieron la toma de pequeñas cantidades de leche y no tuvieron sintomatología neurológica aguda.

Aunque había retraso en la adquisición de los hitos psicomotores, la situación fue reversible y actualmente tienen un desarrollo normal.

La deficiencia de vitamina B_{12} también explica el aumento de la homocisteína plasmática. Aunque no se pudo estudiar la presencia de la homocigosis para la mutación C677T en el gen de la MTHFR (metilentetrahidrofolatoreductasa), presente en alrededor del 10% de la población y que eleva la homocisteína sérica esta asociación sólo se produce en situaciones de niveles bajos de ácido fólico en sangre, hecho que no se cumplía en nuestros casos, que tenían niveles elevados por la alta ingesta de vegetales[23].

La depleción de hierro, expresada por valores de ferritina sérica bajos, se explica porque el hierro procedente de los vegetales, y también el de los huevos y la leche, está en forma inorgánica, no heme, con escasa biodisponibilidad[3]. Sorprendentemente, en el estudio de Wilson con adultos lacto-ovo-vegetarianos sólo el 3% tenían ferritinas séricas menores de 12 ng/mL, pero en este estudio se consideran lacto-ovo-vegetarianos también a los que consumen carne de pollo, aunque en escasa cantidad, menos de una vez a la semana[24]. Sin embargo, las necesidades de hierro del niño en crecimiento son mucho mayores y precisan ingerir carnes en cantidad suficiente o la suplementación dietética para evitar la carencia de hierro[2,3].

Las fuentes de vitamina D son los productos animales, pero también la producción cutánea por exposición al sol. La mineralización ósea adecuada necesita vitamina D, así como una adecuada ingesta de calcio[25-27].

El caso nº 1 tenía una escasa exposición al sol y presentaba un raquitismo clásico. El caso nº 2, con una exposición solar adecuada, tenía niveles normales de 25-hidroxivitamina D y un raquitismo menos intenso que el anterior. La ausencia de acidosis metabólica, el moderado hiperparatiroidismo secundario con calciuria muy baja, fosfaturia moderadamente alta y sin glucosuria, descartaba el raquitismo metabólico[28,29]. Hubo curación clínica y bioquímica con suplementos de calcio, por lo que parece evidente que fue el déficit de este mineral el factor etiológico fundamental[30-32].

Se ha señalado que los aportes de calcio son suficientes en los lactoovovegetarianos, e incluso en vegetarianos estrictos[33]. Muchos alimentos no lácteos contienen cantidades apreciables de calcio, pero los oxalatos y fitatos de los vegetales dificultan notablemente su absorción[2,30]. En los lacto-ovo-vegetarianos será, sobre todo, la cantidad ingerida real de lácteos la que determine la biodisponibilidad del calcio que, además, aumenta notablemente si los niveles de vitamina D son adecuados[25,29]. El raquitismo del caso nº 2 es similar al descrito en países cálidos, con insola-

ción alta y buenos niveles de vitamina D, pero con dietas predominantemente vegetales[28,34,35].

En resumen, los niños vegetarianos tienen la posibilidad de padecer múltiples deficiencias nutritivas, que dependerá de su edad y, sobre todo, de las ingestas concretas en relación a sus necesidades más que de la clasificación de los distintos tipos de vegetarianismo[36,37]. Es necesaria una suplementación con los nutrientes deficitarios y un control adecuado para que alcancen un crecimiento y desarrollo normales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanders TA, Reddy S. Vegetarian diets in children. Am J Clin Nutr 1988; 48: 822-5.
2. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición en la infancia y adolescencia. 2ª ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2001. p. 603-24.
3. Pavón P, Monasterio L, Couce ML, Leis R, Tojo R. Nutrición y dietas alternativas. En: Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Ediciones Doyma, 2001; p. 1091-9.
4. Zmora E, Gorodischer R, Bar-Ziv J. Multiple nutritional deficiencies in infants from a strict vegetarian community. Am J Dis Child l979; 133: 141-4.
5. Dagnelie PC, Van Staveren WA, Hautvast JG. Stunting and nutrient deficiencies in children on alternative diets. Acta Paediatr Scand 1991; Suppl 374: 111-8.
6. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Madrid: Editorial Garsi, 1988.
7. Sarría A, Moreno LA, Bueno M. Requerimientos nutricionales recomendados durante la niñez y la adolescencia. En: Tojo R. Tratado de Nutrición Pediátrica. Barcelona: Ediciones Doyma, 2001. p. 33-44.
8. Peña Quintana L, Madruga Acerete D, Calvo Romero C. Alimentación del preescolar, escolar y adolescente. Situaciones especiales: dietas vegetarianas y deporte. An Esp Pediatr 2001; 54: 484-96.
9. O'Connell JM, Dibley MJ, Sierra J, Wallace B, Marks JS, Yip R. Growth of vegetarian children: the farm study. Pediatrics 1989; 84: 475-81.
10. Tayter MS, Stanek KL. Anthropometric and dietary asessment of omnivore and lacto-ovo-vegetarian children. J Am Diet Assoc 1989; 89: 1661-3.
11. Nathan I, Hackett AF, Kirby S. A longitudinal study of the growth of matched pairs of vegetarian and omnivorous children aged 7-11 years in the North West of England. Eur J Clin Nutr 1997; 51: 20-5.
12. Roschitz B, Plecko B, Huemer M, Biebl A, Foerster H, Sperl W. Nutritional infantile vitamin B 12 deficiency: pathobiochemical considerations in seven patients. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: F281-F282.
13. Zschocke J, Schindler S, Hoffmann GF, Albani M. Nature and nurture in vitamin B_{12} deficiency. Arch Dis Child 2002; 87: 75-6.
14. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B_{12} deficiency in children and adolescents. J Pediatr 2001; 138: 10-7.
15. Reghu A, Hosdurga S, Sandhu B, Spray C. Vitamin B_{12} deficiency presenting as aedema in infants of vegetarian mothers. Eur J Pediatr 2005; 164: 257-8.
16. Baatenburg de Jong R, Bekhof J, Roorda R, Zwart P. Severe nutritional vitamin deficiency in a breast-fed infant of a vegan mother. Eur J Pediatr 2005; 164: 257-8.
17. Emery ES, Homans AC, Colletti RB, Vitamin B_{12} deficiency: a cause of abnormal movements in infants. Pediatrics 1997; 99: 255-6.
18. Avci Z, Turul T, Aysun S, Ünal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamine (vitamin B_{12}) deficiency. Pediatrics 2003; 112: 684-6.
19. Kuhne T, Bubl R, Baumgartner R. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurologic disorder due to vitamin B_{12} deficiency. Eur J Pediatr 1991; 150: 205-8.
20. Codazzi D, Sala F, Parini R, Langer M. Coma and respiratory failure in a child with severe vitamin B_{12} deficiency. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 483-85.
21. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B_{12} deficiency in infants. J Pediatr 1992; 121: 710-14.
22. Von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B_{12} deficiency in infancy. Arch Dis Child 1997; 77: 137-41.
23. Ferrer Lorente B, Modesto Alapont V, Dalmau Serra J. Determinantes de la concentración de homocisteína plasmática. An Pediatr (Barc) 2004; 61: 348.
24. Wilson AK, Ball MJ. Nutrient intake and iron status of Australian male vegetarians. Eur J Clin Nutr l999; 53: 189-94.
25. Wharton B, Bishop N, Rickets. Lancet 2003; 362: 1389-400.
26. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 1985; 107: 372-6.
27. Gómez Pascual A. Vitamina D y salud ósea. Rev Esp Pediatr 2001; 57: 333-43.
28. Singh J, Moghal N, Pearce SHS, Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. Arch Dis Child 2003; 88: 403-7.
29. Hellebostad M, Markestad T, Seeger Halvorsen K. Vitamin D deficiency rickets and vitamin B_{12} deficiency in vegetarian children. Acta Paediatr Scand l985; 74: 191-5.
30. Dwyer JT, Dietz WH, Hass G, Suskind R. Risk of nutritional rickets among vegetarian children. Am J Dis Child 1979; 133: 134-40.
31. Kooh SW, Fraser D, Reilly J, Hamilton JR, Gall DG, Bell L. Rickets due to calcium deficiency. N Engl J Med l977; 297: 1264-6.
32. Bergstrom WH. When you see rickets, consider calcium deficiency. J Pediatr 1998; 133: 722-4.
33. Weaver CM, Plawecki K. Dietary calcium: Adequacy of a vegetarian diet. Am J Clin Nutr 1994; 59 (suppl): 1238-41.
34. Pfitzner MA, Thacher TD, Pettifor JM, Zoakah AI, Lawson JO, Isichei CO, et al. Absence of vitamin D deficiency in young Nigerian children. J Pediatr 1998; 133: 740-4.
35. Pettifor JM, Ross P, Wang J, Moodley G, Couper-Smith J. Rickets in children of rural origin in South Africa: is low dietary calcium a factor? Pediatrics 1978; 92: 320-4.
36. Ros Mar L, Colás Izquierdo A. Dietas vegetarianas en pediatría. XVI Congreso Nacional de la Asociación Española de Pediatría. Zaragoza 1999. Libro de Actas. An Esp Pediatr 1999 (supl): 286-8.
37. Jacobs C, Dwyer JT. Vegetarian children: appropriate and inappropriate diets. Am J Clin Nutr 1988; 48: 811-8.

Rendimiento de los cultivos practicados a pacientes hemato-oncológicos con enfermedades infecciosas graves

A. Pertierra Cortada, I. Jordán García, E. Esteban Torné, M. Pons Ódena, O. Cruz Martínez[1], A. Palomeque Rico

Servicio de Pediatría. Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. [1]Servicio de Hematología-Oncología. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona)

RESUMEN

Introducción: Los avances en el campo de la oncología pediátrica han aumentado la supervivencia pero las complicaciones infecciosas son frecuentes y la necesidad de los Cuidados Intensivos (UCI-P) se incrementa. El objetivo del trabajo es valorar la rentabilidad de los cultivos practicados a pacientes oncológicos que precisaron ingreso en la UCI-P por una patología infecciosa.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, de los pacientes oncológicos ingresados en una UCI-P por patología infecciosa en un hospital de tercer nivel.

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes que tuvieron 25 episodios de infección. Destacó la presentación en forma de insuficiencia respiratoria aguda en 14 pacientes (56%). Los síntomas infecciosos al diagnóstico previos al ingreso en la UCI-P fueron: sobreinfección respiratoria en 12 casos (48%); sospecha clínico-analítica de sepsis en 8 (16%). En un 43% de los pacientes ingresados en planta, se aisló algún germen en los cultivos realizados previos al ingreso en intensivos. Se aisló el microorganismo patógeno en 17 de los pacientes ingresados en UCI (68%), en un 82% de los casos gracias al hemocultivo. El diagnóstico final más frecuente en la UCI-P fue sepsis en 13, seguida de neumonía en 10 pacientes. Fueron *exitus* once pacientes (48%)

Discusión: El elevado número de cultivos negativos probablemente se deba a que quedaran decapitados por la política antibiótica de amplio espectro. El conocimiento estricto de la epidemiología infecciosa de cada hospital y el estudio etiológico precoz y agresivo permitirían avanzar el tratamiento antibiótico correcto de forma empírica e incrementar la efectividad de la antibioterapia.

Palabras Clave: Infecciones; Oncología pediátrica: UCI; Cultivos.

ABSTRACT

Introduction: Recent advances in pediatric oncology have improved survival but infectious complications are frequent and the necessity of pediatric intensive care (PICU) is growing. The objective of this study is to determine the profitability of cultives in oncologic pediatric patients who required PICU admittance because of a infectious pathology.

Materials and methods: Retrospective review of oncologic patients medical records, admitted to a reference pediatric intensive care unit (PICU), due to an infectious pathology.

Results: 22 patients who suffered 25 infectious processes were recruited. Acute respiratory insufficiency was the most frequent form of presentation (56%). Infectious symptoms before PICU admittance were: respiratory infection 12 cases (48%); clinical sepsis suspicion or biochemical markers compatible with sepsis in 8 patients (16%). 43% of the cultures recollected before PICU's admittance were positive. Pathogenic microorganisms were isolated in 17 PICU's patients (68%); in 82% of the cases, it was isolated in a blood sample. The final diagnoses were: sepsis in 13 cases, pneumonia in 10 cases. 11 patients died (48%).

Discusion: The high number of negative cultures could be the result of the empiric broad-spectrum antibiotic therapy that is often used in this group of patients. The knowledge of every hospital epidemiology and the precocious and aggressive etiologic search could improve the empiric antibiotic treatment and improve antibiotic efectiveness.

Key Words: Infections; Pediatric oncology. PICU; Cultures.

Correspondencia: A. Pertierra Cortada. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. P.º Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona
Correo electrónico: apertierra@ hsjdbcn.org.
Recibido: Febrero 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(2):139-144

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de mortalidad en niños mayores de un año, después de los accidentes; aproximadamente 1/10.000 niños desarrollarán algún tipo de tumor durante su infancia[1].

Los avances en el campo de la oncología pediátrica han propiciado un incremento importante de la supervivencia de los niños con cáncer en los últimos años. La mayor agresividad diagnóstica y terapéutica también están en relación con esta mejoría aunque, por otra parte, comporte mayores complicaciones infecciosas. Para el soporte médico de estos pacientes la unidad de cuidados intensivos es de vital importancia en determinados momentos de la evolución de la enfermedad[2].

Una de las complicaciones más frecuentes del enfermo oncológico es la infección, principal causa de morbi-mortalidad en este grupo de pacientes[1,3,4]. Los patógenos más frecuentes, aproximadamente el 80%, son cocos grampositivos y bacilos gramnegativos correspondientes a su flora endógena, que se ve modificada por la hospitalización y tratamientos. La infecciones tienden a ser más graves, ya que existen unos factores de riesgo intrínsecos como la alteración de las barreras, la inmunodepresión humoral y celular, así como neutropenia y malnutrición, que los hacen más vulnerables[1]. La gravedad suele ser aún mayor en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con frecuente evolución a *exitus*.

La recogida de cultivos para aislamiento del germen e inicio de antibioterapia empírica es de gran importancia para el diagnóstico etiológico y para evitar aparición de resistencias.

OBJETIVOS

El objetivo principal fue determinar la rentabilidad de los cultivos practicados a los pacientes pediátricos oncológicos que precisaron ingreso en la UCI pediátrica (UCIP) a causa de una patología infecciosa. Como objetivo secundario, se valoró si algún parámetro clínico al inicio del cuadro se relacionaba con un peor pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, de los pacientes oncológicos, ingresados en el Hospital de Sant Joan de Déu, que precisaron ingreso en la UCI-P a causa de patología infecciosa bacteriana o fúngica. Se excluyeron las infecciones víricas y parasitarias. El período de estudio fue de 5 años, entre enero del 2000 y diciembre del 2004.

Nuestro centro es Hospital Universitario de referencia de tercer nivel del área de Barcelona. El número de ingresos por causa oncológica es de 550 ingresos/año. La UCI atiende una media de 900 ingresos anuales, de los que un 4,8% son pacientes oncológicos.

En los últimos 6 años, en el Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica se diagnosticaron una media de 75 nuevos tumores al año (66 tumores sólidos/año y 8 leucemias/año).

Se recogieron las siguientes variables: edad; sexo; tipo de tumor; estado de remisión de la enfermedad oncológica (completa o no); sintomatología de sospecha de infección; posible origen de la infección; existencia de algún germen aislado en planta de hospitalización, lugar de aislamiento y antibioterapia utilizada previamente; factores de riesgo infeccioso; microorganismos aislados en UCIP, lugar de aislamiento, cultivos realizados y antibioterapia usada; ventilación mecánica (duración y modalidad); motivo del alta.

La detección e identificación de los microorganismos, se realizaron según protocolos normalizados de trabajo del Laboratorio de Microbiología del Hospital Sant Joan de Déu. La clasificación de la sensibilidad antibiótica de los aislamientos bacterianos se realizó según los criterios vigentes de los NCCLS. *(National Centers of Clinical Laboratory Standards)*.

Se definieron los diferentes tipos de infección según los criterios diagnósticos de la CDC[5].

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes que tuvieron 25 episodios de infección. Once fueron varones (50%). La edad media de presentación fue de 8,19 años (DS ± 6,45), con un rango entre 4 meses y 17 años. La tasa de ingreso en la UCIP por esta patología fue de 4,8/1000 pacientes/año. Las neoplasias más frecuentes en este grupo de pacientes fueron en 13 casos las leucemias (52%), seguidas de los tumores sólidos en 8 pacientes (32%), los linfomas en 3 (12%) y un paciente (4%) estaba afecto de una osteopetrosis. Tres casos (12%) se encontraban en fase de remisión completa de su enfermedad.

La sintomatología al diagnóstico de patología infecciosa se detalla en la figura 1. Destacó la presentación en forma de insuficiencia respiratoria aguda en 14 pacientes (56%) y sólo se constató fiebre en 13 casos (52%). Síntomas infecciosos al diagnóstico previo al ingreso en la UCI-P fueron: sobreinfección respiratoria en 12 casos (48%); sospecha clínico-analítica de sepsis en 8 (16%); gastroenteritis en 2 casos (8%); osteo-artritis en un paciente (4%); y otras causas en 6 (24%), 3 complicaciones post-cirugía (infecciones de la herida quirúrgica) 2 hemorragias (una hemorragia digestiva alta y una hemorragia cerebral) y un debut de una leucemia mieloide aguda.

Los factores de riesgo de infección que presentaron nuestros pacientes fueron: catéteres venosos centrales con reservorio subcutáneo *(port a cath*; PAC) en 18 pacientes (72%); antecedente de administración de quimioterapia los días previos en 17 (68%), media de días desde la última dosis, 10,5 días (rango, 0-35días); neutropenia grave (< 500 neutrófilos totales) en 15 (60%), con 13,5 días de media de duración (rango, 1-30 días); antecedentes de

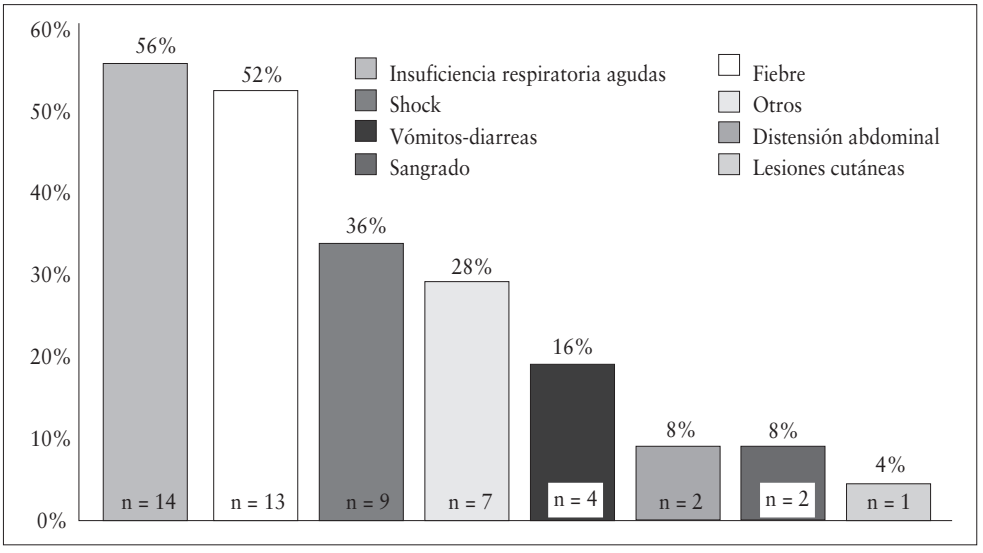

FIGURA 1. Sintomatología de sospecha de infección al ingreso en UCI-P.

cirugía en los días previos en 9 (36%); mucositis severa en 8 (32%) y nutrición parenteral en 5 (20%). No existieron diferencias significativas respecto la existencia de factores de riesgo y la evolución de los pacientes como se refleja en la tabla 1.

En un 43% de los pacientes ingresados en planta, se aisló algún germen en los cultivos realizados previos al ingreso en intensivos. El tipaje de los microorganismos y la muestra de la cual fueron aislados se detallan en la tabla 2.

Se aisló el microorganismo patógeno en 17 de los pacientes ingresados en UCI (68%), en un 82% de los casos gracias al hemocultivo (Tabla 2). Los nichos de aislamiento más frecuentemente practicados fueron el hemocultivo y el lavado broncoalveolar. En total se realizaron 23 hemocultivos, de los cuales 12 fueron positivos (52%) y 10, lavados broncoalveolares, 5 de ellos positivos (50%). Destacar que en ninguno de los pacientes con patología respiratoria se aisló *Pneumocystis carinni* en el BAL.

Dieciocho pacientes (72%) ya recibían tratamiento antibiótico en el momento del ingreso en UCIP; cinco de ellos con politerapia con más de tres fármacos. Los antibióticos más utilizados fueron meropenem junto con teicoplanina o amikacina. En la UCI-P, se añadió cotrimoxazol a dosis terapéuticas y antifúngico en la mayoría de los casos.

Requirieron ventilación mecánica invasiva 19 pacientes (76%) y uno se manejó únicamente con ventilación no invasiva. La duración de ventilación mecánica estuvo en un rango entre 10 horas y 20 días, con una media de 3,72 días (DS ± 4,55). Precisaron ventilación mecánica diez de los pacientes que fueron *exitus* durante su estancia en UCI-P (90,9%).

El diagnóstico final más frecuente en la UCI-P fue sepsis en 13, seguida de neumonía en 10 pacientes.

TABLA 1. Relación de los factores de riesgo de cada paciente con la evolución

Factor riesgo	*Exitus* n (%)	*Sin exitus* n (%)	*p*
PAC	9 (81,8%)	9 (64,3%)	NS
Neutropenia < 500	7 (63,6%)	8 (57,1%)	NS
Mucositis grave	3 (27,3%)	5 (35,7%)	NS
Qx previa	3 (27,3%)	6 (42,8%)	NS
QT previa	9 (81,8%)	8 (57,1%)	NS
NPT	2 (18,2%)	3 (21,4%)	NS

Fueron *exitus* once pacientes (48%), todos ellos en UCIP; de éstos, 2 estaban en remisión completa de su enfermedad. En relación al tipo de tumor, fallecieron 2 pacientes con tumor sólido (25%), 7 pacientes con leucemia (54%), 1 paciente afecto de histiocitosis X y 1 paciente afecto de linfoma (33%). Los diagnósticos finales de estos pacientes fueron: 8 sepsis, 2 neumonías y un caso con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

DISCUSIÓN

Las series sobre infecciones graves en pacientes pediátricos oncológicos son escasas, y existen pocos datos publicados en España. Heyring y cols.[2] recogieron a 32 pacientes oncológicos admitidos por patología infecciosa en su UCI en un período de 4 años, similar a otro estudio de Susiva[7] con 22 ingresos de pacientes oncológicos con infecciones respiratorias o sistémicas en su UCI durante 3 años. En nuestra Unidad, la tasa de ingresos ha disminuido por el manejo intensivo que se realiza en planta en los últimos años.

Los factores de riesgo infeccioso para el paciente oncológico serían la mucositis grave, la presencia de catéte-

TABLA 2. Comparación entre los microorganismos aislados en los pacientes antes de su ingreso en UCI-P y durante su ingreso en UCI-P

Episodio	Microorganismo aislado antes de UCI-P	Lugar de aislamiento	Microorganismo aislado en UCI-P	Lugar de aislamiento
1	–	–	*S. epidermidis*	Hemocultivo
2	*C. albicans*	Hemocultivo	*C. albicans*	Hemocultivo
3	*E. coli* Urocultivo	Hemocultivo –	 –	
4	–	–	SPCN	Hemocultivo
5	–	– *P. aeruginosa*	*C. difficile* BAL	Coprocultivo
6	*P. aeruginosa*	Herida quirúrgica *S. maltophila*	*S. epidermidis* BAL	Hemocultivo
7	*S. epidermidis*	Hemocultivo	–	–
8	–	–	*S. epidermidis*	BAL
9	*P. aeruginosa*	Hemocultivo	*P. aeruginosa*	Hemocultivo
10	*S. mitis*	Hemocultivo	–	–
11	*S. epidermidis*	Hemocultivo	–	–
12	*E. coli* Pus (zona punción catéter) Líquido articular	Hemocultivo	BGN	Hemocultivo
13	*S. maltophila* *S. epidermidis*	Hemocultivo Hemocultivo	*S. maltophila*	Hemocultivo Líquido pleural
14	*S. epidermidis*	Hemocultivo SPCN	*Staphylococcus* BAL	Hemocultivo
15	–	–	*E. coli*	Hemocultivo
16	–	–	–	–
17	–	–	–	–
18	–	–	*P. aeruginosa*	Urocultivo
19	–	–	*C. albicans*	Hemocultivo
20	–	–	–	–
21	*E. cloacae*	Hemocultivo	*S. aureus*	Hemocultivo
22	–	–	*S. aureus*	Secreción ótica
23	–	–	*E. coli*	Hemocultivo
24	–	–	–	–
25	–	–	*C. albicans*	BAL

SPCN: Staphylococcus plasmocoagulasa negativo; BAL: lavado broncoalveolar; BGN: bacilo gram negativo.

res vasculares y/o procedimientos invasivos terapéuticos, la nutrición parenteral y los cambios en la flora microbiana por administración de antibióticos profilácticos[1,4,9,10]. En relación con la gravedad del episodio infeccioso estarían la presencia de enfermedad oncológica no controlada, el diagnóstico de leucemia o linfoma, el tratamiento quimioterápico con altas dosis, el trasplante medular, así como el grupo de menor edad[11-13]. No obstante, el factor aislado más significativo y con mayor riesgo para desarrollar infección es la intensidad y duración de la neutropenia[7,8,14]. En nuestra serie, problablemente no existió esta relación porque no todos los pacientes con episodio infeccioso presentaban una neutropenia grave ya que algunos estaban en fase de remisión en el momento de la sobreinfección.

Sí existió una mayor incidencia de procesos infecciosos graves en pacientes afectos de leucemias respecto a los diagnosticados de tumores sólidos, concordante con la literatura[15,16]. El que no se hallaran diferencias significativas para el resto de variables, probablemente fue debido a una falta de tamaño de la muestra, que permita detectar diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la causa de ingreso en la UCI-P, coincidimos con otros autores en apuntar a la infección respirato-

ria grave como el principal diagnóstico en el momento de admisión en UCI[2,15].

Aunque no encontramos ninguna variable que se relacionara de manera estadísticamente significativa con la evolución hacia el *exitus*, sí existió una mayor necesidad de ventilación mecánica en los pacientes que fallecieron como apuntan diferentes trabajos[17-19].

Respecto a la microbiología destaca que, en la mitad de los pacientes, se había aislado algún germen antes de su ingreso en la UCI-P y que, aproximadamente en 2 pacientes de cada 3, creció algún microorganismo en las muestras extraídas durante su estancia en la Unidad de Intensivos. El sesgo de que los microorganismos aislados fueran contaminantes o colonizadores se minimizó, ya que sólo se consideraron infecciones aquellas que cumplían estrictamente los criterios diagnósticos de la CDC. Los gérmenes aislados fueron similares a los hallados en otros trabajos[20]. Destacó la rentabilidad del BAL, como refieren diversos autores[21-24], que es de gran utilidad en el diagnóstico de patología infecciosa pulmonar. El elevado número de cultivos negativos probablemente se deba a que quedaran decapitados por la política antibiótica de amplio espectro que se indica a los pacientes oncológicos pediátricos.

Destacamos el aislamiento de *Stenotrophomona maltophilia*, sólo sensible a cotrimoxazol, en el lavado broncoalveolar de dos pacientes que persistían con parámetros clínico analíticos de infección grave. Por este motivo, en caso de mala evolución infecciosa, a pesar de antibioticoterapia de amplio espectro, podría estar indicado el tratamiento con cotrimoxazol (que muchos pacientes ya reciben a dosis profilácticas contra el *Pneumocistis*). No se aisló, sin embargo, ningún caso de infección por *Pneumocistis*.

En cuanto a las cifras de mortalidad, varían con los diferentes estudios, probablemente en relación a los distintos criterios de ingreso en UCI, así como al tipo de diagnóstico oncológico de base. En nuestra serie, el alto porcentaje de fallecimientos podría ser debido a un sesgo de selección, dado que estos pacientes reciben una terapia muy intensiva en planta de hospitalización, incluso con rescate respiratorio con ventilación no invasiva. Hallahan y cols.[6] refieren una tasa de *exitus* similar a la nuestra pero hay trabajos con mortalidades en torno al 25-30%[25].

