

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Sumario

- PUESTA AL DÍA
 419 **Enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el paciente pediátrico**
V. Cruzado, M. Tolín, A. Berroya, N. Navarro, J. Rodríguez-Cimadevilla, A. Salcedo Posadas
- ORIGINALES
 426 **Desarrollo neurológico en prematuros de muy bajo peso tras ser dados de alta de la Unidad Neonatal**
A. Ayerza Casas, M.P. Samper Villagras, G. Rodríguez Martínez, I. Ariño Galve, P. Ventura Faci
- 432 **Un nuevo reto en la asistencia pediátrica de urgencias: el niño inmigrante**
J. Álvarez Pitti, E. Montesinos Sanchis, A. García García, M. Castell Miñana, C. Lecuona López, E. Lurbe Ferrer
- 438 **Infecciones de orina por gérmenes no *E. Coli* y alteraciones nefrourológicas**
L. Calleja Gero, B. Cabeza Martín, M.C. García García, B. Rabadán Sanz, M.A. Sánchez Bayle, J. Cano Fernández
- 441 **Consideraciones sobre el hipotiroidismo congénito a partir del análisis de nuestra casuística**
M.E. García Rodríguez
- 447 **Características epidemiológicas del lactante con primer episodio sibilante: ¿podemos identificar al niño con riesgo de episodio grave y/o de recidiva?**
E.Mª. Fernández Fernández, J.M. Fernández Menéndez, M. Fernández Díaz, M. Morán Poladura, E. Fernández Rodríguez, G. Solís Sánchez, S. Málaga Guerrero
- COMUNICACIÓN BREVE
 452 **Sarcoma histiocítico. Presentación de un caso y revisión de la literatura**
N. Álvarez Gil, K. Badillo Navarro, M. Muñoz Hernández, M.S. Maldonado Regalado
- 455 **¿Es la *Hafnia alvei* un patógeno intestinal?**
V. Cantarín Extremera, J. Álvarez-Coca González, J. Martínez Pérez, B. Hernández Milán, B. Cabezas Martín, J.L. Rubio Villanueva
- 457 **Microftalmia por deficiencia materna de vitamina A como complicación de derivación biliopancreática: comunicación de un caso**
S. Torres Claveras, L. Zanduetta Pascual, R. Pinillos Pisón, B. Romera Santa Barbara, P. Sanz de Miguel, M. Velasco Manrique, C. Ferrer Novella, I. González Viejo, L. Ros Mar, V. Rebage Moises
- 461 **Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Actualización del tratamiento**
P. Enes Romero, E. Colino Alcohol, M.S. Maldonado Regalado
- 465 NOTICIAS
- 467 AGRADECIMIENTOS
- 468 ÍNDICE DE AUTORES
- 471 ÍNDICE DE MATERIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre - Diciembre 2008

Volumen 64 - Número 6

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A.E. Cedrato (Buenos Aires)
N. Cordeiro Ferreira (Lisboa)
J. Salazar de Sousa (Lisboa)
J.F. Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

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

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

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Ángel 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

© 2008 ERGON

Arboleda, 1. 28221 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 68,97 €; Instituciones: 114,58 €; Extranjero 125,19 €;
MIR y estudiantes 58,35 €; Canarias profesionales: 66,32 €.

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.
28221 Majadahonda (Madrid). carmen.rodriguez@ergon.es

Sumario

PUESTA AL DÍA

- 419 **Enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el paciente pediátrico**
V. Cruzado, M. Tolín, A. Berroya, N. Navarro, J. Rodríguez-Cimadevilla, A. Salcedo Posadas

ORIGINALES

- 426 **Desarrollo neurológico en prematuros de muy bajo peso tras ser dados de alta de la Unidad Neonatal**
A. Ayerza Casas, M.P. Samper Villagras, G. Rodríguez Martínez, I. Ariño Galve, P. Ventura Faci

- 432 **Un nuevo reto en la asistencia pediátrica de urgencias: el niño inmigrante**
J. Álvarez Pitti, E. Montesinos Sanchis, A. García García, M. Castell Miñana, C. Lecuona López, E. Lurbe Ferrer

- 438 **Infecciones de orina por gérmenes no *E. coli* y alteraciones nefrourológicas**
L. Calleja Gero, B. Cabeza Martín, M.C. García García, B. Rabadán Sanz, M.A. Sánchez Bayle, J. Cano Fernández

- 441 **Consideraciones sobre el hipotiroidismo congénito a partir del análisis de nuestra casuística**
M.E. García Rodríguez

- 447 **Características epidemiológicas del lactante con primer episodio sibilante: ¿podemos identificar al niño con riesgo de episodio grave y/o de recidiva?**
E.M^a. Fernández Fernández, J.M. Fernández Menéndez, M. Fernández Díaz, M. Morán Poladura, E. Fernández Rodríguez, G. Solís Sánchez, S. Málaga Guerrero

COMUNICACIÓN BREVE

- 452 **Sarcoma histiocítico. Presentación de un caso y revisión de la literatura**
N. Álvarez Gil, K. Badillo Navarro, M. Muñoz Hernández, M.S. Maldonado Regalado

- 455 **¿Es la *Hafnia alvei* un patógeno intestinal?**
V. Cantarín Extremera, J. Álvarez-Coca González, J. Martínez Pérez, B. Hernández Milán, B. Cabezas Martín, J.L. Rubio Villanueva

- 457 **Microftalmia por deficiencia materna de vitamina A como complicación de derivación biliopancreática: comunicación de un caso**
S. Torres Claveras, L. Zandueta Pascual, R. Pinillos Pisón, B. Romera Santa Bárbara, P. Sanz de Miguel, M. Velasco Manrique, C. Ferrer Novella, I. González Viejo, L. Ros Mar, V. Rebage Moisés

- 461 **Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Actualización del tratamiento**
P. Enes Romero, E. Colino Alcohol, M.S. Maldonado Regalado

- 465 NOTICIAS

- 467 AGRADECIMIENTOS

- 468 ÍNDICE DE AUTORES

- 471 ÍNDICE DE MATERIAS

Contents

- UP-DATING
- 419 **Diffuse interstitial lung diseases in the pediatric patient**
V. Cruzado, M. Tolín, A. Berroya, N. Navarro, J. Rodríguez-Cimadevilla, A. Salcedo Posadas
- ORIGINAL
- 426 **Neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants after discharge from the intensive care unit**
A. Ayerza Casas, M.P. Samper Villagras, G. Rodríguez Martínez, I. Ariño Galve, P. Ventura Faci
- 432 **Immigrant children: a new challenge in pediatric emergency care**
J. Álvarez Pitti, E. Montesinos Sanchis, A. García García, M. Castell Miñana, C. Lecuona López, E. Lurbe Ferrer
- 438 **Non-E. coli urinary infections and urinary tract anomalies**
L. Calleja Gero, B. Cabeza Martín, M.C. García García, B. Rabadán Sanz, M.A. Sánchez Bayle, J. Cano Fernández
- 441 **Aspects about congenital hypothyroidism from the analysis of our casuistry**
M.E. García Rodríguez
- 447 **Epidemiological characteristics of first wheezy episodes: can we identify children at risk of serious episode and/or relapse?**
E.M^a. Fernández Fernández, J.M. Fernández Menéndez, M. Fernández Díaz, M. Morán Poladura, E. Fernández Rodríguez, G. Solís Sánchez, S. Málaga Guerrero
- SHORT COMMUNICATIONS
- 452 **Histiocytic sarcoma. A case report and review of the literature**
N. Álvarez Gil, K. Badillo Navarro, M. Muñoz Hernández, M.S. Maldonado Regalado
- 455 **Is *Hafnia alvei* an intestinal pathogen?**
V. Cantarín Extremera, J. Álvarez-Coca González, J. Martínez Pérez, B. Hernández Milán, B. Cabezas Martín, J.L. Rubio Villanueva
- 457 **Microphthalmia for maternal vitamina A deficiency: complications of biliopancreatic diversion: report of a case**
S. Torres Claveras, L. Zanduetta Pascual, R. Pinillos Pisón, B. Romera Santa Bárbara, P. Sanz de Miguel, M. Velasco Manrique, C. Ferrer Novella, I. González Viejo, L. Ros Mar, V. Rebage Moisés
- 461 **Warm antibody autoimmune hemolytic anemia: Up-date on the treatment**
P. Enes Romero, E. Colino Alcohol, M.S. Maldonado Regalado
- 465 NEWS
- 467 GRATITUDINES
- 468 AUTORES' INDEX
- 471 ASPECTOS' INDEX

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el paciente pediátrico

V. Cruzado, M. Tolín, A. Berroya, N. Navarro, J. Rodríguez-Cimadevilla, A. Salcedo Posadas

Sección Neumología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

DEFINICIÓN

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) constituyen un grupo de patologías raras que afectan al parénquima pulmonar (alvéolo, intersticio, pequeñas vías aéreas y vasos) e interfieren en el intercambio gaseoso, produciendo una elevada morbimortalidad⁽¹⁾.

Sus características comunes incluyen hipoxemia, patrón restrictivo en el estudio funcional respiratorio e infiltrado pulmonar difuso en la radiografía y/o TC de tórax. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen inflamación con destrucción de la pared alveolar y afectación del intersticio y del lecho vascular desencadenando en último término fibrosis pulmonar⁽²⁾.

Actualmente se denominan “enfermedades pulmonares infiltrativas difusas” o “enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas”.

EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia en niños es menor que en adultos, aunque hay patologías exclusivas de la infancia. La prevalencia estimada en la edad pediátrica es de 0,36/100.000^(3,4) mientras que en adultos es de 70/100.000. Son más frecuentes en niños que en niñas, sobre todo en menores de 2 años⁽⁵⁾.

La mayoría se diagnostican en el primer año de vida. Dadas sus manifestaciones clínicas inespecíficas y variables, hasta el 35% de los casos se diagnostican erróneamente de asma⁽⁶⁾.

Correspondencia: Antonio Salcedo Posadas.
C/ Dr. Castelo, 47. 28009 Madrid
E-mail: asalcedo.hgugm@salud.madrid.org
Recibido: octubre 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(6):419-425

CLASIFICACIÓN

Se han realizado múltiples clasificaciones, existiendo más de cien formas descritas en el adulto⁽²⁾.

En general las clasificaciones más aceptadas son las de la *American Thoracic Society* y *European Respiratory Society*, que dividen este grupo de patologías según su etiología (conocida o desconocida) o según sean primarias o asociadas a enfermedad sistémica (Tablas 1 a 3)^(4,7,8).

Existe un grupo de enfermedades que debutan en los primeros meses de la vida que aún no están definidas claramente en muchos casos y que quedan referidas en la tabla 4.

ETIOLOGÍA

En algunos casos, estas enfermedades tienen causas definidas⁽⁹⁾:

- Causas infecciosas:
 - Virus: CMV, adenovirus, otros. Neumonitis intersticial linfocítica debida a VIH.
 - Hongos: *Pneumocystis jirovecii*.
 - Bacterias: *Legionella pneumophila*.
 - Otras: *Mycoplasma pneumoniae*.
- Inhalantes ambientales:
 - Polvos inorgánicos: sílice, asbesto, polvo de talco, estearato de cinc.
 - Ácidos: sulfúrico y clorhídrico.
 - Gases: cloro, dióxido de nitrógeno, amonio.
 - Polvos orgánicos: neumonitis por hipersensibilidad.
- Inducidas por radiación.
- Inducidas por drogas: ciclofosfamida, metotrexate, azatioprina, arabinósido de citosina, vinblastina, bleomicina, nitrosoureas, nitrofurantoína, penicilamina, sales de oro.
- Enfermedad injerto contra huésped postrasplante de médula ósea.

- Déficit de proteínas B y C del surfactante.
- Asociadas a enfermedades sistémicas:
 - Conectivopatías (enfermedades del colágeno-vasculitis sistémicas, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis y polimiositis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica progresiva, espondilitis anquilosante, síndrome de Sjögren, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, amiloidosis, histiocitosis X).
 - Vasculitis pulmonar: poliarteritis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis leucocitoclástica.
 - Otras enfermedades vasculares pulmonares: enfermedad venooclusiva, atresia o estenosis pulmonar, malformaciones arteriovenosas difusas.
 - Enfermedades linfáticas pulmonares.
 - Tumores.
 - Enfermedades metabólicas.
 - Síndromes neurocutáneos (neurofibromatosis).
 - Hepatopatías (hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria).
 - Enfermedades digestivas (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa).
 - Síndromes aspirativos.

Formas exclusivas del lactante

Taquipnea persistente del lactante/hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia

Clínica compatible con enfermedad pulmonar intersticial difusa, sin evidencia de otra enfermedad, con radiografía y tomografía compatibles (atrapamiento aéreo y patrón en vidrio esmerilado en la TC). En la biopsia pulmonar no hay inflamación intersticial; existe hiperplasia del músculo liso, con aumento de macrófagos alveolares, y por inmunohistoquímica se observa hiperplasia de células neuroendocrinas en vías aéreas distales, y a veces también agregados de células neuroendocrinas en parénquima pulmonar distal⁽¹⁰⁾.

No se han identificado agentes infecciosos causales.

No hay estudios sistemáticos sobre el tratamiento de esta enfermedad; normalmente mejora con el tiempo y no se han descrito fallecimientos.

Bronquiolitis folicular

Es posible que sea la misma entidad que la forma anterior, pues también los afectos de esta enfermedad mejoran con los años. En el estudio histológico se encuentra infiltración linfocítica folicular. Se han descrito 13 casos^(11,12).

Neumonitis intersticial celular/gluco-genosis intersticial pulmonar

Se ha postulado como etiología de esta entidad una anomalía en la diferenciación celular pulmonar⁽³⁾. El estudio anatómopatológico muestra proliferación intersticial inespecífica, sin inflamación o con mínimos signos inflamatorios. En

TABLA 1. Enfermedades intersticiales pulmonares de causa desconocida o primarias

1. Diagnóstico histológico-clasificación previa
- Neumonía intersticial usual (NIU)
- Neumonía intersticial inespecífica (NII)
- Neumonía organizada
- Daño alveolar difuso
- Bronquiolitis respiratoria (no descrita en niños)
- Neumonitis intersticial descamativa (NID)
- Neumonía intersticial linfoide (NIL)
2. Diagnóstico clínico/radiológico/patológico-Clasificación actual
- Fibrosis pulmonar idiopática/ Alveolitis fibrosante criptogenética
- Neumonía intersticial descamativa (NID)
- Neumonía intersticial inespecífica (NII)
- Neumonía intersticial linfoide (NIL)
- Neumonía intersticial aguda
- Bronquiolitis con enfermedad intersticial pulmonar
- Neumonía organizada criptogenética (anteriormente denominada bronquiolitis obliterante con neumonía organizada)

TABLA 2. Formas de EPID asociadas a enfermedad sistémica

- Enfermedades del tejido conectivo
- Histiocitosis
- Enfermedades de depósito de lípidos
- Síndromes neurocutáneos (esclerosis tuberosa)
- Tumores
- Sarcoidosis
- Errores congénitos del metabolismo (lisinuria, intolerancia a proteínas)

TABLA 3. Otras formas de EPID

- Síndromes de hemorragia alveolar
- Síndromes aspirativos
- Enfermedad pulmonar inducida por drogas o por radiación
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Enfermedad pulmonar crónica infecciosa o postinfecciosa
- Proteínosis alveolar pulmonar
- Infiltrados pulmonares con eosinofilia
- Enfermedades linfáticas pulmonares
- Enfermedades vasculares pulmonares (proliferativas y congénitas)
- Microlitiasis pulmonar

la microscopia electrónica se observan células con acúmulo de glucógeno⁽¹³⁾. En general el pronóstico es bueno.

Neumonitis crónica del lactante

Caracterizada por septos alveolares engrosados, hiperplasia marcada de neumocitos tipo 2 y exudado alveolar

TABLA 4. Formas exclusivas de EPID en el lactante

- Desórdenes del crecimiento y del desarrollo pulmonar
- Taquipnea persistente/Hiperplasia de células neuroendocrinas
- Bronquitis o bronquiolitis folicular
- Neumonitis intersticial celular/Glucogenosis intersticial pulmonar
- Hemorragia idiopática aguda pulmonar
- Neumonitis crónica/Defectos genéticos del surfactante

con numerosos macrófagos, ocasionalmente eosinófilos y cristales de colesterol; hallazgos no encontrados en otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Existen 17 casos descritos^(14,15) y presenta una alta mortalidad.

Anormalidades genéticas del surfactante

Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas B, C y ABCA 3 (*ATP-binding cassette transporter A3*), así como otras previsible mutaciones en otros genes en investigación en la actualidad, están implicadas en la patogenia de las EPID.

Las proteínas B y C del surfactante son proteínas hidrofóbicas que interactúan con lípidos del surfactante para facilitar la absorción de la interfase aire-líquido. ABCA 3 es una proteína transmembrana miembro de la familia de las ATP que transporta sustancias a través de las membranas biológicas y tiene un importante papel en el metabolismo del surfactante.

El déficit de la proteína B del surfactante en su forma homocigota para la mutación más frecuente (121ins2) es letal. Se han descrito otras mutaciones y su asociación con la forma congénita de proteinosis alveolar³. No obstante, existen referencias acerca de un mayor espectro clínico relacionado con déficit de SP-B, pudiéndose observar EPID en niños mayores⁽¹⁶⁾.

Los déficit de proteínas C y ABCA 3 tienen una presentación clínica variable, desde formas asintomáticas hasta enfermedad pulmonar intersticial difusa en adultos o formas con síntomas graves a los pocos meses de edad. Ambas pueden cursar con distintos patrones histológicos (neumonía intersticial usual, neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial inespecífica), siendo el patrón más frecuente la lipoproteinosis alveolar. Existe una forma familiar asociada a mutación del gen SP-C⁽¹⁷⁾.

Clínica

Habitualmente las manifestaciones iniciales son inespecíficas⁽⁵⁾. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en el período neonatal. En los lactantes, los hallazgos más frecuentes son taquipnea, tos crónica, crepitantes a la auscultación pulmonar, hipoxemia e infiltrados difusos en radiografía o TC de tórax. Los niños más mayores suelen presentar tos, disnea, taquipnea, tiraje, cre-

pitantes y limitación para el ejercicio de más de tres meses de evolución.

La tos es un síntoma que se encuentra en un 78% de los casos y es normalmente no productiva y no interrumpe el sueño. El signo respiratorio más frecuente es la polipnea, que aparece en el 76% de los casos. El fallo de crecimiento aparece globalmente en un 37% de los casos, ascendiendo al 62% en el grupo de menores de 2 años⁽⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas tardías incluyen cianosis, acropaquias e hipertensión pulmonar^(2,18).

La media de duración de los síntomas antes del diagnóstico es de 6,6 meses \pm 0,5⁽⁵⁾.

Aunque una historia previa de sibilancias aparece en el 50% de los pacientes sólo en el 20% pueden ser documentadas en el examen físico.

En la historia clínica es fundamental interrogar sobre infecciones respiratorias repetidas, exposición ambiental a polvos orgánicos o inorgánicos y uso de fármacos con toxicidad pulmonar, así como historia familiar de enfermedades pulmonares.

Una historia positiva para aspiración, artritis o hemoptisis indica una causa específica de enfermedad intersticial^(2,19).

Se ha elaborado un sistema clínico de puntuación para valorar la gravedad de la afectación pulmonar (modificado de Fan y Langston⁽⁴⁾) (Tabla 5).

DIAGNÓSTICO

Historia clínica

Es fundamental la búsqueda de las manifestaciones clínicas referidas más arriba mediante un interrogatorio dirigido.

Exploración física

Se evaluará la presencia de alteraciones dérmicas, signos de dificultad respiratoria, cianosis (etapas avanzadas), dedos en palillo de tambor y retraso del crecimiento. La auscultación pulmonar puede ser normal, aunque se deben buscar crepitantes, habitualmente en ambas bases, a la inspiración profunda; también pueden detectarse sibilancias hasta en un 20% de los casos⁽⁵⁾. Por otro lado, se deben buscar signos extrapulmonares que puedan dirigir el diagnóstico, y signos de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* en estadios avanzados.

Pruebas no invasivas

En un estudio realizado por la *European Respiratory Society* se comprobó que las pruebas no invasivas fueron suficientes para el diagnóstico en el 48% de los pacientes evaluados⁽⁵⁾.

Las pruebas no invasivas utilizadas en el diagnóstico de este tipo de pacientes quedan referidas en la tabla 6.

En el estudio funcional respiratorio se observa un patrón restrictivo y una capacidad de difusión disminuida salvo si existe hemorragia pulmonar^(4,20). Es probable que ha-

TABLA 5. Valoración de la gravedad de la afectación pulmonar

Puntuación	Síntomas	Sat O ₂ < 90% ejercicio/sueño	Sat O ₂ < 90% reposo	Hipertensión pulmonar
1	No	No	No	No
2	Sí	No	No	No
3	Sí	Sí	No	No
4	Sí	Sí	Sí	No
5	Sí	Sí	Sí	Sí

TABLA 6. Pruebas no invasivas para el diagnóstico de EPID

- Hemograma con reactantes de fase aguda. Función hepática y renal
- Estudio de la inmunidad: VIH, inmunoglobulinas, IgE-*prick*, subpoblaciones linfocitarias B y T CD4, CD8 y CD4/CD8, estudios linfocíticos funcionales. Si sospecha de enfermedad autoinmune: ANA, C3, ECA, ANCA, ac antimembrana basal
- Inmunoprecipitinas específicas a determinados inhalantes o a excrementos de aves
- Estudio si sospecha de infección: cultivos y pruebas de detección rápida de gérmenes en secreciones nasofaríngeas y/o esputo
Anticuerpos contra virus y *Mycoplasma*
- Estudios especiales según sospecha diagnóstica (proteínas del surfactante, estudio genético-biología molecular, prueba del sudor)
- Pruebas de función pulmonar: pulsioximetría (basal, sueño, ejercicio), gasometría arterial (si precisa), espirometría, pletismografía corporal total y prueba de difusión; prueba de esfuerzo
- Estudio cardiológico: ECG, ecocardiografía, valoración de cateterismo cardiaco
- Estudio de imagen: radiografía simple y TACAR de tórax, tránsito esofagogástrico y estudio de deglución
- Otros: alfa 1 antitripsina. pHmetría. Estudio de líquido pleural (linfangiectasia pulmonar)

ya un patrón obstructivo en el lactante, donde el estudio funcional no está totalmente estandarizado⁽³⁾.

La radiografía de tórax tiene escasa sensibilidad y especificidad; en algunos casos puede ser normal. Para algunos autores, la TACAR es menos útil en niños que en adultos para el diagnóstico de EPID^(2,21); sin embargo, es obligada su realización, puesto que ayuda a identificar el lugar más adecuado para la biopsia y es diagnóstica en algunos casos, como la hem siderosis pulmonar idiopática, la histiocitosis con participación pulmonar y la microlitiasis o proteinosis alveolar.

Pruebas invasivas

Deben realizarse siempre que con los medios no invasivos no se llega al diagnóstico^(2,22).

- **Lavado broncoalveolar (BAL):** es útil para el diagnóstico de infecciones, síndromes aspirativos y hem siderosis pulmonar. El diagnóstico definitivo con BAL sólo se obtiene en el 17% de los casos⁽²³⁾. Demuestra un aumento en el porcentaje de neutrófilos⁽²⁴⁾ o macrófagos cargados de lípidos en los síndromes aspirativos⁽²⁵⁾.
- **Biopsia pulmonar:** constituye la prueba principal para el diagnóstico⁽⁹⁾ y debe realizarse en la mayoría de los pacientes, no debiendo ser retrasada a menos que el resto de las pruebas hayan proporcionado el diagnóstico.

Se ha comparado entre biopsia transbronquial (con ella se obtiene poca cantidad de tejido⁽²⁶⁾ y es utilizada habi-

tualmente para el diagnóstico de infecciones o para monitorizar el rechazo en el niño trasplantado), biopsia por videotoroscopia asistida (VATS), y biopsia pulmonar abierta en niños inmunocompetentes para el diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar. Se ha encontrado que se llega al diagnóstico más o menos igual por biopsia mediante VATS que por biopsia pulmonar abierta (54% *versus* 57%, respectivamente); sin embargo la duración de la hospitalización y el tiempo de drenaje torácico es menor en la biopsia por VATS⁽²⁶⁾. Otro estudio prospectivo y randomizado no ha encontrado diferencias en morbimortalidad entre ambos procedimientos, aunque los resultados no son muy válidos al ser un estudio con un número de pacientes escaso⁽²⁷⁾.

Otras publicaciones afirman que el diagnóstico definitivo por biopsia pulmonar abierta se obtiene en el 80-92% de los casos, con una mortalidad < 6%^(28,29).

El papel de la biopsia percutánea con TACAR en niños no está definido⁽²¹⁾.

Actualmente, en los pacientes en los que con pruebas no invasivas no se llega al diagnóstico, las recomendaciones son realizar lavado broncoalveolar y biopsia abierta o guiada mediante VATS⁽²⁾.

La biopsia estaría contraindicada si hubiera evidencia de enfermedad difusa en estadio terminal (patrón en panal de miel) sin áreas de enfermedad activa, además de las contraindicaciones habituales de toda biopsia pulmonar^(28,29).

Es muy importante estandarizar el procesado del material procedente de la biopsia y su visualización por personal experimentado, así como recoger muestra de DNA para un posible análisis posterior.

Lo más importante en el diagnóstico es la precocidad del mismo, de tal manera que se pueda evitar la progresión y el deterioro de la función pulmonar con un tratamiento precoz y agresivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Queda referido en la tabla 7.

COMPLICACIONES

Las complicaciones aparecen de forma más frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada o que evoluciona a fibrosis pulmonar, o en aquellos tratados prolongadamente con corticoides y/o inmunosupresores⁽³⁰⁾.

En líneas generales las complicaciones más frecuentes son:

- **Insuficiencia respiratoria:** es la causa de muerte en el 40% de los casos. En las fases avanzadas de la enfermedad un gran número de pacientes desarrolla insuficiencia respiratoria crónica que se puede presentar de forma rápidamente progresiva si existe fibrosis pulmonar. La insuficiencia respiratoria aguda se debe habitualmente a la progresión fulminante de la enfermedad, aunque en el 30-40% de los casos la exacerbación respiratoria está producida por infecciones, sin poderse identificar ninguna causa desencadenante en el resto de los casos. El examen de la biopsia pulmonar objetiva daño alveolar difuso o neumonía organizada, además de las alteraciones propias de la enfermedad de base. El 90% de los pacientes fallecen y no se ha demostrado ningún efecto beneficioso de la ventilación mecánica ni del tratamiento con glucocorticoides a dosis altas.
- **Infecciones respiratorias:** las bronquiectasias de tracción, la disminución del aclaramiento ciliar y el tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores predisponen a las infecciones respiratorias, tanto por gérmenes habituales como oportunistas. Además existe un aumento de la incidencia de tuberculosis pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática.
- **Hipertensión pulmonar:** en las fases avanzadas de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas con fibrosis, la hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale* aparecen en el 70% de los pacientes y es la causa de la muerte en el 30% de los casos.
- **Tromboembolismo pulmonar:** es el responsable de la muerte del 3-7% de los pacientes. Los factores predisponentes son la inactividad debida a la disnea, la insuficiencia cardíaca derecha y la presencia de cáncer de pulmón asociado.
- **Neumotórax:** es poco frecuente (3,6% de los casos) y se acompaña de un rápido deterioro clínico e insuficiencia

TABLA 7. Diagnóstico diferencial de las enfermedades intersticiales pulmonares

-
- Inmunodeficiencias con o sin infección oportunista añadida
 - Aspiración recurrente
 - Edema pulmonar (sobre todo de origen cardíaco) con o sin hipertensión pulmonar
 - Enfermedades vasculares pulmonares: tromboembolismo pulmonar, enfermedad pulmonar venooclusiva, hemangiomatosis capilar pulmonar
 - Fibrosis quística
 - Alteraciones de la motilidad ciliar
 - Neumonitis postinfecciosa
-

respiratoria. Generalmente no se resuelve con drenaje torácico, por la rigidez del parénquima pulmonar, que impide la reexpansión del pulmón.

TRATAMIENTO

El 50% de los casos tiene una etiología específica; el resto son idiopáticos⁽³⁰⁾.

Algunos casos no requieren tratamiento y revierten espontáneamente. La hiperplasia de células neuroendocrinas de la infancia a veces requiere oxigenoterapia durante meses o años, aunque ha sido publicada la mejoría espontánea con el tiempo, posiblemente sin tratamiento⁽⁴⁾.

Los objetivos del tratamiento consisten en evitar la exposición al agente causal, suprimir el componente inflamatorio de la enfermedad (alveolitis) y tratar las complicaciones. El primer objetivo sólo es posible en las enfermedades de etiología conocida. La supresión de la alveolitis es el único medio terapéutico en las EPID de causa desconocida, ya que no se dispone en la actualidad de fármacos antifibróticos con probada eficacia. Los fármacos que se utilizan son glucocorticoides e inmunosupresores. Las indicaciones y la duración del tratamiento varían según el tipo de EPID. Los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria pueden beneficiarse de la oxigenoterapia y de los vasodilatadores. Un estudio reciente ha demostrado que el sildenafil ocasiona vasodilatación pulmonar y mejoría del intercambio gaseoso⁽³²⁾.

- **Tratamiento de soporte⁽³³⁾:**
 - Evitar tabaco y otros irritantes.
 - Soporte nutricional.
 - Oxigenoterapia.
 - Ejercicio controlado.
 - Broncodilatadores (uso selectivo).
 - Vacunación según calendario asociando la vacuna anual de la gripe y tratamiento agresivo de las infecciones intercurrentes.
 - Transfusiones sanguíneas.
 - Tratamiento del reflujo gastroesofágico asociado, ya sea un fenómeno primario o secundario.

- **Tratamientos específicos:**
 - Evitación de los desencadenantes en neumonitis por hipersensibilidad.
 - Antiinfecciosos como el ganciclovir durante 14-21 días en infección por CMV y VEB⁽³¹⁾.
 - LBA terapéutico seriado y GM-CSF en la proteinosis alveolar asociada a déficit de proteína B del surfactante⁽³⁴⁾.
 - Prednisona en neumonitis intersticial linfocítica, que suele asociarse a infección por VIH y en menor medida con otros inmunosupresores⁽³⁵⁾.
 - En la linfangioliomatosis se precisa de drenaje del quilotórax, alimentación con ácidos grasos de cadena media, y a veces ciclofosfamida y etopósido.
 - Interferón α para la hemangiomatosis pulmonar⁽³⁶⁾.
- **Tratamiento en los casos de causa desconocida:**
 - **Corticosteroides:** el tratamiento más usado es prednisona oral, aunque la terapia con pulsos de esteroides parece asociar menos efectos colaterales, por lo que este tratamiento es preferido por muchos grupos, en particular en niños con enfermedad significativa^(37,38). Además así se evita la regulación a la baja de receptores de glucocorticoides que se observa en el tratamiento diario con este grupo de fármacos⁽³⁷⁾. La prednisona oral se usa a dosis de 1-2 mg/kg/día, durante un tiempo variable, generalmente 4-6 semanas o hasta que exista respuesta satisfactoria. Se debe reducir la dosis a la mínima para el control de la enfermedad, usando regímenes de días alternos si es posible. La metilprednisolona iv a dosis de 10 mg/kg/día con un máximo de 1 gramo durante 3 días consecutivos al mes normalmente requiere 6 ciclos para evaluar respuesta⁽³¹⁾.
 - **Hidroxicloroquina:** se utiliza como alternativa a los corticoides o cuando no existe respuesta a los mismos, o aparecen efectos adversos. Puede asociarse a los corticoides⁽³⁹⁾. La dosis es 6-10 mg/kg/día dividida en dos dosis.
 - **Inmunosupresores** (si no respuesta a corticoides o efectos adversos): ciclofosfamida, azatioprina⁽⁴⁰⁾, metotrexate, ciclosporina o inmunoglobulinas a altas dosis.
 - **Trasplante pulmonar:** el trasplante pulmonar es la última opción terapéutica para las enfermedades pulmonares infiltrativas difusas que progresan a fibrosis y causan insuficiencia respiratoria. Los candidatos a trasplante deben cumplir los requisitos generales de cualquier candidato a trasplante pulmonar y no presentar contraindicaciones. Para muchos autores debe ser considerado como primera opción en el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a mutaciones en las proteínas del surfactante B y ABCA 3⁽³⁴⁾.

PRONÓSTICO

El pronóstico es variable según el tipo de enfermedad, gravedad, estadio y respuesta al tratamiento. Deben ser considerados además los aspectos genéticos. En ausencia de un patrón conocido de herencia, se sugiere que el riesgo de recurrencia es del 10%⁽⁴⁰⁾. Fallecen el 15% de los casos^(33,39). La gravedad de la enfermedad definida por síntomas, saturación de oxígeno en ejercicio, sueño y reposo e hipertensión pulmonar se ha demostrado útil como predictor de la probabilidad de supervivencia⁽¹⁸⁾.

La mayoría de los niños se recuperan y pueden llevar una vida normal; sólo unos pocos tienen secuelas, como limitación para el ejercicio o necesidad de oxigenoterapia durante largo tiempo⁽⁴⁰⁾.

SEGUIMIENTO

Para valorar la evolución y respuesta al tratamiento, la *European Respiratory Society* y la *American Thoracic Society* han elaborado criterios de consenso para la sarcoidosis y la fibrosis pulmonar idiopática que, de forma general, pueden utilizarse para el resto de enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Es recomendable realizar la sistemática siguiente⁽³⁰⁾:

1. Seguimiento trimestral:

- Control clínico (en especial hay que valorar la disnea utilizando siempre escalas validadas).
- Radiografía de tórax.
- Exploración funcional respiratoria (espirometría forzada, volúmenes pulmonares, prueba de difusión y gasometría arterial en reposo)⁽⁴¹⁾.

2. Control anual:

- TACAR de tórax.
- Pruebas de esfuerzo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr* (Rio J) 2007; 83: 233-240.
2. Barbato A, Panizzolo C. Chronic interstitial lung disease in children. *Paediatric Respir Rev* 2000; 1: 172-8.
3. Bush A. Paediatric interstitial lung disease: not just kid's stuff. *Eur Respir J* 2004; 24: 521-3.
4. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 369-78.
5. Clement A, and committee members. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24: 686-97.
6. Fan LL, Mullen AL, Brugman SM, Inscore SC, Parks DP, White CW. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr* 1992; 121: 867-72.
7. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Joint Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.

8. Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis-clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-15.
9. Hilman BC, Amaro-Gálvez R. Diagnosis of interstitial lung disease in children. *Pediatr Respir Rev* 2004; 5: 101-7.
10. Deterding RR, Fan LL, Morton R, Hay TC, Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI) - a new entity. *Pediatr Pulmonol* 2001; 23: 72-3.
11. Kinane BT, Mansell AL, Zwerdling RG, Lapey A, Shannon DC. Follicular bronchitis in the pediatric population. *Chest* 1993; 104: 1183-6.
12. Hull J, Chow CF, Robertson CF. Chronic idiopathic bronchiolitis of infancy. *Arch Dis Child* 1997; 77: 512-5.
13. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O`Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1557-65.
14. Katzenstein AL, Gordon LP, Oliphant M, Swender PT. Chronic pneumonitis of infancy - a unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 439-47.
15. Fisher M, Roggli V, Merten D, Mulvihill D, Spock A. Coexisting endogenous lipoid pneumonia, cholesterol granulomas, and pulmonary alveolar proteinosis in a pediatric population: a clinical, radiographic, and pathologic correlation. *Pediatric Pathol* 1992; 12: 365-83.
16. Dunbar AE 3rd, Wert SE, Ikegami M, Whitsett JA, Hamvas A, White FV, et al. Prolonged survival in hereditary surfactant protein B (SP-B) deficiency associated with a novel splicing mutation. *Pediatr Res* 2000; 48: 275-82.
17. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert S, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease. *Chest* 2002; 121 (3 Suppl): 20S-21S.
18. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am J Respir Care Med* 1997; 156: 939-42.
19. Fan LL. Evaluation and therapy of chronic interstitial pneumonitis in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 248-54.
20. Fan LL, Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 184-96.
21. Bush A. Diagnosis of interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 81-2.
22. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 909-14.
23. Fan LL, Colleen Lum Lung M, Wagener JS. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage in immunocompetent children with chronic diffuse pulmonary infiltrates. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 8-13.
24. Osika E, Muller MH, Boccon-Gibod L, Fauroux B, Sardet A, Grosskopf C, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in infants. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 49-54.
25. Colombo JL. Assessment of aspiration syndromes in children. *Clin Pulm Med* 1998; 5: 300-6.
26. Fan LL, Kozinetz CA, Wojtczak HA, Chatfield BA, Cohen AH, Rothenberg SS. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. *J Pediatr* 1997; 131: 565-9.
27. Miller JD, Urschel JD, Cox G, Olak J, Young JE, Kay JM, McDonald E. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1647-50.
28. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 1600-5.
29. Lee YC, Wu CT, Hsu HH, Huang PM, Chang YL. Surgical lung biopsy for diffuse pulmonary disease: experience of 196 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 984-90.
30. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 580-600.
31. Dinwiddie R. Treatment of interstitial lung disease in children. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 108-15.
32. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:895-900.
33. Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J* 2008; 31: 658-66.
34. Hamvas A, Nogee LM, Mallory GB Jr, Spray TL, Huddleston CB, August A, et al. Lung transplantation for treatment of infants with surfactant protein B deficiency. *J Pediatr* 1997; 130: 231-9.
35. Rubenstein A, Bernstein LJ, Charytan M, Krieger BA, Zi-prowski M. Corticosteroid treatment for pulmonary lymphoid hyperplasia in children with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1998; 4: 13-7.
36. White CW, Wolf SJ, Korones DN, Sondheimer HM, Tosi MF, Yu A. Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. *J Pediatr* 1991; 118: 59-66.
37. Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, Boule M, Boccon-Gibod L, Tournier G, Clement A. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 332-8.
38. de Benedictis FM, Canny GL, Levison H. The role of corticosteroids in respiratory diseases of children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 44-57.
39. Bush A. Pediatric interstitial lung disease. *Breathe* 2005; 2: 17-29.
40. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 23-9.

Desarrollo neurológico en prematuros de muy bajo peso tras ser dados de alta de la Unidad Neonatal

A. Ayerza Casas, M.P. Samper Villagras, G. Rodríguez Martínez, I. Ariño Galve¹, P. Ventura Faci

Departamento de Pediatría. ¹Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

RESUMEN

Objetivo. Determinar la relación entre factores de riesgo perinatal, incluyendo la hemorragia intraventricular (HIV), y el desarrollo neurológico tras tres años de seguimiento en los niños con muy bajo peso al nacer dados de alta en nuestra Unidad Neonatal.

Material y método. Estudio retrospectivo de 70 recién nacidos con un peso ≤ 1.500 g dados de alta entre los años 2002 y 2005. Se realizó seguimiento del desarrollo psicomotor hasta los tres años y se comparó la presencia o no de secuelas con los distintos factores de riesgo perinatales.

Resultados. De los 70 niños, 45 fueron seguidos hasta los tres años (peso medio 1.191 g) y el 46,6% (21) tenían antecedente de HIV. La presencia de secuelas (26,6%) se relacionó con el antecedente de corioamnionitis materna ($p < 0,01$) y con una puntuación baja en el test de Apgar ($p < 0,05$), pero no con otros factores de riesgo.

Comentarios. Nuestros resultados sugieren que la corioamnionitis y una puntuación baja en el test de Apgar asocian significativamente alteraciones en el desarrollo psicomotor a los tres años de edad. La existencia de otras patologías o tratamientos más agresivos asocian un retraso transitorio que no se relaciona con alteración en el desarrollo psicomotor a largo plazo.

Palabras clave: Recién nacido de muy bajo peso; Neurodesarrollo; Prematuro; Hemorragia intraventricular.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the relationship between risk perinatal factors included intraventricular hemorrhage and neu-

rodevelopmental outcome after three years of very low birth weight after discharge from the intensive care unit.

Material and methods. A retrospective study was undertaken of 70 preterm babies discharge from the intensive care unit between 2002-05 weighing less than 1.500 g. They were followed-up with a neurological evaluation for three years. The presence of neurological sequelae and risk perinatal factors were compared.

Results. Seventy patients were included. Forty-five patients followed-up during three years (mean weight 1.191 g), 46,6% (21) of these presented intraventricular haemorrhage. A significant association between neurological sequelae and maternal chorioamnionitis ($p < 0,01$) or low Apgar score ($p < 0,05$) was found, but not in relation to other risk factors.

Conclusions. The results suggest that preterm infants exposed to maternal chorioamnionitis or low Apgar score are at a higher risk of poor neurological outcome at the age of three years. Other pathology or aggressive treatments associate a transitory delay that does not relate to alteration in the psychomotor long-term development.

Key words: Very low birth weight infant; Neurodevelopment; Preterm; Intraventricular hemorrhage.