El conocimiento estricto de la epidemiología infecciosa de cada hospital y el estudio etiológico precoz y agresivo permitirían avanzar el tratamiento antibiótico correcto de forma empírica e incrementar la efectividad de la antibioterapia. Por otra parte, técnicas no fundamentadas en los cultivos, como las basadas en antígenos (p. ej., antígeno de *Aspergillus*)[26,27], o en detección de metabolitos, y en detección molecular de DNA con técnicas de amplificación por PCR, podrían facilitar el diagnóstico en un futuro próximo en determinados pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. J Natl Cancer Inst. 1999; 91: 1051-8.
2. Heying R, Schneider DT, Korholz D, Stannigel H, Lemburg P, Gobel U. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. Crit Care Med 2001; 29: 2276-80.
3. Navajas A. Urgencias infecciosas en el niño con cáncer. En: Casado Flores J, Serrano A. Urgencias y Tratamiento del niño grave. 1 ª edición. Madrid: Ediciones Ergon; 2001. p. 793-8.
4. Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG, Pizzo PA. Infectious complications in Pediatric Cancer Patients. En: Pizzo PA, Poplack DF editors: Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 2002 p. 1239-84.
5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988; 16: 128-40.
6. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G et al. Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28: 3718-21.
7. Susiva C, Keeratiruangrong S. Outcome of pediatric oncologic patients in the respiratory intensive care unit: Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai 2002; 85 Suppl 2: S564-8.
8. Keengwe IN, Stansfield F, Eden OB, Nelhans ND, Dearlove OR, Sharples A. Paediatric oncology and intensive care treatments: changing trends. Arch Dis Child 1999; 80: 553-5.
9. Schiel X, Hebart H, Kern WV, Kiehl MG, Solch JP, Wilhelm S, et al; Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Sepsis in neutropenia--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003; 82 Suppl 2: S158-66.
10. Locker GJ, Staudinger T. Sepsis in hemato-oncologic patients. Wien Med Wochenschr 2002; 152: 564-7.
11. Lehrnbecher T, Foster C, Vázquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. J Pediatr Hematol Oncol 1997; 19: 399-417.
12. Santolaya ME, et al. Prospective Evaluation of Risk Factors in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever, J Clin Oncol 2001; 19: 3415-21.
13. Basu SK, Fernández ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 7958-66.
14. Kutko MC, Calarco P, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, Greenwald BM. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. Pediatr Crit Care Med 2003; 4: 333-7.
15. Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A, García JJ, Estella J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: Results of a prospective incidence study. Am J Infect Control 2004; 32: 205-8.
16. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, Bode U, Engelhart S, Kramer MH. Surveillance for nosocomial and central line-rela-

ted infections among pediatric hematology-oncology patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 592-6.

17. Maschmeyer G, Bertschat FL, Moesta KT, Hausler E, Held TK, Nolte M, et al. Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the intensive care unit as emergencies during a 2-year period. Eur J Cancer 2003; 39: 783-92.
18. Van Veen A, Karstens A, van der Hoek AC, Tibboel D, Hahlen K, van der Voort E. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. Intensive Care Med 1996; 22: 237-41.
19. Haase R, Mathony U, Lieser U, Nagel F, Sitka U, Burdach S. Oncology patients in a pediatric intensive care unit--a 7-year experience. Klin Padiatr 2003; 215: 234-40.
20. Raymond J, Aujard Y. Nosocomial infections in pediatric patients: A european, multicenter prospective study. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 260-3.
21. Hohenthal U, Itälä M, Salonen J, Sipilä J, Rantakokko-Jalava K, Meurman O, et al. Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with haematological malignancy - value of new microbiological methods. Eur J Haematol 2005; 74: 203-11.
22. Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia: bronchial fibroscopy, protected brushing and/or bronchial lavage is indispensable. Rev Pneumol Clin 2001; 57: 113-23.
23. Timsit JF, Cheval C, Gachot B, Bruneel F, Wolff M, Carlet J, et al. Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med 2001; 27: 640-7.
24. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee SA, Smith C, Marr KA. Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. J Clin Microbiol 2004; 42: 5517-22.
25. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE. Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. Pediatr Crit Care Med 1005; 6: 531-6.
26. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Einsele H, Heussel CP, Kiehl M, et al. Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2003; 82 Suppl 2: S118-26.
27. Ruhnke M, Bohme A, Buchheidt D, Donhuijsen K, Einsele H, Enzensberger R, et al; Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003; 82 Suppl 2: S141-8.

Síndrome del QT largo en Pediatría: aspectos genéticos y opciones terapéuticas

N. Dedieu[1], D. Martí[2], E. Sobrino[3], I. Sánchez[1], M. Casanova[1]

[1]Servicios de Cardiología Pediátrica, [2]Cardiología y [3]Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

El síndrome del QT largo (LQTS) es una entidad heterogénea, tanto clínica como genéticamente, caracterizada por el aumento del intervalo QT en el ECG. Su potencial letalidad le confiere una especial importancia en pacientes pediátricos, siendo importante su identificación. Este artículo pretende revisar las diferentes variantes conocidas del síndrome del QT largo congénito, repasar las causas más frecuentes así como los distintos tratamientos utilizados hasta la fecha, los nuevos avances y posibles futuras estrategias en el síndrome de QT largo y en las *torsades de pointes*.

Palabras Clave: QT largo congénito; Torsades de pointes; Genética; Tratamiento farmacológico; Desfibrilador automático implantable.

ABSTRACT

The long QT syndrome (LQTS) is a clinically and genetically heterogeneous disease characterized by the increase of the QT interval in the ECG. Its potential lethality makes it have special importance in pediatric patients, its identification being important. This article aims to review the different known variants of the congenital long QT syndrome, review its most frequent causes and different treatments used up to date, the new advances and possible future strategies in the long QT syndrome and in the torsades de pointes.

Correspondencia: Natalie Dedieu. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Crta. de Colmenar, km 9.1. 20034 Madrid.
correo electrónico: nathaliededieu@hotmail.com
Recibido: Febrero 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(2):145-150

Key Words: Congenital long QT; Torsades de pointes; Genetics; Drug treatment and implantable automatic defibrillator

INTRODUCCIÓN

El síndrome del QT largo es una entidad heterogénea tanto clínica como genéticamente. Se caracteriza por la prolongación del intervalo QT en el ECG. Existe una disfunción de los canales iónicos, con flujo de potasio inadecuado hacia el exterior o exceso de sodio hacia el interior de la célula miocárdica, lo que provoca un exceso de cargas positivas intracelulares y alarga la repolarización ventricular en corazones estructural y funcionalmente normales. Se han utilizado diferentes tratamientos en el síndrome de QT largo: la corrección de la causa subyacente y de los factores precipitantes, el tratamiento antiadrenérgico (beta-bloqueantes, simpatectomía cervicotorácica izquierda), el sulfato de magnesio, el isoproterenol, e incluso la implantación de marcapasos y de desfibrilador automático implantable. A pesar de estos tratamientos, la proporción de eventos cardiacos todavía es elevada. Otros tratamientos potenciales incluyen bloqueadores de los canales de sodio, suplementos de potasio, activadores de los canales de potasio.

ETIOLOGÍA

Las causas genéticas suponen unas 4.000 muertes súbitas al año y tienen una incidencia de 1/10.000-1/15.000[(1)].

En 1957, Jervell y Lange Nielsen realizaron la primera descripción del síndrome de QT largo, que se caracterizaba por sordera congénita, intervalo QT largo en el electrocardiograma y muerte súbita por arritmias ventriculares, en situaciones de miedo, o estrés con un patrón de herencia autosómico recesivo. Posteriormente, en 1963 y 1964, Romano y Ward describieron de forma independiente una afectación cardiaca similar, QT largo y muerte súbita pero que

TABLA 1. Bases genéticas del QT largo[7]

Tipo	Locus	Gen	Herencia	Canal iónico	Desencadenante
Romano- Ward					
LQT1	11p15.5	KCNQ1/KVLQT1	AD	IKs	Ejercicio (natación)
LQT2	7q35-36	KCNH2/HERG	AD	IKr	Estímulo auditivo Postparto
LQT3	3p21-p24	SCN5A	AD	INa	Sueño
LQT4	4q25-q27	ANKB	AD	Na/Ca	Ejercicio
Estrés emocional					
LQT5	21q22.1	KCNE1/mink	AD	IKs	
LQT6	21q22.1	KCNE2/MiRP1	AD	IKs	
Andersen Tawil					
ATS1(LQT7)	17q23	KCNJ2	AD	IK1	
Timothy					
TS1(LQT8)	1q42-q43	CACNA1C	Esporádico	ICa.L	
Jervell-Lange-Nielsen					
JLN1	11p15.5	KCNQ1/KVLQT1	AR		
JLN2	21q22.1	KCNE1/mink	AR		

cursaba sin sordera congénita. Siendo éste más frecuente y la herencia autosómico, dominante con una penetrancia muy variable[2-6]. En 1966 se describió que el intervalo QT se modificaba por la estimulación o extirpación del ganglio estrellado izquierdo. Desde 1995 se han identificado múltiples genes diferentes responsables del síndrome de QT largo congénito localizados en los cromosomas 11, 7, 3, 4 y 21[2-6]. LQTS fue el primer grupo de arritmias cardiacas en los que se identificaron mutaciones de los canales iónicos cardiacos que afecten al potencial de acción.

TIPOS

Véase tabla 1, bases genéticas del QT largo[7].

CLÍNICA

Se caracteriza por la prolongación del intervalo QT y alteraciones de la onda T en el electrocardiograma junto con una alteración de la repolarización ventricular que asocia una predisposición a la aparición de arritmias ventriculares malignas: *torsade de pointes* y fibrilación ventricular, que pueden conducir a una muerte súbita cardiaca[8-9].

Un tercio de los pacientes se encuentran asintomáticos, y otro tercio presenta síncopes en la infancia.

El inicio de la sintomatología se suele producir en la infancia o la adolescencia en forma de síncopes o presíncopes recurrentes, (en general, entre 9 y 15 años)[10,11] con una edad media de aparición de 9 años en el tipo 1, 12 años en el tipo 2 y de 16 años en el tipo 3, si bien este último asocia mayor mortalidad. Se han identificado distintos factores desencadenantes, como el ejercicio físico, las emociones intensas, los estímulos auditivos, sobre todo, ruidos intensos o el sueño o despertar brusco[10,12]. Una estimulación adrenérgica súbita e intensa puede desencadenar *torsades de pointes*.

La manifestación más grave del síndrome de QT largo congénito es la muerte súbita, que tiene lugar en aproximadamente el 5% de todos los portadores y en el 20% de los pacientes no tratados en el primer año tras un episodio sincopal. Es responsable, de forma global, de un 10% de casos de muerte súbita en niños[10,12]. Existen incluso casos reportados como muerte súbita del lactante[15]. En ocasiones puede ser incluso la primera manifestación del síndrome de QT largo congénito (Tabla 2).

Es imprescindible destacar que los síncopes pueden simular convulsiones y originar pérdida de conocimiento, movimientos tónico-clónicos con desorientación temporal tras el suceso de ahí la importancia de la historia clínica y del ECG para identificar indicios de afectación cardiaca[12,16,17,18].

Los eventos cardiacos son más frecuentes en LQT1 y LQT2 pero mucho más letales en LQT3. Aunque todas las mujeres en período postparto son más susceptibles de presentar un evento cardiaco, lo son especialmente las portadoras de LQT2.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la clínica, el ECG y los antecedentes familiares siendo, en ocasiones necesario recurrir a un estudio genético.

TABLA 2. Predictores de muerte súbita más relevantes[13,14]

Sexo femenino
QTc > 600 ms
Pariente sintomático
Muerte súbita en familiar a edad temprana
Muerte súbita previa
Episodios recurrentes de síncopes
Fracaso de la terapia habitual
Bradicardia relativa
Sordera congénita

Hallazgos electrocardiográficos más significativos:

– *Aumento del intervalo QT:*

Éste mide el tiempo entre el inicio de la despolarización ventricular y el final de la repolarización, varía en función del sexo y de la edad y en un mismo individuo varía con la frecuencia cardiaca, el momento del día y la respuesta autonómica (el Valsalva, por ejemplo, alarga el QT).

El QT corregido (QTc) se calcula con la formula de Bazett: $QTc = QT/\sqrt{RR}$.

Se considera que existe alargamiento del QT cuando QTc > 0,44 segundos, en neonatos se acepta como normal hasta 0,5 segundos. En caso de QTc mayor de 0,46, el valor predictivo positivo es de casi un 95%. Cuando el valor está entre 0,44 y 0,46, es precisa una actitud más individual, y probablemente estos sean los casos en los que el diagnostico genético y el seguimiento tengan más protagonismo.

– *Anomalías de la onda T:*

Representa la repolarización ventricular y es, con frecuencia, anormal, no sólo ancha, sino también invertida, con muescas, bífida. Estas alteraciones suelen ser más llamativas en derivaciones precordiales que en las derivaciones de los miembros.

– *Onda T alternante:*

Pueden aparecer cambios en la onda T (en su tamaño, dirección, etc) de un latido a otro, sin causa aparente. Es más frecuente durante el estrés y puede preceder a las taquiarritmias.

– *Bradicardia sinusal:*

Estos pacientes presentan frecuencias cardiacas inferiores a la media para su edad y con el ejercicio alcanzan también frecuencias inferiores. Asimismo, a menudo se aprecian en el electrocardiograma pausas sinusales, de origen incierto, no relacionadas con arritmia respiratoria y que, en ocasiones, pueden ser el desencadenante de las arritmias ventriculares.

– *Taquiarritmias:*

La más característica: las *torsade de pointes* presenta un aspecto sinusoide, con una torsión del QRS alrededor de la línea isoeléctrica, cambios del eje de 180° y una frecuencia cardiaca en torno a 150-300 latidos por minuto. Se presenta en episodios cortos, repetitivos y pueden degenerar en fibrilación ventricular (Tabla 3).

TABLA 3. Criterios diagnósticos para el síndrome de QT largo congénito[8]

Características	Puntos
Hallazgos electrocardiográficos:	
QT	
- > 0,48 seg	3
- 0,46-0,47 seg	2
- 0,45 seg	1
Torsades de pointes	2
Alternancia de la onda T	1
Muescas en la onda T en 3 derivaciones	1
Baja frecuencia cardiaca para la edad	0,5
Historia clínica	
Síncope con estrés	2
Síncope sin estrés	1
Sordera congénita	0,5
Historia familiar de síndrome de QT largo congénito	1
Muerte súbita inexplicable en familiares inmediatos en < 30 años	0,5

Puntuación: ≤ 1: baja probabilidad; 1-4 puntos probabilidad intermedia; ≥ 4 puntos alta probabilidad

Entre 2 y 3 puntos se recomienda ECG seriados y Holter (por la variabilidad diurna del ECG), si persisten dudas, se puede recurrir a estudio genéticos. Destacar que alrededor de un 30% de los casos escapan al diagnóstico molecular.

TRATAMIENTO

El tratamiento es obligatorio en formas congénitas incluso en pacientes asintomáticos.

Además de evitar factores desencadenantes y de corregir la posible causa subyacente los β-bloqueantes suponen una de las terapias más eficaces en la prevención de las recurrencias de eventos cardiacos y de muerte súbita en el síndrome de QT largo tipo 1 y 2 pero mucho menos en el tipo 3[19-26]. Aunque los β-bloqueantes tienen un pequeño efecto en el intervalo QTc, se cree que el efecto beneficioso se debe a la atenuación de la actividad adrenérgica como disparador del evento. Los pacientes con síndrome de QT largo tipo 3 presentan eventos cardiacos a frecuencias bajas; incluso el uso de β-bloqueantes puede tener un efecto proarrítmico.

Actualmente se consideran el tratamiento de elección, y se usan fundamentalmente el propranolol a 3 mg/kg o el na-

dolol a 1 mg/kg. El atenolol no es recomendable y es menos efectivo.

Aunque estudios no randomizados han mostrado que los β-bloqueantes se consideran el tratamiento profiláctico de elección, los pacientes que son refractarios a este tratamiento o que presentan bradicardia sintomática secundaria al tratamiento pueden ser tratados con denervación simpática, marcapasos o desfibrilador automático implantable.

Un estudio de Priori y cols.[25] demuestra que, a pesar del tratamiento con β-bloqueantes los pacientes muestran una alta tasa de eventos cardiacos (10% en LQT1, 23% en el LQTS2 y el 32% en LQT3). En este mismo estudio se indica que los pacientes con un QTc > 500 ms a pesar de la terapia con β-bloqueantes presentan mayor riesgo. También presentan mayor riesgo aquellos pacientes que tengan un evento cardiaco antes de los 7 años de edad, previamente al tratamiento farmacológico y aquellos sujetos con síndrome de QT largo congénito tipo 3.

Otro de los tratamientos antiadrenérgicos es la simpatectomía cervicotorácica[27-29]. Esta se considera más efectiva en LQT1 ya que este subgrupo es el más sensible a la activación adenérgica. Se puede plantear en casos refractarios a betabloqueantes. Diversos estudios han demostrado que aquellos pacientes que a pesar del tratamiento con β-bloqueantes continúan presentando síncope, con la simpatectomía tienen menos eventos cardiacos. La simpatectomía incluye la interrupción de los 4 primeros ganglios torácicos y el ganglio estrellado (o al menos el tercio inferior de éste).

Los efectos beneficiosos de la estimulación con marcapasos en los pacientes de alto riesgo se deben a la prevención de la bradicardia y las pausas, así como a un acortamiento del intervalo QT. Los pacientes con síndrome de QT largo congénito tipo 3 presentan un beneficio más importante ya que son el subgrupo con mayor letalidad de eventos cardiacos. La estimulación a 90-100 latidos por minuto suele ser eficaz para la supresión de la taquicardia[31-38]. Se ha demostrado beneficio en la prevención de eventos cardiacos fatales en pacientes con síndrome de QT largo congénito mediante el desfibrilador automático implantable en aquellos pacientes de alto riesgo, especialmente los que ya hayan presentado arritmias malignas[39]. En caso de LQT1 y 2 está indicado tras muerte súbita resucitada y tras síncopes recurrentes. En LQT3, las indicaciones son más amplias. Se asocia tratamiento farmacológico con β-bloqueantes.

Otros fármacos, usados casi exclusivamente en las formas congénitas, son los bloqueadores de sodio (mexiletina, flecainida, lidocaína, pentisomida o la fenitoína). Su utilidad se ha demostrado en estudios experimentales. Se usa la mexiletina asociada a bloqueantes beta en el LQT1 y 2 y, especialmente, en LQT3 (la mutación en los canales de sodio hace que aumente la actividad durante la meseta del potencial de acción, estos fármacos acortan así el QT). La flecainida se usa únicamente en si existe mutación del gen SCN5A.

Los suplementos de potasio pueden ser útiles en pacientes con genotipo HERG (LQT2). Un incremento en los niveles de potasio puede mejorar la dispersión del QT en estos pacientes. La disfunción de los canales de potasio e IKr podría mejorar mediante la administración exógena de potasio produciendo un acortamiento de la repolarización[40-43]. Asimismo, estudios experimentales han utilizado los activadores de canales de potasio, como el nicorandil, el pinacidil o el cromakalim[44-47], aunque parece que el efecto beneficioso no se mantiene en el tiempo.

Los calcioantagonistas son también útiles en el síndrome del QT largo[48,49]. De Ferrari y cols.[67] estudiaron los efectos del verapamilo en los patrones de contracción en 10 pacientes con síndrome de QT largo congénito y observaron que con el verapamilo se normalizaba el patrón de contracción.

El sulfato de magnesio[50-52] es el fármaco de elección para la *torsade de pointes* en el síndrome de QT largo. Administrado de forma intravenosa, es particularmente efectivo en las arritmias que ocurren debido a las postdespolarizaciones. Sin embargo, no es efectivo en las taquicardias ventriculares polimórficas no asociadas a un QT prolongado. Un estudio de Hoshino[20] sugiere que, en algunos síndromes de QT largo, existe un déficit de magnesio.

El isoproterenol[13] puede ser útil al incrementar la frecuencia cardiaca en la prevención de recurrencias de las *torsades*. En estudios en animales se ha visto que el isoproterenol induce *torsade de pointes* por incremento de la dispersión transmural de la repolarización en LQTS1 y 2 pero es capaz de prevenirlas en el LQTS3 al disminuir la dispersión transmural de la repolarización.

CONCLUSIÓN

LQTS es una entidad potencialmente letal y que, en ocasiones, puede ser confundida con otras más frecuentes en pediatría, de ahí la importancia de identificar y tratar los pacientes portadores de la anomalía. Aunque cada vez se conocen más y se tratan mejor estos síndromes, muchas dudas persisten ¿cuál es el mecanismo celular responsable del desencadenamiento de los eventos fatales? ¿Por qué el retraso en la repolarización (prolongación del QT) conduce a una postdespolarización precoz posterior provocando arritmias? Y otras muchas preguntas a las que sea, probablemente, necesario responder para un control exhaustivo de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman MJ, Mull CC, Sharieff GQ, Tsarouhas N. Prolonged QT syndrome in children: an uncommon but potentially fatal entity. J Emerg Med 2003; 24: 173-9.

2. Splawski I, Shen J, Timothy K, et al. Spectrum of mutations in long QT syndrome genes LQT1, HERG, KCNE1, and KCNE2. Circulation 2000; 102: 1178-85.
3. Schwartz P, Locati E. The idiopathic long QT syndrome. Pathogenetic mechanisms and therapy. Eur Heart J (Suppl. D): 103-14.
4. Schwartz PJ, Priori S, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long QT syndrome: gene specific triggers for lifethreatening arrhythmias. Circulation 2001; 103: 89-95.
5. Garson A, Dick M, Fournier A, et al. The long QT syndrome in children: an international study of 287 patients. Circulation 1993; 87: 1866-72.
6. Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, et al. New normal limits for the pediatric electrocardiogram. Eur Heart J 2001; 22: 702-11.
7. Collins KK, Van Hare GF. Advances in congenital long QT syndrome. Curr Opin Pediatr 2006; 18: 497-502.
8. Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. J Clin Invest 2003; 112: 810-5.
9. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long QT syndrome. N Engl J Med 2003; 348: 1866-74.
10. Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. Mayo Clin Proc 1998; 73: 250-69.
11. Garson AJ, Dick MI, Fournier A, et al. The long QT syndrome in children: an international study of 287 patients. Circulation 1993; 87: 1866-72.
12. Moss AJ. Prolonged QT interval syndromes. JAMA 1986; 256: 2985-7.
13. Viskin S, Fish R, Zeltser D, et al. Arrhythmias in the congenital long QT syndrome. How often is torsade de pointes pause dependent? Heart 2000; 83: 661-6.
14. Khan IA, Gowdab RM. Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. International Journal of Cardiology 2004; 95: 1-6.
16. Khan IA. Clinical and therapeutic aspects of congenital and acquired long QT syndrome. Am J Med 2002; 112: 58-66.
15. Schwartz P, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1709-14.
16. Salen P, Nadkarni V. Congenital long QT syndrome: a case report illustrating diagnostic pitfalls. J Emerg Med 1999; 17: 859-64.
17. Horn CA, Beekman RH, Dick M, Lacina SJ. The congenital long QT syndrome. An unusual cause of childhood seizures. Am J Dis Child 1986; 140: 659-61.
18. Pacia SV, Devinsky O, Luciano DJ, Vázquez B. The prolonged QT syndrome presenting as epilepsy: a report of two cases and literature review. Neurology 1994; 44: 1408-10.
19. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. Circulation 2000; 101: 616-23.
20. Krahn AD, Yee R, Chauhan V, et al. Beta-blockers normalize QT hysteresis in long QT syndrome. Am Heart J 2002; 143: 528-34.
21. Coumel P, Escoubet B, Attuel P. Betablocking therapy in atrial and ventricular tachyarrhythmias: experience with nadolol. Am Heart J 1984; 108: 1098-108.
22. Villain E, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Guicheney P, Hainque B, Lucet V, et al. Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome. European Heart Journal 2004; 25: 1405-11.
23. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. JAMA 2004; 292: 1341-4.
24. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. Circulation 2000; 101: 616-23.
25. Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 778-86.
26. Conrath CE, Wilde AA, Jongbloed RJ, et al. Gender differences in the long QT syndrome: effects of beta-adrenoceptor blockade. Cardiovasc Res 2002; 53: 770-6.
27. Schwartz PJ, Locati E, Moss A, et al. Left cardiac sympathic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. Circulation 1991; 84: 503-11.
28. Benito F, Olivares P, Sánchez C. Denervación simpática cardiaca izquierda mediante toracoscopia en el tratamiento del síndrome de QT largo congénito. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 928-9.
29. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ, Crampton RS, Trazzi R, Ruberti U. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. Circulation 1991; 84: 503-11.
30. Reardon PR, Matthews BD, Scarborough TK, Reardon MJ, et al. Left thoracoscopic sympathectomy and stellate ganglionectomy for treatment of the long QT syndrome. Surg Endosc 2000; 14: 86.
31. Viskin S. Torsade de pointes. Curr Treat Options Cardiovasc Med 1999; 1: 187-95.
32. Van Hare GF, Franz MR, Roge C, Scheinm an MM. Persistent functional atrio-ventricular block in two patients with prolonged QT interval: elucidation of the mechanism of block. Pacing Clin Electrophysiol 1990; 13: 608-18.
33. Eldar M, Griffin JC, Van Hare GF et al. Combined used of betaadrenergic blocking agents and long term cardiac pacing for patients with the long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 1992; 20: 830-7.
34. Viskin S. Cardiac pacing in the long QT syndrome: review of available data and practical recommendations. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11: 593-600.
35. Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. Circulation 1991; 84: 1524-9.
36. Campanelli B, Chaudron JM. Long term follow up of long QT syndrome treated by overdrive pacing. Heart 2001; 86: E14.
37. Viskin S. Cardiac pacing in the long QT syndrome: review of available data and practical recommendations. J Cardiovasc Electrophysiol 2000; 11: 593-600.
38. Dorostkar PC, Eldar M, Belhassen B, Scheinman MM. Long-term follow -up of patients with long-QT syndrome treated with beta-blockers and continuous pacing. Circulation 1999; 100: 2431-6.

39. Welde AA. Is there a role for implantable cardioverter defibrillators in long QT syndrome?J Cardiovasc Electrophysiol 2002; 13: S110-3.
40. Khan IA. Long-QT syndrome: diagnosis and management. Am Heart J 2002; 143: 7-14.
41. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, et al. Genetically defined therapy of inherited long QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. Circulation 1996; 94: 1018-22.
42. Tan HL, Alings M, Van Olden RW, Wilde AA. Long-term (subacute) potassium treatment in congenital HERG-related long QT syndrome (LQTS2). J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10: 229-33.
43. Choy AM, Lang CC, Chomsky DM, Rayos GH, Wilson JR, Roden DM. Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium. Circulation 1997; 96: 2149-54.
44. Fujimoto Y, Morita H, Fukushima KK, Ohe T. Nicorandil abolished repolarisation alternans in a patient with idiopathic long QT syndrome. Heart 1999; 82: e8.
45. Carlsson L, Abrahamsson C, Drews L, Duker G. Antiarrhythmic effects of potassium channel openers in rhythm abnormalities related to delayed repolarization. Circulation 1992; 85: 1491-500.
46. Fish FA, Prakash C, Roden DM. Suppression of repolarization-related arrhythmias in vitro and in vivo by low-dose potassium channel activators. Circulation 1990; 82: 1362-9.
47. Vos MA, Gorgels AP, Lipcsei GC, De Groot SH, Leunissen JD, Wellens HJ. Mechanism-specific antiarrhythmic effects of the potassium channel activator levcromakalim against repolarization-dependent tachycardias. J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5: 731-42.
48. Liao WB, Bullard MJ, Kuo CT, Hsiao CT, Chu PH, Chiang CW. Anticholinergic overdose induced torsade de pointes successfully treated with verapamil. Jpn Heart J 1996; 37: 925-31.
49. De Ferrari GM, Nador F, Beria G, Sala S, Lotto A, Schwartz PJ. Effect of calcium channel block on the wall motion abnormality of the idiopathic long QT syndrome. Circulation 1994; 89: 2126-32
50. Fazekas T, Scherlag BJ, Vos M, Wellens HJ, Lazzara R. Magnesium and the heart: antiarrhythmic therapy with magnesium. Clin Cardiol 1993; 16: 768-74.
51. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. Circulation 1988; 77: 392-7.
52. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R. Studies of magnesium in congenital long QT syndrome. Pediatr Cardiol 2002; 23: 41-8.

Conjuntivitis postnatal en un paciente prematuro causada por citomegalovirus

J. Reina, C. Galiana[1], M. Segura, P. Balliu[1]

Unidad de Virología. Servicio de Microbiología y [1]Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) constituye en la actualidad el principal virus causante de infecciones congénitas, neonatales y perinatales en la población pediátrica sana. La conjuntivitis por CMV es una entidad muy poco frecuente apenas recogida en la literatura. Se presenta ocasionalmente en niños inmunodeprimidos con procesos leucémicos. Tambien se ha podido detectar la presencia de CMV en las lágrimas de pacientes con mononucleosis por CMV, enfermos de SIDA y pacientes sometidos a trasplante renal. Se presenta un caso de conjuntivitis neonatal en un paciente con presencia del virus en el tracto respiratorio y orina. Debido a que el proceso inflamatorio y el aislamiento viral sólo se detectó en un ojo, se postula la posibilidad de que el proceso de autoinoculación a través de las manos del paciente sea la causa del proceso.

Palabras Clave: Citomegalovirus; Conjuntivitis; Neonato.

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) is actually the principal viral etiological agent of congenital, neonatal and perinatal infections in healthy pediatric patients. The conjunctivitis caused by CMV is an infrequent pathology described in the literature. This entity has been ocasionnally described in immunossuppresed children with leukemic processes. The virus could be detected in the tears of CMV mononucleosis children, AIDS patients and patients with kidney transplants. We report a neonatal CMV conjunctivitis in a child with this virus in the respiratory tract and urine. Because the inflamatory process and the viral isolation could be detected in one eye only, we postulated that the auto-inoculation, with hands, could be the cause of the conjunctivitis process.