INTRODUCCIÓN

Los dos determinantes más importantes de la morbilidad y mortalidad del recién nacido (RN) son la prematuridad y el bajo peso al nacimiento. Se considera parto pretérmino a todo aquel que tiene lugar antes de la 37ª semana de gestación y recién nacido de muy bajo peso (RNMBP) a todo aquel menor o igual de 1.500 gramos. En los últimos años, ha existido un aumento importante de recién nacidos prematuros con bajo peso y, debido a los avances en las áreas de obstetricia y neonatología, la supervivencia de estos niños es cada vez mayor.

Entre las patologías propias de los RN pretérmino, caben destacar las lesiones cerebrales por su importancia en

Correspondencia: Ariadna Ayerza Casas. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Avda. San Juan Bosco, s/n. 50009. Zaragoza
E-mail: aayerzac@hotmail.com
Recibido: julio 2008

el desarrollo neurológico posterior, las cuales se pueden agrupar en tres grandes categorías en dependencia de la región afectada¹: lesiones de la sustancia blanca periventricular (infarto hemorrágico periventricular, leucomalacia periventricular y leucomalacia subcortical); hemorragias parenquimatosas (subpial, cerebelosa); y hemorragias no parenquimatosas (subependimaria, subaracnoidea e intraventricular). De todas ellas, la hemorragia intraventricular (HIV) es la más común de estas lesiones, aumentando en frecuencia y gravedad a medida que disminuye el peso al nacimiento, y siendo especialmente frecuente en los menores de 1.500 gramos⁽²⁻³⁾.

El grado de la hemorragia cerebral se relaciona a corto plazo con la mortalidad del neonato y a largo plazo con anomalías en su neurodesarrollo⁽⁴⁾; es por este motivo que en los protocolos de la Academia Americana de Neurología se recomienda la realización de ecografía transfontanelar de forma rutinaria a los niños menores de 30 semanas de edad gestacional⁽⁵⁾. En nuestro país, según los datos del año 2006, de los RNMBP (N=2.466) en los que se realizó estudio mediante ultrasonidos, en un 24,2% se halló HIV (grado I: 9,4%, grado II: 5,8%, grado III: 3,7%, grado IV: 5,3%)⁽⁶⁾. También en nuestro medio, en los RNMBP seguidos hasta los dos años de edad corregida se encontró en un 7,6% algún trastorno motor, en un 4,5%, parálisis cerebral y en un 21,9%, algún tipo de dificultad de relación con el medio⁽⁷⁾.

El objetivo de este estudio es determinar la relación que existe entre distintos factores de riesgo perinatal, incluyendo la HIV, y el desarrollo neurológico posterior tras tres años de seguimiento en los niños prematuros con muy bajo peso al nacer dados de alta en nuestra Unidad Neonatal.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo de una muestra formada por 70 RN pretérmino con un peso igual o inferior a 1.500 g que fueron dados de alta de la Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos del HCU Lozano Blesa, de Zaragoza, desde enero del año 2002 hasta diciembre del año 2005. En todos ellos se realizaron ecografías transfontanelares durante la etapa postnatal y, en los que fue posible, un seguimiento del desarrollo psicomotor posterior a los 18 meses de vida y a los tres años según las guías de actuación para RNMBP⁽⁸⁾. Se han excluido de la muestra aquellos RN que presentaban malformaciones o infecciones a nivel del sistema nervioso central y aquellos que fallecieron durante su ingreso en la Unidad Neonatal.

Los parámetros analizados como factores de riesgo incluyen la existencia de patología gestacional, infección materna, horas de amniorrexis, tipo de parto, riesgo de pérdida de bienestar fetal, edad gestacional, peso al nacimiento, test de Apgar, necesidad de reanimación al nacimiento, necesidad de ventilación mecánica al ingreso, morbilidad pre-

coz en el recién nacido (cardiorrespiratoria, metabólica o infecciosa), hallazgos en la primera ecografía transfontanelar realizada entre los 3 y 7 días de vida y en la realizada a las 36 semanas postconcepcionales. El desarrollo psicomotor se evaluó mediante el test de Denver, a los 18 meses de edad corregida y a los tres años de vida, en referencia a las áreas que contempla (lenguaje, motor fino, motor grueso y social); y mediante el coeficiente de desarrollo.

Los datos recogidos se analizaron con el programa SPSS 14.0 y el límite mínimo de significación aceptado en todo el cálculo estadístico fue del 95% ($p < 0,05$). Se realizó estadística descriptiva de cada una de las variables cuantitativas, obteniendo su media y desviación estándar; y de las variables cualitativas, expresadas en frecuencias y tantos por ciento. La muestra se dividió para el análisis comparativo en diferentes subgrupos en dependencia de la presencia o no de secuelas neurológicas en el seguimiento. Se ha realizado Chi cuadrado para comparar variables cualitativas y t de Student para las variables cuantitativas entre los grupos de RNMBP.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del HCU Lozano Blesa, de Zaragoza. Los padres o responsables de los niños incluidos en el estudio recibieron información sobre el estudio realizado y firmaron su consentimiento.

RESULTADOS

La muestra quedó formada por 70 recién nacidos, 27 (37%) fueron fruto de un embarazo sin incidencias y el resto (63%), el resultado de un embarazo patológico o de riesgo. La edad gestacional de la muestra de RN fue de 29,9 semanas ($\pm 2,59$, rango: 24-36 semanas) con un peso de 1.171 g ($\pm 242,6$, rango: 500-1.500 g). Un 28,8% de ellos eran, además de prematuros, pequeños para su edad gestacional.

La patología gestacional registrada con mayor frecuencia, sin incluir la diabetes gestacional, fue la preeclampsia en 20 casos (27,4% del total), seguida de la amenaza de aborto (23,2%). En la mayoría de gestantes (80,9%) no se evidenció infección perinatal, mientras que en 14 de ellas se confirmó infección del tracto urinario en los días previos al parto o corioamnionitis. La amniorrexis fue menor a 18 horas antes del nacimiento en la mayoría de los casos (71,4%), mientras que en un 25,7% se objetivó la rotura de membranas 48 horas o más antes del parto. En cuanto a la forma de finalizar la gestación, un 79,5% fue mediante cesárea, seguido de parto eutócico en 15 casos (20,5%).

En casi la mitad de los casos se evidenció riesgo de pérdida de bienestar fetal (47,2% del total). En cuanto al test de Apgar al minuto de vida, su valor medio era de 5,8 y a los 5 minutos, de 7,6. El test de Apgar ≤ 3 al 1^{er} minuto se evidenció en un 26% y, a los 5 minutos era ≤ 6 en un 18% de la muestra. Un 42,4% de los RN precisó reanimación al nacimiento y 40 de ellos recibieron ventilación mecánica

durante su ingreso. En el 95,9% de los casos apareció morbilidad precoz y en el 57,6%, morbilidad tardía. Entre las causas más frecuentes de morbilidad precoz estaban las alteraciones metabólicas (92%), seguidas de enfermedad respiratoria (52%), persistencia del conducto arterioso (22%) y sepsis precoz (4%).

Se encontraron alteraciones en la ecografía transfontanelar en el 52,9% de los casos, siendo la más frecuente la HIV (42,9%). En el 0,8% de los casos se evidenció leucomalacia periventricular o infarto hemorrágico periventricular. Casi las tres cuartas partes de las HIV (73,3%) eran de grado I ó II según la clasificación de Papile, y un 26,7%, de grado superior (III-IV). En un 40% la hemorragia afectó a ambos ventrículos laterales, un 33,3% al lado izquierdo y un 26,7%, al derecho. En referencia a los factores de riesgo perinatales analizados, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de RNMBP con HIV y el que no la tenía, excepto cuando el parto había finalizado mediante cesárea en el que la HIV era menos frecuente ($p < 0,05$).

Del total de los 70 niños dados de alta en nuestro servicio, 50 (71,4%) cumplieron el seguimiento neonatal hasta los 18 meses y 45 (64,2%) hasta los tres años, el resto no acudieron a los controles o pertenecían a otras provincias. En la Tabla 1 se detallan las características perinatales de los RNMBP que fueron seguidos tras el alta hospitalaria. A los 18 meses de edad corregida el 28% (14/50) presentaban un test de desarrollo de Denver alterado y a los tres años se mantenía en el 26,6% (12/45). Las áreas más afectadas en ambas valoraciones fueron el motor grueso y el lenguaje. El coeficiente de desarrollo fue inferior a 100 en 4 niños.

En las tablas 2 y 3 se puede observar la asociación entre los factores de riesgo perinatal y la existencia de retraso en el desarrollo psicomotor a los 18 meses y a los 3 años de edad según el test de Denver, encontrándose en ambos momentos relación positiva cuando existía el antecedente de infección materna ($p < 0,01$). A los 18 meses también existe relación positiva entre el retraso psicomotor y haber presentado patología gestacional o la necesidad de ventilación mecánica al ingreso, circunstancia que desaparece a los 3 años de vida, momento en el que el retraso psicomotor se asocia significativamente a una puntuación ≤ 3 en el test de Apgar en el primer minuto de vida. El resto de parámetros estudiados incluyendo la presencia o no de HIV y su grado no muestran diferencias significativas. Tampoco se encuentran diferencias al relacionar los distintos factores perinatales con la puntuación en el coeficiente de desarrollo.

DISCUSIÓN

La característica que define la patología del prematuro es la inmadurez de sus diferentes sistemas, los cuales no están preparados para responder a las exigencias de la vida extrauterina, de acuerdo a esto, a menor edad gestacional

TABLA 1. Características de los recién nacidos de muy bajo peso seguidos tras el alta hospitalaria

N=50	Media	DE	Rango
Peso al nacer (g)	1191,7	± 242,1	530-1.500
Test de Apgar 1 min	6,14	± 2,37	1-9
Test de Apgar 5 min	7,58	± 1,76	3-10
Edad gestacional (semanas)	30,30	± 2,56	26-36

más graves y frecuentes son los problemas de adaptación y más complejo su tratamiento.

La hemorragia intraventricular es la más común de las lesiones cerebrales neonatales, ocurre principalmente en el neonato pretérmino y su incidencia aumenta con el grado de prematuridad, especialmente en menores de 32 semanas de edad gestacional o en recién nacidos de peso inferior a 1.500 gramos³, como se demuestra en la serie estudiada. La mayoría de las hemorragias son de grado I ó II y habitualmente son asintomáticas. En el estudio de Kadri donde se evaluó a 282 prematuros, se encontraron un total de 126 HIV (48,68%), siendo un 66% de ellas de alguno de estos grados⁽²⁾, resultados similares a los de nuestra serie. Hay múltiples factores maternos que se han relacionado con la aparición de HIV: preeclampsia, ruptura prematura de membranas⁽⁹⁾, infección materna^(10,11); y otros perinatales en relación con la vía del parto^(12,13), la hipoxia o la necesidad de ventilación mecánica^(2,14). En nuestra serie se ha encontrado relación entre la presencia de HIV y el tipo de parto, siendo más frecuente esta patología cuando el embarazo finaliza por vía vaginal. Esta misma asociación ya fue descrita por Wadhawan y cols⁽¹⁵⁾ en una serie retrospectiva de 1.606 RN de extremo bajo peso, al observar una frecuencia mayor en los nacidos vía vaginal frente a cesárea de HIV moderada-grave (23,3% en los a 12,1% por cesárea), leucomalacia periventricular (8,5% vs 4,7%), y alteraciones en el neurodesarrollo a los 22 meses de edad corregida (41,7% vs 31,6%).

En cuanto al desarrollo neurológico de los niños de nuestro estudio, al igual que en la serie revisada por Salazar⁽¹⁶⁾, el área más afectada a los tres años de vida ha sido el lenguaje sin poder relacionar estos datos con la presencia de HIV ni su grado. Posiblemente estos resultados se deben al escaso tamaño de la muestra y al predominio de las HIV de menor grado ya que en otros estudios se ha demostrado que sí existía alteración en el desarrollo neurológico asociada a las HIV de mayor grado⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Fernández-Carrocer y cols.⁽²¹⁾, en 124 RN que habían presentado HIV en el período neonatal, concluyeron que el riesgo de presentar alteraciones neurológicas a los 3 años aumentaba a medida que la HIV era mayor, encontrando en estos casos una dis-

TABLA 2. Relación entre los factores de riesgo perinatales y el retraso psicomotor según el test de Denver a los 18 meses de edad corregida

Test de Denver 18 m N = 50	Test de Denver alterado n = 14	Test de Denver normal n = 36	Nivel de significación (p)
HIV sí	7	16	
Grado I-II	7	10	
Grado III-IV	0	6	0,097
HIV no	7	20	0,483
Patología gestacional	13	23	
No patología gestacional	1	13	< 0,05
Infección perinatal	7	2	
No infección perinatal	7	34	<0,01
Cesárea	11	31	
Parto vaginal	3	5	0,396
RPBF	8	16	
No RPBF	6	20	0,311
Apgar ≤ 3 1er min	5	6	
Apgar > 3 1er min	9	30	0,141
Apgar ≤ 7 5° min	6	12	
Apgar > 7 5° min	8	24	0,377
Reanimación	9	17	
No reanimación	5	19	0,222
RCIU	4	13	
No RCIU	10	23	0,438
Ventilación mecánica	11	14	
No ventilación mecánica	3	22	<0,05

RPBF: riesgo pérdida bienestar fetal; RCIU: retraso crecimiento intrauterino

minución de la media del coeficiente de desarrollo. Por otro lado, Dyet y cols.⁽²²⁾, en 327 niños menores de 30 semanas seguidos hasta los 18 meses de edad corregida, no encontraron alteración en el neurodesarrollo asociado a lesiones menores como en nuestra serie; sin embargo, sí evidenciaron retraso psicomotor asociado a lesiones graves como son la afectación difusa de la sustancia blanca, hemorragia cerebelosa o dilatación ventricular post-HIV. Parece ser que el desarrollo neurológico en pacientes con hemorragias I y II se relaciona con trastornos transitorios o alteraciones sutiles durante el primer año de edad postnatal (tono, coordinación motora, reflejos), que con frecuencia se normalizan al final del mismo⁽²³⁾.

La edad gestacional y el peso al nacimiento son factores que se asocian a enfermedades propias de la prematuridad y, en los casos más extremos como pueden ser los RNMBP, rara vez hay un trastorno único al que se puedan atribuir las secuelas posteriores de estos niños⁽²⁴⁾. En nuestro estudio, la presencia de patología gestacional o la utilización de ventilación mecánica en el RN, ésta última como indicativa de patología postnatal, se asocian ambas a alteraciones en el

neurodesarrollo a los 18 meses de edad corregida, pero estos factores a su vez pueden estar interrelacionados porque las alteraciones prenatales condicionan el uso de medidas más agresivas para el tratamiento de los RN. A los 3 años de vida, ninguno de estos factores resulta significativo al relacionarlo con el neurodesarrollo pero sí lo es una puntuación inferior a 3 en el test de Apgar en el primer minuto de vida.

El antecedente de corioamnionitis, tal como ha sido referenciado en la literatura⁽²⁵⁾, constituye un factor de riesgo claro para el desarrollo de discapacidad neurológica. El mecanismo fisiopatológico correspondería a un síndrome de respuesta inflamatoria fetal causada por la corioamnionitis y que sería responsable de muerte fetal, parto prematuro y sus secuelas neurológicas, como parálisis cerebral y encefalopatía neonatal⁽²⁶⁾.

Según los resultados del presente estudio, la HIV es la lesión que más frecuentemente aparece en la exploración ecográfica transfontanelar en el RNMBP. Se recomienda evitar los factores maternos que predispongan al parto prematuro y, si esto no es posible, finalizar el embarazo mediante cesárea para disminuir el riesgo de HIV. En los niños de

TABLA 3. Relación entre los factores de riesgo perinatales y el retraso psicomotor según el test de Denver a los 3 años de vida

Test de Denver 3 a N = 45	Test de Denver alterado n = 12	Test de Denver normal n = 33	Nivel de significación (p)
HIV sí	6	15	
Grado I-II	5	10	
Grado III-IV	1	5	0,061
HIV no	6	18	0,525
Patología gestacional	8	24	
No patología gestacional	4	9	0,480
Infección perinatal	7	2	
No infección perinatal	7	34	<0,01
Cesárea	12	27	
Parto vaginal	0	6	0,136
RPBF	8	14	
No RPBF	4	19	0,135
Apgar ≤ 3 1er min	6	4	
Apgar > 3 1er min	6	29	< 0,05
Apgar ≤ 7 5° min	6	10	
Apgar > 7 5° min	6	23	0,192
Reanimación	9	15	
No reanimación	3	18	0,077
RCIU	2	14	
No RCIU	10	19	0,105
Ventilación mecánica	9	14	
No ventilación mecánica	3	19	0,054

RPBF: riesgo pérdida bienestar fetal; RCIU: retraso crecimiento intrauterino

alto riesgo, dado que la ecografía transfontanelar es poco sensible para diagnosticar lesiones en la sustancia blanca sería conveniente realizar RNM. Entre los distintos factores de riesgo de los RNMBP que sobreviven al período postnatal y son controlados en la consulta de seguimiento neonatal, la corioamnionitis y una puntuación baja en el test de Apgar son los que asocian significativamente alteraciones en el desarrollo psicomotor a los tres años de edad. La existencia de otras patologías gestacionales o la necesidad de tratamiento postnatal más agresivo asocian un retraso transitorio en el desarrollo psicomotor que desaparece a los tres años de edad. En nuestra serie, la HIV de grado leve-moderado no se relaciona con alteración en el desarrollo psicomotor a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Paneth N. Classifying brain damage in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134: 527-9.
- Kadri H, Mawla AA, Kazah J. The incidence, timing, and predisposing factors of germinal matrix and intraventricular hemorrhage (GMH/IVH) in preterm neonates. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1086-90.
- Coulon RA. Outcome of intraventricular hemorrhages in the neonate based on C.T. scan or post-mortem grading. *Concepts Pediatr Neurosurg* 1981; 2: 168-73.
- Roth SC, Baudin J, Pezzani GM, Townsend J, Reynolds EOR, Stewart AL. Relation between neurodevelopmental status of very preterm infants at one and eight years. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 1049-62.
- Harris NJ, Palacio D, Ginzler A, Richardson CJ, Swischuk L. Are routine cranial ultrasounds necessary in premature infants greater than 30 weeks gestation? *Am J Perinatol* 2007; 24: 17-21.
- Moro M, Figueras J, Fernández C, Doménech E, Guzmán J, Jiménez R, Pérez J, Pérez-Sheriff V, Quero J, Roqués V y Grupo SEN1500. Análisis de los resultados de los datos de morbilidad 2006. Sociedad Española de Neonatología. Informe anual SEN1500. Año 2006.
- Moro M, Figueras J, Fernández C, Doménech E, Guzmán J, Jiménez R, Pérez J, Pérez-Sheriff V, Quero J, Roqués V y Grupo SEN1500. Análisis de resultados de seguimiento a los dos años de edad corregida 2002-2003. Sociedad Española de Neonatología. Informe anual SEN1500. Año 2007.
- Pallás CR, De la Cruz J, Medina MC. Protocolo de seguimiento para recién nacidos con peso menor de 1.500 g. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. Asociación

- Española de Pediatría. Protocolo de Neonatología; capítulo 31: p 249-56.
9. Rocha G, Proenca E, Quintas G, Rodrigues T, Guimaraes H. Chorioamnionitis and neonatal morbidity. *Acta Med Port* 2006; 19: 207-12.
 10. Banhidy F, Acs N, Puho EH, Czeizel AE. Pregnancy complications and birth outcomes of pregnant women with urinary tract infections and related drug treatments. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 390-7.
 11. Turner MA, Vause S, Howell L, Wood D, Herbert E, Rimmer S, Chiswick ML, D'Souza SW. Isolated parenchymal lesions on cranial ultrasound in very preterm infants in the context of maternal infection. *Early Hum Dev* 2007; 83: 63-8.
 12. Köksal N, Baytan B, Bayram Y, Nacarküçük E. Risk factors for intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 561-4.
 13. Tavares EC, Corrêa FF, Viana MB. Risk factors to periventricular-intraventricular hemorrhage in newborns weighing less than 2000g. *J Pediatr (Rio J)* 1998; 74: 17-24.
 14. Vural M, Yilmaz I, Ilikkan B, Erginoz E, Perk Y. Intraventricular hemorrhage in preterm newborns: risk factors and results from a University Hospital in Istanbul, 8 years after. *Pediatr Int* 2007; 49: 341-4.
 15. Wadhawan R, Vohr BR, Fanaroff AA, Perritt RL, Duara S, Stoll BJ, et al. Does labor influence neonatal and neurodevelopment outcome of extremely-low-birth-weight infants who are born by cesarea delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 501-6.
 16. Salazar A, Ramírez E, González RE, Alva E. Modifications of the Denver scale in the evaluation of the development conditions in children attended with neonatal hypoxia in an intensive care unit. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7: 88-99.
 17. Horsch S, Muentjes C, Franz A, Roll C. Ultrasound diagnosis of brain atrophy is related to neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1815-21.
 18. Bodkin AW, Baxter RS, Heriza CB. Treadmill training for an infant born preterm with a grade III intraventricular hemorrhage. *Phys Ther* 2003; 83: 1107-18.
 19. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics* 2003; 112: 1108-14.
 20. Folkerth RD. The neuropathology of acquired pre- and perinatal brain injuries. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24: 48-57.
 21. Fernández LA, González E. Neurodevelopmental disorders in children with an antecedent of subependymal/intraventricular hemorrhage at 3 years of age. *Gac Med Mex* 2004; 140: 367-73.
 22. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, Harrison M, Allsop JM, Hajnal J, Herlihy AH, Edwards B, Laroche S, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. *Pediatrics* 2006; 118: 536-48.
 23. Anderson AE, Wildin SR, Woodside M, Swank PR, Smith KE, Denson SE, Miller CL, Butler IJ, Landry SH. Severity of medical and neurologic complications as a determinant of neurodevelopmental outcome at 6 and 12 months in very low birth weight infants. *J Child Neurol* 1996; 11: 215-9.
 24. Fernández LA, Jonguitud A, Ortigosa E, Barrera RH, Martínez C, Ibarra MP, Rodríguez L. El neurodesarrollo a los dos años de vida de neonatos tratados en una unidad de cuidados intensivos neonatales. *Pan Am J Public Health* 1999; 5: 29-35.
 25. De Felice C, Toti P, Laurini RN, Stumpo M, Picciolini E, Todros T, Tanganelli P, Buonocore G, Barcci R. Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *J Pediatr* 2001; 130: 101-4.
 26. Hagberg H, Wenneholm UB, Sävman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 301-6.

Un nuevo reto en la asistencia pediátrica de urgencias: el niño inmigrante

J. Álvarez Pitti, E. Montesinos Sanchis, A. García García, M. Castell Miñana, C. Lecuona López, E. Lurbe Ferrer

Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario. Universidad de Valencia

RESUMEN

Introducción: Ante el progresivo aumento del número de niños inmigrantes en las Urgencias de Pediatría, planteamos si estos pacientes presentan características de manejo particulares que requieran cambios en nuestra sección para mejorar su atención.

Material y método: Estudio descriptivo, prospectivo, en el que se recoge mediante encuesta datos demográficos y clínicos de una muestra de 307 atenciones a inmigrantes (I) o hijos de inmigrantes (HI) durante un período de 6 meses. Se recogen los mismos datos de un grupo control de 127 atenciones de pacientes no inmigrantes (NoI).

Resultados: El 47,8% del grupo de I+HI proceden de países hispanoparlantes. Del resto, el 13%, los padres presentan severas dificultades con el idioma o no lo hablan. La mayoría son HI (63%), con un tiempo medio de residencia en España de 44 meses. Al comparar ambas poblaciones, el grupo I+HI tiene peor control sanitario (8,8% no tiene tarjeta sanitaria, 11,7% no tiene pediatra asignado y 11,1% no actualizado el calendario vacunal). Previamente consultan a su pediatra el 55% (NoI) vs 34,6% (NI+HI) ($p < 0,05$). En general, el motivo de consulta, los diagnósticos al alta así como el número de ingresos es similar en ambos grupos. Durante el período de estudio se encontraron 3 casos de patología importada (paludismo) en el grupo I+HI.

Conclusiones: Encontramos dificultades en el manejo de la población inmigrante, no tanto por la patología que presentan, sino por la barrera del idioma y el escaso control sanitario que sigue hasta un 10% de ellos. Por lo tanto, planteamos desarrollar mecanismos para mejorar la comunicación y facilitar los trámites de integración en los

circuitos sanitarios normalizados. En contra de lo esperado, sus hábitos de utilización de las urgencias y la patología que presentan son similares a los de la población local.

Palabras clave: Niño; Inmigrante; Servicio de Urgencias Hospitalarias.

ABSTRACT

Introduction: Due to the progressive increase in the number of immigrant children in the Pediatric Emergency Service, we ask if these patients present specific characteristics in their management that require changes in our department to improve their care.

Materials and methods: A descriptive and prospective study, in which, by means of a survey, the demographic and clinical information was collected from a sample of 307 cases of Immigrants (I) or Offspring of Immigrants (OI), over a period of 6 months. The same information was collected from a control group of 127 cases of Non-Immigrant patients (NI).

Results: 47.8% of the I+OI group come from Spanish speaking countries. In 13% of the remaining, the parents have severe difficulty with the language or speak none at all. The majority are OI (63%), with an average time of residence in Spain of 44 months. When we compare both populations, the I+OI group have the worse health control (8.8% have no Sanitary Card, 11.7% have no assigned pediatrician and 11.1% do not have their vaccine record updated). 55% of the NI group consult their pediatrician in advance vs. 34.6% of the I+HI ($p < 0,05$). In general, the reason for the consult, the final diagnosis as well as the number admitted is similar in both groups. During the period of the study 3 cases of imported pathology (malaria) were found in the I+OI group.

Conclusions: We encountered difficulties in the management of the immigrant population, not so much because of the pathologies they presented, but because of the language barrier and the scarce sanitary control that continued in up

Correspondencia: Julio Álvarez Pitti. Avenida Tres Cruces nº 2 Valencia 46014
E-mail: alvarez_jul@gva.es
Recibido: julio 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(6):432-437

to 10% of them. Therefore we propose to develop mechanisms to improve communication and facilitate the processes of integration in the ordinary sanitary circuits. Contrary to what was expected, the use of emergency service and the pathologies that they present are similar to the local population.

Key words: Child; Immigrant; Hospital Emergency Service.

INTRODUCCIÓN

En la última década existe un aumento progresivo del número de inmigrantes en nuestro país. España ha pasado de ser país de emigrantes en la primera mitad del siglo XX a ser, en los últimos años, país de inmigrantes debido a la mejoría de las condiciones económicas. Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística⁽¹⁾, existen 4.519.554 extranjeros empadronados en España, lo que representa un 9,9% del total de población empadronada (45.200.737). Esto significa que se ha multiplicado por cuatro la cifra de inmigrantes empadronados desde el año 2000 cuando se estimaba que vivían en España cerca de 923.879 inmigrantes. Durante el año 2006 el número de españoles experimenta un aumento neto de 70.000 (0,17%) y los extranjeros de 338.000 (8,17%). De estos últimos, los pertenecientes a la Unión Europea (a 27 miembros) son los que más aumentan con 275.000 (19,26%). La Comunidad Valenciana se encuentra especialmente sumergida en este proceso de cambio como consecuencia de la creciente importancia de los flujos migratorios que con carácter fundamentalmente laboral se están estableciendo en nuestra comunidad⁽²⁾.

Las repercusiones sobre la atención sanitaria de este aumento de población son múltiples y no siempre son bien conocidas, en particular en lo que se refiere a la atención pediátrica, es decir, la atención al niño inmigrante. El concepto de niño inmigrante, siguiendo las directrices de la Academia Americana de Pediatría⁽³⁾, se define como aquel procedente de otro país con situación legalizada o no, refugiado y/o procedente de la adopción internacional, sin olvidar a los que se desplazan por cortos períodos de tiempo para tratamiento médico, de paso por España o en programas estatales. Como “segunda generación” se denomina a aquellos hijos de inmigrantes que han nacido en España y continúan viviendo aquí, aunque cambien de lugar de residencia.

Las características particulares de esta nueva población de la que nos hacemos cargo como pediatras supone un nuevo reto si pretendemos ofrecerles una atención adaptada a sus necesidades⁽⁴⁾. Los problemas que su asistencia plantea son varios. Por un lado de índole médico (manejo de la patología infecciosa propia de sus países de origen, mala cobertura vacunal con la que llegan, situación nutricional, etc...) y por otro la problemática social de esta población

(condiciones socioeconómicas, su frecuente movilidad, los extensos horarios de trabajo de los padres, que hacen difícil el seguimiento correcto de los niños por parte de los pediatras de atención primaria, etc.). Además, las barreras idiomáticas y culturales que muchas veces existen dificultan la correcta transmisión de sus necesidades lo que hace más costosa su integración y la educación sanitaria⁽⁵⁾.

En la mayoría de los casos, es el pediatra de atención primaria quien se enfrenta a estos problemas y quien intenta dar el mejor servicio posible a estos niños. Pero, cada vez más, se constata un incremento de las atenciones a niños inmigrantes en las urgencias de pediatría de nuestros hospitales, siendo estas asistencias, en ocasiones, el único contacto que tienen estos pacientes con el sistema sanitario. Esta situación motiva que desde los servicios de urgencias tengamos una gran responsabilidad respecto a la salud de estos niños, no sólo en la actuación del motivo de consulta sino que en aquellos casos en los que no disponga de una situación regularizada en el sistema sanitario favorecer su integración en el mismo.

El objetivo del presente estudio es conocer los motivos y particularidades de la asistencia pediátrica de la población inmigrante atendida en las Urgencias de Pediatría del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia y describir las herramientas utilizadas para favorecer su integración en el sistema sanitario si lo precisan.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, descriptivo, en el que se recogió de forma aleatorizada una muestra de 307 asistencias a niños inmigrantes o hijos de inmigrante (I+HI) atendidos en las Urgencias de Pediatría del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia durante un período de 6 meses (diciembre de 2005 a mayo de 2006). Se recogieron los mismos datos, para su posterior comparación, de una muestra de 127 atenciones a población pediátrica no inmigrante (grupo control), seleccionada en las mismas condiciones que el grupo anterior y atendida durante los tres meses iniciales del estudio (diciembre de 2005 a febrero de 2006).

La recogida de datos se realizó mediante encuesta cumplimentada por los pediatras de urgencias, realizándose al primer paciente inmigrante atendido en cada cambio de turno (mañana, tarde y noche). Se recogen datos de 518 pacientes, de los que 211 son rechazados por información incompleta. Durante los 3 primeros meses del estudio, se recogen también datos del siguiente niño local atendido. A todos los niños, casos y controles se les realizó una encuesta en la que se recogieron datos demográficos (edad en meses, sexo, lugar de nacimiento del niño, lugar de residencia en la ciudad), grado de integración en el sistema sanitario (posesión de tarjeta sanitaria, cumplimentación del calendario de vacunación, asignación de pediatra en su centro de salud), uso que realiza del servicio de urgencias hospitalario

(consulta con su pediatra previa consulta en urgencias, remisión explícita por su pediatra, tiempo de evolución de la patología previo a la consulta en urgencias, número de frecuentaciones por mismo proceso en urgencias, número de consultas total en urgencias), diagnóstico y destino al alta de urgencias. A los niños inmigrantes además se les cumplimentó datos adicionales que incluían tiempo de residencia en España de la madre, lugar de residencia en la ciudad, conocimiento del castellano por los padres.

Análisis estadístico

Para realizar el análisis de los datos, se utilizó el paquete estadístico SSPS 12 para Windows. Para describir la muestra se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para comparar los datos de ambos grupos estudiados se utilizó la T-Student para las variables cuantitativas y Chi-cuadrado en la comparación de variables cualitativas. El nivel de significación escogido fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

El grupo de pacientes inmigrantes o hijos de inmigrante estaba constituido por un 52,4% de varones y un 47,6% de mujeres. En el grupo de no inmigrantes un 60% eran varones y un 40%, mujeres. La mediana de edad de la población inmigrante (I+HI) asistida fue de 24 meses, mientras que en la población control fue de 20 meses ($p = ns$). La mediana de tiempo que llevaban residiendo en España los padres de los niños inmigrantes fue de 37,5 meses (intervalo, 1 mes-18 años). Dentro del grupo I+HI, la mayoría (64,7%) correspondía a hijos de inmigrantes, mientras que un 36,3% de los niños habían nacido fuera de España.

Recogimos pacientes de 30 nacionalidades diferentes. Los países de origen de los padres más frecuentes fueron (Fig. 1): Ecuador (19,5%), Rumanía (13%), Bolivia (9,4%), Colombia (8,5%), Marruecos (8,1%), Argentina (6,2%), China (4,9%), Guinea Ecuatorial (4,2%), Nigeria (1,9%), Argelia (3%), y otros (17%). Un 54,4% de la población inmigrante procedía de países de habla hispana, mientras que los procedentes de países de habla no hispana fueron un 45,6%. En 49 atenciones, lo que representa un 13% del total del grupo I+HI, los padres presentaron severas dificultades con el idioma o no hablaban castellano. Éstos correspondían mayoritariamente a pacientes procedentes de Rumanía, China, Nigeria y Marruecos.

En cuanto al seguimiento sanitario (Fig. 2), en la población inmigrante (I+HI) observamos que el 11,7% no tenía pediatra asignado, un 8,8% no tenía tarjeta sanitaria, y un 11% no tenía actualizado el calendario de vacunaciones. Sin embargo no encontramos durante el período del estudio ningún caso que reflejara estos problemas en el grupo control ($p < 0,05$).

Respecto al uso que realiza la población del servicio de urgencias hospitalario, encontramos que en el grupo control un 55% había consultado al pediatra de Atención Primaria antes de acudir a urgencias de nuestro Hospital, mientras que en el grupo de inmigrantes lo había hecho un 34,6% ($p < 0,05$).

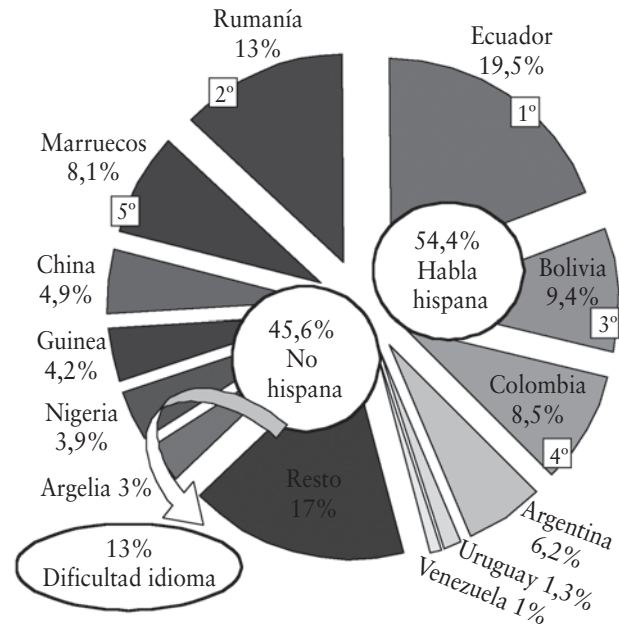


FIGURA 1. País de origen de los padres de los sujetos del estudio expresado en tanto por ciento.

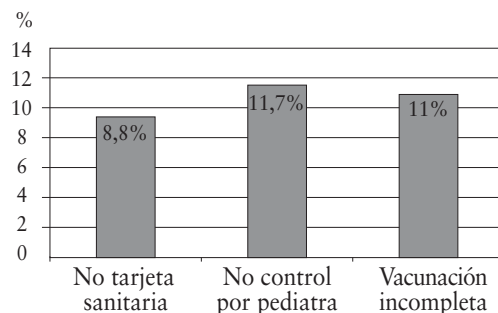


FIGURA 2. Grado de integración de los sujetos del estudio expresado como porcentaje de pacientes que no poseen tarjeta sanitaria, no tienen asignado pediatra o no tienen vacunación completa.

Se encontró diferencia en el tiempo medio de evolución de la patología por la que se consultaba en urgencias, siendo de 27 horas para el grupo de inmigrantes y de 18 horas en la población no inmigrante ($p < 0,05$). No encontramos diferencia en el número medio de frecuentaciones por el mismo motivo en urgencias entre ambos grupos (1,12 I+HI vs 1,08 grupo control).

En cuanto a los motivos de consulta en urgencias (Fig. 3) y los diagnósticos al alta (Fig. 4), fueron similares en ambos grupos. El motivo de consulta más frecuente fue la fie-

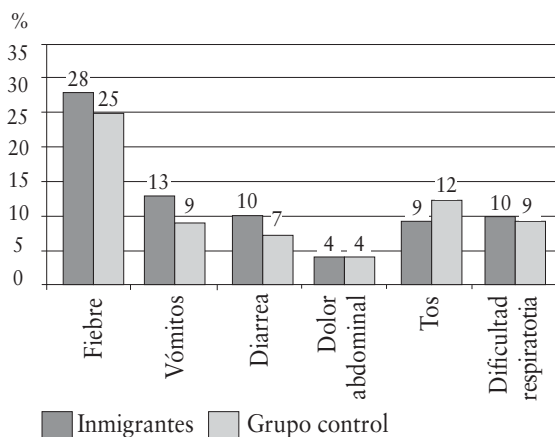


FIGURA 3. Motivos de consulta a Urgencias de Pediatría de los sujetos del estudio.

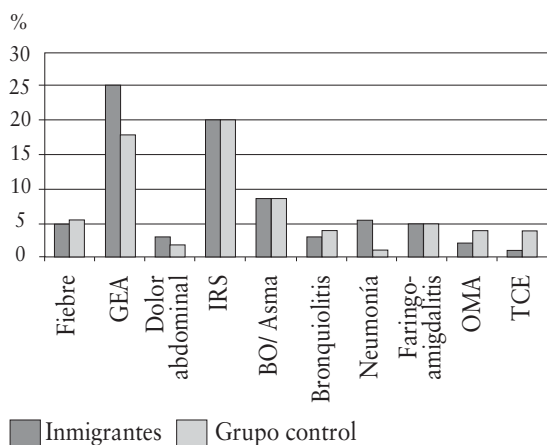


FIGURA 4. Diagnóstico que reciben los sujetos del estudio al alta de Urgencias de Pediatría.

bre seguida de la patología digestiva. Se encontraron tres casos de patología infecciosa importada (paludismo) durante el tiempo del estudio entre los niños inmigrantes asistidos. Encontramos mayor número de ingresos por la patología consultada en el grupo de I+HI, pero no fue estadísticamente significativa (11% I+HI vs 6,3% p = ns).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio mostraron que un alto porcentaje de los pacientes inmigrantes atendidos en nuestro Servicio de Urgencias son hijos de inmigrantes que consultaron en urgencias con mayor frecuencia que la población local sin ser remitidos por su pediatra de cabecera y que acudieron más tarde desde que se inicia la clínica que motiva la consulta. No observamos importantes diferencias

entre la población inmigrante y la población local en cuanto a la patología que presentaba ni en el hábito de frecuentación de nuestras Urgencias.

Las principales dificultades que detectamos en el manejo de la población inmigrante en nuestras Urgencias fueron por, un lado, la barrera que representa el idioma para un grupo no despreciable de los pacientes atendidos, con los posibles errores de diagnóstico y de transmisión de indicaciones que ello puede suponer; y, por otro, el escaso control sanitario que tenían hasta un 10% de ellos. En estos niños, se observa que en muchas ocasiones sólo se acercan al sistema sanitario en caso de patología aguda a través de las urgencias pediátricas y que no aprovechan las coberturas sanitarias que el sistema ofrece a sus hijos, pudiendo ser esto incluso un problema de salud pública.

Dentro de la muestra de la población inmigrante recogida se observó que la mayoría de ellos eran hijos de inmigrantes, lo que se corresponde con los datos de estudios demográficos⁽⁶⁾ que indican que la inmigración supone un número importante y creciente de la natalidad en nuestra comunidad. Los nacimientos de madre extranjera supusieron en 2005 el 17,4% del total de nacimientos en nuestra comunidad, por encima del 15,1% que supone el número de estos nacimientos a nivel estatal. Según el servicio de admisión de nuestro centro, un 15% de los niños que consultan en Urgencias son inmigrantes, sin embargo no quedan registrados como tales aquellos niños nacidos en España pero hijos de inmigrantes.

Las cifras recogidas por el INE del padrón municipal del año 2007⁽¹⁾, correspondientes al área de salud de nuestro Hospital, refieren que un 8,8% de nuestra población pediátrica es extranjera, lo que suponen 5.208 niños. Sin embargo, por ninguna de estas vías nos es posible conocer el número de pacientes hijos de inmigrantes que son atendidos. Pero si tenemos en cuenta los datos obtenidos en nuestro estudio, sólo un 35% de las atenciones a este grupo de pacientes es realizada a inmigrantes y el 65% restante está formada por hijos de inmigrantes. Por lo tanto, deducimos que el porcentaje que supone el total del colectivo de I+HI, es muy superior al 15% referenciado por nuestro Servicio de Admisión y debe acercarse al 25% del total de las asistencias realizadas por nuestra sección de Urgencias de Pediatría.