Key Words: Cytomegalovirus; Conjunctivitis; Neonate.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) constituye en la actualidad el principal virus causante de infecciones congénitas, neonatales y perinatales en la población sana. En términos generales, se calcula que la frecuencia de estas infecciones oscila entre el 0,27-2,26 por cada 100 niños nacidos vivos[1,2], estableciéndose que en los países desarrollados, el valor medio es del 1% de todos los nacidos vivos[3,4]. A pesar de esta elevada tasa de infección, tan sólo del 10-15% de los niños nacen con algún tipo de sintomatología clínica, estando el resto totalmente asintomáticos[1-4]. Se consideran infecciones perinatales a aquellas adquiridas durante el proceso del parto y exposición a secreciones genitales infectadas[2].

La infección durante el período postnatal se produce a través de la lactancia materna o como resultado de transfusiones sanguíneas[2]. Se calcula que del 40 al 60% de los niños con lactancia materna de madres seropositivas adquieren la infección por CMV. El período de incubación de la infección perinatal por CMV se sitúa entre 4 y 12 semanas[2,3]. Aunque en estos casos la carga viral excretada por los niños es inferior a los que presentan una infección intrauterina, la infección es crónica con excreción viral durante largos períodos de tiempo (excretores asintomáticos)[2,5].

En los niños prematuros que requieren prolongadas estancias en cuidados intensivos, las transfusiones sanguí-

Correspondencia: Jordi Reina. Unidad de Virología. Hospital Son Dureta
correo electrónico: jreina@hsd.es
Recibido: Enero 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(2):151-153

neas han sido consideradas como la principal fuente de infección[1,3,5]. El riesgo de infección se incrementa hasta llegar al 25% en aquellos que reciben más de 50 mL procedentes de un donante seropositivo[2]. En la mayoría de ocasiones, la primoinfección es un proceso escasamente sintomático, salvo en los pacientes con factores de riesgo adicionales como grandes prematuros, inmunodeprimidos o patologías congénitas[1-4]. Durante la diseminación viral que se produce en la primoinfección, el CMV puede infectar a cualquier órgano o tejido, siendo la afectación renal, hepatoesplénica, y pulmonar las más frecuentes[1,5].

Presentamos, por ser una entidad muy poco frecuente, un niño prematuro con una conjuntivitis postnatal por CMV como consecuencia de un proceso de autoinoculación manual.

CASO CLÍNICO

Varón prematuro (6 meses y 956 g) de 2 meses de edad que permaneció en la Unidad de Neonatos desde su nacimiento y que recibió lactancia materna. Durante su estancia recibió varias transfusiones sanguíneas debido a necesidades hematológicas. A los 8 días de la última transfusión desarrolló un síndrome febril con sintomatología respiratoria, tos, hipersecrión bronquial y sibilancias. Se trató con amoxicilina/clavulánico, humidificación y oxigenoterapia. Se tomaron muestras respiratorias (aspirado nasofaríngeo y frotis nasal) para estudio microbiológico. Todos los resultados bacteriológicos y micológicos fueron negativos, aislándose; sin embargo, CMV en el aspirado nasofaríngeo (cultivo en la línea celular MRC-5)(Vircell, Granada) sin ningún otro virus respiratorio. La orina remitida al día siguiente fue, asimismo, positiva a CMV. Dado que la orina que se estudió al nacer fue negativa para este virus, se consideró que muy probablemente la infección viral por CMV había sido adquirida en el período postnatal. Dado que no se pudo analizar los restos de las bolsas de sangre transfundidas, se estudió la presencia de CMV en la leche materna. El resultado de la misma, tanto por cultivo celular como mediante amplificación genética (PCR) (Real, Valencia), fue negativo. A los cinco días del inicio del cuadro respiratorio, el niño desarrolló una abundante secreción conjuntival en uno de los ojos de aspecto blanquecino y cremoso. Se tomaron muestras para el estudio microbiológico. Los resultados fueron negativos para los virus respiratorios, incluso para *C. trachomatis*, pero se aisló CMV en la muestra; el resultado fue confirmado por amplificación genética. Las muestras tomadas en en el ojo sano fueron negativas desde los puntos de vista microbiológico y virológico. El niño fue tratado con lavados de solución salina y limpieza conjuntival. La sintomatología desapareció a las 48 horas de iniciado el proceso conjuntival. En ningún momento se trató al paciente con fármacos antivirales (ganciclovir).

DISCUSIÓN

La conjuntivitis por CMV es una entidad muy poco frecuente apenas recogida en la literatura[6,7]. De las patologías oculares, la coriorretinitis es la principal presentación clínica de la infección congénita por este virus, así como de la infección sistémica en los pacientes inmunodeprimidos y con SIDA[6,7]. Hace bastantes años Cox y cols.[8] describieron la presencia de CMV en las lágrimas y exudados conjuntivales de niños inmunodeprimidos con procesos leucémicos que, además, de excretores urinarios crónicos, tambien lo fueron por vía conjuntival. También se ha podido detectar la presencia de CMV en las lágrimas de pacientes con mononucleosis por CMV[9], enfermos de SIDA[6,7] y pacientes sometidos a trasplante renal[10].

En nuestro paciente, con una infección diseminada por CMV (presencia simultánea en orina y tracto respiratorio), aunque no se estudió su presencia en sangre periférica (antigenemia pp65 y viremia), secundaria probablemente a un proceso transfusional no controlado virológicamente, es muy posible pensar tambien en la presencia del virus en el tracto respiratorio superior (la orofaringe y/o saliva). Debe recordarse que durante la infección diseminada o primoinfección se puede aislar o detectar la presencia de CMV en la saliva de la mayoría de pacientes[2,5]; por lo tanto ésta o las propias secreciones nasofaríngeas de nuestro paciente podrían haber sido el origen de la infección y de su llegada, a través de las manos contaminadas, a la zona conjuntival del paciente (autoinoculación).

Aunque se ha descrito la excreción del CMV en las lágrimas de los pacientes con primoinfección y viremia diseminada[1,2], no parece en este caso que la presencia del virus en el exudado ocular sea el resultado de una excreción asintomática. La detección del proceso inflamatorio y la detección del CMV en sólo el ojo afectado de conjuntivitis, y su ausencia en el ojo no afectado, descartan esta posibilidad teórica y refuerzan su llegada por vía externa al saco conjuntival.

Dada la escasa incidencia de conjuntivitis por CMV, debería pensarse en ella en los pacientes con infección diseminada o del tracto respiratorio en los cuales se haya podido aislar este virus. La capacidad patogénica sobre la mucosa conjuntival parece ser escasa aunque debería considerarse una zona de excreción viral y vía de contagio horizontal, debiendo extremarse las medidas de control y diseminación en el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho M. Acquired CMV infection in immunocompetent patients. En: Ho M (ed). Plenum Medical Book Company, New York. 1991. p. 229-47.

2. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. Rev Infect Dis 1990; 12(S7): 745-53.
3. Overall JC. Viral infections of the fetus and neonate. En: Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Feigin RD, Cherry JD (eds). WB Saunders Company, Philadelphia 1998. p. 856-91.
4. Reina J, Balliu P, Salva F, López-Corominas V, Fernández-Baca V, Alberto C, et al. Diagnóstico virológico de las infecciones congénitas por Citomegalovirus. Rev Esp Pediatr 1997; 53: 517-21.
5. Demmler GJ. Cytomegalovirus. En: Feigin RD, Cherry JD, (eds). Textbook of pediatric infectious diseases (4th). WB Saunders Company, Philadelphia 1998. p. 1732-51.
6. Matoba A. Ocular viral infections. Pediatr Infect Dis J 1984; 3: 358-68.
7. Steinkuller PG, Edmond JC, Chen RM. Ocular infections. En: Textbook of Pediatric Infectious Diseases (erd). Feigin RD, Cherry JD (eds). WB Saunders Company, Philadelphia 1998. p. 786-806.
8. Cox F, Meyer D, Hughes WT. Cytomegalovirus in tears from patients with normal eyes and with acute cytomegalovirus chorioretinitis. Am J Ophthalmol 1975; 80: 817-24.
9. Garau J, Kabins S, DeNosaquo S, Lee G, Keller R. Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis with conjunctivitis. Arch Intern Med 1977; 137: 1631-2.
10. Pour-Rez-Gholi F, Labibi A, Farrokhi F, Nafar M, Firouzan A, Einollahi B. Signs and symptoms of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients. Transplant Proc 2005; 37: 3056-8.

Linfoma folicular en un paciente pediátrico

M. Alegre-Viñas[1], M.S. Maldonado Regalado[1], I.L.Ruiz Arana[1], M. Cosío[2], A. Muñoz Villa[1]

Servicio de Pediatría[1] y Servicio de Anatomía Patológica[2]. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

RESUMEN

Los linfomas foliculares son neoplasias que raramente aparecen en edad pediátrica. Esta particularidad hace que no existan demasiados datos en la literatura. De las series estudiadas, muy pocas aportan datos sobre inmunofenotipo y biología molecular, características ambas de gran valor pronóstico en esta clase de linfomas. Exponemos un caso de linfoma folicular en un varón de 12 años y revisamos las principales características de inmunofenotipo y biología molecular así como su tratamiento y pronóstico.

Palabras Clave: Linfoma folicular; Niños; Inmunofenotipo; bcl2.

ABSTRACT

Follicular lymphomas are neoplasms that rarely appear in the pediatric age. Due to this characteristic, few data is found in the literature. Very few of the series studies contribute data on immunophenotype and molecular biology, both characteristics of great prognostic value in this type of lymphomas. We present a case of follicular lymphoma in a 12 year old male and review the main characteristics of immunophenotype and molecular biology and its treatment and prognosis.

Key Words: Follicular lymphoma; Children; Immunophenotype; bcl2.

Correspondencia: María Alegre Viñas. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar km 9,100. 28034 Madrid
correo electrónico: malegre172@yahoo.es
Recibido: Febrero 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(2):154-156

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son neoplasias que se desarrollan a partir de los linfocitos o de sus precursores, como consecuencia de alteraciones genéticas que influyen en la diferenciación, proliferación o mecanismos de apoptosis.

Los linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) constituyen un 10-15% de todos los cánceres de la edad pediátrica, situándose por detrás de las leucemias y los tumores cerebrales[(1)].

Los linfomas no Hodgkin son el tercer tumor más frecuente en edad pediátrica e histológicamente se presentan de manera difusa como neoplasias de alto grado. Son dos veces más frecuentes en niños que en niñas[(1)].

El linfoma folicular es muy infrecuente en edad pediátrica. En diferentes series, este linfoma representa de un 1% a un 2% de todos los linfomas pediátricos[(2-3)], a diferencia de lo que ocurre en la población adulta, donde tiene una alta incidencia. Se suele presentar en estadios tempranos de forma localizada, lo que le diferencia del resto de los linfomas no Hodgkin[(4)].

Muy pocos estudios de linfoma folicular en niños han incluido información sobre datos de inmunofenotipo y estudio molecular. El análisis de los pocos casos que se recogen en la literatura sugieren que este tipo de linfoma en edad pediátrica puede tener datos histopatológicos que lo diferencian de las características típicas observadas en el linfoma folicular del adulto.

A partir del análisis de un caso de linfoma folicular pediátrico, revisamos la literatura exponiendo las principales características de inmunofenotipo y estudio molecular de estos linfomas, así como su comportamiento y las principales diferencias que presentan con los linfomas del adulto.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 12 años que acude a nuestro centro para completar estudio de masa cervical posterior.

Dos meses antes le había aparecido una masa en región occipital posterior, cuyo estudio se realizó en otro cen-

tro y fue catalogado de adenopatía probablemente reactiva. El paciente no presentaba ninguna otra sintomatología y la exploración física se encontraba dentro de los límites de la normalidad. Dada la persistencia de la adenopatía, que no remitía con tratamiento (antiinflamatorios y antibioterapia) le realizaron PAAF, que se informó anatomopatológicamente como hiperplasia folicular linfoide.

A los tres meses, al persistir la adenopatía, se decide su extirpación. En esta nueva muestra se observaban ganglios linfáticos con arquitectura conservada y centros germinales expandidos, confluentes en algunas zonas y constituidos por células centrocíticas y centroblásticas que mantenían su relación, rodeados de una corona linfocitaria T con áreas hiperplásicas. Se realizó estudio inmuhistoquímico donde se observó: CD20 positivo de celularidad B centrogerminal y ocasional interfolicular; CD3 positivo de celularidad T interfolicular; CD23 positivo de la matriz dendrítica centrofolicular; bcl2 negativo en los centros germinales y positivo en la corona periférica; CD10 positivo en los centros germinales; bcl6 negativo. Este perfil inmunohistoquímico era compatible con una hiperplasia de folículos linfoides polimorfa. No obstante, dada la expansión de los centros germinales, se realizó estudio molecular por PCR, y estudio de reordenamiento de IgH de la biopsia previa, mediante reacción en cadena de la polimerasa con protocolo seminested para Fr2-JH, utilizando como control interno exón 5 de p53 y se detectó una banda única de 240-260 pb, y el control interno fue positivo. Estos resultados evidenciaban una población monoclonal de estirpe B.

En la primera valoración en nuestro centro, el paciente no había presentado fiebre, pérdida de peso, anorexia ni clínica ORL. A la exploración no se evidenciaban adenopatías significativas a nivel axilar, inguinal, supraclavicular, laterocervical ni occipital, con resto de la exploración física normal.

Se realizó estudio de extensión que incluyó:

- Analítica: hemograma: Hb: 13 g; Hto: 41,6%; VCM: 81,5; leucocitos: 9.700 con 59,7% de neutrófilos, 28,4% de linfocitos y 9,3% de monocitos; plaquetas: 327.000. Bioquímica normal y coagulación elemental normal.
- Radiología de tórax: normal
- Ecografía abdomino pelvica: no se observaban adenopatías mesentéricas ni retroperitoneales, hígado, bazo, riñones y vías excretoras, normales.

Con la muestra de la cirugía (realizada en el otro centro), realizamos nuevo estudio de anatomía patológica que es informado como linfoma folicular grados II-III. En el estudio molecular de los reordenamientos del gen IgH (regiones CDR3 y CDR2) se confirma la existencia de la población monoclonal de estirpe B.

Debido a que ya se había realizado extirpación completa de la masa tumoral, y dada la situación clínica del paciente y los resultados de las pruebas complementarias, se decidió no realizar tratamiento complementario, apoyándonos en los datos de la literatura.

El paciente ha realizado revisiones periódicas en nuestro centro y actualmente, tras un seguimiento de 41 meses, se encuentra asintomático. Durante este tiempo no ha presentado nuevas adenopatías ni ningún tipo de sintomatología asociada.

DISCUSIÓN

El linfoma folicular en edad pediátrica es muy infrecuente, representando sólo un 1-2% de todos los linfomas en esta edad[5].

Los estudios que encontramos en la literatura sobre este tipo de linfomas en edad infantil son escasos y las series que existen analizan un número muy limitado de pacientes por lo que la patogénesis y el comportamiento de este tipo de linfomas es muy poco conocido.

Los casos en niños, sobre todo en menores de 10 años, se suelen presentar de manera localizada, fundamentalmente en amígdalas y en cadenas ganglionares cervicales e inguinales, encontrándose al diagnóstico en estadios tempranos y, a diferencia de lo que ocurre en adultos, tiene un curso indolente y su diferenciación a linfomas de alto grado o diseminados es raro[6].

La baja incidencia de este linfoma y la dificultad para diferenciarlo de una hiperplasia linfoide hace imprescindible el estudio morfológico, inmunofenotípico y de biología molecular para sus correctos diagnóstico y tratamiento.

Lorsbach y cols.[4] analizan las características moleculares e inmunohistoquímicas, en una serie de 23 pacientes, que es una de las series más amplias de la literatura. Todos sus casos eran positivos para bcl-6 y la mayoría expresaban CD10; y su inmunofenotípo era compatible con células de los centro foliculares. Uno de los hallazgos más interesantes de este trabajo es que, en la edad pediátrica, la mayoría de estos linfomas son negativos para bcl-2, a diferencia de lo que ocurre en los del adulto. Este dato tiene un alto interés pronóstico. En su serie, el 30% de los casos, todos mayores de 13 años, fueron positivos para blc-2 y sólo dos de éstos fueron también positivos para t (14;18). Excepto en un caso, todos los pacientes por debajo de 12 años eran bcl-2 negativos.

Tres de los cuatro pacientes que expresaron dicha proteína, presentaban linfomas de grado III o IV, mientras que los pacientes negativos para bcl-2 fueron diagnosticados de linfomas de bajo grado. Estos pacientes tienen un pronóstico excelentes como muestran los diferentes estudios que encontramos en la literatura sin necesidad de tratamiento quimioterápico.

Finn y cols.[7] presentaban una serie con estudio molecular e inmunohistoquímico de cuatro pacientes con linfoma folicular, todos con presentación primaria testicular y todos negativos para la expresión de la proteína bcl-2.

En la serie de Atra y cols.[6], tres de sus cuatro pacientes eran negativos para bcl-2, al igual que nuestro paciente. De esta serie de siete pacientes concluyen que no hay diferencias en la supervivencia en pacientes en los que únicamente se ha realizado la extirpación completa del ganglio sin ningún tratamiento coadyuvante, de aquellos en los que se ha completado el tratamiento con quimioterapia. De este estudio concluyen que, en los linfomas foliculares que se presentan en edad pediátrica de forma localizada, estaría justificado un tratamiento quirúrgico y el seguimiento clínico y radiológico de estos niños, sin ningún tipo de tratamiento complementario.

Estos hallazgos sugieren que la expresión de la proteína bcl-2 en los linfomas foliculares que se presentan en edad pediátrica es muy infrecuente, exceptuando los casos que se diagnostican en niños de mayor edad, sobre todo a partir de los 13 años, y tiene un importante valor pronóstico.

Se puede concluir que los linfomas foliculares en edad pediátrica son muy infrecuentes y, tanto su patogénesis como sus características inmunofenotípicas, difieren de los linfomas del adulto.

La mayoría de estos linfomas se presentan de forma localizada, en estadios bajos, y son negativos para la expresión de la proteína bcl-2, lo que les confiere muy buen pronóstico. En estos casos, los datos de la literatura apoyan un tratamiento quirúrgico, sin quimioterapia posterior, ya que la supervivencia libre de enfermedad es la misma y se evitan los efectos adversos de un tratamiento quimioterápico.

Nuestro paciente apoya los datos analizados: presentaba un linfoma localizado en ganglios de la cadena cervical, negativo para la proteína bcl-2. Se realizó la extirpación completa sin tratamiento complementario posterior. A los 41 meses de seguimiento continúa libre de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magrath IT. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children. Principles and Practice of Pediatric Hematology Oncology. Pizzo, PA. Poplack, DG eds. Lippincott, Williams, Wilkins, Philadelphia, 2002
2. Ribeiro RC, Pui CH, Murphy SB, et al. Chilhood malignant non-Hodgkin lymphomas of uncommon histology. Leukemia 1992; 6(8): 761-5.
3. Frizzera G, Murphy SB. Follicular (nodular) lymphoma in childhood: a rare clinical-pathological entity. Report of eight cases from four cancer centers. Cancer 1979; 44(6): 2218-35.
4. Lorbach RB, Dominic SS, Moore J, et al. Clinicopathologic analysis of follicular lymphoma occurring in children. 2002; 99(6): 1959-64.
5. Winberg CD, Nathwani BN, Bearman RM, et al. Follicular (nodular) lymphoma during the first two decades of life: a clinicopathologic study of 12 patients. Cancer. 1981; 48(10): 2223-35.
6. Atra A, Meller R, Stevens S, et al. Conservative management of follicular non-Hodgkin´s lymphoma in childhood. British Journal of Haematology 1998; 103: 220-23.
7. Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. Cancer 1999; 85: 1626-35.

Aspectos metodológicos y utilidad diagnóstica de los inmunoensayos múltiples en suspensión en Pediatría

V. Barrios, G.A. Martos-Moreno, J. Argente

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

RESUMEN

La introducción de los inmunoensayos múltiples es de interés para aquellas aplicaciones que requieren la valoración simultánea de diversos parámetros en muestras biológicas escasas.

En esta revisión se analiza esta nueva metodología que emplea esferas microscópicas como soporte para el inmunoensayo, siendo valorado posteriormente en un citómetro de flujo. Además, se destaca la evaluación rápida de muchas muestras con un coste reducido, como una de las principales ventajas.

Finalmente, describimos sus garantías y perspectivas hacia el análisis sistemático en el diagnóstico e investigación clínica en Pediatría, desde la obtención de perfiles proteicos séricos hasta estudios genéticos.

Palabras Clave: Inmunoensayo múltiple; Metodología; Diagnóstico; Hormona; Ácido nucleico.

ABSTRACT

The introduction of multiplexed immunoassays is of general interest for applications that require the simultaneous determination of multiple parameters from minute biological samples.

This review will be focused on this new technology that utilizes microspheres as support for the immunoassay which is subsequently analyzed on a flow cytometer. The advantages of multiple sample determination in short time and reasonable low cost is also revised.

Perspectives towards the systematic analysis in diagnosis and clinical research, ranging from profiling protein sera to genetic studies, are described.

Key Words: Multiplexed immunoassay; Methodology; Diagnostics; Hormone; Nuclei acid.

Correspondencia: Dr. Vicente Barrios. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid
correo electrónico: vbarrios@telefonica.net
Recibido: Enero 2007

Rev Esp Pediatr 2007;63(2):157-161

INTRODUCCIÓN

Los progresos en el campo de la bioquímica clínica siguen un modelo periódico. Cada una de estas etapas se inicia con un hito en el campo de la metodología analítica, seguido por el desarrollo de ensayos basados en esta nueva tecnología, lo que incrementa la sensibilidad y especificidad para la detección de nuevas moléculas. El descubrimiento de éstas aporta las bases para el desarrollo de la investigación clínica, forjando nuevos conocimientos sobre los mecanismos moleculares involucrados en la patología. Finalmente, los avances en el conocimiento fisiopatológico demandan el diseño de nuevas metodologías para el diagnóstico y seguimiento clínicos.

Posiblemente, el inmunoensayo es una de las tecnologías que ha generado más conocimientos en el campo de la fisiología y que aporta más aplicaciones en la clínica. Es el ejemplo clásico de un descubrimiento basado en un fenómeno natural, como es la respuesta inmune, y utilizado en un contexto completamente diferente. Los diferentes inmunoensayos utilizan los anticuerpos, generados como mecanismo defensivo, como herramientas analíticas con la mayor afinidad y especificidad conocida. Estas propiedades de los anticuerpos, así como su versatilidad y facilidad de producción para gran variedad de moléculas en un amplio rango de pesos moleculares, han generado el desarrollo de diferentes variantes de esta técnica.

Recientemente, el desarrollo de inmunoensayos en suspensión que determinan de una forma simultánea diferen-

tes moléculas ha constituido un extraordinario avance en el campo de la bioquímica clínica. Uno de estos ensayos combina la citometría de flujo con la detección por quimioluminiscencia. Este inmunoensayo múltiple en suspensión, conocido también como *Multiplex*, ha permitido cuantificar numerosos parámetros en una ínfima cantidad de muestra y con una extraordinaria sensibilidad. Estos aspectos metodológicos, así como su aplicación, especialmente en Endocrinología Pediátrica, serán desarrollados en esta revisión.

INMUNOENSAYOS MÚLTIPLES

Generalidades

Los inmunoensayos se pueden definir como métodos analíticos en los que anticuerpos específicos son empleados para la identificación y cuantificación de moléculas diana o analitos presentes en muestras complejas. La variedad de analitos determinados es amplia, incluyendo proteínas, péptidos y moléculas de bajo peso molecular, siendo esta técnica muy utilizada en el diagnóstico durante más de cuatro décadas[1]. Los inmunoensayos fueron aplicados inicialmente para la determinación de hormonas y empleaban anticuerpos policlonales[2]. Su uso rutinario condujo a una revolución en el campo de la endocrinología, así como la introducción de nuevas pruebas para el diagnóstico y seguimiento de trastornos endocrinos. Posteriormente, el uso de esta técnica se extendió a otras áreas, tales como la determinación de enzimas, marcadores tumorales y vitaminas y la detección de antígenos en enfermedades infecciosas.

En los últimos treinta años se ha mejorado sensiblemente el diseño, los reactivos y los métodos de detección. Uno de los mayores avances ha sido el uso de anticuerpos monoclonales, que representa una fuente continua de moléculas iguales, puras, específicas y con gran afinidad[3]. Más adelante, tras los radioinmunoensayos iniciales, se desarrollaron ensayos inmunorradiométricos con estos anticuerpos marcados y, posteriormente inmunoensayos en fase sólida tipo *sandwich*, donde se utilizaban dos anticuerpos frente a diferentes determinantes antigénicos del analito problema, que actuaba como puente[4]. De una forma paralela, se desarrollaron programas informáticos para el tratamiento de datos, así como la incorporación de marcadores no isotópicos, tales como determinados compuestos o enzimas que generan productos cromógenos, fluorescentes y quimioluminiscentes. Esto supuso un avance considerable no solamente desde un punto de vista sanitario al excluir el riesgo de radiaciones, sino también una mayor aplicabilidad, ya que eliminaba los problemas clásicos de manejo y estabilidad de los radioisótopos y, lo que es más importante desde un punto de vista diagnóstico, el incremento de la sensibilidad de estos nuevos métodos de detección.

Fundamentos metodológicos

Los inmunoensayos en fase sólida tipo *sandwich* han conducido a un cambio profundo mejorando de una forma notoria la capacidad de resolución. Dado que uno de los objetivos del diagnóstico e investigación clínicos es la valoración de la actividad de los parámetros analizados, una de las prioridades es diseñar métodos con anticuerpos específicos frente a la porción biológicamente activa de la hormona, permitiendo obtener datos de la relación entre la actividad biológica y la inmunológica[5]. Asimismo, la evolución de la proteómica ha permitido diseñar microensayos simultáneos de diferentes proteínas en un fluido biológico, lo que supone un hito en el campo de la bioquímica clínica. Esta técnica emplea anticuerpos primarios inmovilizados en localizaciones previamente definidas que son monitorizadas por métodos de deconvolución para la medida simultánea de diferentes analitos[6,7]. En estos ensayos simultáneos se ha empleado un formato múltiple de anticuerpos primarios inmovilizados a la superficie, capturando cada uno de ellos sus respectivas hormonas o péptidos. Un segundo anticuerpo que reconoce otro epítopo del antígeno detecta la unión de cada una de las moléculas, siendo numerosos los métodos de detección[8]. En estos métodos se puede cuantificar la unión por anticuerpos secundarios o terciarios con sondas fluorescentes, unión de conjugados fluorescentes con estreptavidina a anticuerpos biotinilados o anticuerpos secundarios unidos a enzimas que generan productos quimioluminiscentes, entre otros (Fig. 1).

La aparición de inmunoensayos múltiples en suspensión es una alternativa ventajosa con respecto a las técnicas en dos dimensiones anteriormente descritas. Estos ensayos en suspensión utilizan microesferas para el anclaje de los anticuerpos primarios, que son detectadas individualmente tras su activación por fluorescencia, de una forma similar a la descrita en las dos últimas décadas para el tipaje celular empleado en el diagnóstico de diferentes tipos de leucemia[9]. En cada uno de los inmunoensayos individuales de estos sistemas múltiples, el anticuerpo de captura se acopla a una microesfera con características únicas, lo que permite que sea discriminada de las otras que forman parte del sistema. Estas microesferas de poliestireno o látex tienen un tamaño entre 3-5 µm y un código de color por medio de dos compuestos fluorescentes rojo y naranja que, mezclados en distinta proporción permite obtener diferentes partículas. En estos ensayos se agrupan las diferentes microesferas y el inmunoensayo múltiple se realiza en un vial o pocillo de microplaca. Cada una de las reacciones antígeno-anticuerpo se detecta y cuantifica en cada tipo de microesfera con un sistema indicador por fluorescencia (Fig. 2). La intensidad de las señales emitidas se miden en un citómetro de flujo, que cuantifica la reacción antígeno-anticuerpo o, lo que es lo mismo, la cantidad de analito capturado en cada mi-

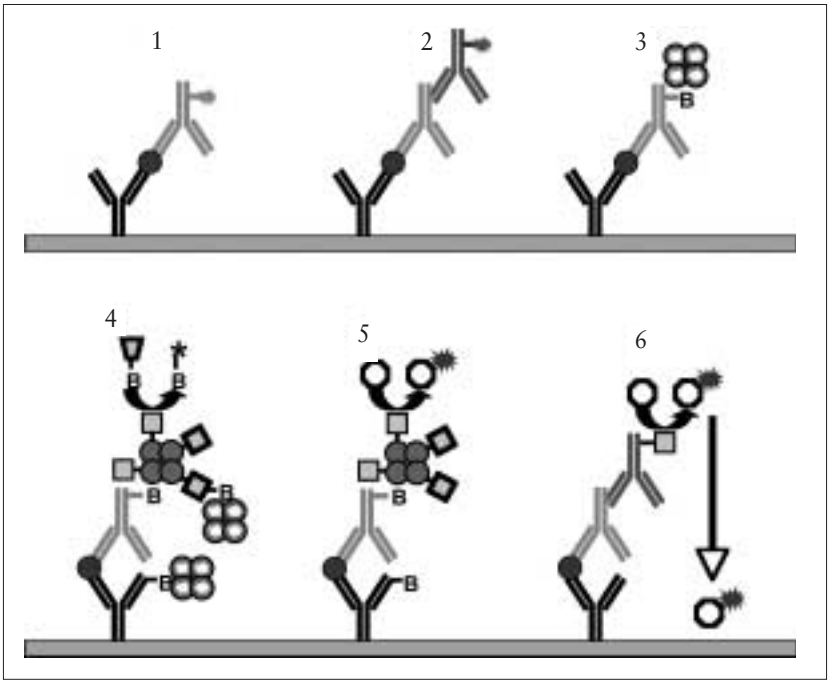

FIGURA 1. Generación de señales empleadas en los ensayos múltiples en suspensión. 1. Anticuerpos de detección marcados con fluorescencia. 2. Anticuerpos terciarios marcados con fluorescencia. 3. Marcaje de anticuerpos biotinilados con conjugados de estreptavidina-ficoeritrina. 4. La estreptavidina unida a la peroxidasa aumenta el número de sitios del anticuerpo para la tinción con variantes fluorescentes de estreptavidina. 5. Estreptavidina unida a peroxidasa. 6. La fosfatasa alcalina unida a anticuerpos terciarios activa sustratos quimioluminiscentes o genera fluoróforos que precipitan.

croesfera[10,11]. Cada una de éstas y la cantidad de analito inmovilizado se identifican según el código de color medido por una segunda señal fluorescente, permitiendo la cuantificación simultánea de diferentes moléculas en una sola muestra. En la actualidad, las microesferas con códigos de color permiten la realización simultánea de hasta 100 tipos de ensayos.