El análisis de los datos publicados por grupos de edad en la revisión del padrón municipal 2007⁽¹⁾ informa que el 9% (577.930) de la población pediátrica en España (< 15 años) son extranjeros. En el caso de la Comunidad Valenciana esta cifra asciende al 12% del total de la población pediátrica de la comunidad. Si nos centramos en la provincia de Valencia, ésta proporción baja a un 9,9%, aún así, superando la media nacional⁽⁷⁾. El origen de la población extranjera difiere en distribución dentro de los distintos territorios de nuestra comunidad. En nuestro departa-

tamento de salud las nacionalidades de origen de estos niños son, de mayor a menor frecuencia: Ecuador, Colombia, Bolivia, Rumanía, China, Argentina, Italia, Marruecos, Bulgaria y otras. La procedencia de los pacientes inmigrantes que encontramos en nuestro estudio se asemeja a esta distribución.

En cuanto a los hábitos de utilización del Servicio de Urgencias entre la población del grupo I+HI, vemos que sólo un tercio de ellos había acudido a su pediatra previamente a la consulta en urgencias (frente a un ya reducido 50% de la población local) y el tiempo medio de consulta tras el inicio de los síntomas fue de 27 horas superior al de los locales (18 horas), de lo que se podría deducir que, ante patología supuestamente urgente, tardarían más en consultar. El número de consultas en las Urgencias de nuestro Hospital ante un mismo proceso es prácticamente igual en ambos grupos. Esto significaría que, en pocos años, los hábitos de frecuentación del grupo I+HI se ha igualado a los de la población local. En concreto nuestra población estudiada presenta una media de residencia en nuestro país de 36,5 meses y la mayor parte son HI. Si a esto unimos que en menor proporción son remitidos por su pediatra de Atención Primaria, podríamos plantear que esta similitud de frecuentación de nuestras Urgencias con la población local no se deba totalmente a imitación de hábitos, sino que puede deberse también a que por horarios, cuando requieren atención médica, lo hacen directamente en las urgencias hospitalarias. Los horarios más restrictivos de los padres y la menor información podrían ser los causantes de este comportamiento.

Los motivos de consulta así como los diagnósticos al alta fueron similares en ambos grupos de población y su frecuencia se aproxima a las descritas en estudios realizados en otras urgencias hospitalarias de nuestro país⁽⁸⁻¹⁰⁾. En la población inmigrante detectamos un discreto predominio de la patología gastrointestinal como diagnóstico al alta. Entre la población inmigrante sólo se detectó durante el período de estudio tres casos de patología importada (paludismo). La prevalencia de este tipo de patologías obtenida en nuestro estudio debe interpretarse teniendo en cuenta el ámbito de realización del mismo, debido a que se trata de un servicio de urgencias hospitalario y encontramos limitado el diagnóstico y seguimiento de determinados procesos, entre ellos patologías importadas, que requieren de un estudio más específico^(11,12). Por ello estos datos no pueden ser extrapolados a la patología detectada en una consulta de atención primaria o una consulta de especialidad. Dado que no encontramos diferencias en general entre los diagnósticos de alta es lógico que no encontremos diferencias significativas en el número de ingresos hospitalarios entre ambos grupos. Pese a ello, la pequeña diferencia encontrada podría estar justificada por las condiciones socioeconómicas.

Más de la mitad de la población inmigrante atendida en nuestras urgencias procedía de países de habla hispana, por ello sólo encontramos dificultades importantes con el idioma en 39 casos, un 13% de los pacientes inmigrantes atendidos. Este porcentaje no nos parece despreciable dada la trascendencia que tiene realizar una adecuada historia clínica así como las indicaciones que se deben dar a los padres, sobre todo en un servicio de urgencias, y más en las situaciones de emergencia, donde la actuación ha de ser rápida y precisa⁽¹³⁾. Las barreras del idioma en estas situaciones de emergencia pueden llevar al pediatra a cometer errores importantes, tanto para llegar a un diagnóstico como a la hora de comunicar al paciente la información acerca de la patología detectada y el tratamiento a seguir⁽¹³⁻¹⁵⁾. Por todo esto, en países en los que existe mayor tradición histórica de población inmigrante, se han desarrollado en las urgencias hospitalarias sistemas de traducción, ya sean con traductores de presencia física o telefónicos, para poder paliar el déficit de comunicación⁽¹⁶⁻²⁰⁾, con lo que se mejora la calidad de la asistencia ofrecida a estos pacientes⁽²¹⁾. Para hacer frente a estas dificultades en nuestro Servicio, llevamos a cabo la traducción a diferentes idiomas de las hojas de recomendaciones facilitadas por la Sociedad de Urgencias de Pediatría sobre las patologías más frecuentes detectadas en urgencias, así como se introdujo un sistema de traducción telefónico para los casos con mayor dificultad de comunicación.

Otro de los problemas que encontramos en estos pacientes es el no estar integrados en el sistema de salud⁽²²⁾. Hasta un 10% no tenían tarjeta sanitaria y/o no tenían asignado un pediatra de Atención Primaria, lo que condiciona no acudir a las revisiones habituales del niño sano, no tener actualizado el calendario de vacunaciones (10% no lo tenían actualizado) o acudir directamente a las urgencias hospitalarias para la asistencia de cualquier patología que presenten. La situación de desamparo en la que se encuentra este grupo pone en riesgo la salud de los niños y también la de los que le rodean⁽²²⁾. Por ello, es fundamental detectar a estos pacientes y desarrollar las acciones necesarias desde las urgencias, para integrarlos en los controles de salud habituales⁽²³⁾. En este sentido y aprovechando los recursos facilitados dentro de nuestro ámbito, se estableció un circuito en el que estos pacientes pueden obtener, a través de la Unidad de Aseguramiento de nuestro Hospital, una tarjeta sanitaria temporal sin necesidad de documentación alguna y que permite la cobertura sanitaria del niño hasta la obtención de la tarjeta definitiva. Asimismo, se remite a la consulta de Trabajo Social donde se asesora sobre la asistencia sanitaria y se vehiculiza a los asistentes sociales de zona para su seguimiento. Todo este proceso es coordinado desde la Consulta del Paciente Inmigrante, de reciente creación y atendida por un pediatra hospitalario, ofreciendo la cobertura

médica que el niño necesita hasta que normaliza su situación.

Ante la expectativa de un incremento de este tipo de problemas en las urgencias de nuestros hospitales, consideramos que se debe plantear, además de la atención del proceso agudo, los mecanismos de integración de estos pacientes en los Circuitos Sanitarios Normalizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística (INE). Padrón Municipal 2007.
2. Informe del Sistema de Información Poblacional de la Comunidad Valenciana. Conselleria de Sanidad. Generalitat Valenciana. Diciembre 2006.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Community Health Services. Health care for children of immigrant families. *Pediatrics*. 1997; 100: 153-6.
4. Gómez de Terreros I. El pediatra ante los niños de familias inmigrantes. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 622-4.
5. Committee on Community Health Services, Providing Care For Immigrant, Homeless, and Migrant Children. *Pediatrics* 2005 115: 1095-100.
6. Artuñano I, Aragón R, Salamanca J, Soler A. Movimiento demográfico de la inmigración En: Sabater S (IVIE), Editor. Radiografía de las migraciones en la Comunidad Valenciana. Junio 2007. Pags 195-6.
7. Artuñano I, Aragón R, Salamanca J, Soler A. Población y residencia. En: Sabater S (IVIE), Editor. Radiografía de las migraciones en la Comunidad Valenciana. Junio 2007. Pags 38-41 y Anexo 1.
8. Mintegi S, Benito J, García S, Corrales A, Bartolomé M.^aJ, Trebolazabala N. Demanda y asistencia en un servicio de urgencias hospitalario. *An Pediatr (Barc)* 2004; 61: 156-61.
9. Mintegi S, Benito J, Vázquez MA, Ortiz A, Capapé S, Fernández A. Los niños que repiten consulta urgencias de pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 542-7.
10. Oterino de la Fuente D, Peiró Moreno S. Utilización de los servicios de urgencias hospitalarios por niños menores de dos años. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 23-8.
11. Orejón de Luna G, Fernández M et al. Atención al niño de origen extranjero. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2003; 5: 115-142.
12. Masvidal i Aliberch RM, Sau I. Protocolo de atención al niño inmigrante y a los hijos de inmigrantes. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2006; 8 Supl 2: S 19-39.
13. Flores G, Rabke-Verani J, Pine W, Sabharwal A. The importance of cultural and linguistic issues in the emergency care of children. *Pediatr Emerg Care*. 2002 18: 271-84.
14. Flores, Glenn. Language Barriers to Health Care in the United States. *New Engl J Med* 2006. 355: 229-231.
15. Flores G, Laws MB, Mayo SJ, et al. Errors in medical interpretation and their potential clinical consequences in pediatric encounters. *Pediatrics* 2003; 111: 6-14.
16. Hampers LC, McNulty JE. Professional interpreters and bilingual physicians in a pediatric emergency department: effect on resource utilization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156: 1108-13.
17. Lehna C. Interpreter services in pediatric nursing. *Pediatr Nurs*. 2005; 31: 292-6.
18. Bonacruz Kazzi G, Cooper C. Barriers to the use of interpreters in emergency room paediatric consultations. *J Paediatr Child Health*. 2003; 39: 259-63.
19. Garcia EA, Roy LC, Okada PJ, Perkins SD, Wiebe RA. A comparison of the influence of hospital-trained, ad hoc, and telephone interpreters on perceived satisfaction of limited English-proficient parents presenting to a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2004; 20: 373-8.
20. Kuo DZ, O'Connor KG, Flores G, Minkovitz CS. Pediatrician's use of language services for families with limited English proficiency. *Pediatrics*. 2007; 119: e920-7.
21. Karliner LS, Jacobs EA, Chen AH, Mutha S. Do professional interpreters improve clinical care for patients with limited English proficiency? A systematic review of the literature. *Health Serv Res*. 2007; 42: 727-54.
22. Earner I. Immigrant families and public child welfare: barriers to services and approaches for change. *Child Welfare*. 2007; 86: 63-91.
23. Ku L. Improving health insurance and access to care for children in immigrant families. *Ambul Pediatr*. 2007; 7: 412-20.

Infecciones de orina por gérmenes no *E. coli* y alteraciones nefrourológicas

L. Calleja Gero, B. Cabeza Martín, MC. García García, B. Rabadán Sanz, MA. Sánchez Bayle, J. Cano Fernández

Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid

RESUMEN

Introducción: Se ha señalado que las infecciones del tracto urinario (ITU) por gérmenes diferentes a *E. coli* se asocian con más frecuencia a malformaciones vesicoureterales y cicatrices renales. El objetivo de este estudio es analizar las características analíticas y las pruebas de imagen (ECO y CUMS) en lactantes ingresados con el diagnóstico de primera ITU y evaluar si hay diferencias entre aquellas producidas por *E. coli* y las producidas por otros patógenos.

Sujetos y métodos: Estudio retrospectivo en 203 pacientes diagnosticados de primera ITU ingresados en el Servicio de Lactantes de nuestro Hospital entre los años 2003 y 2007. Se recogieron datos de laboratorio al ingreso y se les realizó pruebas de imagen (ECO y CUMS), junto con un seguimiento posterior en Consultas Externas.

Resultados: De los 203 niños incluidos, 174 (85,7%) resultaron positivos para *E. coli* y 29 (14,3%) para diferentes patógenos no *E. coli*. Estos últimos presentaron más alteraciones en la ECO que los no *E. coli*: OR = 2,61 (1,12-6,05). Asimismo, presentaron mayor frecuencia de anomalías nefrourológicas, considerando como tal la presencia de alteraciones en la ECO y/o CUMS: OR = 4,57 (2,01-10,4). También comprobamos que pacientes cuyos urocultivos fueron positivos para patógenos diferentes a *E. coli* mostraron más frecuentemente reflujo vesicoureteral grado ≥ 3 que los *E. coli*: OR = 7,9 (2,68-27,2), $p < 0,05$. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en el resto de parámetros analizados (datos epidemiológicos y de laboratorio).

Conclusión: De nuestros resultados parece deducirse que aquellos niños que presentan una ITU por gérmenes no *E. coli* presentan más frecuentemente malformaciones nefrourológicas.

Palabras clave: Infección de orina; Etiología; *Escherichia coli*; Ecografía; Cistografía miccional seriada; Reflujo vesicoureteral

ABSTRACT

Introduction: It is pointed out that non-*E. coli* urinary tract infections (UTI) are more frequently related to vesicoureteral anomalies and renal scarring. This research aims to analyse the laboratory features and imaging studies (urinary tract ultrasound and cystourethrography) in hospitalised infants diagnosed as first UTI, as well as evaluating possible differences between those caused by *E. coli* or other pathogens.

Patients and methods: Between 2003 and 2007, medical databases of 203 infants hospitalised in our department for first UTI were reviewed. Initial laboratory data and imaging studies (urinary tract ultrasound and cystourethrography) were collected, together with the follow-up of every infant in outpatient services.

Results: Out of the 203 infants included in the research study, 174 (85,7%) were diagnosed as *E. coli* UTI and 29 (14,3%) as UTI caused by other pathogens. More urinary tract ultrasound anomalies were noted in the latter compared to non-*E. coli*: O.R = 2,61 (1,12-6,05). In this way they showed higher rates of urinary tract anomalies, if we consider these ones as anomalies in ultrasound and/or cystourethrography, with OR=4.57 (2,01-10,4). We also detected that infants with non-*E. coli* UTI yielded a higher association with ≥ 3 vesicoureteral reflux compared to *E. coli* UTI: OR = 7,9 (2,68-27,2), $p < 0,05$. We have not detected any other differences between *E. coli* and non *E. coli* UTIs (epidemiologic and laboratory data).

Conclusion: According to these results, we assume that infants who suffer from a non-*E. coli* first UTI are more commonly linked to urinary tract anomalies.

Key words: Urinary tract infection; Etiology; *Escherichia coli*. Ultrasounds; Cystourethrography; Vesicoureteral reflux.

Correspondencia: Lourdes Calleja Gero. Avenida del Mediterráneo 10 8°C. 28007 Madrid
E-mail: lourdes_calleja@hotmail.com
Recibido: agosto 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(6):438-440

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario constituye una de las enfermedades infecciosas más frecuentes de la infancia. Su importancia radica en el potencial riesgo de cicatrices renales, que sobre todo pueden ocasionar las infecciones del tracto urinario superior (pielonefritis), con el consiguiente desarrollo de hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica en la edad adulta. Entre los factores de riesgo que predisponen a estas cicatrices están: la edad (especialmente en menores de 12 años), malformaciones anatómicas (sobre todo el reflujo vesicoureteral), retraso en el inicio del tratamiento, y patógenos no *E. coli*⁽¹⁾.

El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar las características analíticas y pruebas de imagen (ECO y CUMS) en niños ingresados con el diagnóstico de 1ª ITU y evaluar si existen diferencias entre las ITUs por *E. coli* y frente a las ITU no *E. coli*.

PACIENTES Y MÉTODOS

Es un análisis retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas en 203 pacientes diagnosticados de infección del tracto urinario que ingresan en el Servicio de Lactantes del Hospital Niño Jesús entre los años 2003 y 2007.

Incluimos en el estudio a niños hospitalizados con el diagnóstico de primera infección del tracto urinario hasta los dos años de edad. Se les realizó ecografía y CUMS y fueron revisados posteriormente en consultas externas de lactantes.

Se excluyeron aquellos niños con antecedentes de infecciones del tracto urinario previas, y aquellos a los que no se realizó ecografía (ECO) y cistouretrografía miccional seriada (CUMS).

Se recogieron datos epidemiológicos (edad al diagnóstico, sexo), datos de laboratorio al ingreso (leucocitos totales y número de neutrófilos, PCR, PCT, análisis de orina, antibiograma, resultado de urocultivo) y resultado de las pruebas de imagen (ecografía y CUMS).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: 1) los que presentaban urocultivo positivo para *E. coli*; y 2) los que no lo presentaban, y se compararon los datos epidemiológicos, de laboratorio y hallazgos en pruebas de imagen. Con el programa comercial SPSS 9.0 se realizó el análisis estadístico por X² para variables cualitativas y la U-Mann-Whitney para ver las diferencias en variables cuantitativas después de comprobar que no tenían distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov).

RESULTADOS

De los 203 niños incluidos en el estudio, 134 tenían sexo masculino (66%) y 69, femenino (34%). No se encontraron diferencias en función del sexo en los dos grupos analizados según el tipo de urocultivo.

Se obtuvieron 174 urocultivos positivos para *E. coli* (85,7%) y 29 (14,3%) urocultivos para patógenos no *E. coli*, con los siguientes subgrupos dentro de estos últimos: 10 (4,9%) enterococos, 9 (4,4%) *Klebsiella*, 1(0,5%) *Citrobacter*, 2 (1%) *Streptococcus agalactiae*, 5 (2,5%) *Proteus* y 2 (1%) *Pseudomonas aeruginosa*.

Las características epidemiológicas y de laboratorio se muestran en la tabla 1.

No se encuentran diferencias en cuanto a la presencia en el sedimento urinario de piuria, bacteriuria y hematuria.

Los pacientes con urocultivo positivo para patógenos distintos de *E. coli* presentaron más alteraciones en ECO que aquellos con urocultivo positivo para *E. coli* [OR = 2,61 (1,12-6,05)].

Las anomalías nefrourológicas considerando como tal la presencia de alguna alteración en la ECO y/o CUMS fueron más frecuentes en el grupo no *E. coli* [OR = 4,57 (2,01-10,4)] con $p < 0,05$.

El tipo de RVU se muestra en la tabla 2.

Pacientes con urocultivo no *E. coli* tienen reflujos de mayor gravedad (grado ≥ 3) que los pacientes con urocultivo positivo para *E. coli* [OR = 7,9 (2,68-27,2)], con $p < 0,05$.

DISCUSIÓN

En este estudio sobre ITUs *E. coli* y no *E. coli* en niños menores de dos años de edad hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a anomalías nefrourológicas (RVU, estenosis pieloureteral, hidronefrosis, etc.) halladas en pruebas de imagen (ecografía y CUMS), siendo más frecuentes y severas en el grupo no *E. coli*. Por el contrario, no hallamos diferencias en el resto de parámetros analizados (datos epidemiológicos y de laboratorio).

Varios estudios^(1,2) también han obtenido mayores anomalías nefrourológicas subyacentes en los pacientes con ITU no *E. coli*, hallando además la presencia de alteraciones analíticas y epidemiológicas estadísticamente significativas. Las ITUs *E. coli*, según estos estudios, se asociarían a mayor edad, mayor temperatura, mayor elevación de los reactantes de fase aguda, mayor leucocitosis⁽¹⁾ y al sexo masculino^(2,5). Cleper et al. también han encontrado que el reflujo vesicoureteral se asocia con una menor edad de aparición de la 1ª ITU⁽⁵⁾.

Las ITUs complicadas tienen una etiología más diversa que las ITUs no complicadas y los microorganismos que raramente causan infecciones en pacientes sanos pueden provocar infecciones urinarias en niños con alteraciones anatómicas, metabólicas e inmunológicas⁽⁶⁾. El microorganismo más frecuentemente asociado a ITUs no complicadas es *E. coli*^(6,8,11,13). Por esto, algunos autores, como Friedman et al.⁽¹⁾, lo consideran más virulento, ya que tiene la capacidad de producir infección en tractos urinarios sin patología previa.

TABLA 1. Comparación de los datos epidemiológicos y de laboratorio entre ITU *E. coli* y no *E. coli*

Característica	<i>E. coli</i> (n=174)	No <i>E. coli</i> (29)
Sexo: varones	116	18
mujeres	58	11
Edad (meses) x [DS]	3,4 [3,89]	5,14 [5,85]
Temperatura (°C) x [DS]	37,4 [0,98]	37,57 [1,2]
Leucocitos/mm ³ x [DS]	16,89 x 106 [6,98]	16,20 x 106 [7,48]
Neutrófilos totales/ mm ³ x [DS]	9,0 x 106 [5,25]	9,0 x 106 [6,34]
PCR (mg/dl) x [DS]	6,74 [7,1]	5,25 [5,25]

TABLA 2. Tipo de reflujo vesicoureteral según etiología de la ITU

	<i>E. coli</i> (n=174)	No <i>E. coli</i> (n=29)
No RVU	141	18
Grado 1	4	1
Grado 2	21	2
Grado 3	5	4
Grado 4	1	3
Grado 5	2	1

Además, para estos autores⁽¹⁾, el hecho de que los reactantes de fase aguda estén más elevados apoyaría esta idea (no nosotros no hemos encontrado dichas diferencias analíticas).