Ventajas y aplicaciones

La determinación de los posibles marcadores en la clínica individualmente supone un trabajo arduo, conlleva altos costes y requiere gran cantidad de muestra biológica, lo que dificulta en numerosas ocasiones el diagnóstico temprano y, por lo tanto, una intervención clínica adecuada. Este problema se acentúa en el caso de muestras pediátricas, lo que implica, en la medida que sea posible, la cuantificación simultánea de varias hormonas, péptidos u otras moléculas en el mismo fluido biológico.

El uso de estos ensayos en formato múltiple o *Multiplex* minimiza gran parte de estos problemas. La determinación de numerosos factores en un único fluido biológico ahorra gran cantidad de muestra, pudiendo realizarse en el momento actual hasta un centenar de determinaciones en un volumen inferior a 50 µl. Esto supone un ahorro significativo, ya que los mayores conocimientos en fisiología y fisiopatología de los sistemas endocrinos implican la demanda de estudio de más hormonas y, por tanto, un número mayor de ensayos a realizar[12]. Además, su alta sensibilidad permite un grado mayor de detectabilidad, así como la determinación en niveles extremadamente elevados, al ser su orden de magnitud entre 2 y 3 veces superior al de los ensayos convencionales[13].

Debido a la mayor sensibilidad, como al mayor rango de concentraciones detectadas, es importante destacar el uso potencial de estos ensayos, tanto en muestras basales, como tras estimulación en diferentes pruebas dinámicas. Otra de sus aplicaciones sería el estudio de hormonas con una secreción discontinua y niveles basales indetectables en determinadas circunstancias, tales como la hormona de crecimiento o las hormonas folículo, estimulante o luteinizante, dada la existencia de estos paneles múltiples en el mercado. Su uso clínico tiene numerosas aplicaciones en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades tales como la diabetes, enfermedades cardiovasculares u obesidad[14], dada que la alteración de diferentes factores en dichas enfermedades requiere un estudio conjunto, no solo desde un punto de vista asistencial, sino en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Actualmente, su uso se está extendiendo en el despistaje metabólico neonatal[15,16], valoración de la respuesta inmune[17] y en patologías con implicaciones neurológicas en el neonato o durante la infancia, como en el autismo o el síndrome de Down[18].

Las aplicaciones del *Multiplex* no se restringen a la detección y/o cuantificación de proteínas, péptidos y moléculas de bajo peso molecular, sino que esta técnica se emplea también para la detección simultánea de secuencias diferentes de ADN. Entre las aplicaciones específicas destacan el genotipado de polimorfismos de un único nucleótido, *screening* de enfermedades genéticas, genotipado del complejo mayor de histocompatibilidad y análisis molecu-

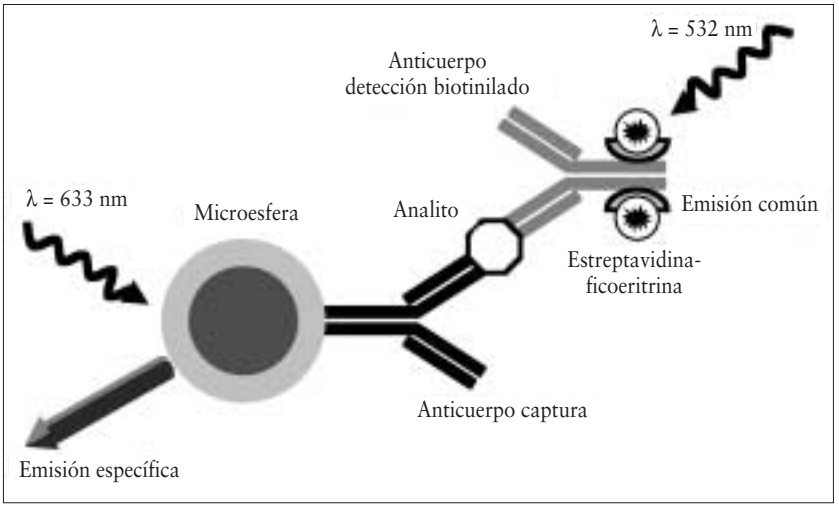

FIGURA 2. Representación esquemática de una reacción aislada de un inmunoensayo múltiple en suspensión. El analito problema forma un puente entre el anticuerpo de captura unido a la microesfera y el anticuerpo de detección, en este caso biotinilado. Tras la adición del complejo estreptavidina-ficoeritrina se irradia a una longitud de onda, emitiendo a otra diferente. Aunque la señal emitida por la ficoeritrina es común a todas las microesferas, cada tipo de microesfera al ser irradiada por un segundo láser emite a una longitud de onda específica. Así, cada señal puede discriminarse, identificando cada reacción específica y por lo tanto, cuantificar cada uno de los analitos.

lar de organismos infecciosos[19-21]. Posiblemente, el área más desarrollada sea la detección de mutaciones asociadas con enfermedades, siendo una de sus primeras aplicaciones el genotipado múltiple de variantes de β-globina en muestras capilares de neonatos[22]. Una de las enfermedades más estudiadas es la fibrosis quística, habiéndose descrito tanto la existencia de mutaciones en el gen regulador transmembrana[23], como de polimorfismos[24]. También se ha usado esta tecnología para el genotipado en muestras de pacientes con predisposición a la trombofilia[25] y la detección de tránscritos de fusión en translocaciones cromosómicos, en niños con leucemia linfoblástica aguda[26].

PERSPECTIVAS Y CONSIDERACIONES FINALES

Uno de los objetivos es el desarrollo de *kits* comerciales que permitan el análisis simultáneo de factores que requieran procesos extractivos, como los factores de crecimiento semejantes a la insulina-I y -II para su valoración, junto con otras moléculas en los que no sea necesaria esta etapa previa. También es ineludible la puesta a punto de métodos que valoren de forma simultánea la heterogeneidad molecular de determinadas hormonas que poseen varias isoformas, como la hormona del crecimiento[27]. En este sentido, el uso de anticuerpos recombinantes o fragmentos de éstos mejora el desarrollo de pares óptimos, solventando algunos problemas de reactividad cruzada o sensibilidad inadecuada encontrados con los anticuerpos clásicos[28]. La puesta a punto de ensayos en suspensión mediante el anclaje a las microesferas de antígenos de captura previamente procesados permite la detección de anticuerpos en determinadas enfermedades infecciosas[29], abriendo nuevas perspectivas al diagnóstico. Otro de los puntos clave en las técnicas que utilizan anticuerpos es el incremento de la sensibilidad, que se está abordando mediante técnicas combinadas, como es el caso de la inmuno-PCR[30]. Esta metodología, basada en conjugados químericos de anticuerpos específicos y ácidos nucleicos, permite incrementar la sensibilidad del ensayo hasta 10.000 veces, gracias a la gran eficacia de la amplificación de la señal por PCR.

Los inmunoensayos en múltiples suspensión tienen un gran potencial, ya que permiten trabajar con cantidades ínfimas de muestra biológica, admiten diferentes formatos de trabajo, tales como el uso de innumerables tipos de reactivos de captura y moléculas de análisis, ensayos de afinidad y estudio de ácidos nucleicos, todo ello en un tiempo breve y a un coste razonablemente bajo. Todas estas ventajas, junto con el desarrollo que presumiblemente tendrá en los próximos años, sugieren que esta técnica tendrá un impacto significativo en el campo de la investigación clínica y, el diagnóstico a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tetin SY, Stroupe SD. Antibodies in diagnostic applications. Curr Pharm Biotechnol 2004; 5: 9-16.
2. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. Nature 1959; 184: 1648-9.
3. Hoogenboom HR. Selecting and screening recombinant antibody libraries. Nat Biotechnol 2005; 23: 1105-16.
4. Maiolini R, Masseyeff R. A sandwich method of enzymoimmunoassay. I. Application to rat and human alpha-fetoprotein. J Immunol Methods 1975; 8: 223-34.
5. Kraemer WJ, Nindl BC, Marx JO, Gotshalk LA, Bush JA, Welsch JR, et al. Chronic resistance training in women potentiates growth hormone in vivo bioactivity: characterization of molecular mass variants. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291: E1177-E1187.
6. Stoll D, Templin MF, Bachmann J, Joos TO. Protein microarrays: applications and future challenges. Curr Opin Drug Discov Devel 2005; 8: 239-52.
7. Michaud GA, Samuels ML, Schweitzer B. Functional protein arrays to facilitate drug discovery and development. Drugs 2006; 9: 266-72.

8. Nielsen UB, Geierstanger BH. Multiplexed sandwich assays in microarray format. J Immunol Methods 2004; 290: 107-20.
9. Miura I, Takahashi N, Kobayashi Y, Saito K, Miura AB. Molecular cytogenetics of stem cells: target cells of chromosome aberrations as revealed by the application of fluorescence in situ hybridization to fluorescence-activated cell sorting. Int J Hematol 2000; 72: 310-7.
10. Morgan E, Varro R, Sepúlveda H, Ember JA, Apgar J, Wilson J, et al. Cytometric bead array: a *multiplex*ed assay platform with applications in various areas of biology. Clin Immunol 2004; 110: 252-66.
11. Xing T, Li L, Cao H, Huang J. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure. Clin Exp Immunol 2007; 147: 184-8.
12. Ling MM, Ricks C, Lea P. Multiplexing molecular diagnostics and immunoassays using emerging microarray technologies. Expert Rev Mol Diagn 2007; 7: 87-98.
13. Khan SS, Smith MS, Reda D, Suffredini AF, McCoy JP Jr. Multiplex bead array assays for detection of soluble cytokines: comparisons of sensitivity and quantitative values among kits from multiple manufacturers. Cytometry B Clin Cytom 2004; 61: 35-9.
14. Liu MY, Xydakis AM, Hoogeveen RC, Jones PH, Smith EO, Nelson KW, et al. Multiplexed analysis of biomarkers related to obesity and the metabolic syndrome in human plasma, using the Luminex-100 system. Clin Chem 2005; 51: 1102-9.
15. Lukacs Z, Mordac C, Kohlschutter A, Kruithof R. Use of microsphere immunoassay for simplified multianalyte screening of thyrotropin and thyroxine in dried blood spots from newborns. Clin Chem 2003; 49: 335-6.
16. Skogstrand K, Thorsen P, Norgaard-Pedersen B, Schendel DE, Sorensen LC, Hougaard DM. Simultaneous measurement of 25 inflammatory markers and neurotrophins in neonatal dried blood spots by immunoassay with xMAP technology. Clin Chem 2005; 51: 1854-66.
17. Amoudruz P, Holmlund U, Malmstrom V, Trollmo C, Bremme K, Scheynius A, et al. Neonatal immune responses to microbial stimuli: is there an influence of maternal allergy? J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1304-10.
18. Nelson PG, Kuddo T, Song EY, Dambrosia JM, Kohler S, Satyanarayana G, et al. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. Int J Dev Neurosci 2006; 24: 73-80.
19. Ye F, Li MS, Taylor JD, Nguyen Q, Colton HM, Casey WM, et al. Fluorescent microsphere-based readout technology for multiplexed human single nucleotide polymorphism analysis and bacterial identification. Hum Mutat 2001; 17: 305-16.
20. Cesbron-Gautier A, Simon P, Achard L, Cury S, Follea G, Bignon JD. Luminex technology for HLA typing by PCR-SSO and identification of HLA antibody specificities. Ann Biol Clin (Paris) 2004; 62: 93-8.
21. Dunbar SA, Vander Zee CA, Oliver KG, Karem KL, Jacobson JW. Quantitative, multiplexed detection of bacterial pathogens: DNA and protein applications of the Luminex LabMAP system. J Microbiol Methods 2003; 53: 245-52.
22. Colinas RJ, Bellisario R, Pass KA. Multiplexed genotyping of beta-globin variants from PCR-amplified newborn blood spot DNA by hybridization with allele-specific oligodeoxynucleotides coupled to an array of fluorescent microspheres. Clin Chem 2000; 46: 996-8.
23. Dunbar SA, Jacobson JW. Application of the luminex LabMAP in rapid screening for mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene: A pilot study. Clin Chem 2000; 46: 1498-500.
24. Hadd AG, Laosinchai-Wolf W, Novak CR, Badgett MR, Isgur LA, Goldrick M, et al. Microsphere bead arrays and sequence validation of 5/7/9T genotypes for multiplex screening of cystic fibrosis polymorphisms. J Mol Diagn 2004; 6: 348-55.
25. Musher D, Goldsmith E, Dunbar S, Tilney G, Darouiche R, Yu Q, et al. Association of hypercoagulable states and increased platelet adhesion and aggregation with bacterial colonization of intravenous catheters. J Infect Dis 2002; 186: 769-73.
26. Wallace J, Zhou Y, Usmani GN, Reardon M, Newburger P, Woda B, et al. BARCODE-ALL: accelerated and cost-effective genetic risk stratification in acute leukemia using spectrally addressable liquid bead microarrays. Leukemia 2003; 17: 1404-10.
27. Popii V, Baumann G. Laboratory measurement of growth hormone. Clin Chim Acta 2004; 350: 1-16.
28. Feldhaus MJ, Siegel RW, Opresko LK, Coleman JR, Feldhaus JM, Yeung YA, et al. Flow-cytometric isolation of human antibodies from a nonimmune Saccharomyces cerevisiae surface display library. Nat Biotechnol 2003; 21: 163-70.
29. Toellner L, Fischlechner M, Ferko B, Grabherr RM, Donath E. Virus-coated layer-by-layer colloids as a multiplex suspension array for the detection and quantification of virus-specific antibodies. Clin Chem 2006; 52: 1575-83.
30. Niemeyer CM, Adler M, Wacker R. Immuno-PCR: high sensitivity detection of proteins by nucleic acid amplification. Trends Biotechnol 2005; 23: 208-16

XXVIII Reunión
GRUPO LATINO DE PEDIATRÍA

17-19 de Mayo de 2007

ROMA

Ponencias

GLI AUTOANTICORPI ANTI-TRANSGLUTAMINASI DELLA SALIVA NELLA DIAGNOSI E NEL FOLLOW-UP DELLA MALATTIA CELIACA

Nenna R[1], Castronovo A[1], Luparia RPL[1], Perricone C[1], Montuori M[1], Thanasi E[1], Menasci F[1], Lucantoni F[1], Comite P[1], Tiberti C[2], Bonamico M[1]

[1]Dipartimento di Pediatria e [2]Dipartimento di Scienze Cliniche dell'Università "La Sapienza" di Roma. Italia

Scopo: La malattia celiaca (MC) è un'enteropatia autoimmune, su base genetica, provocata dall'assunzione del glutine presente nel frumento, nell'orzo e nella segale. La prevalenza della celiachia nella popolazione generale è elevata (1%), ma nel bambino spesso mancano sintomi chiaramente riferibili alla malattia. Tuttavia, quando la diagnosi non è tempestiva, la crescita può non avvenire in maniera ottimale e si possono verificare complicazioni temibili, in particolare quelle su base autoimmune. La presenza in circolo di alcuni autoanticorpi, come gli anticorpi antiendomisio (EMA) e gli anticorpi anti-transglutaminasi (Ab tTG), consente sia di identificare i soggetti che debbono effettuare la biopsia intestinale, necessaria per la diagnosi di MC, che di monitorare l'aderenza alla dieta nei pazienti già diagnosticati. Il nostro gruppo ha dimostrato che è possibile determinare gli Ab tTG anche nella saliva, un fluido che può essere raccolto facilmente, in maniera non invasiva, permettendo così di evitare il prelievo venoso, generalmente non gradito[(1)]. Questa metodica appare quindi particolarmente adatta per lo screening della celiachia nei bambini.

Lo scopo dello studio è stato quindi quello di ricercare la presenza degli Ab tTG salivari in un campione numeroso di bambini ed adolescenti celiaci alla diagnosi e di verificare l'utilità di questi anticorpi durante il follow-up dei pazienti a dieta senza glutine, confrontandoli con gli autoanticorpi presenti nel siero.

Metodi: Sono stati studiati 244 bambini ed adolescenti, che non presentavano deficit di IgA, suddivisi in cinque gruppi: Gruppo 1:109 pazienti celiaci alla diagnosi; Gruppo 2: 41 soggetti a dieta senza glutine da 3-6 mesi, Gruppo 3: 28 bambini ed adolescenti a dieta priva di glutine da 9-12 mesi; Gruppo 4: 49 pazienti a dieta da almeno 24 mesi, per un totale di 155 celiaci. Il Gruppo 5 era costituito da 89 soggetti che avevano effettuato un'esofagogastroduodenoscopia per malattia da reflusso gastro-esofageo o per dolori addominali cronici e presentavano una mucosa duodenale normale. Gli Ab tTG IgA nella saliva sono stati dosati con metodica radioimmunologica (RIA) (1), gli Ab tTG IgA nel siero sono stati determinati con metodica RIA (2) e con metodica immunoenzimatica (ELISA), mentre gli EMA sono stati determinati con il metodo dell'immunofluorescenza indiretta.

TABELLA 1.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Gruppo 4	Gruppo 5
Età mediana (anni)	9,4	9,2	11,4	10,6	10,1
Maschi/Femmine	38/71	18/23	9/19	14/36	42/47
RIA AbtTG Saliva	94,5	65,8	46,4	38,8	2,3
Siero	98,2	70,7	53,6	30,6	0
ELISA AbtTG	97,1	54,8	46,4	10,6	2,4
EMA	92,7	29,3	16,7	2	0

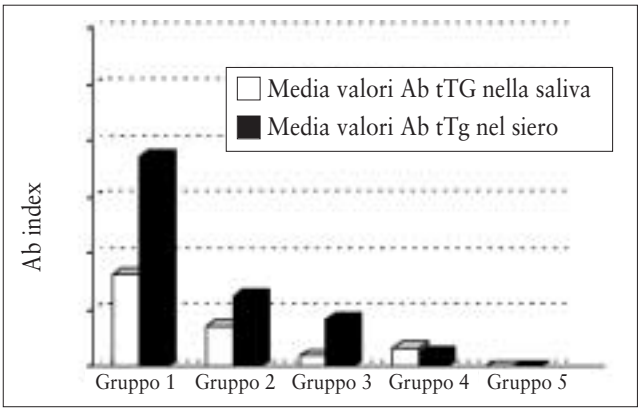

FIGURA 1.

Risultati: Nella tabella sono riportati età, sesso, e percentuali di pazienti celiaci (Gruppi 1-4) e di controlli (Gruppo 5) positivi ai diversi autoanticorpi.

Alla diagnosi la sensibilità degli Ab tTG RIA nel siero e nella saliva è risultata elevata e superiore a quella degli EMA. Gli Ab tTG RIA nella saliva sono risultati superiori agli Ab tTG ELISA e agli EMA nel follow-up. La specificità del metodo RIA è stato superiore al metodo ELISA, risultando del 100% nel siero e del 97,7% nella saliva.

Come mostra la figura, le medie dei valori degli Ab tTG RIA sierici diminuiscono progressivamente dal Gruppo1 al Gruppo 4, con una significativa differenza tra il Gruppo 1 e gli altri gruppi ($p < 0,0001$). Anche le medie degli Ab tTG salivari nei celiaci diminuiscono progressivamente e in maniera significativa con il prolungarsi della dieta ($p < 0,0001$).

I valori degli Ab tTG del siero e della saliva mostrano una correlazione statisticamente significativa ($r = 0,826$).

Conclusioni: I risultati dello studio confermano, su una casistica numerosa, la sensibilità degli Ab tTG RIA nel siero e nella saliva al momento della diagnosi di celiachia. Tale sensibilità si conferma anche nel follow-up della malattia, tanto che la determinazione di questi anticorpi nella saliva può essere proposta come un approccio non invasivo, poco costoso, particolarmente adatto sia per la diagnosi che per il follow-up della celiachia in età pediatrica.

Riferimenti bibliografici

1. Bonamico M, Ferri M, Nenna R, et al. Tissue transglutaminase autoantibody detection in human saliva: a powerful method for celiac disease screening. J Pediatr 2004 ; 9: 69-76.
2. Bonamico M, Tiberti C, Picarelli A, et al. Radioimmunoassaiy to detect antitransglutaminase autoantibodies is the most sensitive and specific screening method for celiac disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1536-40.

QUEL AVENIR POUR LES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE NÉONATAL SYSTÉMATIQUE? RÉFLEXIONS D'UN PÉDIATRE «DÉPISTEUR» (À PARTIR D'UNE EXPÉRIENCE DE 40 ANS)

J.P. Farriaux, D. Turck, J.L. Dhondt (Lille)

La mise en place du dépistage néonatal de la phénylcétonurie est une telle réussite planétaire que dans les années 80 on a rêvé à une éradication d'autres maladies graves de l'enfant en appliquant le même programme de détection néonatale. Le succès pour l'hypothyroidie confirmait quelques années plus tard cette euphorie. Toutefois les rigoureux critères de Wilson (1968) si on les applique scrupuleusement, nous ont démontré qu'en fait peu de maladies pouvaient effectivement être incluses et bénéficier pleinement d'un tel programme de prévention universelle. Et rapidement on a eu une scission entre les «dépisteurs» (qui n'étaient pas tous les médecins) et les «pédiatres»; les premiers forts de leur technologie de plus en plus puissante voulaient étendre leur domaine à tout ce qui est dépistable (quelque soit le coût, et surtout l'utilité) alors que les seconds voulaient fort justement préserver le critère essentiel à leur yeux, du «bénéfice individuel direct et immédiat» avec l'argument «massue»: à quoi sert un repérage de malades si on ne sait pas traiter la maladie. Les uns et les autres ont affûté leur argumentation et si les instances officielles ont successivement confirmé la primauté de l'utilité, des groupes de pression défendent l'idée d'un dépistage universel.

Bien plus, la notion d'un «profil génétique» chez le nouveau-né permettant d'associer une prévention à court terme et une prédiction ultérieure, est aujourd'hui envisagée; certes elle est pour l'instant récusée mais demain!!

L'abord du dépistage systématique a été commencé par la «belle histoire de la phénylcétonurie». Est-il logique de séparer le diagnostic de son suivi thérapeutique ou doit-on on contraire privilégier uniquement l'individu malade ? Doit-on envisager un dépistage universel des hétérozygotes pour atteindre une cible à éradiquer: «le malade»; mais n'est-ce pas de l'eugénisme? Voilà les questions dont je souhaiterais débattre avec vous.

SINDROMI CON MACROSOMIA NEONATALE: ESPERIENZA CLINICA

Giovanni Corsello
Dipartimento Materno-Infantile. Università di Palermo

Il riscontro di una macrosomia alla nascita (peso > 4.500 g nei neonati a termine e > 90° centile dei nati pretermine) interessa circa il 5% dei nati vivi. E' una condizione che presenta un insieme di implicazioni cliniche di ordine diag-

nostico e gestionale che riguardano le cause (genetiche vs ambientali) e la coesistenza di patologia malformativa e dismetabolica che possono richiedere anche un intervento terapeutico in emergenza.

Tra le cause genetiche prevalgono le sindromi con iperaccrescimento corporeo (overgrowth) generalizzato. La sindrome di Wiedemann-Beckwith e la sindrome di Sotos sono le più note anche per la possibilità di una identificazione precisa attraverso indagini di citogenetica molecolare e di analisi molecolare del DNA. La Sindrome di Wiedemann-Beckwith (di riscontro sporadico, da microduplicazione 11p15) è caratterizzata anche da onfalocele, gigantismo per iperincrezione di IGF-II, visceromegalia, anomalie auricolari, disfunzione tiroidea, suscettibilità a neoplasie addominali ed in particolar modo tumore di Wilms. La sindrome di Sotos (gigantismo cerebrale), ad insorgenza sporadica o più frequentemente con evidente trasmissione autosomica dominante caratterizzata da overgrowth ad esordio prenatale, macrocrania spiccata, iperlassità dei legamenti ed ipotonia muscolare. Alterazioni del corpo calloso, ritardo psicomotorio e rischio neoplastico di tumori mesodermici sono elementi che accompagnano il quadro clinico e la storia naturale. Recentemente delezioni o mutazioni sul gene NSD1 localizzato sul braccio lungo del cromosoma 5 (5q35) sono state messe in relazione con la presenza della sindrome, consentendone quindi nella maggior parte dei casi la diagnosi genotipica. Più rare ma altrettanto importanti da identificare per le possibilità di patologia a distanza sono la sindrome di Perlman e la trisomia del cromosoma 8 in mosaico.

Tra le cause ambientali di microsomia neonatale il diabete mellito non compensato in gravidanza è la causa più rilevante in quanto l'iperglicemia materno-fetale è il fattore di stimolo di increzione insulinica fetale e conseguente input iperplastico generalizzato. L'ipoglicemia postatale che caratterizza questa categoria di neonati è un fattore di rischio di sequele anche tardive e necessita di un pronto riconoscimento clinico e di idonei interventi terapeutici. La patologia malformativa nel nato da madre diabetica è 2-4 volte più frequente rispetto ai nati da gravidanza normale ed è notevolmente eterogenea sul piano clinico e biologico. Il rischio relativo (RR) di malformazioni nei nati da madri diabetiche è considerato nella sua globalità di 1,8 con valori notevolmente maggiori nelle donne con diabete insulino-dipendente (RR 5,2) ed in particolare in quelle con diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) tipo I (RR 7,9). I fattori coinvolti nel processo di genesi del danno fetale sono diversi, e vanno dalla ipossia cronica, alla poliglobulia, alla iperaggregabilità piastrinica ed all'acidosi lattica. Il neonato da madre diabetica è di norma macrosomico per l'effetto di induzione sull'accrescimento intrauterino svolto dall'insulina, vero ormone della crescita fetale. L'iperinsulinemia fetale è secondaria alla persistente iperglicemia materno-fetale che caratterizza il diabete mellito. In presenza di danni vascolari placentari da microangiopatia il neonato da madre diabetica può presentarsi anche con un ritardo di crescita intrauterino. In studi clinici e sperimentali sui nati da donne diabetiche sono stati documentati: una inibizione dei fattori di crescita, un eccesso di acido beta-idrossibutirrico, uno squilibrio del metabolismo dell'acido arachidonico (i cui livelli intracellulari si riducono con aumento di quelli del sorbitolo), alterazioni del DNA mitocondriale e di alcune attività enzimatiche dei mitocondri con incremento dei radicali liberi. Tutti questi fattori possono risultare interagenti e depongono per una vera e propria multifattorialità della patologia malformativa in corso di gravidanze diabetiche. In embrioni di gravidanze in cui è stato provocato un diabete sperimentale sono state documentate delle alterazioni strutturali dei vasi del sacco vitellino (capillari diradati ed assottogliati) e delle cellule endodermiche (ridotta presenza di reticolo endoplasmico rugoso, ribosomi e mitocondri). Dal punto di vista nosologico le malformazioni multiple nei nati da gravidanza diabetica sono oggi considerate delle vere e proprie associazioni malformative in quanto dovute a disordini dei processi morfogenetici della blastogenesi, con coinvolgimento prevalente delle strutture mediane e degli organi simmetrici.

Tutte le malformazioni congenite si possono riscontrare con frequenza più elevata in corso di gravidanza diabetica. Le malformazioni scheletriche, cardiache, renali, gastrointestinali e del SNC presentano un rischio relativo più elevato. Il quadro clinico più caratteristico dei nati da gravidanze diabetiche è la sequenza da disgenesia caudale, caratterizzata da un deficit di sviluppo delle strutture vertebrali, urogenitali ed intestinali di provenienza dal mesoderma caudale, con diversi gradi di espressività clinica sino a quello più severo della sirenomelia.

La gestione clinica del nato da madre diabetica include oltre ad un attento screening della patologia malformativa, anche una valutazione metabolica tesa al trattamento dell'ipoglicemia e di altra patologia correlata. L'inquadramento clinico prevede una valutazione dell'assetto metabolico materno attraverso il dosaggio dell'emoglobina glicosilata, indice di controllo metabolico del diabete mellito. È importante che la programmazione e la prosecuzione della gravidanza includa un attento monitoraggio della glicemia (mediana dei valori giornalieri < 120 mg/dL) e dell'emoglobina glicosilata (inferiore a 10 g/dL). Nel corso di gravidanze diabetiche è possibile l'identificazione di alcuni fattori di rischio quali lo scarso controllo metabolico preconcezionale, la presenza di IDDM da oltre 10 anni o di vasculopatia diabetica e la predisposizione genetica in termini di aplotipi HLA (DR3).

Bibliografia essenziale

1. Corsello G, Giuffrè M. Genetica Clinica per il Pediatra. Firenze: SEE Editrice; 1999.
2. R. Gorlin, MM Cohen, LS Levin. Syndromes of the head and neck. Oxford Monographs on Medical Genetics N° 19. Oxford: Oxford University Press; 1990.
3. Keeling JW. Fetal and Neonatal Pathology. London: Springer-Verlag; 1987.
4. Tewfik TL, der Kaloustian VM. Congenital anomalies of the ear, nose nd throat. New York: Oxford University Press; 1997.

EXPRESIÓN A NIVEL MUSCULAR DEL ARN MENSAJERO PARA LA MIOSTATINA EN DIFERENTES ENTIDADES CON PARTICIPACIÓN MIÓGENA

M. Castro-Gago, C. Gómez-Lado, MO. Blanco-Barca, J. Eirís-Puñal, I. Carneiro[1], VM. Arce[1], J. Devesa[1]

Departamento de Pediatría, Servicio de Neuropediatría, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela. [1]Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela.

Introducción: La miostatina (MSTN), gen situado en el cromosoma 2q, es una proteína de 375 aminoácidos de la superfamilia del TGF-β (*Transforming Growth Factor*-β) que, produciéndose específicamente en el músculo esquelético, regula negativamente su crecimiento, siendo un potente inhibidor del desarrollo y de la diferenciación miogénica. Su ausencia o inhibición aumenta la masa muscular y disminuye el tejido adiposo, abriendo la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas para las enfermedades que cursan con degeneración muscular.

Objetivo. Conocer la expresión a nivel muscular del ARN mensajero (ARNm) para la MSTN en las encefalomiopatías mitocondriales, en las distrofias musculares y en otras entidades con afectación miógena, y valorar su posible relación con el estado nutricional.

Pacientes y métodos. El material está constituido por 10 niños con encefalomiopatías mitocondriales (EM) (4 con deficiencia del complejo I, 3 con deficiencia del IV, 1 con deficiencia del I + IV, 1 con deficiencia del I + III + IV, y 1 con deficiencia del complejo de la PDH), 7 niños con distrofia muscular (DM) (3 DMD, 1 LGMD2D, 1 LGMD2C, y 2 CMD merosinas +), 5 con otras entidades musculares primarias (OEMP) (1 con miopatía congénita por desproporción de fibras, 1 con miotonía congénita, 1 con atrofia neurogénica, 1 con glucogenosis tipo II, y 1 con síndrome de Prader-Willi), y 4 controles de la misma edad. En todos se disponía de una muestra de músculo congelado a -80 °C. La expresión muscular del ARNm para la MSTN se determinó mediante RT-PCR. En todos los pacientes se calculó el índice de masa corporal (IMC) "peso en kg/talla en m^2".

Resultados: Tanto en el grupo de EM como en el de DM y en el de OEMP no se observaron diferencias significativas en la expresión muscular del ARNm para la MSTN con respecto al grupo control, incluidos los pacientes con una marcada atrofia muscular y el único con hipertrofia muscular debido a miotonía congénita, y tampoco se observó correlación entre la expresión del ARNm para la MSTN y el IMC.

Conclusiones: La atrofia muscular observada en las EM, en las DM y en las OEMP, y la hipertrofia de la miotonía congénita no guardan una relación directa con la expresión a nivel muscular del ARNm para la MSTN; por otra parte, su expresión no depende del estado nutricional.

Esta investigación ha sido financiada por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI021458) y por la Xunta de Galicia (PGIDIT032PXIC20801PN).

LA TACHICARDIA VENTRICOLARE IN UTIN

Calabrò MP[1], De Luca FL[1], Manuri L[1], Miceli M[1], Aversa S, Bruno L, Barberi I

Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche. [1]UOC di Patologia Neonatale e TIN-UOS di Cardiologia Pediatrica. Università di Messina.

La tachicardia ventricolare si riscontra eccezionalmente in epoca neonatale. Tuttavia i neonati ricoverati nelle unità di terapia intensiva (UTIN) possono presentare situazioni cliniche che favoriscono l'insorgenza di quest'aritmia: 1. malformazioni cardiache, che possono costituire il motivo del ricovero; 2. alterazioni metaboliche (acidosi, disionia, ipoglicemia) o ischemiche (ischemia miocardica transitoria, anomalie coronariche); 3. patologie che richiedano infusione di farmaci con possibile effetto proaritmico, soprattutto su un miocardio vulnerabile (dobutamina, dopamina, adrenalina).

In questo studio vengono prese in esame alcune forme peculiari di tachicardia ventricolare diagnosticate in neonati ricoverati presso la nostra UTIN, ponendo particolare attenzione all'approccio terapeutico.

Al primo posto tra i fattori eziopatogenetici della tachicardia ventricolare del neonato si possono annoverare le cause metaboliche ed ischemiche; è ben nota, infatti, ai neonatologi l'importanza patogenetica dell'asfissia perinatale nel determinismo del danno ischemico miocardico. Uno studio sulla valutazione dell'ischemia miocardica da noi condotto in neonati asfittici ha dimostrato che la presenza all'ECG di onde Q di necrosi e la comparsa di tachicardia ventricolare ischemica, anche "non sostenuta", oltre ad es-

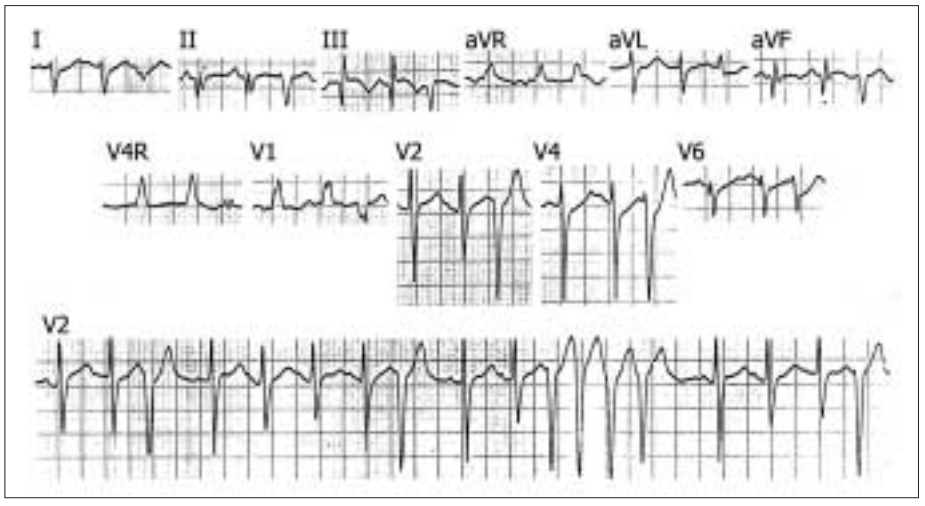

FIGURA 1.

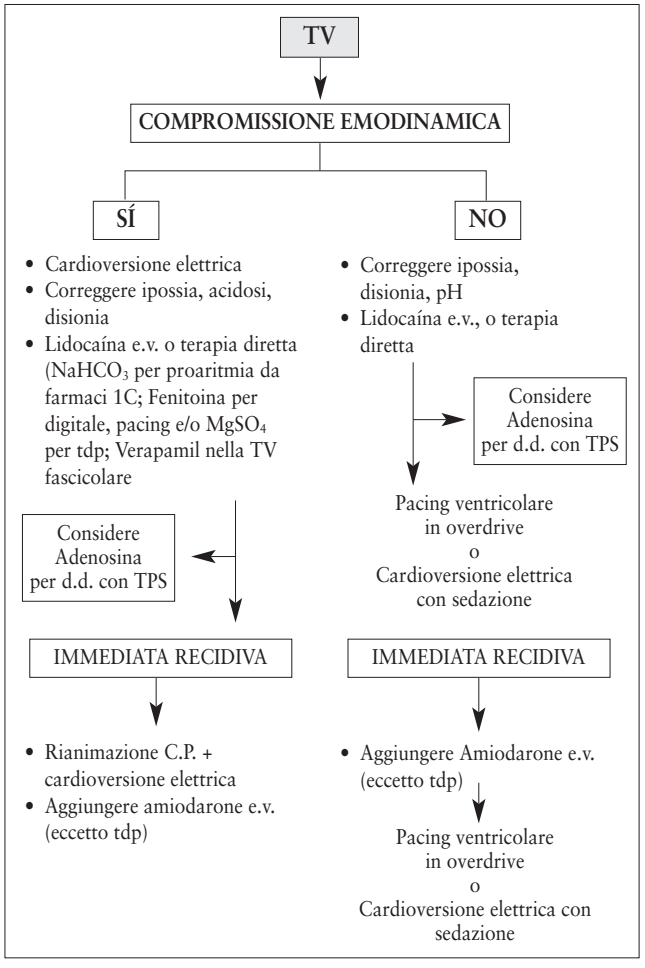

FIGURA 2. da Winslow[4] (modificado).

primere una grave sofferenza del miocardio assume un significato prognostico sfavorevole[1] (Fig. 1).

La tachicardia ventricolare polimorfa, specialmente nella forma definita "torsione di punte", costituisce la più pericolosa manifestazione perinatale della sindrome del QT lungo congenito (LQTS). Circa il 20% dei pazienti con LQTS manifesta sintomi clinici entro il primo mese di vita. In particolare, i neonati con QTc > 600 msec ed episodi di tachicardia ventricolare presentano un rischio elevato di morte improvvisa (66,6%)[2].

In epoca neonatale, la tachicardia ventricolare incessante può essere associata a tumori cardiaci. E' questa un'aritmia quasi continua che può condurre a scompenso cardiaco. La diagnosi elettrocardiografica può non essere immediata perché la durata del QRS è molto variabile da un paziente all'altro (da 60 a 212 msec) tanto da simulare una forma sopraventricolare nei casi con QRS relativamente stretto. In un neonato della nostra casistica la tachicardia ventricolare incessante era associata alla presenza di voluminosi rabdomiomi cardiaci, spia di una sclerosi tuberosa.

A volte la tachicardia ventricolare si può manifestare in neonati "a cuore sano", nei quali gli esami strumentali non mettono in evidenza alcuna anomalia morfostrutturale cardiaca. In questi casi la tachicardia ventricolare viene definita idiopatica e può originare dal ventricolo destro (morfologia "tipo blocco di branca sinistra") o dal ventricolo sinistro (morfologia "tipo blocco di branca destra"). Lo studio multicentrico di Pfmatter[3] sul profilo cardiaco e l'outcome della tachicardia ventricolare idiopatica ha condotto alla conclusione che quest'aritmia ha una prognosi migliore nelle forme ad esordio neonatale ed in quelle che originano dal ventricolo destro. Un uso limitato dei farmaci antiaritmici può pertanto essere giustificato in un'ampia fascia di questi pazienti.

La figura 2 riporta l'algoritmo terapeutico suggerito da Winslow[4] per l'interruzione della tachicardia ventricolare. La correzione degli squilibri ionici o metabolici e dell'acidosi è essenziale prima di ogni trattamento farmacologico e/o elettrico. Nel paziente emodinamicamente stabile, l'adenosina, farmaco di elezione per le forme

sopraventricolari, può essere impiegata sia per interrompere la tachicardia ventricolare idiopatica di tipo infundibolare (adenosino-sensibile) che per la diagnosi differenziale con la tachicardia sopraventricolare a conduzione aberrante. I farmaci di scelta per l'interruzione della tachicardia ventricolare sono la lidocaina e l'amiodarone. I rari casi di tachicardia ventricolare fascicolare possono essere trattati con verapamil e quelli da intossicazione digitalica con fenitoina. Il pacing ventricolare ha un suo ruolo anche se limitato. Nel paziente emodinamicamente instabile, invece, è fondamentale non procrastinare la cardioversione elettrica.

Riferimenti bibliografici

1. Barberi I, Calabrò MP, Gitto E et al: Myocardial ischemia in neonates with perinatal asphyxia. Eur J Pediatr 1999;158:742-7.
2. Villan E, Levy M, Kachaner J, Garson A Jr: Prolonged QT interval in neonates: benign, transient, or prolonged risk of sudden death. Am Heart J 1992; 124: 194-7.
3. Pfmatter JP, Paul T. Idiopatic ventricular tachycardia in infant and childhood. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2067-72.
4. Winslow AT: Acute treatment of arrhythmias. In, Gillette P, Garson A Jr (eds): Clinical pediatric arrhythmias. Philadelphia; 1999. p. 149-63.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO MOLECULAR DE LA MALABSORCIÓN A LA LACTOSA TIPO ADULTO EN LOS NIÑOS Y ADOLESCENTES DE GALICIA

Leis Trabazo R[1], Tocoian A[1], Loidi Fernández de Troconiz L[2], Novo Ares A[1], Vázquez Covela R[1], Tojo Sierra R[1]

[1]Unidad de Investigación en Nutrición y Desarrollo Humano de Galicia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago. USC. Santiago de Compostela. España.[2]Laboratorio de la Fundación de Medicina Xenómica de Santiago de Compostela. España.

Estudios recientes han puesto en evidencia la posible utilización del estudio genético molecular del SNP (*Single Nucleotid Polymorphism*) C/T-13910 como test de screening primario de la hipolactasia de tipo adulto en la práctica clínica. Este screening podría ser de enorme interés en el diagnóstico de los síntomas abdominales en poblaciones genéticamente similares a las del norte europeo y en las que la prevalencia de la hipolactasia de tipo adulto es relativamente alta y el consumo de productos lácteos común. Por ello, hemos estudiado la posibilidad de utilizar la detección de este SNP como screening diagnóstico de la hipolactasia de tipo adulto en los niños y adolescentes de Galicia, para lo que hemos determinado la presencia del polimorfismo C/T-13910 y su correlación con el diagnóstico de malabsorción mediante el Test de Hidrógeno Espirado (BHT) en nuestra población.

Material y método: Se ha estudiado una muestra de 135 niños y adolescentes (41,5% niños y 58,5% niñas), con un rango de edad entre 2 y 18 años, que acudieron a la Consulta de Nutrición y Metabolismo Pediátrico para la realización del BHT para el diagnóstico de la hipolactasia de tipo adulto. A todos ellos se les realizó el BHT con una sobrecarga de lactosa (2 g/kg peso, < 50 g), en una disolución acuosa al 20% y se determinó la concentración de hidrógeno en aire espirado (ppm) mediante un cromatógrafo de gases (Quintrom CM2 Microlyzer), con lo que se estableció el diagnóstico de malabsorción o no de lactosa. Asimismo, se realizó una toma de sangre periférica para el estudio genético y la determinación del SNP C/T-13910. Para ello se extrae el ADN genómico, se amplifica por PCR, se secuencia y se genotipa mediante la plataforma Sequenom en el NODO de Santiago de Compostela del Centro Nacional de Genotipado.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité bioético local y todos los tutores legales de los niños y los adolescentes mayores de 14 años firmaron el consentimiento informado previamente a su participación en el estudio. El estudio estadístico se realizó con el SPSS 14.0.

Resultados: En los niños y adolescentes de Galicia estudiados se encontró la variante polimórfica C/T-13910, relacionada con el fenotipo de persistencia y no persistencia de lactasa (malabsorción o no de lactosa) (72,4% CC, 21,6% CT y 6% TT). Considerando el genotipo CC como positivo y los genotipos CT y TT como negativos, se han obtenido los siguientes valores para los parámetros de validez de la prueba genética en el diagnóstico de la hipolactasia de tipo adulto, tomando como referencia el BHT: sensibilidad 100%, especificidad 75,5%, valor predictivo positivo (VPP) 94,7%, valor predictivo negativo (VPN) 87,5% y valor global del test 92,5%.

Conclusión: La variante polimórfica C/T-13910 se puede utilizar para el diagnóstico de la hipolactasia de tipo adulto en los niños y adolescentes de Galicia. Si bien, es importante consensuar en qué medida y en qué momento es de utilidad para el establecimiento de las recomendaciones nutricionales.

STUDIO DI FASE II DELL'ASSOCIAZIONE TOPOTECAN-CARBOPLATINO IN TUMORI SOLIDI RECIDIVATI: RISULTATI PRELIMINARI DI UNA SINGOLA ISTITUZIONE

Amoroso L, Toscano D, Castello MA

Istituto di Clinica Pediatrica, Policlinico "Umberto I", Università di Roma "La Sapienza"

Introduzione: Il Topotecan, inibitore della topoisomerasi I, ha mostrato la sua efficacia in diversi tumori

solidi pediatrici tra cui i tumori cerebrali, grazie a un buon passaggio attraverso la barriera ematoencefalica (BBB).

E' stato utilizzato da solo o in associazione con farmaci alchilanti secondo due schedule: infusione continua per 72 ore o infusione per 30 minuti per 3 o 5 giorni. La tossicità limitante la dose è stata la mielodepressione.

Scopo: Valutare l'efficacia dell'associazione Topotecan-Carboplatino in pazienti pediatrici con tumori solidi recidivati o resistenti.

Materiali e metodi: Dal Gennaio 2002 al Maggio 2004 sono stati arruolati 27 pazienti, di cui due non valutabili. Nella popolazione in studio la sex ratio è risultata M:F= 20:7, mentre l'età mediana è stata di 10 anni (range 2-30 anni).

Dieci pazienti erano affetti da tumore cerebrale, sei da neuroblastoma, quattro da retinoblastoma, quattro da sarcoma, due da tumore di Wilms e uno da epatocarcinoma.

Tutti erano metastatici e/o altamente pretrattati.

Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia con Carboplatino 400 mg/mq al giorno 1 e Topotecan 1 mg/mq/die per 3 giorni consecutivi, con intervallo tra i cicli di 21-28 giorni.

Sono stati somministrati 110 cicli di chemioterapia ai 25 pazienti valutabili, con una mediana di 4 cicli per ciascun paziente (range 2-10 cicli).

Risultati: Nei pazienti affetti da tumori del SNC abbiamo ottenuto una CR + PR del 38%; nei pazienti affetti da retinoblastoma una CR nel 75% dei casi e una PR nel restante 25%; nei pazienti affetti da neuroblastoma una CR+PR nel 50% dei pazienti.

La tossicità riscontrata è stata essenzialmente ematologica risultando di grado WHO III per l'emoglobina e di grado WHO IV per i globuli bianchi e le piastrine.

Conclusioni: I risultati preliminari di questo studio sono incoraggianti per l'attività antitumorale dell'associazione Carboplatino-Topotecan in pazienti con tumori solidi recidivati o resistenti, altamente pretrattati.

La tossicità è stata unicamente ematologica e, sebbene importante, è stata facilmente controllata.

EL PATRÓN DE ADIPOKINAS CIRCULANTES DEL RECIÉN NACIDO DEPENDE DE SU EDAD GESTACIONAL

Martos-Moreno GA[1], Barrios V[1], Sáenz de Pipaón M[3], Quero J[2,3], Argente J[1,2], Hernández M[2]

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, [1]Servicio de Endocrinología. Universidad Autónoma de Madrid, [2]Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Paz, [3]Servicio de Neonatología. Madrid.

Introducción: Actualmente se conoce la implicación de las adipokinas, especialmente de la adiponectina, en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos. Asimismo, se ha establecido la relación existente entre sus niveles circulantes, principalmente los de leptina y su receptor soluble (sObR) y el contenido de grasa corporal. Sin embargo, la acción de otras adipokinas, como la resistina, así como la relación de éstas con el grado de maduración y la situación metabólica del recién nacido (RN) no está suficientemente establecida.

Objetivos: 1. Comparar los niveles circulantes de adiponectina, resistina, leptina y receptor soluble de leptina (sObR) entre RN pretérmino (RNPT) y RN a término (RNT). 2. Investigar las posibles correlaciones entre estos parámetros bioquímicos, así como con la edad gestacional (EG).

Pacientes y métodos: Se estudiaron 191 RN, 98 RNPT, con una EG media de 29,24 semanas (rango 25-36) y 93 RNT, EG media 39,4 semanas (37-41). Se calculó el índice ponderal (IP) mediante la fórmula g x 100/cm^3. Se determinaron en sangre venosa de cordón los niveles de adiponectina y leptina por RIA (Linco®, USA); y los niveles de resistina y sObR por ELISA (Linco®, USA y BioVendor®, República Checa, respectivamente).

Resultados: Los RNPT, que mostraban un índice ponderal menor, presentaron niveles inferiores de adiponectina y leptina y superiores de resistina y sObR que los RNT (Tabla: media ± EEM). La EG correlacionó positivamente con adiponectina y leptina (r = 0,80 y r = 0,40, respectivamente; p < 0,001), y negativamente con resistina y sObR (r = -0,23; r = -0,34, respectivamente; p < 0,01). El IP mostró una correlación directa con los niveles de adiponectina (r = 0,21; p < 0,05) e inversa con los de ObR (r = -0,16; p < 0,05).

TABLA 1.

RNPT	RNT	Significación	
Índice ponderal (g/cm^3)	2,30±0,06	2,85±0,11	p<0,001
Resistina (ng/mL)	54,95±3,37	41,48±2,21	p<0,001
Adiponectina (µg/mL)	10,29±0,76	28,52±0,96	p<0,001
Leptina (ng/mL)	4,54±1,01	12,14±0,90	p<0,001
sObR (ng/mL)	30,20±1,94	18,36±1,12	p<0,001

Conclusiones: 1. El patrón de adipokinas circulantes en el recién nacido está relacionado con su edad gestacional y con su índice ponderal. 2. La inmadurez de los RNPT y su perfil de adipokinas circulantes podría influir en su capacidad de adaptación metabólica a la vida extrauterina.

TERAPIA ENZIMATICA SOSTITUTIVA NEI PAZIENTI AFFETTI DA MUCOPOLISACCARIDOSI TIPO 1

Coppa GV, Baldoni I
Istituto di Scienze Materno Infantili, Università Politecnica delle Marche. Ancona

La Mucopolisaccaridosi I è una malattia lisosomiale, a trasmissione autosomica recessiva, causata dal deficit dell'enzima alfa-L-iduronidasi, coinvolto nella degradazione dei glicosaminoglicani dermatan-solfato ed eparan-solfato. La mancata degradazione di tali sostanze comporta un loro accumulo all'interno dei lisosomi contenuti nelle cellule di diversi organi ed apparati. Le manifestazioni cliniche dalla malattia (gravi, intermedie e lievi) sono dipendenti dall'entità del materiale accumulato e corrispondono rispettivamente alla Sindrome di Hurler, alla Sindrome di Hurler-Scheie o alla Sindrome di Scheie.

Le attuali possibilità terapeutiche nella MPS I sono rappresentate dal trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella S. di Hurler e dalla terapia enzimatica sostitutiva nelle due rimanenti forme cliniche. Da alcuni anni, la sintesi di enzimi ricombinanti e la loro somministrazione ha aperto nuovi orizzonti per il trattamento di alcune Malattie lisosomiali, quali la M. di Gaucher e la M. di Fabry; di recente è divenuto disponibile anche l'enzima alfa-L-iduronidasi indicato per il trattamento dei pazienti affetti dalla forma lieve o intermedia di Mucopolisaccaridosi 1.

Dal 2002 è stata avviata presso il Centro regionale di riferimento per le Malattie rare del nostro Istituto la somministrazione del farmaco, dapprima ad uso compassionevole e successivamente con approvazione ministeriale. La nostra casistica comprende 8 pazienti di età compresa dai 5 mesi ai 64 anni (4 in età pediatrica e 4 adulti), con quadri clinici ampiamente variabili per la severità nell'interessamento dei vari organi ad apparati. L'enzima è stato somministrato alla dose di 100 U/kg di peso, per via endovenosa, con frequenza settimanale.

Due pazienti (un adulto ed un bambino) sono deceduti dopo pochi mesi di terapia, in conseguenza del peggioramento della grave compromissione cardiaca preesistente all'inizio del trattamento.

Sul piano clinico, in tutti i pazienti è stato notato un marcato miglioramento dell'elasticità della cute, associato ad un ampliamento della mobilità articolare. Costante è stata la riduzione di volume degli organi ipocondriaci, con normalizzazione stabile entro 6-8 mesi dall'inizio della terapia. I pazienti pediatrici hanno presentato un buon accrescimento staturo-ponderale, con passaggio a percentili superiori rispetto a quelli pre-terapia; in 5 pazienti con importante coinvolgimento cardiaco si è assistito a graduale miglioramento o comunque a non progressione della patologia. A livello dell'apparato respiratorio la valutazione spirometrica ha mostrato stabilità in 2 pazienti, miglioramento in un altro. Non è stato osservato, invece, alcun miglioramento dell'opacità corneale presente in 6 dei nostri pazienti.

Dal punto di vista biochimico in tutti i pazienti si è verificata una netta riduzione dell'escrezione dei glicosaminoglicani urinari (con il raggiungimento di valori lievemente superiori alla norma o completamente nella norma) associata ad una pressocchè completa scomparsa della quota patologica rappresentata dal dermatan-solfato e dal'eparan-solfato.

Risultati particolarmente positivi sono stati osservati nel paziente che ha iniziato la terapia sostitutiva all'età di soli 5 mesi ed è il più giovane paziente al mondo in trattamento. All'ultimo follow-up (a 36 mesi dall'inizio della somministrazione dell'enzima) il bambino non presentava lineamenti del volto tipici della malattia, non si sono osservate modificazioni della cute o dei capelli e la crescita staturo-ponderale è stata regolare, mantenendosi ai percentili superiori. Il paziente ha sempre goduto di sostanziale benessere, ed in particolare non ha mai presentato rinorrea cronica né frequenti infezioni delle vie aeree superiori; nei limiti di norma le tappe dello sviluppo motorio. La valutazione psicologica, utilizzando la scala di sviluppo mentale Griffiths, ha attribuito al bambino un quoziente intellettivo nella norma (QI = 92).

Data la giovane età non è stato possibile effettuare un bilancio articolare completo; all'ultima valutazione si è potuto osservare una lieve riduzione della mobilità del cingolo scapolare e dei polsi. Le indagini ecografiche dell'addome, in accordo con la valutazione clinica, non hanno mai evidenziato organomegalia. Lo studio dei potenziali evocati uditivi nei primi controlli e l'audiometria vocale eseguita a 3 anni sono risultati nella norma. Dalla valutazione oculare è emersa, all'età di 1 anno e 6 mesi una lieve opacità corneale diffusa che è rimasta invariata nel tempo.

Le radiografie dello scheletro non hanno mostrato alterazioni riferibili a Disostosi multipla, fatta eccezione per alcune iniziali anomalie morfologiche del quarto e quinto metamero lombare. I controlli cardiologici hanno sempre evidenziato normali spessori parietali e del setto, normali dimensioni delle camere cardiache e valida funzione contrattile ventricolare. Lo studio dell'encefalo attraverso risonanza magnetica con spettroscopia, non ha rilevato nel tempo alterazioni tipiche della malattia di base.

Alla sua stessa età la sorella, affetta da MPS I e non ancora in trattamento, aveva già manifestato idrocefalo triventricolare (che ha richiesto posizionamento di derivazione ventricolo-peritoneale all'ottavo mese di vita), facies con lineamenti grossolani, valvulopatia aortica e mitralica di grado moderato, atteggiamento in flessione delle mani e rigidità articolare in vari distretti, opacità corneale diffusa, ipoacusia bilaterale moderata, rinorrea cronica, infezioni

respiratorie recidivanti ed anomalie scheletriche tipiche della Disostosi multipla.

In conclusione dalla nostra esperienza emerge chiaramente che il trattamento enzimatico sostitutivo della Mucopolisaccaridosi 1, nelle sue forme di Hurler-Scheie e Scheie, è in grado di modificare in maniera sostanziale la storia naturale della malattia e che sua efficacia è senza dubbio correlata alla precocità del trattamento.

NIMESULIDE, IBUPROFENE ET INDOMETACINE: LE POINT DE VUE DU LAPIN NOUVEAU-NE

Jean-Pierre Guignard
CHUV-UNIL, 1011 Lausanne

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont fréquemment utilisés lors de persistance du canal artériel chez le nouveau-né prématuré. Ils agissent en inhibant la cyclo-oxygénase (COX) nécessaire à la synthèse des prostaglandines, agents dont l'action vasodilatatrice au niveau de l'artériole afférente est primordiale pour le maintien de la filtration glomérulaire (FG) du rein immature. L'indométacine, inhibiteur non sélectif des deux isoformes 1 et 2 de la COX, est le premier agent à avoir été largement utilisé. Ses effets délétères pour la fonction rénale sont bien connus: diminution de la perfusion rénale, de la FG et de la diurèse[1]. Des études cliniques récentes ont suggéré qu'un autre AINS non sélectif, l'ibuprofène, produirait les mêmes effets bénéfiques sur le canal artériel que l'indométacine, mais qu'il serait mieux toléré par le rein du nouveau-né[2]. Cette hypothèse était basée était basée sur le fait que la diurèse était mieux conservée dans le groupe de nouveaunés traités par l'ibuprofène. Que dit l'expérimentation animale?