Hasta hace unos años se recomendaba realizar pruebas de imagen a todos los niños ante una 1ª infección urinaria para descubrir la existencia de anomalías nefrourológicas y/o reflujo vesicoureteral y valorar las posibles lesiones a nivel del parénquima renal^(9,10,12). Según Schlager, se deberían llevar a cabo estudios de imagen en todos los menores de 6 años tras la primera infección del tracto urinario⁽³⁾. Sin embargo actualmente no están claras las indicaciones de las pruebas de imagen así como la prescripción de profilaxis para prevenir recurrencias^(9,10,12).

Según Biyikli, el seguimiento nefrológico de los niños que experimentan una ITU en el período neonatal es muy importante para identificar las anomalías congénitas y cicatrices renales y así diagnosticar y tratar las recurrencias más tempranamente⁽⁷⁾. De nuestros resultados parece deducirse que en aquellos niños que presenten una ITU por gérmenes diferentes a *E. coli* debería realizarse un estudio de imagen completo, lo que también ha sido sugerido por otros autores⁽⁴⁾.

Para terminar, señalar algunas limitaciones de nuestro trabajo. Lo primero: incluimos en el estudio sólo a pacientes hospitalizados, que no necesariamente representan el total de pacientes con infección del tracto urinario. Y segundo: el número de niños con infección por no *E. coli* no fue muy elevado, por lo que no se pudo hacer una segunda estratificación en función del microorganismo causante.

BIBLIOGRAFÍA

- Friedman S, Reif S, Assia A, Levy I. Clinical and laboratory characteristics of non-*E. coli* urinary tract infections. Arch Dis Child 2006; 91: 845-6.
- Marcus N, MD, Sshkenazy S, MD, MSc, Yaari Arnon et al. Non-*Escherichia coli* Versus *Escherichia coli* Community-Acquired Urinary Tract Infections in Children Hospitalized in a Tertiary Center. Relative frequency, Risk Factors, Antimicrobial Resistance and Outcome. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 581-5.
- Schlager TA. Urinary tract infections in children younger than 5 years of age: epidemiology, diagnosis, treatment, outcomes and prevention. Paediatr Drugs. 2001; 3: 219-27.
- Diagnosis and management of urinary tract infections in Children: summary of NICE guidance. Br Med J 2007; 335: 397-407.
- Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidot M. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. Clin Pediatr (Phila). 2004; 43: 619-25.
- Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Dis Mon. 2003; 49: 71-82.
- Biyikli NK. Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. Pediatr Int. 2004; 46: 21-5.
- Fan SY, Zhang BL, Wang WH, Zhan X. Bacterial Pathogens and resistance patterns in community acquired pediatric urinary tract infection: experience of 152 cases. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2006 apr; 8(2): 115-7.
- Ochoa Sangrador C, Formigo Rodríguez E y Grupo Investigador del Proyecto. Pruebas diagnósticas de imagen recomendadas en la infección urinaria. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 498-516.
- Málaga Guerrero S. Evidencias científicas en la infección urinaria. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 431-4.
- Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Uso prolongado de antibióticos para la prevención de infecciones urinarias recurrentes en niños (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD001534.
- AAP. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics 1999; 203: 843-52.
- Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C. y grupo investigador del proyecto. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. An Pediatr (Barc). 2007; 67(5): 461-8.

Consideraciones sobre el hipotiroidismo congénito a partir del análisis de nuestra casuística

M.E García Rodríguez

Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo congénito (HC) es la enfermedad endocrinológica más frecuente en la edad pediátrica, y la causa más frecuente de retraso mental prevenible. La rápida detección e instauración del tratamiento son indispensables para la normalización del proceso de desarrollo psicomotor.

Pacientes, métodos y objetivos: Estudio retrospectivo y fundamentalmente descriptivo sobre diversos aspectos de la enfermedad (epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución) en 51 pacientes diagnosticados y tratados en nuestro centro hospitalario, y comparación de los mismos entre los 2 subgrupos principales: hipotiroidismo congénito permanente (HCP) y transitorio (HCT).

Resultados: Las manifestaciones clínicas observadas en neonatos que deben hacernos sospechar con mayor frecuencia un posible HC son la ictericia prolongada, fontanela posterior abierta, estreñimiento y hernia umbilical. El uso de antisépticos yodados durante la cesárea y cuidados neonatales favorece el desarrollo de HCT ($p = 0,039$). Los valores de TSH obtenidos en el *screening* son significativamente menos elevados en los casos de HCT con respecto a los casos de HCP ($p = 0,005$). Del mismo modo, en este momento los valores de T_4L se encuentran significativamente menos descendidos en los casos de HCT que en los de HCP ($p = 0,006$). El estado de la maduración ósea al nacimiento se encuentra significativamente más alterado en los casos de HCT que en los HCP ($p < 0,001$). Las dosis de levotiroxina requeridas en el tratamiento de los casos de HCT son significativamente menores que en los casos de HCP ($p = 0,025$ al diagnóstico y $p \leq 0,001$ en sucesivos controles).

Conclusiones: Con escaso tiempo de evolución e incluso en el momento del diagnóstico de un caso de HC, existen ciertas características que nos aproximan a predecir la transitoriedad o no de la afección.

Palabras clave: Hipotiroidismo congénito; Tirotropina; Tiroxina; Maduración ósea; Retraso mental.

ABSTRACT

Background: Congenital hypothyroidism (CH) is the most common pediatric endocrinological disorder, and the most frequent cause of avoidable mental retardation. Early detection and treatment are indispensable for development normalization.

Participants, methods and objectives: Retrospective and mainly descriptive study about several aspects of this disorder (epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and evolution) over 51 patients diagnosed and treated in our workplace, and comparison between the two main subgroups: permanent congenital hypothyroidism (PCH) and transient congenital hypothyroidism (TCH).

Results: Clinical expressions observed in newborns that more frequently must make us suspect CH are prolonged jaundice, wide back fontanel, constipation and umbilical hernia. Iodized antiseptics used during caesarean and neonatal cares contribute to TCH appearance ($p = 0,039$). Thyrotropin (TSH) values obtained in screening are less high in TCH than PCH ($p = 0,005$). In the same way, at this moment thyroxine ($L-T_4$) values are less reduced in TCH relative to PCH ($p = 0,006$). Initial bone development is significantly more affected in TCH than PCH ($p < 0,001$). Levothyroxine dose required in TCH treatment is significantly fewer than in PCH ($p = 0,025$ at diagnosis time and $p \leq 0,001$ in following tests).

Conclusions: When a case of CH is diagnosed, there are some features that can help to predict the transience or not of this disorder.

Key words: Congenital hypothyroidism; Thyrotropin; Thyroxine; Bone development; Mental retardation.

Correspondencia: María Esther García Rodríguez. Hospital Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla
E-mail: m.esthergr@telefonica.net
Recibido: julio 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(6):441-446

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo congénito (HC) es la enfermedad endocrinológica más frecuente en la edad pediátrica, así como la causa más frecuente de retraso mental prevenible.

El mantenimiento de las hormonas tiroideas dentro de unos niveles adecuados es fundamental para el desarrollo normal del SNC en el niño, ya desde la etapa intrauterina. Por ello, el diagnóstico del HC constituye una auténtica urgencia médica, puesto que la rápida instauración del tratamiento hormonal sustitutivo es eficaz para la normalización del proceso de desarrollo psicomotor.

Las causas de HC son variadas. Suelen clasificarse en 2 grupos: HC permanente (HCP) y HC transitorio (HCT). La mayoría de los casos de HCP se deben a alteraciones en la normal formación y conformación de la glándula tiroidea (“disgenesias”), como son la agenesia, hipoplasia y ectopia. Aunque la mayoría de los casos de disgenesia son esporádicos, algo más del 2% son familiares^(1,2).

Dentro de los casos permanentes de HC también se engloban las “dishormonogénesis”, errores innatos del metabolismo que se transmiten con herencia autosómica recesiva. Los casos de “resistencia a las hormonas tiroideas” se heredan de forma autosómica dominante.

Como último grupo de HCP, mencionar los casos de HC de origen central: secundario y terciario (según el problema se localice en hipófisis o hipotálamo), que suelen ir asociados a otros déficit hormonales. Son muy infrecuentes.

Dentro de los casos de HC transitorio, se distinguen 3 grupos: 1) por exposición perinatal a agentes yodados, especialmente antisépticos, como la povidona yodada utilizada durante la cesárea y cura de cordón, así como la administración de contrastes yodados para la realización de ciertas técnicas; 2) por el paso transplacentario de anticuerpos maternos bloqueantes del receptor tiroideo de TSH; 3) por la ingesta materna durante la gestación de medicación anti-tiroidea (amiodarona, propiltiouracilo...).

Aunque en los casos de HC desde el punto de vista analítico se observa descenso de T₄L y elevación de TSH, es interesante mencionar dos situaciones especiales, aunque bastante frecuentes: 1) hipertirotrópinemia aislada, es decir con niveles de T₄L dentro de la normalidad. Puede ocurrir en casos de verdadero hipotiroidismo, aunque “compensado”, pero también se ha postulado que pueda deberse a una oleada de TSH liberada posnatalmente como respuesta al frío, o bien como falso positivo en el *screening* debido a la presencia de anticuerpos heterófilos maternos que reaccionan cruzadamente en el radioinmunoanálisis; 2) hipotiroxinemia con niveles normales de TSH: se observa en algunos casos de HC central, déficit de TBG, ciertos fármacos (corticoides, dopamina), en prematuros y en niños en situación crítica por enfermedad sistémica grave (*sick euthyroid syndrome*).

La incidencia mundial de HC es de 1/3.000-4.000 recién nacidos vivos. En España, según los últimos trabajos, es

1/2.571 recién nacidos vivos⁽³⁾. Es más frecuente en el sexo femenino (2:1).

OBJETIVOS

Debido a la importancia de su detección precoz e inicio de tratamiento adecuado para conseguir un desarrollo normal y al amplio campo a la investigación que ofrece aun en la actualidad esta patología, nos parece de gran interés describir las características de los pacientes afectados de HC controlados en nuestro centro hospitalario así como la comparación entre ciertas características de los dos subgrupos principales: HCP y HCT.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y de carácter principalmente descriptivo, a partir de información obtenida a través de la historia clínica, sobre un total de 51 pacientes controlados en las Consultas Externas de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla, nacidos entre mayo de 1989 y julio 2005, recogiendo hasta un máximo de 10 años de seguimiento para cada paciente. Se han realizado 2 subgrupos: 43 pacientes catalogados como HCP y 8 pacientes como HCT.

Todos los datos fueron recogidos y analizados mediante el programa estadístico SPSS 13.0.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- 84,3% HCP, 15,6% HCT.
- El 17,6% presentaba antecedentes familiares de patología tiroidea.
- El 21,6% precisaron ingreso hospitalario durante el período neonatal: 6 casos por prematuridad y/o microsomía, 3 por hiperbilirrubinemia > 20 mg/dl, 1 caso por enterocolitis necrotizante en recién nacido a término, y un último caso por distensión abdominal y problemas en la alimentación.
- El 35,3% de los casos tuvieron algún tipo de contacto con sustancias yodadas: 31,4% durante la cesárea y 3,9% durante la cura de cordón. Estos porcentajes son mayores en los casos de HCT (75%), frente al 25% en HCP ($p = 0,039$).
- En cuanto a las características clínicas, los resultados pueden observarse en la figura 1.
- Existen 4 casos de cardiopatía congénita en nuestra serie (2% de los casos).
- Tres pacientes resultaron ser prematuros de ≤ 32 semanas. En total, fueron 7 pacientes prematuros de ≤ 36 semanas, 29 pacientes a término (37-40 semanas) y 15 pacientes posttérmino (≥ 41 semanas). La edad gestacional media en HCP es de 39,4 semanas y en HCT algo menor, 37,9 semanas, sin significación estadística ($p = 0,181$).
- Del mismo modo, existen diferencias en cuanto al peso al nacimiento entre los dos subgrupos: en HCP, el peso me-

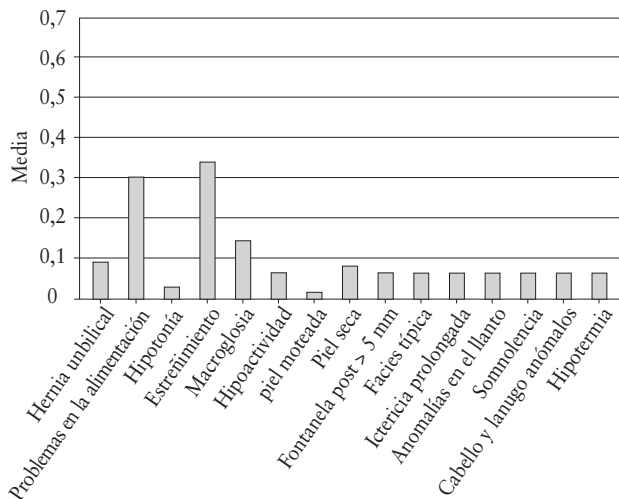


FIGURA 1. Manifestaciones clínicas.

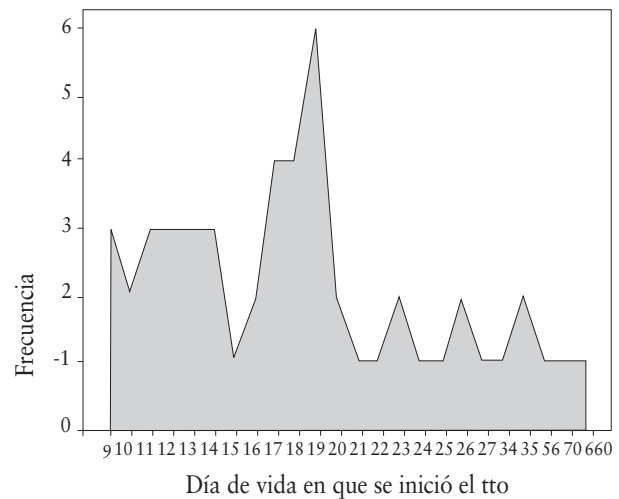


FIGURA 2. Día de inicio del tratamiento.

dio al nacer fue de 3.303,0 g (desviación típica = 679,6), y en HCT de 2.623,8 (desviación típica = 704,8), $p = 0,013$.

- El tratamiento se inició antes del día 13 de vida en el 27,5% de los pacientes, en el 72,5% antes de la tercera semana, en el 88,2% de los casos antes del mes y en el 11,8% de los casos con más de 1 mes de vida (Fig. 2). La media es de 19,7 días (desviación típica = 11,05).
- La gammagrafía con Tc99 fue realizada en 22 pacientes con HCP (51,2%) y en 2 con HCT (25%). Entre los casos de HCP se encontró agenesia en el 36,4%, hipoplasia en el 13,6%, ectopia en el 40,9% y fue normal en el 9,1%. En los 2 casos de HCT en que se realizó, la gammagrafía fue normal.
- En la radiografía de rodilla y pie realizada al diagnóstico, se encontró que existía ausencia de núcleos de osificación y/o retraso en la maduración de la epífisis femoral distal en el 57,6% de los casos, lo que corresponde al 40% de los varones y 65,2% de las mujeres. La edad ósea al año de vida se encontraba adelantada con respecto a la cronológica en el 15,2% de los casos, concordante en el 72,7%, levemente retrasada en el 6,1% de los casos y muy retrasada en otro 6,1%. En los sucesivos controles sobre el estado de la maduración ósea, realizados anualmente (2º año y sucesivos), los porcentajes fueron similares a los mencionados. Existen diferencias estadísticamente significativas entre HCP y HCT con respecto a la maduración ósea al nacimiento, de modo que existe una mayor frecuencia de ausencia de núcleos de osificación en los casos de HCT que en los de HCP ($p < 0,001$). Al año persisten las diferencias ($p = 0,029$). Sin embargo, a los 2 años de control en HCT la maduración ósea ya se ha normalizado o bien se encuentra incluso adelantada con respecto a la cronológica, y en HCP persiste retrasada aproximada-

mente en un 21% de los casos, con tendencia a la normalización en controles posteriores.

- En el *dry spot* o *screening* neonatal se obtuvieron los siguientes resultados: en HCP la media del valor de TSH fue de 216,4 $\mu\text{U/ml}$ y en HCT la media encontrada fue de 37,5 $\mu\text{U/ml}$, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,005$).
- La comprobación de los valores en muestra líquida dio como resultado una TSH media en HCP de 333,4 $\mu\text{U/ml}$ y en HCT de 40,8 $\mu\text{U/ml}$ ($p < 0,001$). En este momento, la media de T_4L en HCP fue de 0,4 ng/dl y en HCT de 0,9 ng/dl ($p = 0,006$). (Figs. 3 y 4, donde "0" se refiere al momento del diagnóstico, "1 m" al mes de tratamiento, y "1,2,... etc." a los sucesivos años de control).
- Una vez transcurrido 1 mes de iniciado el tratamiento, los valores descienden hasta una media de 26,2 $\mu\text{U/ml}$ de TSH para HCP y 18,9 $\mu\text{U/ml}$ para HCT ($p = 0,530$), y con respecto a los niveles de T_4L , se observó una media de 1,5 ng/dl para HCP y 1,4 ng/dl para HCT ($p = 0,823$).
- Al año de tratamiento los valores hormonales se habían normalizado. Para TSH, en HCP la media fue de 10,7 $\mu\text{U/ml}$ y en HCT de 2,8 $\mu\text{U/ml}$ ($p = 0,127$), y para T_4L : media de 1,6 ng/dl en HCP y de 1,5 ng/dl en HCT ($p = 0,535$).
- En los controles hormonales anuales posteriores se observa una TSH con valor medio normal-bajo (3-3,5 $\mu\text{U/ml}$) y T_4L con valor medio normal-alto (2 ng/dl), y continúan sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos, destacando que de los 8 casos de HCT, en este momento evolutivo 3 han recibido ya el alta médica (entre los 18 y los 41 meses de vida).
- Con respecto al tratamiento inicial (al diagnóstico), la dosis media de levotiroxina administrada fue de 16,20 $\mu\text{g/kg/día}$ en HCP y de 12,39 $\mu\text{g/kg/día}$ en HCT ($p = 0,025$).

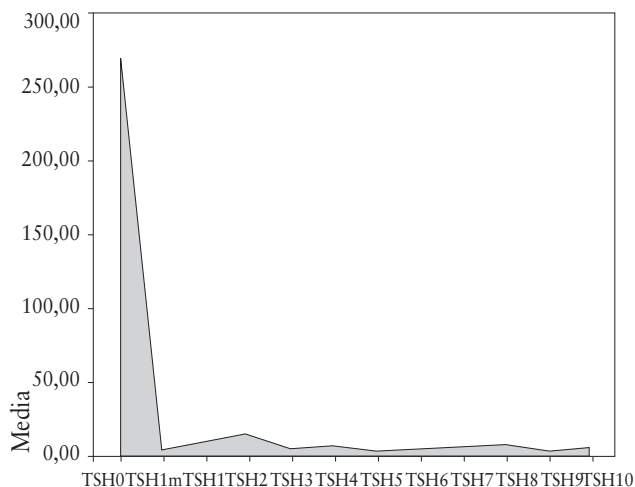


FIGURA 3. Evolución valores medios de TSH.

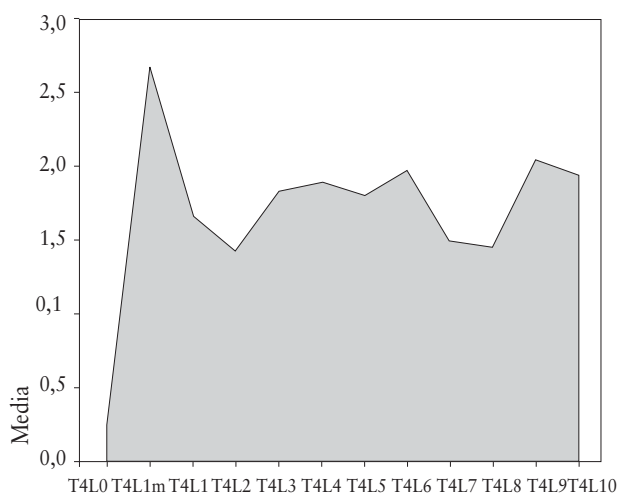


FIGURA 4. Evolución valores medios de T4L.

- En el control realizado al año de vida, tras haber sido realizados los correspondientes ajustes de dosis según los controles hormonales, la dosis media de levotiroxina administrada se sitúa en 5,34 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en HCP y 2,95 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en HCT, diferencia que resulta estadísticamente significativa ($p = 0,001$).
- En el control realizado en el 2º año post-inicio del tratamiento sustitutivo, la diferencia de dosis media administrada entre ambos grupos es aún más importante: 4,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en HCP y 2,28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en HCT, con $p < 0,001$.
- En sucesivos controles se pierde el grupo de HCT, bien por haber recibido algunos de ellos el alta médica (3/8 pacientes), o bien por la corta edad media de este grupo en el momento del estudio (31 meses, siendo el mayor de ellos de 41 meses de edad). Quedando, pues, únicamente el grupo de HCP, la dosis media de levotiroxina administrada fue de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ al tercer año de control, 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a los 5 años y 3,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a los 10 años.

DISCUSIÓN

La causa más frecuente de hipotiroidismo congénito a nivel mundial es la carencia de yodo. Según estudios realizados en la edad escolar en toda la geografía española por el “Grupo de Trastornos por Déficit de Yodo” de la Sociedad Española de Endocrinología⁽⁴⁾, nuestro centro hospitalario se situaría en un área geográfica de “déficit leve de yodo”, aunque hasta hace pocos años era considerada de endemia bociosa. La importancia concreta de estos trabajos sobre el HC radica en los estudios realizados por el mismo grupo en mujeres gestantes de toda España. Aun en áreas en las que no existe carencia de yodo, durante la gestación se han detectado importantes déficit, con el consiguiente peligro para el desarrollo fetal, ya que durante la etapa intrauterina y especialmente en los primeros meses de la gestación, el desarrollo del SNC fetal se lleva a cabo a expensas de las hormonas tiroideas maternas. Por ello, se recomienda el aporte de suplementos vitamínicos ricos en yodo durante toda la gestación, así como en la lactancia. La situación opuesta ocurre en Japón, donde la dieta habitual es muy rica en yodo, y esta exposición perinatal al yodo consumido por gestantes japonesas es, asimismo, capaz de producir HCT en el recién nacido⁽⁵⁾.

La relación mujer / hombre en nuestra muestra es superior a la observada en la mayoría de las series publicadas: 2,4:1, frente al 2:1 establecido en la mayoría de las publicaciones.

En cuanto al diagnóstico, dentro de los casos catalogados como HCP, la alteración subyacente nos ha sido proporcionada por la gammagrafía. En nuestro centro, se utiliza Tc^{99} como radioisótopo, aunque Schoen⁽⁶⁾, entre otros autores, propone el I^{123} como más adecuado: realizando la prueba sobre un total de 210 casos de HC con ambos agentes, encontraron falsos positivos con el uso de Tc^{99} que no se producían utilizando I^{123} . Eugster⁽⁷⁾ propone un algoritmo diagnóstico que no contempla la gammagrafía, basándose en la realización de ultrasonografía tiroidea como método sensible y seguro de aproximación a un ensayo de retirada de tratamiento en pacientes seleccionados con resultado normal, acompañada de pruebas funcionales. En caso de alteración en la ultrasonografía, realizarían un TAC para afinar el diagnóstico. Kobayashi⁽⁸⁾ defiende la utilización de la TAC, especialmente con contraste, para identificar tejido tiroideo ectópico cuando la glándula no ha sido identificada en su posición habitual por la ultrasonografía. Djemli⁽⁹⁾ propone la determinación de los niveles de tiroglobulina en plasma para validar el resultado de la gammagrafía. Así, unos niveles indetectables de tiroglobulina plasmática validarían un resultado gammagráfico de atireosis o agenesia tiroidea. Del mismo modo, unos niveles indetectables de tiroglobulina plasmática harían innecesaria la realización de la gammagrafía.

A la vista de los casos de HCT de nuestra serie relacionados con el empleo de sustancias yodadas, se reitera la conveniencia de recomendar a las madres que la cura del cordón umbilical se lleve a cabo con alcohol de 70º en lugar de

con povidona yodada. Asimismo, debería establecerse un consenso entre pediatras y tocoginecólogos que evitara el uso de povidona yodada como antiséptico en la cesárea, dado que existe la posibilidad de la utilización de otros agentes antisépticos no yodados con los mismos beneficios.

No existen diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a la edad gestacional. Sin embargo, Gaudino⁽¹⁰⁾, en un reciente estudio realizado sobre 30 casos de HCT y 49 de HCP, ha encontrado que la proporción de recién nacidos prematuros era significativamente mayor en el grupo de los HCT (57%) que en el de los HCP (2%), con $p < 0,001$. Además, identificó una historia de exposición yatrogénica al yodo en el 69% de los casos transitorios, lo cual aporta un resultado prácticamente exacto al nuestro. Gruneiro-Papendieck⁽¹¹⁾ ha encontrado un aumento de la incidencia de HC conforme desciende la edad gestacional. Además, por el retraso en la elevación de TSH en niños prematuros, el *screening* neonatal en la primera semana de vida detecta la mayoría pero no todos los casos de HC, por lo que recomiendan repetir el *screening* en estos niños en caso de normalidad de la primera prueba realizada, como se viene haciendo en los últimos años en nuestra Unidad de Neonatología, y que será motivo de próximos estudios.

Continuando con las manifestaciones clínicas, las más frecuentes en nuestra muestra fueron la ictericia prolongada (66,7%), fontanela posterior > 5 mm (45,1%), estreñimiento (33,3%) y hernia umbilical (33,3%). Otras tan clásicas como la facies hipotiroidea o la macroglosia sólo estuvieron presentes en un 13,7% y 3,9%, respectivamente. La obesidad fue observada únicamente en 2 pacientes, a pesar de que existen evidencias acerca de que los niños con HC tienen un peso mayor que sus referentes poblacionales. Wong⁽¹²⁾, en un estudio sobre 53 pacientes con HC, concluyó que éstos mostraban una tendencia a la obesidad significativamente más precoz que otros niños británicos sin esta patología.

Está descrito que el HC aparece con mayor frecuencia en sujetos con síndrome de Down, y que estos niños suelen presentar una forma leve de HC, raramente detectable en el *screening* neonatal, por lo cual suelen permanecer sin tratamiento durante algún tiempo. Van Trotsenburg⁽¹³⁾, según los datos de su reciente estudio sobre 196 neonatos con síndrome de Down en el que comparaba la administración de levotiroxina con placebo, propone que el tratamiento con levotiroxina podría mejorar el crecimiento y desarrollo de estos niños.

Si bien es cierto que con la generalización del *screening* neonatal y la instauración temprana del tratamiento cada vez son más escasos los casos de retraso psicomotor que pueden atribuirse al HC, varios estudios han detectado que pueden existir déficit en otros aspectos, como el cociente intelectual⁽¹⁴⁾. Otras alteraciones más sutiles, como las alteraciones en el comportamiento, memoria y atención han sido atribuidas a oscilaciones en el tratamiento más que a los niveles plasmáticos hormonales^(15,16).

Existe en nuestra casuística un aumento de la incidencia de cardiopatías congénitas con respecto a la población general (2% en nuestra serie frente al 1:1000 recién nacidos vivos en la población general), lo cual se corresponde con lo publicado por otros autores⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Con respecto al día postnacimiento en que se inicia el tratamiento sustitutivo y la vital importancia que esta actuación conlleva, podemos concluir que en nuestra serie la valoración de la "rapidez" de instauración del tratamiento sería "aceptable", ya que en el 72,5% de los casos se inició antes de las 3 semanas de vida, aunque sólo en el 27,5% se inició antes del día 13^o de vida, que sería lo óptimo según Bongers-Schokking⁽²¹⁾.

Es destacable la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH obtenidos mediante *dry spot* entre HCP y HCT, con $p = 0,005$. Las diferencias entre ambos grupos con respecto a los valores de TSH y T₄L obtenidos en la muestra líquida inicial post-*screening* son aún más significativas ($p < 0,001$ y $p = 0,006$, respectivamente). Así, los valores hormonales obtenidos inicialmente mediante *dry-spot* y muestra líquida podrían constituir una aproximación acerca de si el HC va a ser permanente o transitorio.

Para Ng y Wong⁽²²⁾ la T₄L inicial tendría además implicaciones diagnósticas con respecto al trastorno subyacente al HC. De este modo, la T₄L confirmadora del diagnóstico inicial sería significativamente más baja en los casos de agenesia en comparación con los de ectopia y dishormonogénesis.

En general, los niveles hormonales en los sucesivos controles anuales mantienen TSH en límites bajos y T₄L en límites altos de la normalidad. Este fenómeno ha sido también percibido por Kempers⁽²³⁾ en pacientes tratados con tiroxina, enunciando la hipótesis de que, al no observarse esta situación en pacientes con hipotiroidismo adquirido, deben existir factores pre y/o perinatales que alteran el *set-point* del sistema de regulación tiroideo.

Es conocido que una corta duración del hipotiroidismo puede retrasar significativamente la maduración ósea²⁴. Entre nuestros casos, una vez iniciado el tratamiento, la edad ósea es concordante con la cronológica. Destaca la mayor afectación en la maduración ósea al nacimiento en los casos de HCT con respecto a HCP ($p < 0,001$), aunque hubiera cabido esperar lo contrario.

Según se deriva de las diferencias estadísticamente significativas encontradas ($p < 0,001$), las dosis de levotiroxina requeridas en el tratamiento de los casos de HCT son menores que en los casos de HCP.

CONCLUSIONES

A modo de conclusiones, citaremos los resultados más llamativos:

1. Las manifestaciones clínicas observadas en neonatos que deben hacernos sospechar con mayor frecuencia la existencia de un posible hipotiroidismo congénito son la ic-

tericia prolongada, fontanela posterior abierta, estreñimiento y hernia umbilical.

- De los resultados obtenidos parece derivarse que el uso de antisépticos yodados durante la cesárea y cuidados neonatales favorece el desarrollo de HCT.
- Los valores de TSH obtenidos en el *screening* son significativamente menos elevados en los casos de HCT con respecto a los casos de HCP.
- El estado de la maduración ósea al nacimiento se encuentra significativamente más alterado en los casos de HCT que en los HCP.
- Las dosis de levotiroxina requeridas en el tratamiento de los casos de HCT son significativamente menores que en los casos de HCP.

Por lo tanto, guiándonos por los resultados de este estudio, con escaso tiempo de evolución e incluso en el momento del diagnóstico de un caso de HC, existen ciertas características que nos aproximan a predecir la transitoriedad o no de la afección.

AGRADECIMIENTO

Dr. Cristóbal Jorge del Valle Núñez, de la Unidad de Endocrinología Pediátrica del mismo Hospital.

BIBLIOGRAFÍA

- Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005; 42: 379-89.
- Vono-Toniolo J, Kopp P. Thyroglobulin gene mutations and other genetic defects associated with congenital hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004; 48: 70-82.
- Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Errores Metabólicos Congénitos. Programas de cribado neonatal en España (Actualizado año 2002). Disponible en: <http://www.seqc.es/articulo/articulo-view/239/1/192/>
- Díaz-Cadorniga FJ, Delgado-Álvarez E. Déficit de yodo en España: situación actual. *An Pediatr (Barc)* 2004; 51: 2-13.
- Nishiyama S, Amikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid.* 2004; 14: 1077-83.
- Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2004; 114(6): e683-8.
- Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2004; 144: 643-7.
- Kobayashi H, Tashita H, Hara H, Hasegawa Y. Utility of computed tomography in identifying an ectopic thyroid in infants and pre-school children. *Endocr J.* 2005; 52: 189-92.
- Djemli A, Fillion M, Belgoudi J, Lambert R, Delvin EE, Schneider W, et al. Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin Biochem.* 2004; 37: 818-22.
- Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62: 444-8.
- Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Méndez V, Santilli A, Prieto L. Efficacy of congenital hypothyroidism neonatal screening in preterms less than 32 weeks of gestational age: more evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18: 373-7.
- Wong SC, Ng SM, Didi M. Children with congenital hypothyroidism are at risk of adult obesity due to early adiposity rebound. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61: 441-6.
- Van Trotsenburg AS, Vulsma T, Van Rozenburg-Marres SL, Van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, et al. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3304-11.
- Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? *Pediatrics.* 2005; 115: e52-7.
- Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr.* 2004; 14: 698-700.
- Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose tyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 112-3.
- Kreisner E, Neto EC, Gross JL. High prevalence of extrathyroid malformations in a cohort of Brazilian patients with permanent primary congenital hypothyroidism. *Thyroid.* 2005; 15: 165-9.
- Al-Jurayyan Na, Al-Herbish AS, El-Desouki MI, Al-Nuaim AA, Abo-Bakr AM, Al-Husain MA. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding?. *Hum Hered.* 1997; 4: 33-7.
- Chao T, Wang JR, Hwang B. Congenital hypothyroidism and concomitant anomalies. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1997; 10: 217-21.
- Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J. Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet.* 1992; 44: 57-60.
- Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000; 136: 273-4.
- Ng SM, Wong SC, Didi M. Head circumference and linear growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61: 155-9.
- Kempers MJ, Van Trotsenburg AS, Van Tijn DA, Bakker E, Wiedijk BM, Endert E, et al. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4094-100.
- Niu DM, Hwang B, Tiu CM, Tsai LP, Yen JL, Lin CY. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dys-hormonogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1301-6.

Características epidemiológicas del lactante con primer episodio sibilante: ¿podemos identificar al niño con riesgo de episodio grave y/o de recidiva?

E.M^a. Fernández Fernández, J.M. Fernández Menéndez, M. Fernández Díaz, M. Morán Poladura, E. Fernández Rodríguez, G. Solís Sánchez, S. Málaga Guerrero¹

Servicio de Pediatría. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Cabueñes. Gijón. ¹Área de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo

RESUMEN

Introducción: los episodios sibilantes bronquiales son una de las patologías más frecuentes en la época del lactante.

Pacientes y métodos: se diseñó un estudio prospectivo observacional con el objetivo de determinar los factores de riesgo de mala evolución y de reingreso de los episodios sibilantes en los lactantes. Se incluyeron, durante 12 meses, a todos los niños menores de 2 años ingresados en nuestro Hospital por un primer episodio sibilante. En los pacientes en que se realizó analítica sanguínea se determinaron los valores de troponina I. Se realizó una comparación por grupos, virus sincitial respiratorio (VSR) positivo frente a VSR negativo y mayores de 6 meses frente a menores y se estableció un período de observación de reingreso.

Resultados: los pacientes pertenecientes al grupo VSR positivo presentaron una puntuación en la escala de Wood-Downes modificada por Ferrés en el peor momento de evolución superior a la de los VSR negativos (7,2 vs 5,9; $p < 0,01$). Los pacientes con troponina I elevada ($\geq 0,1$ ng/ml) presentaron también mayor media en esta escala, aunque estos hallazgos no adquirieron significación estadística. En el grupo de pacientes que reingresaron encontramos mayor porcentaje de niñas, padres fumadores y una estancia hospitalaria prolongada en el primer ingreso, adquiriendo todos estos resultados significación estadística.

Conclusiones: la infección por VSR y la troponina I elevada pueden jugar un papel como factores predictivos de gravedad. Se relacionan con el reingreso el sexo femenino, padres fumadores y primer episodio con estancia hospitalaria prolongada.

Palabras clave: Bronquiolitis; Lactante sibilante; Asma; Lactante; Virus respiratorio sincitial; Troponina I.

ABSTRACT

Introduction: wheezing is a common problem in infancy.

Patients and methods: a prospective observational study was designed to determine risk factors for a poor outcome and readmission among infants admitted for a wheezing episode. Infants younger than 2 years admitted in a 12 month period for a first wheezing episode were included. Troponin I values were measured in some infants who had a blood sample. A comparison among groups, Respiratory Syncytial Virus (RSV)-positive versus RSV-negative, and younger than six months of age versus 6 months or older) were performed and an observation period was established.

Results: scores in the Wood-Downes scale modified by Ferrés were higher among the RSV+ children (7,2 vs 5,9; $p < 0,01$). Patients with elevated troponin I values ($\geq 0,1$ ng/ml) showed higher average scores but this finding did not reach statistical significance. In the group of patients who were readmission there was more female, parental smoking, and a longer length-of-stay in their first admission, this results reach statistical significance

Conclusions: RSV positive and high troponin I levels may play be related to more severe disease. Female gender, parental smoking and a long length-of-stay in their first episode are related to a higher risk of readmission.

Key words: Bronchiolitis; Wheezing infant; Asthma; Infant; Respiratory syncytial virus; Troponin I.

Correspondencia: Eva M^a Fernández Fernández. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Camino de Prados 395. 33203 Gijón
E-mail: marentesfoxio@hotmail.com
Recibido: septiembre 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(6):447-451

INTRODUCCIÓN

Las bronquiolitis y los episodios de sibilancias recurrentes en los lactantes son algunas de las patologías más frecuentes en pediatría; se estima que un tercio de los niños en la época del lactante van a desarrollar sibilancias⁽¹⁾.

La etiopatogenia de estas entidades es enormemente compleja. Es conocido que el mayor riesgo para la aparición de estos episodios en los lactantes proviene de las infecciones por virus respiratorios^(2,3), si bien la expresión clínica es muy variada, dependiendo, probablemente, de una multiplicidad de factores, tanto genéticos como ambientales. Aunque en los últimos años han sido muchos los patógenos relacionados con los episodios sibilantes de los lactantes⁽⁴⁻⁶⁾, el VSR es la principal causa de las infecciones agudas de vías bajas en niños pequeños⁽⁷⁻⁹⁾. De los factores ambientales cabe destacar la exposición pasiva al humo del tabaco, siendo éste uno de los principales factores que favorecen la recurrencia⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Aunque la mayoría de estos episodios son de carácter leve, un número no despreciable de casos requieren ingreso y hasta un 2-6%⁽¹³⁾ precisa soporte respiratorio, fundamentalmente no invasivo⁽¹⁴⁾, en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. Por tanto, uno de los principales problemas a resolver es cómo diferenciar al principio del episodio qué niños van a padecer cuadros de gravedad importante. Algunos autores^(15,16) hablan del papel que en este sentido podría jugar la elevación de los niveles de troponina en sangre.

La literatura sobre los episodios sibilantes del lactante es muy amplia, sin embargo, algunos puntos clave, como encontrar un tratamiento farmacológico óptimo⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, permanecen a día de hoy oscuros. Identificar al inicio de los episodios qué niños van a tener una evolución desfavorable y cuáles van a padecer episodios recurrentes constituye un reto. Por este motivo, nos ha parecido interesante el diseño de este estudio que busca conocer factores de riesgo de gravedad y de recidiva.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se efectuó un estudio observacional prospectivo. Se incluyeron a todos los niños ingresados en nuestro Hospital durante un año (1 de febrero de 2006 al 31 de enero de 2007) que fuesen menores de 2 años y cuyo motivo de ingreso fuera presentar un primer episodio de dificultad respiratoria de vías bajas. En cada uno de los casos, previo consentimiento verbal por parte de los padres, se completó un protocolo de estudio que incluía datos epidemiológicos, antecedentes familiares y personales, constantes al ingreso y constantes en el peor momento de evolución. Como escala de gravedad se utilizó la de Wood-Downes modificada por Ferrés⁽²⁰⁾. Los datos fueron analizados mediante el programa informático SPSS versión 12.0. Tras realizar un análisis descriptivo de todos los datos se efectuó una comparación por grupos (VSR positivo frente a VSR negativo y menores de 6 meses frente a mayores de esta edad). Para la determinación del VSR se utilizaron métodos inmunocromatográficos "NOW R RSV de Binax" (sensibilidad del 83% y especificidad del 100%).

Con el propósito de averiguar la relación entre la gravedad de los episodios y la elevación de los niveles de troponina I en sangre, se determinaron éstos en 36 pacientes. Éstos pacientes fueron escogidos al azar de entre los 87 casos en que se había solicitado analítica, mediante un sistema informático creado para esta finalidad. Para la determinación de la troponina se utilizó la técnica CTNI (enzimoinmunoensayo de una etapa basado en el principio de "sándwich"). Esto no supuso obtención suplementaria de sangre. Los resultados permanecieron ocultos, incluso para los investigadores, hasta completar el resto de variables en la base de datos. Se consideraron positivos los valores de troponina I superiores o iguales a 0,1 ng/ml.

Con el objetivo de averiguar los factores de riesgo de recurrencia se estableció un período de observación hasta el 31 de mayo de 2007 en que se contabilizaba si los niños incluidos en el estudio reingresaban por episodios de dificultad respiratoria de vías bajas. Por tanto, el tiempo de observación osciló entre 16 y 4 meses dependiendo de que los niños fuesen incluidos al principio o al final del estudio.

RESULTADOS

Durante el tiempo que duró el estudio ingresaron en nuestro hospital 408 niños menores de 2 años por dificultad respiratoria de vías bajas, lo que supuso un 24,8% del total de ingresos en el Servicio de Pediatría, neonatos excluidos. Ciento noventa casos (11,5% del total de ingresos en mayores de 1 mes) fueron primeros episodios y constituyen la población del estudio.

En la muestra hubo un predominio del sexo masculino (60,5%), con una media de edad de 6,6 meses. La mayoría de los casos se agruparon entre noviembre y febrero.