Chez le lapin nouveau-né, dont le développement rénal correspond à celui d'un nouveau-né prématuré, l'administration iv d'indométacine (2 mg/kg) induit une vasoconstriction immédiate avec élévation de la résistance vasculaire rénale et diminution de la FG. Cet effet est semblable à celui observé après administration iv d'aspirine, un autre inhibiteur non-sélectif des COX. Dans le même modèle, l'ibuprofène utilisé à doses croissantes (0,02, 0,2, 2 mg/kg), induit une vasoconstriction rénale dose-dépendante, identique à celle induite par l'indométacine ou l'aspirine[3]. Alors que la plus faible dose ne modifie pas le débit urinaire, elle diminue significativement la FG. Ceci montre la prudence avec laquelle le clinicien doit interpréter ses observations cliniques: une diurèse conservée ne correspond pas toujours à une fonction rénale conservée ! Une étude clinique publiée récemment confirme d'ailleurs l'effet délétère de l'ibuprofène sur la FG: une diminution significative identique de la clearance de l'amikacine, et donc de la FG, a été observée chez des nouveau-nés traités prophylactiquement soit par l'ibuprofène, soit par de l'aspirine[4].

Le développement d'inhibiteurs sélectifs de la COX2 a pu faire penser que ces agents plus spécifiques épargneraient le rein immature. La survenue d'une insuffisance rénale terminale chez un nouveau-né dont la mère avait reçu du nimesulide[5], inhibiteur sélectif de la COX2, en guise d'agent tocolytique, a fait planer un doute sur l'innocuité des inhibiteurs sélectifs de la COX2 pour le rein néonatal. Ces craintes ont été confirmées chez le lapin nouveaunné, dont le rein répond par une vasoconstriction rénale dose-dépendante (2, 20, 200 µg/kg), à l'administration de nimesulide[6].

En conclusion, tous les AINS, sélectifs ou non, devraient être administrés avec prudence au nouveau-né[7], en gardant en mémoire que les agents médicamenteux partageant les mêmes modes d'action partagent en général les mêmes effets secondaires .

Références choisies

1. Catterton Z et al. J Pediatr 1980; 96: 737-9.
2. Van Overmeire B et al. New Engl J Med 2000; 343: 674-81.
3. Chamaa NS et al. Pediatr Res 2000; 48: 600-5.
4. Allegaert K et al. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1557-61.
5. Peruzzi L et al. Lancet 1999; 354: 1615.
6. Prevot A et al. Pediatr Res 2004; 55: 254-60.
7. Guignard JP. Sem Perinatol 2002; 26: 398-404.

CORRÉLATIONS GÉNOTYPE- PHÉNOTYPE DANS LES FILAMINOPATHIES A

Lacombe D[1,2], Sole S[1,3], Coupry I[1], Rooryck-Thambo C[1,2], De-Bruxelles S[3], Villard L[4], Arveiler B[1,2], Goizet C[1,2], Battin J[2]
[1]Laboratoire de Génétique Humaine, Développement et Cancer, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France. [2]Service de Génétique Médicale, Hôpital Pellegrin-Enfants, Bordeaux, France. [3]Département de Neurologie, Hôpital Pellegrin-Tripode, Bordeaux, France. [4]Département de Génétique Médicale, Hôpital Timone-Enfants, Marseille, France

Introduction: Les protéines de la famille des filamines interagissent avec l'actine et permettent de moduler la forme et la mobilité cellulaire. *FLNA*, le gène codant pour la filamine A, est situé sur le chromosome X. Les mutations de ce gène peuvent être responsables d'anomalies de migration neuronale de type hétérotopies nodulaires périventriculaires ou d'un spectre polymalformatif touchant plus particulièrement le squelette. L'objectif de notre étude est d'identifier de nouvelles mutations de *FLNA* chez des patients suspects de filaminopathies et de les corréler au phénotype clinique.

Patients et méthodes: Notre étude porte sur une série de 50 patients suspects de filaminopathie: 35 présentent des hétérotopies nodulaires périventriculaires (HNP) parfois associées à d'autres malformations cérébrales (en particulier de la fosse postérieure), 11 ont un syndrome Oto-Palato-Digital 1 ou 2 (OPD), 1 a un syndrome de Melnick-Needles (MNS) et trois syndromes polymalformatifs liés à l'X.

FLNA comporte 48 exons. Un screening par DHPLC (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*) est d'abord réalisé à la recherche de variants hétérozygotes, puis un séquençage de ceux-ci. Est effectué.

Résultats: Nous avons mis en évidence 5 mutations différentes responsables d'HNP. La première touche un site d'épissage, deux autres entraînent un décalage du cadre de lecture et deux mutations sont faux-sens. Dans un cas, les HNP s'associent à une dysmorphie faciale et dans une autre à une malformation de la fosse postérieure. Aucune n'a été décrite dans la littérature actuellement. Par ailleurs, nous avons identifié 4 mutations faux-sens expliquant l'ensemble des tableaux OPD et MNS.

Discussion: Les anomalies du développement cérébral sont une cause d'épilepsie et les HNP sont une cause de malformation de la substance grise. La majorité des mutations de FLNA responsables d'HNP décrites jusqu'à présent conduisent à la formation d'une protéine tronquée, conformément à ce que nous avons retrouvé. Pour un des cas, celles-ci sont associées à une hypoplasie cérébelleuse. D'autres types de malformations de la fosse postérieure, de type méga-grande citerne ont été décrits comme étant liés à *FLNA*.

Par opposition, l'ensemble des mutations décrites dans les syndromes OPD et MNS sont de type faux-sens, conformément à nos résultats

Ainsi, ce travail a permis d identifier plusieurs mutations de *FLNA* associées à des phénotypes mal connus. Il confirme l'intérêt de poursuivre l'étude de ce gène dans les cas d'HNP et de syndromes polymalformatifs du spectre OPD, afin de mieux déterminer les conséquences physio-pathologiques de chaque type de mutations.

MODIFICACIÓN DE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y DE LAS CONCENTRACIONES DE ADIPONECTINA EN NIÑOS PREPUBERALES OBESOS TRAS REDUCCIÓN PONDERAL SEVERA

Martos-Moreno GA[1], Barrios V[1], Argente J[1,2], Hernández M[2]
[1]Servicio de Endocrinología. [2]Universidad Autónoma de Madrid, Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España

Introducción: La resistencia a la acción de la insulina, la dislipemia y la hipertensión arterial, así como su posible factor causal, el acúmulo de tejido adiposo troncular, incrementan el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, constituyendo el denominado síndrome metabólico. El tejido adiposo parece desempeñar un papel esencial en la génesis de estos trastornos, mediante la secreción de péptidos bioactivos denominados adipokinas. Entre ellas, destaca la adiponectina, que incrementa la sensibilidad a la acción de la insulina y la captación periférica de glucosa, así como en el metabolismo lipídico, promoviendo la oxidación de los ácidos grasos y la actividad de la lipoproteín lipasa.

Objetivos: 1. Investigar si los niños obesos prepúberes que experimentan una reducción severa de su índice de masa corporal, modifican los componentes del síndrome metabólico. 2. Evaluar la eventual modificación de los niveles circulantes de adiponectina tras la reducción ponderal severa en estos pacientes.

Pacientes y métodos: Se reclutó una cohorte de 70 niños obesos (Tanner I, 48 niños y 22 niñas), que fueron seguidos durante 2 años, estudiándose en el momento del diagnóstico y tras la reducción severa (-2DE, n=19) del índice de masa corporal (IMC). En ellos se registraron el IMC, el índice cintura/cadera (ICC) y la tensión arterial. Asimismo, se analizaron los niveles basales de glucemia, insulinemia, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, así como de adiponectina por radioinmunoensayo (Linco®, USA). El índice HOMA, la tensión arterial media (TAM) y el índice aterogénico (IA) se calcularon de acuerdo con las siguientes fórmulas: HOMA= glucemia (mmol/L) x insulina (µUI/mL)/22,5; TAM= TAD + 1/3 x (TAS-TAD); IA= LDLcol/HDLcol. El análisis de las diferencias se realizó mediante una comparación de medias para muestras relacionadas.

Resultados: La reducción ponderal en estos pacientes se vio acompañada de un descenso del índice HOMA (3,23 ± 0,38 *vs.* 1,74 ± 0,21, $p < 0,001$) y del IA (2,55 ± 0,16 *vs.* 2,19 ± 0,12, $p < 0,05$), así como de un incremento en los niveles circulantes de adiponectina (16,38± 1,44 *vs.* 19,41 ± 1,91, $p< 0,01$). No se observaron diferencias significativas en el ICC, ni en los niveles circulantes de colesterol total, triglicéridos ni en la tensión arterial media. Paralelamente, se observó una correlación negativa entre los niveles de adiponectina circulante y el índice HOMA ($r= -0,34$; $p < 0,05$), pero no así entre los niveles de adiponectina y el IA.

Conclusiones: 1. La reducción ponderal severa en los niños prepuberales obesos determina una mejoría de la sensibilidad a la acción de la insulina y del perfil lipídico circulante. 2. El incremento de los niveles circulantes de adiponectina tras la reducción ponderal parece desempeñar una función más relevante en la mejoría del metabolismo hidrocarbonado que en la del metabolismo lipídico.

GENÉTICA MOLECULAR DEL SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE: CORRELACION FENOTIPO-GENOTIPO

Ramos FJ[1,4], Ciero M[2], Arnedo M[2], Ribate MP[1], Gil MC[2], Puisac B[2], Menao S[2], Legarreta J[2], Casals N[3], Hegardt FG[3],Bueno I[4], Bueno M[1], Pie J[2]

[1]Departamento de Pediatría y [2]Área de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. [3]Dpto. de Bioquímica, Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona. [4]Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España

Introducción: El Síndrome de Cornelia de Lange (SCdL) (OMIM #122470) es un cuadro polimalformativo esporádico, reconocible, en su forma clásica, en la edad pediátrica, que se caracteriza por retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso psicomotor/mental, fenotipo facial peculiar, anomalías por reducción de las extremidades superiores y anomalías sistémicas, principalmente digestivas y cardiacas. En el año 2004 se identificó el gen NIPBL, localizado en la región 5p13-14, cuyas mutaciones son responsables de alrededor del 50% de casos de SCdL. Recientemente se han identificado mutaciones en 2 nuevos genes: SMC1L1 (Xp11.2) y SMC3 (10q25) relacionados con un fenotipo más leve del síndrome.

Objetivos: 1. Identificar mutaciones en los genes NIPBL, SMC1L1 y SMC3 en pacientes con sospecha clínica de SCdL; 2. Establecer correlaciones fenotipo-genotipo.

Material y métodos: Hasta la fecha se han estudiado 30 pacientes con fenotipo sugerente de SCdL. El fenotipo variaba entre leve, moderado y grave según el grado de retraso mental, de retraso del crecimiento y de los defectos de extremidades superiores. La estrategia de estudio seguida fue la amplificación por PCR de todos los exones de los genes NIPBL y SMC1L1, con posterior secuenciación directa bidireccional.

Resultados: Se han identificado 7 mutaciones en el gen NIPBL en 7 pacientes no relacionados: 3 de tipo "cambio de sentido" (*misense*), 1 en un punto de corte (*splicing*), 1 sin sentido (**nonsense**) y 2 deleciones. En el gen SMC1L1 se identificaron 2 mutaciones tipo cambio de sentido (*misense*) en 2 pacientes no relacionados. Hasta ahora no hemos identificado ninguna mutación en SMC3. En todos los casos el estudio de los progenitores fue normal.

Discusión: Todos los pacientes, excepto uno (con una deleción en NIPBL), presentaban retraso psicomotor/mental moderado o profundo. Sólo 2 pacientes presentaron defectos graves en las manos (oligodactilia), ambos con mutación en NIPBL. Nuestros resultados, en general, coinciden con los publicados previamente que observan un fenotipo más afectado en pacientes con mutación en el gen NIPBL que en el gen SMC1L1 (y en SMC3). La incidencia de mutaciones en nuestra población de SCdL es más baja que la descrita por otros autores, siendo aproximadamente del 23% para el gen NIPBL, y del 5% para el gen SMC1L1.

Trabajo financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Consumo de España, Ref. FIS-PI061343, y por la DGA (Diputación General de Aragón), Programa "Grupos de Investigación Consolidados de Aragón", Ref. B-20.

Tavola Rotonda. *I Nuovi Vaccini*

VACCINAZIONE ANTI-VARICELLA: LA SICILIA, UN MODELLO DA SEGUIRE

Barberi I, Buggè C, Aversa S, Arco A

La varicella è, nelle zone temperate, la più frequente malattia infettiva potenzialmente prevenibile per mezzo della vaccinazione. L'infezione ha, generalmente, un decorso benigno anche se possono svilupparsi nel 3,5% dei casi complicazioni, soprattutto nei pazienti immunocompromessi e nei neonati.

Le complicanze più frequenti al di sotto dei 5 anni sono le infezioni della cute e delle mucose. Le complicanze neurologiche si manifestano per lo più nei bambini di età tra i 5 ed i 14 anni e sono una delle principali cause di ospedalizzazione. Tra queste l'encefalite è la più grave; nel nostro paese, nel periodo dal 1999 al 2003, ha rappresentato il 27% delle ospedalizzazioni per varicella. La polmonite da varicella, più frequente negli adulti, è stata invece causa del 10% delle ospedalizzazioni.

In Italia, i dati provenienti dalle fonti ufficiali, il Ministero della salute, la rete di sorveglianza nazionale sentinella ed i risultati sieroepidemiologici, definiscono la varicella come la malattia esantematica più diffusa nel paese: colpisce l'80% dei bambini fino all'età di 10-14 anni.

Il trend epidemiologico evidenzia un aumento nell'età media di incidenza a partire dai primi anni '70.

TABELLA 1. Numero di bambini vaccinati tra il 2003 ed il 2005, bambini residenti e tasso di copertura nella popolazione oggetto dello studio, suddivisi per coorte di nascita

	2003	2002	2001-1995	1994	1993
Vaccinated children	25.429	22.362	44.206	1.885	2.972
Resident children	50.900	50.580	365.044	56.918	59.192
Susceptible children				10.245	10.654
Coverage rate of the target population Range (LHUs)	26,2-79,8% 50,0%	21,6-72,8% 44,2%	—	13,7-43,9% 18,4%	12,5-63,2% 27,9%

TABELLA 2. Casi di varicella, popolazione annuale e tassi d'incidenza di varicella per status vaccinale

Vaccination		2003			2004			2005	
Status	**Cases**	**PY**	**IR**	**Cases**	**PY**	**IR**	**Cases**	**PY**	**IR**
Yes	1	284	3,5	0	1.372	0,0	3	3.116	1,0
No	977	10.692	91,4	1.147	10.110	113,5	631	9.004	70,1

Gli adolescenti tra gli 11 e i 14 anni presentano una sieronegatività pari al 20% circa, mentre in altri paesi non superano il 10%. La severità della malattia, rash più esteso e maggior rischio di complicanze, è generalmente associata all'aumento dell'età di incidenza. Il costo per ogni caso di varicella, infine, aumenta con l'età del paziente: ogni caso pediatrico è stato stimato intorno ai 130 euro, mentre nell'adolescente-adulto si raggiungono circa 790 euro.

Per evitare l'infezione la strategia è triplice: evitare il contagio, assumere farmaci antivirali o immunoglobuline specifiche, vaccinare i soggetti suscettibili.

Ogni anno nel mondo almeno tre milioni di bambini vivono perché sono stati vaccinati, ma due milioni muoiono soltanto perché i vaccini già disponibili non li hanno raggiunti. Il dato evidenzia in modo chiaro l'importanza che hanno i vaccini e le scelte sanitarie in materia di prevenzione vaccinale.

Le tecniche di immunizzazione attiva si sono sviluppate a partire dal XIX secolo e inizialmente fu utilizzato il liquido delle vescicole con scarso successo. Solo nel 1974 è stato sviluppato da Takahashi, al Biken Institute di Osaka (Giappone), il vaccino vivo attenuato, ceppo Oka, ottenuto tramite la cultura cellulare del liquido delle vescicole di bambini malati di varicella[1,2]. Da quel momento si sono susseguiti tantissimi studi al fine di valutare l'immunogenicità del vaccino, l'efficacia e la durata di protezione e i potenziali effetti collaterali legati alla vaccinazione.

Il vaccino si è dimostrato un buon immunogeno, inducendo sieroconversione in oltre il 95% dopo la I° dose in bambini di età compresa tra 12 mesi e 12 anni[4,5]; nei ragazzi e negli adulti la percentuale di sieroconversione dopo la prima dose è di circa il 75% per cui si consiglia, in queste categorie, di effettuare 2 dosi di vaccino a distanza di 1 mese l'una dall'altra[4,5].

Il vaccino ha una buona efficacia protettiva, difendendo dalla malattia nel 90% dei casi e dalle forme di entità media e grave quasi nel 100% dei casi[4]. Dati recenti dimostrano infatti che durante epidemie di varicella, il 74% dei casi si verificano in soggetti mai vaccinati in precedenza e, quando la malattia si verifica in soggetti che avevano già ricevuto il vaccino, nell'86% dei casi il paziente va incontro ad una forma lieve di malattia, caratterizzata da modesti segni generali e scarse lesioni cutanee[6].

Ancora non sono disponibili dati che dimostrino se la vaccinazione anti-varicella può indurre una protezione che duri tutta la vita. I dati fino ad oggi disponibili sembrano però dimostrare che tale protezione è ancora presente dopo molti anni[4]. La durata della protezione sembra correlata al titolo anticorpale ottenuto dopo la vaccinazione primaria. In chi ha infatti un titolo > 5 gpELISA 6 settimane dopo la vaccinazione l'efficacia protettiva del vaccino è 95.5% in un arco di tempo di 7 anni[7]. Questo titolo si raggiunge normalmente in circa il 100% dei soggetti vaccinati[8].

Il vaccino appare estremamente sicuro; il più comune effetto collaterale è rappresentato da rossore o dolore in sede di iniezione, può verificarsi un'eruzione cutanea in meno del 5% dei soggetti vaccinati[3]. In corso di epidemia è stato dimostrato che le erupzioni che seguono la vaccinazione sono più probabilmente dovute al virus selvaggio e non al virus vaccinico[9]. La trasmissione del virus dal soggetto vaccinato a contatti è stata dimostrata solo come evento eccezionale, ma è possibile.

Negli ultimi anni sono state proposte diverse strategie di vaccinazione: esiste la possibilità di vaccinare tutti i bambini a 12-15 mesi di vita[10], di vaccinare tutti gli adolescenti con anamnesi negativa di varicella o di vaccinare, combinando le due precedenti strategie, tutti i bambini di 12-15

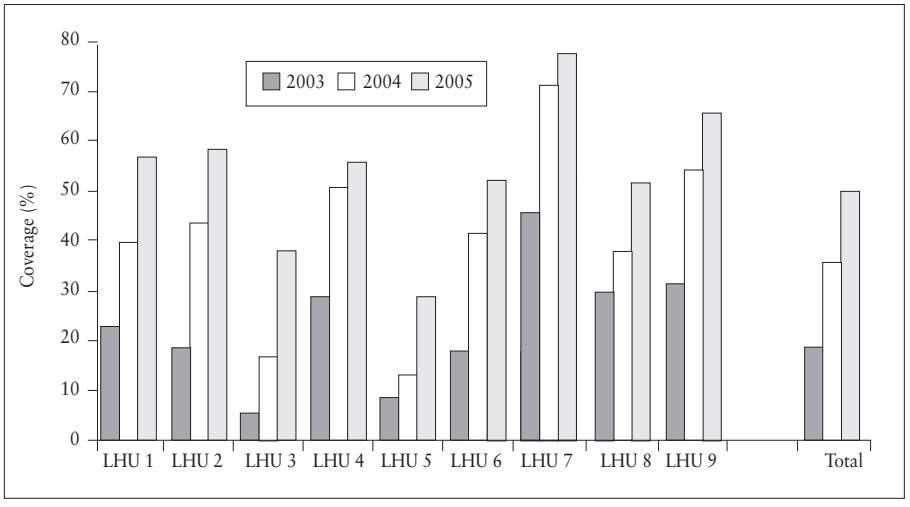

FIGURA 1A. Tasso di copertura vaccinale nei bambini tra i 12 ed i 23 mesi di età, suddivisi per ASL e per anno.

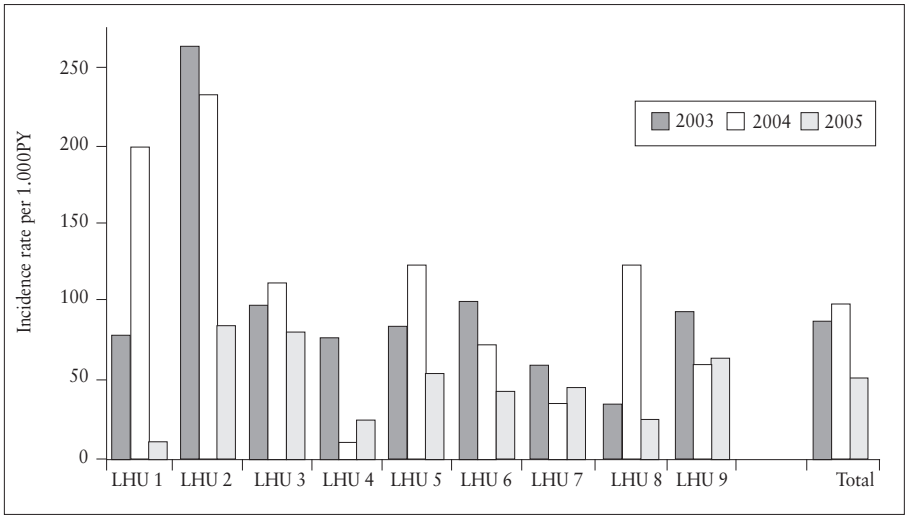

FIGURA 1B. Tassi d'incidenza di varicella, nelle singole ASL e nella loro totalità, nella popolazione studiata (2003-2005).

mesi ed effettuare una campagna di catch up per gli adolescenti. Il problema principale della vaccinazione di massa è rappresentato dallo shifting della malattia verso l'età adolescenziale ed adulta (età in cui la morbilità e la mortalità sono più elevate), specie in caso di bassa copertura vaccinale. In realtà i modelli matematici fino ad oggi studiati sembrano indicare che, sebbene lo spostamento della malattia verso l'età adulta sia probabile, nel complesso l'incidenza e la morbilità per varicella sono destinate a ridursi con la vaccinazione di massa[11]. Un progetto di vaccinazione di massa pertanto dovrebbe essere preventivato prefiggendosi di ottenere nel più breve lasso di tempo possibile elevati tassi di copertura[12]. Esiste inoltre un problema legato allo zoster; è possibile che effettuando una vaccinazione di massa e riducendo quindi la circolazione del virus si ridurrebbero i richiami naturali contro la varicella e si faciliterebbe, come conseguenza, l'insorgenza di zoster[13]. Questo aspetto al momento non è ancora molto chiaro, visto che molti studi dimostrano invece che l'incidenza dello zoster è ridotta nei soggetti vaccinati per varicella[14].

A partire dal 1984, il vaccino venne introdotto in Europa e nel 1995 negli Stati Uniti dove, nel 1996, è stato introdotto un programma di vaccinazione universale[15]. In Australia, dal novembre 2005, il vaccino è stato offerto gratuitamente all'interno del programma di vaccinazione nazionale a tutti i bambini di 18 mesi di età con catch-up degli adolescenti suscettibili. In Europa, i paesi che ancora non hanno in commercio il vaccino sono Bulgaria, Grecia, Olanda, Romania, Slovacchia e Slovenia. L'unico paese europeo che ha introdotto la vaccinazione universale è la Germania. Lituania, Cipro ed Israele raccomandano ai bambini la vaccinazione che è disponibile a pagamento ma non è presente all'interno del calendario vaccinale. I paesi che invece raccomandano la vaccinazione per gli adolescenti suscettibili ed i soggetti a rischio sono: Austria, Spagna, Svizzera, Belgio e Finlandia. Sia in Svizzera che in Austria la vaccinazione agli adolescenti viene praticata solo in caso di anamnesi e/o test

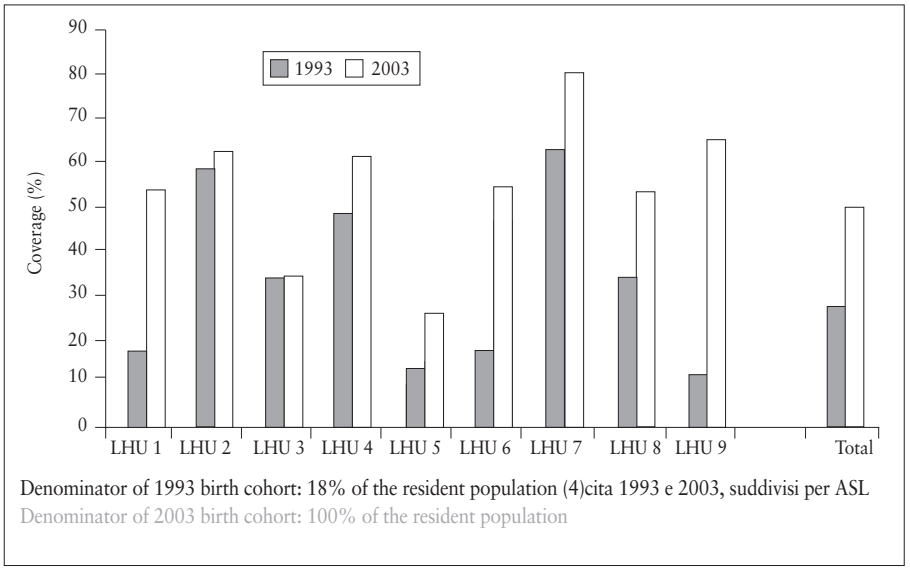

FIGURA 2A. Tasso di copertura vaccinale nella popolazione oggetto dello studio: coorti di nascita 1993 e 2003, suddivisi per ASL

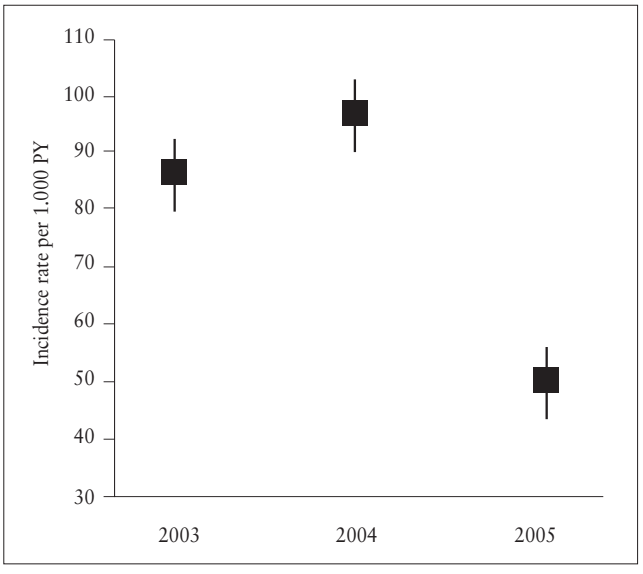

FIGURA 2B. Tassi d'incidenza di varicella (con IC 95%) nella popolazione studiata (2003-2005).

sierologico negativi; inoltre sia in Austria sia in Spagna sono previste due dosi di vaccino per i soggetti di età >13anni. Francia, Inghilterra, Irlanda, Lussemburgo, Slovenia e Malta raccomandano la vaccinazione solo ai soggetti a rischio. Il Portogallo non ha previsto alcuna raccomandazione[16].

Per quanto concerne l'Italia, la vaccinazione universale per la varicella dovrebbe essere considerata, secondo il PSV 2005-2007, solo in quelle Regioni in grado di garantire il raggiungimento ed il mantenimento di coperture vaccinali elevate (85-90%), in tutte le altre dovrebbe essere offerta ai soggetti a rischio ed agli adolescenti.

La Sicilia è stata la prima delle tre regioni che hanno adottato un programma di vaccinazione universale con offerta attiva e gratuita.

Prima dell'introduzione del programma vaccinale in Sicilia vi erano più di 4.000 casi/anno, con un considerevole impatto in termini di sanità pubblica. I costi e la disponibilità del vaccino Oka/Merck (Varivax®), registrato in Italia nel 2002 per l'impiego nei bambini sani, hanno costituito la base della decisione presa dalle Autorità Sanitarie Siciliane.

Per contrastare il rischio di far slittare l'epidemia di varicella dai primi anni di vita all'adolescenza, la strategia adottata ha previsto l'immunizzazione di almeno l' 80% di tutti i bambini di 2 anni di età e del 50% degli adolescenti di 12 anni.

Al fine di monitorare attentamente l'introduzione delle vaccinazione universale per la varicella in Sicilia, sono stati avviati due studi epidemiologici:

- Uno studio di copertura vaccinale, iniziato nel 2003, coinvolgente i centri di vaccinazione e l'Assessorato Regionale alla Sanità
- Uno studio di sorveglianza, avviato nel marzo 2005.

Il primo aveva il compito di stimare la copertura vaccinale annuale anti-varicella in Sicilia; obbiettivi secondari erano sviluppare ed attivare un programma di controllo con raccolta dei dati per via elettronica al fine di monitorare l'andamento delle coperture vaccinali ed accelerare il flusso informativo tra i centri di vaccinazione e l'Assessorato Sanità.

Mensilmente le informazioni sullo status vaccinale e sui dati demografici dei bambini venivano trasferite dai centri vaccinali ai distretti con supervisione delle ASL. E' stata sviluppata ed attuata una rete telematica locale per permettere trasmissione dei dati tra i distretti, le ASL e l'Assessorato Regionale alla Sanità.

La verifica dei dati raccolti ed il controllo delle attività svolte sono stati effettuati con regolarità (90 verifiche per trimestre, 4 controlli annuali). Questo studio ha incluso tutti i bambini tra i 12 ed i 13 mesi di età (100% della popo-

lazione residente nella coorte di nascita 2003), gli adolescenti suscettibili (18% della popolazione residente nella coorte di nascita 1993).

Denominatore per il tasso di copertura vaccinale è stata considerata la popolazione residente (dati Istituto Nazionale di Statistica ISTAT aggiornati al 1/1/2005).

Per valutare la copertura vaccinale è stato considerato il totale delle coorti di nascita e di età.

Lo studio ha evidenziato un rapido incremento dal 2003 in tutte le ASL con aumento della copertura vaccinale dal 20% del 2003 al 35,4% del 2004 ed al 49,7% del 2005 (Fig. 1A).

Tra le 9 ASL quella con incremento minore (20%) è stata l'ASL5, quella con il maggiore incremento l'ASL2 (40%)

Nel 2005 il tasso di copertura globale era del 50 % per la coorte nata nel 2003 e del 27,9% per la coorte nata nel 1993. (tabella 1A)

Il secondo studio condotto in contemporanea in Sicilia, lo "Studio di sorveglianza" aveva come obbiettivo primario valutare il tasso d'incidenza annuale di varicella specifica per età nella popolazione pediatrica (0-14 anni) a seguito dell'introduzione della vaccinazione universale in Sicilia. Obbiettivo secondario è stato considerato descrivere l'incidenza specifica per età di varicella, complicanze, ospedalizzazione e di herpes zoster diagnosticato dal medico per status vaccinale. Hanno partecipato allo studio 30 pediatri di famiglia appartenenti alle 9 ASL siciliane, scelti in maniera casuale, e, basandosi sulla attività ambulatoriale stimata, era stato previsto un arruolamento nello studio di circa 16000 bambini.

E' stato ideato e realizzato un software al fine di raccogliere i dati sulla varicella, sulle sue complicanze, sullo status vaccinale e sull'herpes zoster.

La verifica dei dati raccolti ed il controllo delle attività svolte sono stati effettuati con regolarità (30 verifiche mensili, 4 controlli annuali). Sono stati calcolati i tassi d'incidenza di varicella: dal marzo al dicembre 2005, la popolazione annua ed i tassi d'incidenza sono stati valutati sulla base dell'arruolamento in atto nel periodo; dal gennaio del 2003 al dicembre del 2005, i tassi d'incidenza sono stati valutati sulla base della ricostruzione storica della popolazione totale con il contributo dei pediatri di famiglia che hanno seguito ciascun bambino.

La popolazione a rischio (denominatore) ha incluso tutti i bambini seguiti dai pediatri di famiglia partecipanti allo studio che non avevano già contratto la varicella.

Dal marzo al dicembre 2005, sono stati arruolati 21388 su 28556 bambini (74.9% di tutti i bambini registrati). I risultati preliminari hanno indicato che l'incidenza annuale di varicella nella popolazione studiata si è ridotta significativamente dal 97.6 per 1000 nel 2004 al 50.9 per 1000 nel 2005 ($p < 0.0001$) (Fig. 1B) La riduzione del tasso d'incidenza è risultata diversa tra le ASL. 3 casi di varicella sono stati osservati nel 2005 sui 4383 bambini vaccinati.

Conclusioni

Gli studi condotti in Sicilia hanno evidenziato un incremento della copertura vaccinale anti-varicella: nei bambini tra i 12 ed i 23 mesi di età, si è passati dal 20% circa del 2003 al 35% del 2004 ed al 50% del 2005.

Lo studio di sorveglianza ha messo in evidenza una riduzione significativa del tasso d'incidenza di varicella, che è diminuito dal 98/1000/anno del 2004 al 51/1000/anno del 2005 ($p<0,0001$).

Nei bambini vaccinati sono stati osservati pochissimi casi di varicella.

L'avvio di entrambi gli studi è stato proficuo: il contributo e la stretta collaborazione dei medici dei centri di vaccinazione e dei pediatri di famiglia hanno permesso alla Sicilia di raggiungere un importante risultato per la salute pubblica, malgrado una difficoltà iniziale nell'applicazione del programma di vaccinazione in 2 delle 9 ASL.

La realizzazione contemporanea dei due studi offre la rara opportunità di monitorare con attenzione l'andamento della copertura vaccinale e gli effetti sull'incidenza di varicella.

Riferimenti bibliografici

1. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. N Engl J Med 1984; 310: 1409-15.
2. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. Vaccine 1991; 9: 643-7.
3. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. Pediatrics 1993; 92: 219-22.
4. Gershon AA. Live-attenuated varicella vaccine. Infect Dis North Am 2001; 15: 65-81.
5. Vessey SJ, Chan CY, Kuter BJ, et al. Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection and vaccine efficacy. J Pediatr 2001
6. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. N Engl J Med 2001; 344: 955-60.
7. Li S Chan IS, Matthews H, et al. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 337-32.
8. Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, et al. Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogeneicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children. Pediatr Infect Dis J 2002 21: 555-61.
9. Sharrar RG, La Russa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. Vaccine 2000 19: 916-923.
10. Getsios D, Caro JJ,De Wals P, et al. Insituting a routine varicella vaccination in Canada: an economic evaluation. Pediatric Infect Dis J 2002; 21: 542-7.
11. Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, et al. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of varicella immunization of preschool children in the United States. Am J Epidemiol 1994; 140: 81-104.

12. Brisson M and Edmunds WJ: The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. Vaccine 2002; 20: 1113-25.
13. Garnett GP, Grenfell BT: The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster.
14. Ahmad K: Vaccination with varicella protects against zoster infection. Lancet Oncol 2002; 3: 523.
15. Prevention of varicella. Reccomandation of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996 12 July; 45, N° RR-11
16. Pinot de Moira A, Tardone A. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. Eurosurveillance 2005; 10(1-3) 43-5.
17. Ciriminna S, Casuccio N, Sammarco S, Stella G, Iacono F, Monteleone E, Cuccia M, Casella G, Blangiardi F, Canzoner G, Ferrera G, Logiudice M, Giammanco G, Titone L, Barberi I, Pedalino B, Perinetti E, Biasio LR. Surveillance Of Varicella In The Sicilian Paediatric Population Following The Introduction Of Universal Vaccination. Assessorato Regionale della Sanità.
18. Istituto Superiore di Sanità, laboratorio di epidemiologia e biostatistica. "Rete di sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino: risultati 2005." http://www.spes.iss.it/risu2005.htm
19. Assessorato Sanità, CIRCOLARE 22 luglio 2002, n. 1087. "Vaccinazione anti-varicella nella Regione siciliana." GURS venerdì 2002; Parte I n: 38
20. Salmaso S et al. "La prevenzione della varicella in Italia: strategie di vaccinazione." Ann Ig 2002; 14 (suppl.6): 35-44
21) Gabutti G et al. "The seroepidemiology of varicella in Italy". Epidemiol Infect 2001; 126: 433-44.

GASTROENTERITIS POR ROTAVIRUS. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y PREVENTIVOS

Delgado A

Introducción. Epidemiología. Clínica

Los rotavirus son virus RNA que se denominan así por tener un aspecto de rueda, al microscopio electrónico.

Fueron descritos por Ruth Brishop, en 1973, y hoy sabemos que son los principales agentes etiológicos de las gastroenteritis agudas (GEA) infecciosas.

Existen diferentes tipos de rotavirus que se clasifican según las glicoproteínas (G) y proteasas (P), que conforman las proteínas de la cápside externa del virus. Cinco serotipos (G1, G2, G3, G4, y G9) constituyen el 90% de los serotipos que dan lugar a las GEA en todo el mundo.

Los rotavirus se transmiten por vía fecal-oral. La excreción de virus por vía digestiva es muy alta incluso en niños infectados asintomáticos. Se trata de unos virus muy estables y resistentes, lo que explica que afectan tanto a los niños de los países desarrollados, como a los de los países en desarrollo, aunque la trascendencia de esta infección es muy distinta de unos países a otros. La infección nosocomial por rotavirus constituye una carga importante de la enfermedad.

Rotavirus es la causa principal de GEA grave en lactantes y niños pequeños. Prácticamente todos los niños han tenido al menos 1 infección por rotavirus en los 3 primeros años de vida. Se calcula que cada año fallecen en el mundo unos 600.000 niños por GEA por rotavirus.

En Europa la mortalidad por rotavirus es muy baja, pero la mortalidad es significativa.

Los niños pueden infectarse varias veces en su vida por rotavirus aunque las infecciones sucesivas, son cada vez más benignas. El espectro de la GEA por rotavirus va de una diarrea leve-moderada, de duración limitada a cuadros de grave deshidratación por vómitos y diarrea profusa, que pueden dar lugar al *exitus*. Por la clínica no es posible precisar la etiología que se podrá confirmar por la demostración de las partículas virales en las heces.

Profilaxis

La prevención de la GEA por rotavirus es hoy día posible mediante la administración de vacunas. En la actualidad disponemos de dos vacunas comercializadas. Ambas vacunas se administran por vía oral y solo se pueden administrar a lactantes hasta los 6 meses de edad.

Las vacunas son ROTATEQ® (Sanofi Pasteur-MSD) y ROTARIX® (GSK).

Rotateq® es una vacuna resortante de rotavirus humanos-bovinos que contiene 5 serotipos de rotavirus (tipos G1, G2, G3, G4 y P1 [8]). La vacuna Rotarix® contiene un rotavirus atenuado del serotipo G1P[8]. Ambas vacunas han demostrado tener una eficacia similar contra:

- GEA de cualquier gravedad ≅ 70%.
- GEA severa 85-100%.
- La mitad de las GEA en niños < 5 años, de cualquier etiología que deben ser hospitalizados.

Estas vacunas pueden ser administradas conjuntamente a las otras vacunas del calendario; a los 2, 4 y 6 meses de edad: ROTATEQ® o a los 2 y 4 meses ROTARIX®. El intervalo mínimo entre una dosis y otra, debe ser de 4 semanas (ver tabla).

La seguridad de las vacunas de rotavirus actualmente comercializadas han requerido los ensayos clínicos más numerosos y más rigurosos realizados en estudios de vacunas. Esto ha sido debido a la experiencia previa que hubo con la vacuna comercializada en 1998 RotaShield®. Con esta vacuna se vacunaron aproximadamente 1 millón de niños en un período de 9 meses. De los niños que recibieron la vacuna, cerca de 100 desarrollaron una invaginación intestinal. Hoy todavía hay una cierta incertidumbre por esta relación, vacuna-invaginación, por lo que los estudios de Rotateq® y Rotarix® se hicieron administrando la vacuna entre las 6 y 12 semanas no se administró ninguna dosis de estas dos nuevas vacunas más

TABLA 1. Características de las vacunas de Rotavirus comerciales

	Rotarix®	Rotareq®
Posología:	2 dosis	3 dosis
Vía de administración:	Oral	Oral
Pauta vacunal: 1ª dosis Intevalo entre dosis	2, 4 meses A partir 6ª semana 4 semanas	2, 4, 6 meses 6-12ª semana 4 semanas
Intercambiabilidad entre preparados comerciales	No recomendada	No recomendada
Formulación:	Monodosis Liofilizada para reconstruir	Monodosis Líquida para administrar
Conservación:	2-8 ºC en nevera DTPa,VPI, MC, HB Hib, VPOPnc	2-8 ºC en nevera DTPa, VPI, HB Hib, VPO, PnC
Tipo de vacunas	**Monovalente humana atenuada**	**Pentavalente reapareada bovina-humana**
Inmunidad	Homotípica frente a: G1(8) G3 P(8), G4P(8), G9 P(8) heterotípica G2(4)	Homotípia G1,G2,G3,G4, GP(8)
Eficacia: Todas diarreas RV Diarrea grave RV Hospitalización RV	 70-82% 85-96% 85-100%	 74% 98% 96%
Excreción fecal v. vacunales	Máxima 7º día 50%: 1ª dosis 4%: 2ª dosis	8-9% post, 1ª dosis 0,3% post. 3ª dosis
Transmisión virus vacunales a contactos	Sí	Posible
Replicación intestinal: dosis de vacuna	elevada 10^6 CCDI	escasa 2,0-2,8 x 10^6 UI

allá de cierta edad (6 meses para Rotarix® y 7,5 meses para Rotateq®).

Contraindicaciones: No se deben dar a ningún lactante que haya tenido hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna o que haya tenido una reacción anafiláctica a una dosis anterior de la vacuna. Al igual que lo recomendado para todas las vacunas, la vacuna del rotavirus no debe ser dada durante la enfermedad febril grave.

Precauciones: En niños con enfermedades crónicas del tuvo digestivo o malformaciones del aparato digestivo persistentes (tales como la enfermedad de Hirschprung, y el síndrome de intestino corto) está indicada la vacunación por el beneficio de evitar la infección por el virus salvaje. No se ha probado ni la seguridad ni la eficacia de la vacunación en estos lactantes. Niños con una enfermedad intercurrente moderada o grave, incluyendo gastroenteritis aguda, no deben ser vacunados hasta que hayan mejorado.

Consideración especiales: Los lactantes que conviven con personas que tienen o se sospecha que puedan tener una inmunodeficiencia o un estado inmune deteriorado, pueden ser vacunados. El posible riesgo de transmitir el virus vacunal al inmunodeprimido es ciertamente menor que transmitirles la infección por el virus salvaje. No existen suficientes datos sobre la respuesta a la vacuna en niños prematuros. Se les puede vacunar a partir de las 6 semanas y siempre que no tengan una enfermedad intercurrente o permanezcan ingresados. Se puede vacunar a los niños que están en contacto con mujeres embarazadas.

Intercambiabilidad de preparados vacunales: Por el momento no hay datos que permitan intercambiar distintos preparados vacunales, por lo que no es posible cambiar de preparado vacunal en las dosis del esquema.

Tavola Rotonda. *Bioetica Pediátrica*

DILEMAS ÉTICOS EN PEDIATRÍA: COMIENZO Y FINAL DE LA VIDA

M. Bueno[1], F.J. Ramos[2]
[1]Profesor Emérito de Pediatría, [2]Catedrático Habilitado de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

Aristóteles empleó una fórmula para definir la Ëtica: "Busca el arquero un blanco para su flecha, y ¿no lo buscaremos para nuestras vidas?". Así vio a los seres humanos en su famoso libro Ética a Nicómaco; como arqueros que tienen un blanco y así deben actuar para alcanzar una vida moral (Gracia, 2004).

En los últimos 25 años se ha asistido a un espectacular avance de las ciencias biomédicas. Los métodos de biología molecular con la tecnología ADN-recombinante han acelerado los conocimientos sobre el genoma humano y sus posibles modificaciones (Bueno, 1990). Paralelamente, los dilemas éticos para el médico se han ampliado. Las posibilidades del diagnóstico prenatal, la supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso, el diagnóstico pre-implantacional o la clonación terapéutica, son ejemplos de las

dificultades que puede encontrar el pediatra en el ejercicio de su profesión.

Las históricas decisiones legales que supusieron los casos *Roe vs. Wade* (aborto terapéutico, 1973), *Baby Doe* (síndrome de Down con malformaciones digestivas graves, 1971), *Baby Jane Doe* (mielomeningocele, 1984) o *Baby Fae* (trasplante cardiaco procedente de un mandril a un RN con ventrículo único, 1985), iniciaron un capítulo que posteriormente ha dado lugar a un importante cuerpo de doctrina que culmina con el descubrimiento del genoma humano (2001). El "juego de palabras " **Gen-ética** subraya esta relación (Mayor y Alonso, 2003).

Los grandes dilemas éticos actuales en pediatría pueden resumirse en el planteamiento siguiente:

1. Inicio de la vida humana:
   - Cigoto.
   - Implantación uterina.
2. Final de la vida
   - Límites de la reversibilidad

Inicio de la vida

En el tema del embrión las emociones pueden frecuentemente con las razones. La vida humana merece un respeto desde su comienzo porque ya desde entonces existe un proyecto de ser humano con su dotación genética y sus potencialidades. Su destino es ser gestado para dar lugar a una persona.

La evolución de un nuevo ser reconoce varios estadios biológicos diferenciados, cada uno de ellos con características peculiares (Lacadena, 2003). Estas etapas que las ciencias biológicas han delimitado son:

1. Etapa de formación del precigoto que transcurre desde que el espermatozoide penetra en la membrana del ovocito hasta que tiene lugar el proceso de singamia o fusión de los dos pronúcleos haploides, que constituyen el cigoto diploide;
2. Etapa pre-implantación del embrión que comprende la fase que se extiende hasta los 14-16 días, cuando se forma la línea primitiva, coincidiendo con la implantación definitiva en el útero materno;
3. Etapa del embrión post-implantatorio que transcurre desde aquel momento hasta aproximadamente el mes 3º del comienzo de la última menstruación;
4. Etapa fetal que comprende el desarrollo del ser humano desde este tercer mes hasta el parto.

La importancia de estas etapas biológicas es haber permitido una categorización normativa distinta en el *nasciturus* y por tanto una dispar protección legal. Algunos científicos sostienen que el inicio de la "persona humana" sucede a partir del decimocuarto día posterior a la concepción. Algunos filósofos y teólogos siguen esta línea argumentando que considerar persona a un humano debe supeditarse a que el sistema nervioso central esté suficientemente desarrollado (6ª-8ª semana de gestación).

Debe señalarse, no obstante, que se ha manipulado el lenguaje en este estadio inicial con diferentes términos como: derechos reproductivos, derechos a tener un hijo, reproducción humana asistida, diagnóstico pre-implantacional, clonación terapeútica o pre-embrión. A propósito de este último Kisher dice "el llamado pre-embrión es una falsa fase del desarrollo humano inventada por un embriólogo de anfibios, sólo por razones políticas. No tiene justificación creíble alguna".

El Proyecto de Ley sobre Investigación Biomédica (2006) define al pre-embrión como al "embrión constituido *in vitro* formado por el grupo de células resultante de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 dias más tarde".

Debe recordarse que el embrión posee desde el principio lo que parafraseando a Martínez (2003) puede llamarse **autonomía genética** y sólo depende para continuar su desarrollo de influencias ambientales. La determinación del momento a partir del cual el embrión debe considerarse un ser humano conlleva una serie de riesgos que deben ser asumidos en algún momento. Definir el dilema como sólo una cuestión temporal es un error en nuestra opinión.

Final de la vida

La posibilidad de nacimiento de niños entre la 22ª-24ª semanas de gestación con peso superior a 600 gramos, suscita importantes dificultades desde los puntos de vista médico, social y ético. Durante la 22ª semana de gestación existe el deber ético de respetar los deseos de la madre que tiene derecho y capacidad para esta toma de decisiones. El pediatra neonatólogo debe actuar de acuerdo con los principios éticos de beneficencia y no maleficencia. Las técnicas de reanimación, una vez iniciadas, suelen ser decisiones irreversibles. En los EE.UU. la estrategia predominante es iniciar un tratamiento agresivo en cualquier neonato que tenga posibilidades mínimas de sobrevivir, manteniendo estas medidas hasta llegar a la certeza de que el niño morirá. En otros países, como los nórdicos europeos, la estrategia se basa en datos estadísticos o se interrumpe la reanimación si lo autorizan los padres cuando existe una alta probabilidad de una grave incapacidad.

En España, la AEP a través de su sección de Neonatología, sugiere la "limitación de esfuerzos terapéuticos" en neonatos de menos de 23 semanas de gestación, peso inferior a 500 g y vitalidad que precise reanimación profunda (Protocolos de la AEP. Neonatología,2003).

El caso de Baby Doe del "Johns Hopkins Hospital" fue célebre en el año 1971. Se trataba de un neonato afecto de síndrome de Down y atresia intestinal que ante el rechazo de sus padres fue dejado morir sin tratamiento. Dos años más tarde, una revisión de los usos en la unidad neonatal del "Hospital Yale-New Haven" demostraba que entre los años 1970 y 1972 el 14% de los recien nacidos con deficiencias severas se les había dejado morir sin tratamiento.La

fuerte discusión surgida por estas prácticas dió lugar a la Declaración de la AMA de 1973 que decía:

–"La terminación intencional de la vida de un ser humano por otro-homicidio o compasión- es contrario a aquello para lo que existe la profesión médica. El cese del empleo de medios extraordinarios a fin de prolongar la vida, cuando existe evidencia irrefutable de que la muerte biológica es inminente, es decisión del paciente y/o de su familia próxima. El consejo y juicio del médico debería ser libremente accesible al paciente y/o familiares más próximos"–.

Los derechos del adulto a rechazar tratamiento médico fueron establecidos con el caso de Karen Ann Quinlan, pero durante el período perinatal persisten las controversias. No existen definiciones unívocas para los términos: "mejores intereses del niño" o "calidad de vida".

En opinión de Gracia (2004) el principio de no maleficencia puede ser considerado la crux bioethicorum. Siguiendo al mismo autor la función del arte médico no es perjudicar o no perjudicar, es favorecer. Cuando esto no es posible, al menos hay que proponerse no perjudicar. De origen hipocrático, aunque más moderna, es la expresión *primum non nocere*.

La utilización de neonatos con anencefalia como donantes de órganos para trasplante ha sido fuente de polémicas. Recordemos a este respecto el caso del neonato italiano Gabriele. En una publicación anterior (Bueno y Ramos, 2000), establecíamos que:

1. El tejido cerebral existente se limitará al tronco de encéfalo;
2. Los órganos susceptibles de donación deber ser normales;
3. La enfermedad debe ser invariablemente fatal durante la etapa neonatal;
4. Existirá consentimiento informado de los padres.

En todo caso, debe evitarse la frecuente confusión entre problemas éticos y temas psicosociales (estado socioeconómico familiar, actitudes y tipos de conducta, estado marital de los padres, creencias religiosas, costumbres étnicas).

Estatuto de las células embrionarias

El problema de la utilización de células madre embrionarias plantea la pregunta ¿es correcto utilizar células embrionarias totipotentes o pluripotentes procedentes de fetos humanos abortados o de embriones sobrantes de técnicas de "reproducción asistida", para diferenciarlas a voluntad y convertirlas en tejidos u órganos que puedan reparar o, en su caso, sustituir a otros defectuosos o enfermos?.

En España, la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida en su informe 2000 sobre " La investigación con embriones humanos sobrantes", propuso una serie de recomendaciones que aconsejaban autorizar la utilización con fines de investigación de aquellos embriones que hubieran superado el plazo de cinco años de crioconservación y contaran con el consentimiento informado de los progenitores y no fueran a ser transferidos a la madre biológica, ni donados a otras parejas.

La Ley 45/2003 de 21 de noviembre (BOE 280, 22 noviembre 2003) propone la utilización para investigación de aquellos embriones que no tuvieran otra alternativa que la descongelación y muerte.

En el tema del estatuto del embrión es obvio que nuestra sociedad está dividida y, además, como destaca Gracia, con razones muy serias por ambos lados. Son muy de peso las esgrimidas por los que afirmamos que el cigoto es ya una realidad humana, pero no son menos respetables las que se expresan en sentido contrario. En este tema no parece razonable el establecimiento de prohibiciones absolutas, sino la búsqueda de criterios de gestión prudencial.

Bibliografía

1. Gracia D. Como arqueros al blanco. Estudios de bioética. Madrid: Tricastela; 2004.
2. Bueno M. Transformaciones de la Pediatría en los últimos 25 años. Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Zaragoza, 1990.
3. Mayor F, Alonso C. Gen-Ëtica. Barcelona: Ariel; 2003.
4. Lacadena JR. Individualización y mismidad genética en el desarrollo humano. En: Mayor F, Alonso C, eds. Gen-Ëtica. Barcelona: Ariel 2003; 4: 113-22.
5. Martínez MP. Análisis sobre el comienzo de la vida humana Cuad Bioét 2003; 14: 277-86.
6. Proyecto de Ley sobre Investigación Biomédica. Boletín Oficial de las Cortes Generales. Congreso de los Diputados. 22 septiembre de 2006.
7. Molina V. Consideraciones éticas en el período neonatal. En: Protocolos de la AEP. Neonatología 2003; 7: 53-62.
8. Bueno M, Ramos FJ. Bioética, genética y pediatría. Madrid: Ergon; 2000
9. Ley 45/2003 sobre Técnicas de Reproducción Asistida. BOE nº 280, sábado 22 de noviembre, 2003.

FUNCIONAMIENTO DE UN COMITÉ DE ÉTICA ASISTENCIAL

R. Jiménez, M. Cruz

El Comité de Ética asistencial del Hospital Universitario de Sant Joan de Déu de Barcelona fue fundado en el año 1976 por Francisco Abel, habiendo funcionado ininterrumpidamente desde entonces.

Los objetivos actualmente que se plantea son la protección de los derechos del paciente, formular orientaciones a profesionales y pacientes, facilitar la toma de decisiones

así como concienciar criterios institucionales y contribuir a la formación ética del personal mediante cursos anuales.

En su formación está constituido por tres tipos de miembros: ad personam que son aquellos de conocido prestigio científico y conocedores de la bioética, suelen ser miembros permanentes; rotatorios que suelen estar dos o tres años continuados escogidos entre personas interesadas y miembros en formación en su mayoría residentes o personal auxiliar con duración de un año. Es importante la diversidad de profesionales, así aconsejamos este constituido por médicos, abogados, religiosos, psicólogos, genetistas, bioéticos, enfermería, incluso más dudoso representantes públicos. Se establecen dos tipos de reuniones las programadas que suelen ser mensuales y donde principalmente se elaboran protocolos y las de urgencias cuando existe un caso que así lo requiera.

El Servicio solicita al Presidente esta reunión, describiendo un el caso que si es aceptado este convoca un comité de urgencias que lógicamente nunca está completo.

Para el debate se siguen las siguientes puntualizaciones:

1. Preparación de la historia clínica detallada.
2. Presentación de la misma considerando muy importantes los siguientes puntos: motivo de la consulta, evolución de la enfermedad y estado actual, descripción de la enfermedad y actitud de los padres.
3. Discusión. Durante la discusión quizás uno de los pasos más decisivos a la hora de tomar una recomendación ética final la desarrollamos en los siguientes puntos.
   a. *Pronóstico:* apoyado en la bibliografía, vivencia de otros casos y desarrollo de la enfermedad en el caso a discutir.
   b. *Controles:* hacer hincapié si necesitará muchos controles y si estos tienen que hacerse en el hospital (ej. Metabolopatías) o se pueden efectuar en domicilio (cuidados paliativos).
   c. *Evolución de la enfermedad en el niño*, sobre todo atendiendo a la gravedad evolutiva rápida o no del proceso.
   d. *Complicaciones* no solo las que ha tenido sino también exponer las que puede tener en un futuro como más probable, insistiendo en la posible agravación del cuadro y si hay medidas terapéuticas efectivas.
   e. *Terapéutica:* posibilidades de tratamiento de la enfermedad y si estos son verdaderamente beneficiosos o pueden originar algún peligro por ejemplo toxicidad del fármaco. Igualmente se valorarán las medidas a adoptar si estas son proporcionadas o desproporcionadas.
4. Acercamiento de decisiones: este punto deberá iniciarse por un resumen del caso clínico apoyado en los ítems anteriormente expuestos. A ello debe añadirse unos comentarios sobre los principios básicos de la ética aplicados al caso que se trata, se considerarán los principios de beneficencia y justicia y por supuesto el de autonomía que quizás sea el más decisivo.
5. Toma de decisiones: finalmente para la decisión final deben reconocerse los siguientes principios:
   a. Reducción de riesgos, la aplicación de determinadas alternativas terapéuticas pueden incluso motivar desenlace fatal.
   b. Utilidad potencial de la actitud que se adopte.
   c. Garantía de posibilidades de controlar la enfermedad en su evolución.
   d. Consideraciones sobre la familia, tanto en la actitud hacia el hijo como su capacidad cultural.
6. Información a la familia. Se efectúa por parte del médico y enfermera responsables y dos miembros del comité de ética que suelen ser el de mayor categoría científica y el religioso. Esta información deberá incluir la explicación del pronóstico, las consecuencias de las medidas terapéuticas que puedan adoptarse, la duración del tratamiento, así como las medidas de control necesarias. Finalmente, se reconocerá la decisión que el comité aconseja ya que lógicamente será la familia la que tome una decisión final.
7. Anotación en la historia clínica. Es un punto que nunca debe obviarse. En ella constará el resumen de la consulta ética y la recomendación ética final, tomada como ya se ha dicho de acuerdo con la familia. Por último recomendar con claridad las medidas a adoptar en las diferentes circunstancias que puedan presentarse.

LA DOWN-REGULATION DEL SIGNALING IGF2/IGFR1 DA PARTE DELL'INIBITORE SELETTIVO NVP-AEW541 INIBISCE LA CRESCITA E RIDUCE L'INVASIVITÀ DEL NEUROBLASTOMA *IN VITRO* E *IN VIVO*

Dominici C[1], Tanno B[2], Marsilio S[1], Vitali R[2], Mancuso MT[2], McDowell HP[3], Raschellà G[2], Castello MA[1]

[1]Divisione e Laboratorio di Oncologia, Dipartimento di Pediatria, Università "La Sapienza", Roma. [2]Sezione di Tossicologia e Scienze Biomediche, Centro Ricerca ENEA Casaccia, Roma. [3]Department of Oncology, Royal Liverpool Children's NHS Trust Alder Hey, Liverpool

Background: Il signaling IGF/IGFR1 è importante per la stimolazione della crescita delle cellule tumorali in numerose neoplasie umane. Nel neuroblastoma (NB), l'asse IGF2/IGFR1 promuove la sopravvivenza, la proliferazione e la motilità delle cellule tumorali. L'elevata omologia strutturale tra IGFR1 e recettore per l'insulina (InsR) e la conseguente difficoltà di inibire selettivamente l'IGFR1 senza nel contempo inibire anche l'InsR ha però impedito finora ogni tentativo di targeting terapeutico. La recente disponibilità di un agente a basso peso molecolare dotato di elevata affinità e selettività per l'IGFR1, l'NVP-AEW541 (Novartis Pharma), ci ha consentito di valutare gli effetti in vitro e in vivo dell'inibizione del signaling IGF2/IGFR1 nel NB.

Risultati: L'attività in vitro è stata studiata in un panel di 10 linee cellulari di NB umano, tutte positive a differenti livelli per IGFR1. L'incubazione per 72 ore con NVP-AEW541 ha efficacemente inibito la proliferazione di tutte le linee in un range submicromolare/micromolare di concentrazioni (IC50: 0,4-6,8 _M). Tale inibizione è risultata associata al blocco della fosforilazione di IGFR1 e AKT, e all'induzione di apoptosi secondaria all'attivazione di caspasi 9 e all'up-regolazione di proteine pro-apoptotiche della superfamiglia Bcl-2. Ugualmente inibita è risultata la motilità delle cellule tumorali misurata su gradiente di Matrigel®. L'attività *in vivo* è stata valutata in xenotrapianti ottenuti inoculando due delle 10 linee di NB (HTLA230 e SK-NBE2c) nel sottocute o nella vena caudale di topi nudi. L'NVP-AEW541 è stato somministrato per gavage alla dose giornaliera di 100 mg/kg, divisa in due somministrazioni, per 14 giorni consecutivi. Come controlli sono stati impiegati topi trattati con il solo diluente. Ogni gruppo sperimentale era costituito da 10 topi. Tutti gli esperimenti sono stati eseguiti da personale specializzato e nel rispetto delle norme vigenti. L'NVP-AEW541 ha indotto una significativa riduzione volumetrica degli xenotrapianti sottocute e una significativa riduzione del numero delle metastasi apprezzabili nei topi ai quali le cellule tumorali erano state inietate nella vena caudale. L'analisi morfologica degli xenotrapianti dopo trattamento ha dimostrato un'elevata attività apoptotica e una significativa riduzione della neoformazione di vasi. Nel corso del trattamento con NVP-AEW541 e nelle tre settimane successive alla sua sospensione non è stata apprezzata alcuna tossicità sistemica.

Conclusioni: Nel NB, l'inibizione del signaling IGF2/IGFR1 realizzata mediante esposizione all'NVP-AEW541 è in grado di indurre inibizione della crescita, della neoangiogenesi e dell'invasività locale e a distanza. Tale approccio può costituire una valida opzione terapeutica da affiancare ai trattamenti chemio-radioterapici convenzionali.

EFFETTI CARDIOVASCOLARI E RENALI DELL' ASSOCIAZIONE ACE-INIBITORI (ACE) E ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ANGIOTENSINA II DI TIPO I (AT1) NEL TRATTAMENTO DEL BAMBINO AFFETTO DA PROTEINURIA

Lubrano R, Soscia F, Raggi C, Travasso E, Castello MA
Dipartimento di Pediatria. Università degli Studi di Roma La Sapienza

La proteinuria favorisce la progressione del danno renale. Il suo trattamento con ACE e AT1 è una strategia efficace per preservare la funzionalità renale. I due farmaci hanno anche effetti cardiovascolari. Abbiamo valutato se la combinazione di questi farmaci poteva determinare un miglior controllo della proteinuria e dei parametri cardiovascolari senza effetti indesiderati rispetto alla monoterapia.

Abbiamo studiato 10 bambini (età media 12,3 ± 4,06 anni) con proteinuria secondaria a patologie renali croniche di varia eziologia. Lo studio comprende due fasi (I e II), di 3 mesi ognuna, per un'osservazione complessiva di sei mesi. Durante la fase I ogni bambino ha ricevuto, mediante una procedura random, trattamento in monoterapia con ACE o AT1. Durante la fase II ogni bambino è stato sottoposto a terapia con entrambi i farmaci. All'inizio dello studio (T_O), a tre mesi (T_1) e a sei mesi (T_2) sono stati valutati: la funzionalità renale, l'ecocardiogramma e il monitoraggio ambulatoriale 24 h della pressione arteriosa. A T2 la proteinuria ($\Delta\%_{TO-T2}$ = -80,21 ± 10,75%), il setto interventricolare ($\Delta\%_{TO-T2}$ = -13,63 ± 18,64), la parete posteriore del ventricolo sinistro ($\Delta\%_{TO-T2}$ = -30,71 ± 20,32) e l'indice di massa del ventricolo sinistro ($\Delta\%_{TO-T2}$ = -28,33 ± 24,44) si sono ridotti in modo significativo rispetto ai valori a T_0 e T_1. Mentre non si è avuta nessuna variazione significativa tra T_0 e T_1.

In conclusione, in confronto alla monoterapia, la combinazione dei due farmaci riduce significativamente la proteinuria e determina una evidente riduzione della massa ventricolare sinistra.

RELAZIONE TRA LA TEMPERATURA RETTALE E CUTANEA, MISURATA CON LA TECNICA ALL'INFRAROSSO

*De Curtis M, Calzolari F, Marciano A, Cardilli V, Barba G**
Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia, Puericultura, Università "La Sapienza" Roma. *Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR, Avellino.

Premesse: Le recenti restrizioni all'uso di prodotti contenenti mercurio hanno portato alla produzione di nuovi strumenti per la misurazione della temperatura corporea.

Scopo dello studio: validare in Neonatologia l'accuratezza e l'efficacia di un nuovo termometro (No Touch Sensor DiagnosticTM, Chicco, Italia) che utilizza la tecnologia dell'infrarosso.

Materiali e metodi: tra maggio ed ottobre 2006, su un campione di neonati a termine e pretermine, è stata misurata la temperatura rettale introducendo un termometro di vetro a mercurio per una profondità di 2-3 cm dal margine anale. La lettura è stata effettuata dopo 3 minuti dall'inserzione nel retto. Immediatamente dopo, lo stesso operatore ha rilevato per tre volte consecutive la temperatura cutanea sulla parte centrale della fronte utilizzando il termometro No Touch Sensor DiagnosticTM. In un sottogruppo di 86 neonati la temperatura cutanea era misurata alternativamente da due operatori (FC e AM); ognuno per tre volte.

Questa ricerca non è stato finanziata dalla società produttrice del termometro, né da altre istituzioni.

Statistica: i dati sono espressi come Media ± 1DS o media e IC 95%. Il confronto tra le misurazioni ottenute con i due termometri e tra i due operatori è stata valutata con l'analisi della correlazione e stima della concordanza secondo il metodo di Bland e Altman. E'stata accettata una significatività statistica per P < 0,05.

Risultati: sono stati studiati ad un età postnatale di 16 ± 17 giorni (range 1-93 gg) 107 neonati, che, alla nascita, avevano un peso di 1927 ± 851 g ed un'età gestazionale di 32,7 ± 4,4 sett (range 25-41 sett.). La temperatura rettale variava da 35,1 to 38,4°C, quella cutanea da 35,3 to 38,4°C. I valori medi della temperatura rettale e di quella cutanea erano rispettivamente 36,62 ± 0,66 °C and 36,66 ± 0,66 °C (P = 0,18). La correlazione tra le due misure era significativa (r = 0,902, P < 0,0001). La differenza tra la temperatura rettale e la media della temperatura cutanea misurata dai due operatori era, in media, -0,038 ± 0,288 °C (95% C.I. = -0,093, 0,017°C, range -0,75, 0,72°C). I limiti di concordanza variavano da -0,614 a 0,538 °C. Non sono state osservate differenze significative tra le misurazioni della temperatura cutanea rilevata dai due operatori (n = 86; 36,63 ± 0,45°C *vs*. 36,62 ± 0,44 °C, P = 0,16, media delle tre misure dell'operatore 1 e 2). Le differenze tra le misure dei due operatori variavano tra -0,27 to 0,27 °C. I limiti di concordanza tra le temperature misurate da ogni operatore variava da -0,20 e 0,20 °C.

Conclusioni: La misurazione della temperatura cutanea mediante il termometro all'infrarosso No Touch Sensor Diagnostic™, oltre ad essere assolutamente non-invasiva, è risultata di facile esecuzione, rapida, ripetibile e con minimo errore tecnico.

LA TRANSPLANTATION D'ORGANE AVEC DONNEUR VIVANT, EN FRANCE, NOUVELLES DISPOSITIONS LÉGALES ET COMPARAISON AVEC LES AUTRES PAYS EUROPÉENS

Michel Broye
Paris

En France dans un contexte de pénurie et dans le but d'augmenter le nombre de greffons disponibles, la révision de la loi bioéthique en 2004 a assez largement ouvert l'éventail des donneurs possibles en introduisant dans le même temps un système de contrôle particulier. Au plan pratique et réglementaire la réalisation d'une greffe avec donneur vivant doit suivre un certain nombre d'étapes, une fois cette possibilité envisagée par le responsable du service de greffe: demande d'audition auprès du comité régional en vue de la délivrance d' une autorisation (sauf pour les pères et mères qui l'ont d'office), demande de rendez vous au tribunal de grande instance ressortant du domicile du donneur et à la suite du recueil du consentement par le magistrat, remise de l'autorisation du comité au donneur. Copie de ces documents à la direction de l'établissement déjà informée de ces démarches. Considérant les dispositions concernant les donneurs vivants, sur les 7 pays européens pour lesquels des informations ont pu être recueillies, 6 font intervenir soit un comité (Allemagne, Espagne) soit une tierce personne (Belgique, Italie, Portugal, UK) et dans 2 pays (Espagne, Italie) une évaluation psychologique est obligatoire. Par contre l'implication d'un magistrat n'est relevé que dans 2 pays (Italie, Espagne). Au total avec des modalités un peu différentes, on retrouve en France en Espagne et en Italie la même séquence destinée au " contrôle " du donneur vivant potentiel. Les comités d'experts constitués d'après la loi bioéthique d'août 2004, ont été mis en place en juin 2005. Au début le passage des donneurs vivants par ces comités n'a pas été accueilli de façon très enthousiaste par l'ensemble des responsables d'équipe de transplantation, ils n'ont cependant pas fait obstacle à leur fonctionnement, et il semble aujourd'hui que les tensions s'apaisent. Pour avoir participé depuis juin 2005 au comité d'Ile de France, l'audition des donneurs potentiels a généralement permis de constater que l'information au sujet du prélèvement dont ils disposaient était convenable. Les donneurs potentiels comprennent rapidement que ce comité est là pour les aider, leur permettant éventuellement de conforter leur décision. Dans certaines situations particulières les membres du comité peuvent être amenés à refuser l'autorisation dans le seul but de la protection du donneur.

Bien que le recul soit encore insuffisant, il est possible de se faire une idée de leur fonctionnement d'après une étude réalisée en décembre 2006 sur une période de 18 mois. Au total 439 demandes d'auditions de donneurs vivants potentiels auprès des 8 comités ont été enregistrées, 150 pères ou mères mis à part, les comités ont eu à se prononcer sur 289 demandes d'autorisation. Sur les 251 concernant le rein, 242 ont été délivrées. Dans 9 cas la procédure n'a pas été poursuivie pour les raisons suivantes: 5 refus d'autorisation après audition par le comité, 2 donneurs se sont désistés après audition, 1 donneur a été récusé par le centre de greffe, enfin un donneur ne s'est pas présenté.

Sur les 48 concernant le foie, 40 ont été délivrées. Dans 8 cas la procédure n'a pas été poursuivie pour les raisons suivantes: 5 refus d'autorisation par les comités, 2 annulations de demande par le service de greffe, et 1 désistement de donneur après audition

Considérant l'évolution de la proportion de greffes réalisées en France avec donneur vivant, on observe une ascension nette au cours des dernières années en ce qui concerne les adultes, passant de 4% en 2000 à 9,2% en 2006, tandis que cette proportion est demeurée stable pour les enfants autour de 11%. Ce dernier chiffrage situe la France dans la moyenne des pays européens entre les pays du nord (de 20 à 90%) et les pays du sud (de 0,2 à 3,5%). On peut discuter les relations entre les dispositions légales et la pratique de ces pays.

HACIA UN NUEVO MODELO DE SALUD (FUNDAMENTO CIENTÍFICO Y HUMANÍSTICO) "PEDIATRÍA Y PAIDEIA"

R. Trujillo Armas

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria/ Gráficas Sabater S.L.Tenerife, 2006

En un libro cuyos objetivos rebasan los que habitualmente nos preocupan a los pediatras, el Dr. Trujillo define el marco conceptual de la Pediatría destacando el papel que, junto a los aspectos estrictamente clínicos, han de ocupar los propios de la denominada Pediatría Social para que el cuidado del niño se corresponda y encaje en un marco conceptual más amplio, en una verdadera Pediatría Integral.

Para llegar a definir este concepto, en una primera parte revisa los fundamentos científicos, biológicos y culturales de la evolución de la pediatría y esto le permite abordar en la segunda parte, con claridad, los fundamentos de una pediatría basada en un concepto más amplio de la salud, que define como " modelo holístico", en el cual se engloban aspectos que el ritmo de estudio y de la labor asistencial a que nos vemos sometidos nos impide tener en cuenta al tratar de enjuiciar al niño, sano o enfermo, como algo más que un conjunto de órganos aislados o con un grado variable de coordinación.

Aunque la amplitud de objetivos hace muy difícil sintetizarlos en una obra de esta extensión, el Dr. Trujillo lo logra utilizando un lenguaje preciso y una serie de esquemas que facilitan su lectura.

En resumen, se trata de una obra que refleja los cambios de nuestra disciplina y señala las previsiones de futuro desde una perspectiva más amplia de sus bases y objetivos. Su lectura, que recomendamos vivamente, servirá para liberarnos del esquema un poco rígido de nuestra disciplina a que el trabajo, en ocasiones rutinario y repetitivo, nos conduce.

M. Hernández

CÁNCER HEREDITARIO

A. Alonso Sánchez, M. Benavides Orgaz, I. Blanco Guillermo, et al.

Dispublic SL, Madrid, 2006

Este extenso volumen, patrocinado por la Sociedad Española de Ontología Médica (SEOM) constituye una verdadera puesta al día de los factores hereditarios vinculados al cáncer y han colaborado en él alrededor de 60 especialistas españoles y extranjeros.

Se abre con una introducción dedicada a la historia del cáncer hereditario escrita por el Prof. Lynch, de la *Creighton University School of Medicine* en Nebraska que posee gran interés. Le siguen capítulos que abordan aspectos básicos, como las bases genéticas del cáncer, las técnicas de diagnóstico molecular, y la detección de los síndromes hereditarios entre otros. La segunda parte de la obra estudia el consejo genético en sus diversos aspectos, incluido el ético y el legal. En la tercera parte se describen las distintas entidades oncológicas con componente hereditario, siendo de especial interés los capítulos dedicados al cáncer de colon hereditario y a los síndromes tumorales endocrinos. En este apartado figura un capítulo sobre síndromes hereditarios en oncología pediátrica, redactado por un equipo coordinado por el Dr. Pestaña y la Dra. García-Miguel realmente atractivo. Completan la obra unos apéndices sobre consentimiento informado, convenios y declaraciones internacionales, etc. Cierran el libro un glosario de términos y una terminología clave, de gran utilidad para la lectura de la obra. Libro muy recomendable

A. Muñoz

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD A LO LARGO DE LA VIDA

F.J. Quintero, J. Correas, F.J. Quintero Lumbreras

Editorial Ergon, Madrid, 2006

Como indica el Prof. Biederman de la Facultad de Medicina de Harvard en su prólogo al libro, se trata de una obra con una visión completa y actual de un trastorno de crucial importancia en la infancia. El libro está dividido entres partes. La primera estudia el trastorno desde su perspectiva histórica hasta los más recientes hallazgos en los campos de la neurobiología y la genética.

Me ha parecido de especial interés el capítulo dedicado por JA Herrero y colaboradores a los fundamentos neurosicológicos del trastorno.

En la segunda parte del libro se estudia su clínica en la infancia y adolescencia, su comorbilidad y su tratamiento farmacológico y no farmacológico.

En la tercera parte se aborda la problemática del trastorno en el adulto en sus distintas vertientes clínicas y terapéuticas. Del interés de la obra da fe el hecho de que se hayan hecho dos ediciones en el mismo año. La edición de Ergon es impecable.

A. Muñoz Villa

Profesor Alfredo Gallart Catalá

Sólo cuando no perdura en la memoria, la muerte significa una pérdida irreparable. Al contrario, para muchos se entiende como un tránsito hacia el comienzo de la inmortalidad. El profesor Alfredo Gallart Catalá, desde el 30 de enero de 2007, forma parte inolvidable de la historia de la pediatría catalana y española. A día siguiente de su inesperada defunción –el hombre no conoce su hora–, por la rotura de un aneurisma de aorta abdominal, un acto sobre el Tratado de Pediatría en el gran Auditorio del edificio docente del Hospital San Juan de Dios de Barcelona se empezó con un emocionado minuto de silencio en su recuerdo. Aquí se exponen algunas de las reflexiones que pasaron por la mente de los asistentes que le conocían, desde el Presidente de la Asociación Española de Pediatría, hasta los alumnos y postgraduados presentes. Para el que ahora escribe estas apresuradas líneas (hay cosas que si no se hacen pronto no se hacen nunca) surgió de manera involuntaria el momento en que tuvimos el honor y la responsabilidad de presidir el tribunal de concurso-oposición mediante el que accedió, después de subir todos los escalones de la docencia universitaria, a la Cátedra de Pediatría de la Universidad autónoma de Barcelona, de la que había sido primer catedrático el Profesor Angel Ballabriga. Ocurría precisamente en otro mes de febrero (1990). Suceder al Maestro ya era un difícil reto, pero tampoco fue fácil el trámite obligado que cito ya que, entre otros aspirantes destacados, estaban los profesores J. Argemí y M. Castro Gago, que desempeñan su brillante labor docente en otros ámbitos eminentes.

Antes y después de aquellos días dedicados a la siempre discutida tarea de selección del profesorado, he tenido la suerte de compartir con él diversas actividades científicas y docentes, como los prestigiosos cursos de formación continuada para postgraduados o las reuniones sobre patología infecciosa en Pediatría, organizadas inicialmente por él y continuadas con el entusiasmo de F. Moraga y otros ilustres colaboradores. En una de ellas, el 29 de abril de 2006, dio su última conferencia sobre "Nuevas perspectivas en las infecciones del aparato respiratorio", acto que aprovechó para despedirse de sus discípulos, colaboradores y compañeros, ya que el 30 de septiembre era jubilado, pasando a preparar los programas a desarrollar en su próxima y segura promoción como Profesor Emérito con el voto unánime del Departamento. Además de una buena sintonía en el plano humano, ciudadano y profesional, compartimos con él algo más: algún rato de ocio, donde se podía conocer mejor la verdadera personalidad del pediatra insigne y del amigo cierto, cuya ausencia ahora lamentamos.

Como en las pruebas de acceso a la Cátedra, parecía que su trayectoria vital estaba marcada por la dificultad o la tendencia a resaltar la vertiente más controvertida de los frecuentes problemas que ofrece nuestra especialidad. Había nacido en Barcelona, por cierto en un año sin duda inolvidable y muy difícil sin necesidad de nuevos estímulos para la memoria: 1936, exactamente el 24 de febrero. Hizo sus estudios primarios y secundarios en un colegio jesuita (Sagrado Corazón, de la calle Caspe, de Barcelona) en sus mejores tiempos, duros, pero formativos. Luego, durante la licenciatura (1953-1960), antes de fraguar su vocación pediátrica, fue alumno interno o colaborador de una especialidad naciente, la cirugía cardiaca, con el pionero Dr. Castro, que desempeñaba su ardua labor por los años 50 del siglo XX pasado, con escaso soporte oficial, en el Hospital de la Cruz Roja de la ciudad condal. En la década siguiente, ya licenciado en 1960 con sobresaliente, destaca como pediatra, pero no se conforma con la asistencia a un centro universitario y con la intensa actividad clínica, en tiempos de gran morbilidad y mortalidad infantil, sino que –tras un período de 2 años con el Prof. Sala Ginabreda en el Hospital del Mar–, se suma al centro de Neonatología en la Maternidad de la Diputación de Barcelona (ahora una parte del Consorcio del Hospital Clínico, lo mismo que el Hospital de San Juan de Dios). Allí ponían los cimientos de la moderna asistencia al recién nacido el llorado Juan Pérez del Pulgar y el incansable luchador Angel Ballabriga, que pa-

saría a ser su maestro y jefe durante muchos años. Siguiendo su estímulo, hizo estancias de postgraduado con Proudhom en Suiza (1968) y otras más breves y posteriores con Reynolds y Swyer.

Su tesis doctoral versó sobre tolerancia a la lactosa en el recién nacido pretérmino y es conocido que sus primeras aportaciones se dedicaron al período neonatal, de manera que ha sido testigo privilegiado en ese progreso enorme de la Neonatología, cuando el prematuro extremo o el neonato gravemente enfermo cuentan con la ayuda de la antibioticoterapia, la alimentación parenteral o la respiración asistida, además de unas incubadoras cada vez más perfeccionadas, tan distintas de las que se pusieron en marcha en aquel centro por primera vez entre nosotros. Siempre hay excepciones, pero hace 40-50 años era irrealizable conseguir que un recién nacido con menos de 500 gramos de peso o alrededor de 23 semanas de gestación pudiera sobrevivir, según se conoce ahora, aun a riesgo de algunas complicaciones respiratorias, nerviosas y sensoriales, tema de reflexión o preocupación para Alfredo Gallart Catalá.

Luego dirigió sus principales afanes hacia la Nutrición Pediátrica, como tantos otros colaboradores del profesor Ballabriga, destacando ahora el profesor Antonio Carrascosa, al quedar como único Catedrático de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona. Sin embargo, nunca dejó de lado una visión general de la Pediatría y la consideración global del niño, como parece muy conveniente en un jefe de Departamento. Su última tarea profesional en el Hospital Infantil Vall d´Hebron, donde antes había sido Jefe de Sección y Jefe de Servicio y del que formó parte desde su primer día, era precisamente la de Coordinador, que vino a sustituir la figura de jefe de Departamento. Aunque destacó en algunos terrenos más concretos, no llegó a esa plena especialización, que en la actualidad se va imponiendo. Por ello, en tercer lugar, por citar sólo tres campos más sobresalientes en su *curriculum* científico, ha sido considerable (adjetivo tan querido por su admirado ampurdanés insigne, Josep Pla) su aportación en el estudio, investigación y docencia de la Infectología Pediátrica, lo que ha beneficiado a muchos, como lo demuestra su contribución como Autor y Director Asociado en el Tratado de Pediatría. Me consta el rigor científico de su revisión, con el soporte de la evidencia ofrecida por la más reciente bibliografía, pero también con el gran valor de la clínica y la experiencia.

Debe ser recordado igualmente como un docente eficaz y comprometido, dando a la enseñanza a diversos niveles todo su gran valor en contra de aquellos que deben dedicar lo mejor de su tiempo a las publicaciones dado que a la hora de calificar, se impone el dominio del factor impacto, ante la dificultad de valorar debidamente la cualidad de enseñar y la eficiencia en la asistencia del niño sano y enfermo. En sus trabajos científicos publicados y en las 60 tesis doctorales dirigidas, se aprecia de nuevo el rigor en el trabajo, si bien no dudó en servir a sus compañeros como traductor de diversas obras y como redactor jefe y, después, director de la revista que es órgano oficial de la Academia Americana de Pediatría: *Pediatrics*.

En el plano personal, su amigo, compañero y colaborador C. Rodrigo me lo describe como extraordinaria persona, amigo leal, pediatra abnegado, docente comprometido y jefe generoso. Mucho se podría agregar, aunque siempre parecería poco. Tal vez decir que se mostraba especialmente respetuoso con los que consideraba sus superiores, aunque no compartiera todas sus opiniones. El que ahora escribe esta comunicación para los pediatras españoles, con una noticia que nunca le hubiera gustado dar, trataba en aquellas raras ocasiones de distensión compartidas de romper la barrera generacional, y durante algún tiempo institucional, al decirle con afecto que hacía honor a sus apellidos, al ser un hombre gallardo y un típico catalán, pues se sentía en especial ligado al Ampurdán, con su casa en Calella de Palafrugell, sus habaneras y el azul del Mediterráneo en la Costa Brava. Pero, si no descubría a cualquiera todo su corazón, nunca ocultaba este amor a la patria chica, donde ahora reposan sus restos, y otra faceta paradójica y muy agradable, la de un verdadero *gourmet*. Con él no era problema descubrir el mejor restaurante, elegir un menú exquisito o el mejor vino para la ocasión.

Este boceto del gran amigo y colega que pasa a la Historia no sería completo sin dibujar su silueta alta y seria junto a la de su esposa Montse, de saber múltiple aún bañada de lágrimas, sus cuatro hijas, presididas por Adela, que continúa la profesión del padre, sus hijos políticos y una prole numerosa de nietos y nietas, su mayor ocupación y galardón, según decía últimamente. Para los amigos y para la familia es difícil sobrellevar la desgracia de su ausencia, pero en estas líneas va también un mensaje de esperanza y la seguridad de que la Pediatría no le olvidará.

Manuel Cruz-Hernández

ABRIL/JUNIO 2007

16-20 de Abril 2007
35th Annual Pediatric Trends
Baltimore, MD, United States

17-19 de Abril 2007
Advanced Pediatric Emergency Medicine Assembly
New York, NY, United States

21 de Abril 2007
2nd Jerry Jacobs Lectureship in Pediatric Rheumatology: New Trends in the Treatment of Inflammatory Disorders
New York, NY, United States

25-28 de Abril 2007
5th Croatian Congress of Pediatric Surgery with International Participation
Cavtat, Croatia

27 de Abril 2007
Pediatric Infectious Disease Update 2007
Branson, MO, United States

5-8 de Mayo 2007
Pediatric Academic Societies' 2007 Annual Meeting
Toronto, ON, Canada

17-19 de Mayo 2007
Third International Conference on Pediatric Mechanical Circulatory Support Systems and Pediatric Cardiopulmonary Perfusion
Hershey, PA, United States

18 de Mayo 2007
Pediatric Dermatology
Minneapolis, MN, United States

21-25 de Mayo 2007
Pediatric Infectious Diseases for Primary Care
Sarasota, FL, United States

24-28 de Mayo 2007
2007 Annual Session of the American Academy of Pediatric Dentistry
San Antonio, TX, United States

26-28 de Mayo 2007
What's In the News: Best Practices in Pediatric Medicine
Monterey, CA, United States

6-9 de Junio de 2007
6th Slovak Pediatric Congress
Kosice, Slovakia

11-14 de Junio 2007
Pediatric Infectious Disease Update
Sea Pines, SC, United States

11-14 de Junio 2007
Pediatric Infectious Disease Update
Hilton Head Island, SC, United States

14-17 de Junio 2007
Vermont Summer Pediatric Seminar
Burlington, VT, United States

14-15 de Junio, 2007
3rd International Symposium on Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
Montréal, QC, Canada

15 de Junio 2007
Eighth Annual Pediatric Endocrinology for the Primary-Care Clinician
Baltimore, MD, United States

27-30 de Junio 2007
46th European Society for Pediatric Endocrinology Meeting
Helsinki, Finland

28-30 de Junio 2007
STEPS 2007- Strategies & Trends in European Pediatric Surgery
Riga, Latvia

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

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

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

REVISIÓN

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

CARTAS AL DIRECTOR

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

ORIGINALES

Los trabajos deberán presentarse escritos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño DIN A4. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan, teléfono y e-mail de contacto y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

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

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

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

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

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

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

Apellido e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 3 se añadirá tras el 3º "et al"; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

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

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

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

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

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

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos. Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos, total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

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

CRÍTICA DE LIBROS

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

OTRAS SECCIONES

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

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

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

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

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

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

Los manuscritos se remitirán por **correo electrónico** a la Srta. Carmen Rodríguez (**carmen.rodriguez@ergon.es**), **o en papel**, en este caso, se remitirá un original y dos copias del manuscrito completo, incluyendo tablas y figuras, a la siguiente dirección:

Dr. Arturo Muñoz
Revista Española de Pediatría
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28220 Majadahonda, Madrid
e-mail: amvillatv@yahoo.es

Boletín de suscripción

Dirección de envío

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono Población

C.P. Provincia NIF

		Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Extranjero
Suscríbame a:	**Revista Española de Pediatría** (6 números/año)	66,95 €	111,24 €	56,65 €	121,54 €

Impuestos y gastos de envío incluidos.

✂

☐ Mediante talón nº que adjunto

☐ Transferencia a ERGON CREACION, S.A.
BANCO BILBAO VIZCAYA.
cc. 0182/5437/61/0010072818.
Avda. de España, 22. 28220 Majadahonda

☐ A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

Orden de pago por domiciliación bancaria

Banco/Caja de Ahorros Entidad Nº Sucursal D.C.

Calle Población

D.P. Provincia C/C o Ahorro nº

Nombre del titular de la cuenta

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

Les saluda atentamente
(Firma)

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

....., ... de ..... de 2007

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2007

Responsable de suscripciones

MADRID, ... de ..... de 2007