Siete pacientes presentaban alguna patología cardiopulmonar de base y 14% habían sido prematuros. Más de la mitad de los niños tenían antecedentes familiares de asma y el 14% habían sido diagnosticados de dermatitis atópica. En más de la mitad de los casos alguno de los padres o ambos eran fumadores y el 29% de las madres habían fumado durante el embarazo. El 15% de los niños acudían a la guardería y un 15% tenían hermanos mayores.

La media en la escala de Wood-Downes modificada por Ferrés al ingreso fue de 5,9 puntos lo cual corresponde a una crisis de gravedad moderada.

El 79% de los niños tuvieron una evolución favorable durante el ingreso (se consideraba evolución favorable cuando la puntuación en la escala de Wood-Downes modificada por Ferrés en el peor momento de evolución no superaba la que se había alcanzado al ingreso). Diez casos precisaron tratamiento intensivo. La media de estancia hospitalaria fue de 4,9 días.

De los 159 casos en que se solicitó la determinación del VSR, 49 (30,8%) fueron positivos. El grupo VSR positivo muestra una distribución estacional más clara (Fig. 1). Co-

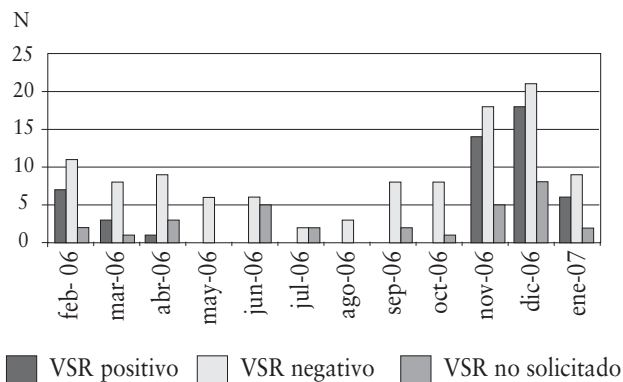


FIGURA 1. Distribución a lo largo del año de los grupos VSR positivo y negativo.

mo se muestra en la tabla 1, la gravedad de los episodios entre los dos subgrupos (VSR positivo/VSR negativo) no fue significativa al ingreso pero si que llegó a serlo en el peor momento de evolución. El grupo VSR negativo muestra mayor porcentaje de niños con dermatitis atópica y de antecedentes familiares de asma, no llegando estos resultados a ser estadísticamente significativos.

El 60,5% de los niños eran menores de 6 meses. Como se muestra en la tabla 2, no existen diferencias significativas entre ambos subgrupos en cuanto a los diagnósticos de dermatitis atópica ni a los antecedentes familiares de asma, aunque los porcentajes de estas patologías son más elevados en el grupo de niños mayores. Los menores de 6 meses ingresaron menos graves, pero los episodios tuvieron una evolución más tórpida ya que en el momento de peor evolución alcanzaron cifras en la escala de Wood-Downes modificada por Ferrés superiores a la de los mayores de 6 meses.

En 36 casos pudimos conocer los valores de troponina I en sangre. Tres pacientes mostraron valores positivos ($\geq 0,1$ ng/ml). Estos tres casos presentaban una media en la escala de Wood-Downes modificada por Ferrés en el peor momento de evolución de 8,3 puntos; en los 33 niños con valores de troponina negativa esta media fue de 6,6 puntos. Durante el tiempo de observación reingresaron 24 pacientes. De ellos 21 casos lo hicieron una sola vez, dos pacientes lo hicieron 2 veces y un caso, 3 veces. Reingresaron con mayor frecuencia de forma significativa las niñas, los hijos de padres fumadores y aquellos que habían presentado una estancia hospitalaria más prolongada en su primer ingreso (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En relación con los datos epidemiológicos obtenidos en nuestra serie cabe destacar los siguientes:

El porcentaje de ingresos por episodios de dificultad respiratoria en menores de 2 años supuso casi una cuarta par-

TABLA 1. Principales diferencias entre los grupos VSR positivo y negativo

	VSR positivo	VSR negativo	p
Edad (meses)	3,2	6,3	<0,01
Antecedentes personales de dermatitis atópica	6,3%	17,6%	NS
Antecedentes familiares de asma	45,8%	61,9%	NS
Wood-Downes modificado por Ferrés al ingreso	6,1	5,6	NS
Wood-Downes modificado por Ferrés en el peor momento de evolución	7,2	5,9	<0,01

NS: no significativo

TABLA 2. Principales diferencias entre los grupos de menores y mayores de 6 meses

	< 6 meses	> 6 meses	p
Antecedentes personales de dermatitis atópica	14,6%	15,3%	NS
Antecedentes familiares de asma	50,9%	68,5%	NS
Wood-Downes modificado por Ferrés al ingreso	5,8	6,2	NS
Wood-Downes modificado por Ferrés en el peor momento de evolución	6,5	6,3	NS

NS: no significativo

TABLA 3. Factores relacionados con el reingreso

	Grupo que reingresó	Grupo de no reingreso	p
Sexo	41% niños 58,3% niñas	63,3% niños 36,7% niñas	0,04
Padres fumadores	78,3%	52,8%	0,02
Días de ingreso en su primer episodio	7,2	4,6	0,04

te del total de ingresos en el Servicio de Pediatría excluyendo los neonatales. Lo que da idea de la importancia de esta patología en la pediatría hospitalaria.

En cuanto a la distribución a lo largo del año, el grupo VSR positivo muestra una distribución estacional más clara (Fig. 1); probablemente dentro del grupo VSR negativo haya virus muy variados, y aunque la mayoría tienen mayor difusión en invierno es posible que alguno de ellos tenga un patrón estacional distinto. Otro dato interesante que

se puede observar sobre la figura 1 es que incluso durante la época epidémica el porcentaje de VSR positivos no alcanza ni siquiera el 50%; sin embargo, otros autores encuentran porcentajes de VSR positivo en época epidémica más elevados⁽⁷⁻⁹⁾.

Una cuestión controvertida es la relación entre los episodios de sibilantes en la primera infancia y los antecedentes familiares de asma, alergia y atopia. Al hacer la comparación por subgrupos encontramos que el grupo VSR negativo y los mayores de 6 meses presentaban antecedentes familiares de asma con mayor frecuencia. Nuestros hallazgos sugieren que los episodios de sibilancias que se producen precozmente (en menores de 6 meses) afectan sobre todo a niños sin factores de riesgo, y se producen coincidiendo con las epidemias de virus respiratorios, siendo el más importante el VSR; por otro lado, aquellos primeros episodios que se producen a edades más tardías afectarían preferentemente a niños con antecedentes familiares positivos de asma.

Respecto a los factores de riesgo de enfermedad grave encontramos que, al comparar la evolución de los grupos VSR positivo y negativo, los primeros presentan medias en la escala de Wood-Downes modificado por Ferrés superiores a las de los VSR negativos; esta diferencia se hace claramente más marcada en el peor momento de evolución. Por tanto, los VSR positivos no sólo ingresan más graves sino que una vez ingresados e iniciado el tratamiento tienen peor evolución. Este hallazgo podría tener relevancia clínica. Las técnicas de inmunofluorescencia actuales^(1,9) son capaces de determinar el antígeno del VSR en 15 minutos; esto supone que en la valoración inicial del lactante pequeño podemos saber si éste pertenece a un grupo de "riesgo" de mala evolución. Tanto en nuestro trabajo como en la mayoría de los publicados hasta el momento, se comparan los cuadros causados por el VSR con un gran cajón de sastre que constituyen los VSR negativos. Sería muy interesante poder tipificar qué tipo de virus es el que interviene en cada caso, para poder establecer comparaciones de gravedad y evolución entre virus concretos⁽²¹⁾.

Otro indicador de mala evolución puede ser la edad ya que, aunque los niños menores de 6 meses ingresan menos graves, sufren una evolución más desfavorable que los niños mayores (menores de 6 meses *score* de Wood-Downes modificada por Ferrés de 5,8 al ingreso a 6,5 en el peor momento de evolución; mayores de 6 meses, puntuación de 6,2 al ingreso y de 6,3 en el peor momento de evolución) (Tabla 2).

No podemos obtener ninguna conclusión clara en este trabajo entre los valores de troponina y la gravedad de los episodios ya que el número de troponinas determinadas ha sido escasa; sin embargo, en nuestro estudio la puntuación en la escala de Wood-Downes modificada por Ferrés en el peor momento de evolución es claramente superior en

los niños con troponina positiva respecto al grupo de niños con troponina negativa (1,7 puntos superior). Por tanto, estos resultados sugieren la conveniencia de efectuar estudios más amplios que aclaren el valor de la troponina I como factor pronóstico en los episodios sibilantes del lactante.

Es verdad que el grupo de pacientes en que se determinó la troponina no están escogidos al azar entre el total de la muestra sino entre aquellos a los que por criterio clínico se solicitó analítica, lo cual puede introducir algún tipo de sesgo. A pesar de esta limitación, el estudio fue diseñado de esta forma para que la determinación de los niveles de troponina no suspudiese extracciones de sangre en niños que a criterio clínico no era necesario. Sin embargo, dentro de los niños con analítica solicitada las determinaciones del enzima cardiaco se realizaron al azar, y no a los niños clínicamente más comprometidos.

Acerca de los factores de riesgo de recurrencia, la principal limitación del trabajo es que el tiempo de observación varía, dependiendo del momento de inclusión de los pacientes entre 4 y 16 meses. Por este motivo algunos niños estuvieron expuestos a dos temporadas epidémicas y otros sólo a una. Aun siendo conscientes de este inconveniente, en nuestro trabajo encontramos que existe un mayor porcentaje de niñas en el grupo de reingreso, dato discordante con otros recogidos en la literatura⁽²²⁾. El porcentaje de fumadores en el grupo de pacientes que reingresaron fue significativamente superior al del grupo de no reingresos. Por tanto, nuestro trabajo confirma una vez más que la exposición al humo del tabaco es uno de los factores que aumentan la probabilidad de recurrencia. También encontramos que una estancia hospitalaria prolongada en el primer episodio está en relación con una mayor posibilidad de reingreso.

En resumen, de nuestro trabajo se desprende que: la edad inferior a 6 meses, y los cuadros causados por el VSR, están relacionados con episodios de mayor gravedad. Sería muy interesante hacer estudios más amplios que aclarasen el papel de la troponina I como marcador pronóstico en la bronquiolitis. Son factores relacionados con el reingreso el sexo femenino, padres fumadores y un primer episodio de estancia hospitalaria prolongada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312-22.
2. Gómez Carrasco JA. El asma en los primeros años de vida y su relación con las infecciones virales. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2006; 8: 473-5.
3. Castro-Rodríguez JA. Relación entre asma e infecciones virales. *An Pediatr (Bar)* 2007; 67: 161-8.
4. García García ML, Calvo Rey C, Martín del Valle F, López Huertas MR, Casas Flecha I, Díaz-Delgado R, et al. Infecciones respiratorias por metapneumovirus en lactantes hospitalizados. *An Pediatr (Bar)* 2004; 61: 213-8.

5. Calvo Rey C, García García ML, Casas Flecha I, Sánchez Mateos MF, Rodrigo García G, de la Cea Crespo JM, et al. Papel del rinovirus en las infecciones respiratorias de los niños hospitalizados. *An Pediatr (Bar)* 2006; 65: 205-10.
6. García García ML, Calvo Rey C, Pozo Sánchez F, Vázquez Álvarez MC, González Vergaz A, Pérez Breña P, et al. Infecciones por bocavirus humano en niños españoles. Características clínicas y epidemiológicas de un virus respiratorio emergente. *An Pediatr (Bar)* 2007; 67: 212-19.
7. Fajardo Olivares M. Etiología vírica de la bronquiolitis en diferentes áreas del servicio de pediatría de Badajoz. *Vox Paediatrica* 2005; 14: 13-17.
8. Fleming DM, Pannell RS, Elliot AJ, Cros KW. Respiratory illness associated with influenza and respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child* 2005; 90: 741-46.
9. Rodríguez R. Bronquiolitis por virus respiratorio sincitial. *Acta Pediatr Esp* 2006; 64: 316-22.
10. Thyrian JR, Hanke M, Hannover W, Grempler J, Roske K, Fusch C, et al. Exposure to tobacco smoke (passive smoking) in the home and inpatient treatment of children under the age 5 years in Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 1189-94.
11. Merino Hernández M, Aranguren Castro J, Callén Blecua M, Elorz Lambarri J, Etxeberria Agirre A, Galdez Iturri JB, et al. Guía de práctica clínica sobre asma (1ª parte). *An Pediatr (Bar)* 2006; 65: 557-72.
12. Kecia NC, Gebretsadik T, Marie MR, Dupont WD, Mitchel EF, Wu P, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics* 2007; 119: 1104-12.
13. Somech R, Tal G, Gilad E, Mandelberg A, Tal A, Dala I. Epidemiologic, Socioeconomic and Clinical Factors Associated with Severity of Respiratory Syncytial Virus Infection in Previously Healthy Infants. *Clin Pediatr* 2006; 45: 621-27.
14. Martínón-Torres F, Rodríguez-Nuñez A, Martínón-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics* 2008; 121: 1190-5.
15. Moynihan JA, Brown L, Sehra R, Checchia PA. Cardiac Troponin I as a Predictor of Respiratory Failure in Children Hospitalized With Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infections: A Pilot Study. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 479-82.
16. Eisenhut M, Sidaras D, Jhonson R, Newland P, Thorburn K. Cardiac troponin T levels and myocardial involvement in children with severe respiratory syncytial virus lung disease. *Acta Paediatr* 2004; 93: 887-90.
17. Bonillo Perales A. Bronquiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 297-99.
18. González Caballero A, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Pediatr* 2001; 55: 355-64.
19. Fernández Díaz M, Fernández EM, Menéndez Arias C, Molinos Norniella C, Viejo de la Guerra G, Solís Sánchez G. Variabilidad del manejo hospitalario de la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial en menores de 6 meses en los últimos 10 años. *Bol Pediatr* 2006; 46: 210-216.
20. Ferrés J, Guinovart G, Querol J, Carreras G, Sala P, Juliá A, Farré R, Mangués MA. Estudio comparativo de dos tratamientos nebulizados en lactantes asmáticos [resumen]. *An Esp Pediatr* 1989; 31: 180.
21. Korppi M. How should we study responses to treatment in children with bronchiolitis? [letter]. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 984-5.
22. Hermann C, Wetergaard T, Pedersen BV, Wohlfahrt J, Host A, Melbye M. A comparison of risk factors for wheeze and recurrent cough in preschool children. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 345-350.

Sarcoma histiocítico. Presentación de un caso y revisión de la literatura

N. Álvarez Gil, K. Badillo Navarro, M. Muñoz Hernández, M.S. Maldonado Regalado

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

RESUMEN

Paciente varón de 16 años que se diagnostica de sarcoma histiocítico en región paravertebral dorsal, con afectación del cuerpo vertebral de D12 y S1 con lumbociatalgia como síntoma principal. El sarcoma histiocítico es una neoplasia maligna muy infrecuente, de etiología desconocida causada por la proliferación de células con características propias de los histiocitos. Debido a la rareza del tumor, no se han realizado estudios prospectivos controlados de eficacia de tratamiento y el pronóstico es sombrío. Se practicó laminectomía para descompresión tumoral seguida de poliquimioterapia, con respuesta parcial.

Palabras clave: Sarcoma histiocítico; Quimioterapia; Compresión medular.

ABSTRACT

A 16-year old male patient diagnosed of histiocytic sarcoma in the dorsal paravertebral region, affecting the D12 and S1 vertebral body with low back pain as principal symptom. Histiocytic sarcoma is a very uncommon malignant neoplasm with unknown etiology caused by cell proliferation with characteristics of the histiocytes. Due to the rareness of the tumor, no controlled prospective studies have been conducted on treatment efficacy and it has a gloomy prognosis. A laminectomy was performed for tumor decompression followed by polychemotherapy, with partial response.

Key words: Histiocytic sarcoma; Chemotherapy; Spinal cord compression.

Correspondencia: Noelia Álvarez Gil. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. 28034 Madrid.
E-mail: supernenita82@hotmail.com
Recibido: agosto 2008

REV ESP PEDIATR 2008;64(6):452-454

INTRODUCCIÓN

El sarcoma histiocítico es una neoplasia linfohematopoyética maligna de etiología desconocida que se caracteriza por la proliferación de células neoplásicas que presentan rasgos morfológicos e inmunofenotípicos propios de los histiocitos tisulares⁽¹⁾. Afecta a los órganos del sistema mononuclear fagocítico (hígado, bazo, ganglios linfáticos, intestino delgado y piel).

Anteriormente ha recibido otros nombres como: linfoma histiocítico, histiocitosis maligna, sarcoma reticular, linfoma difuso de células B grandes y linfoma anaplásico de células grandes. Esta terminología actualmente se encuentra en desuso⁽¹⁾.

Es una neoplasia infrecuente (menos de 7-10 casos anuales en la bibliografía médica). Puede presentarse en cualquier edad incluso en niños⁽³⁾, pero la mayoría se diagnostican en la edad adulta, con una mediana de 45 años, siendo ligeramente más frecuente en varones⁽¹⁾. Se trata de una neoplasia muy agresiva y de pobre pronóstico.

A partir de un caso de sarcoma histiocítico revisaremos la literatura exponiendo la clínica, diagnóstico, posibles tratamientos y pronóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente de 16 años que acudió a Urgencias de Traumatología en repetidas ocasiones por lumbociatalgia progresiva de 3 meses de evolución que en los 10 días previos había empeorado, dificultándole la deambulación y el sueño, con escasa respuesta al tratamiento analgésico, asociada a la aparición de una lesión en cuero cabelludo desde hacía 2 semanas. No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés.

En la exploración física se objetivó pérdida de fuerza progresiva de los miembros inferiores, reflejos osteotendinosos débiles o abolidos e incapacidad para la flexión dorsal del pie derecho y la deambulación de puntillas. Con estos hallazgos, ingresó en el Servicio de Traumatología para estudio donde se realizó TAC mostrando alteraciones en

el cuerpo vertebral D12 con ruptura de la cortical y masa paravertebral a dicho nivel que comprimía y desplazaba la médula y afectación de S1 (Fig. 1A y B). Se realizó intervención urgente para descompresión por resección de la masa tumoral e instrumentación de D6-L3 con buena evolución neurológica y funcional, por lo que lo remiten al Servicio de Oncohematología Pediátrica para completar el estudio y tratamiento.

Se realizó analítica de sangre con hemograma, bioquímica con perfil hepático, renal y lipídico y proteinograma con valores dentro de la normalidad. Estudios de virus fueron negativos salvo IgM EBV, IgG CMV y varicela positivos.

Se recibió el resultado de anatomía patológica de la masa reseçada, donde se objetivaban células redondeadas de tamaño ovalado y citoplasma amplio en ocasiones eosinófilos, rodeadas de células inflamatorias (linfocitos T) y componente fibroblástico. El estudio inmunofenotípico reveló células grandes que sobreexpresaban en un 10% p53 y un índice de proliferación del 60%. Fueron positivos los marcadores para EMA, CD45, CD68, CD 15, ALK1, vimentina y S100 y negativos para mieloperoxidasa, CD30, CD20, CD3, CD21, CD23, CD99, actina, miogenina y desmina. No presentaba reordenamiento clonal de inmunoglobulinas. Se diagnosticó de sarcoma histiocítico.

El estudio de médula ósea por biopsia fue negativo para malignidad. El estudio citogenético mostró un cariotipo normal.

Se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la masa craneal donde se objetivaron células compatibles con el diagnóstico previo. En el TAC craneal y toracoabdominal no se apreciaron lesiones sugestivas de metástasis.

La gammagrafía realizada tras la cirugía sólo mostraba hipocaptación en la zona quirúrgica sin otras lesiones en otros niveles.

Se inició tratamiento quimioterápico según el esquema CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona), recibiendo 2 ciclos. El paciente comenzó con dolores a nivel del hombro derecho y se observó un aumento de la lesión craneal, por lo que se repitió la gammagrafía ósea donde se objetivaron lesiones osteoblásticas en calota (parietal derecho), húmero proximal derecho y meseta tibial izquierda compatibles con enfermedad activa del tumor y progresión. Se decidió cambio de pauta de quimioterapia a protocolo ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), recibiendo 3 ciclos. Tras un mes asintomático comienza con cefalea intensa y paresia de miembros inferiores, se realiza RMN cerebral donde no se objetiva infiltración del parénquima cerebral y RMN de columna pero, debido a instrumentación, la técnica es de mala calidad. Se instaura tratamiento corticoideo y se aplica 4º ciclo de ICE con mejoría de la motricidad y fuerza de miembros inferiores. A pesar del tratamiento empírico de amplio espectro persiste la fiebre, cefalea y rigidez de nuca por lo que se realiza una pun-

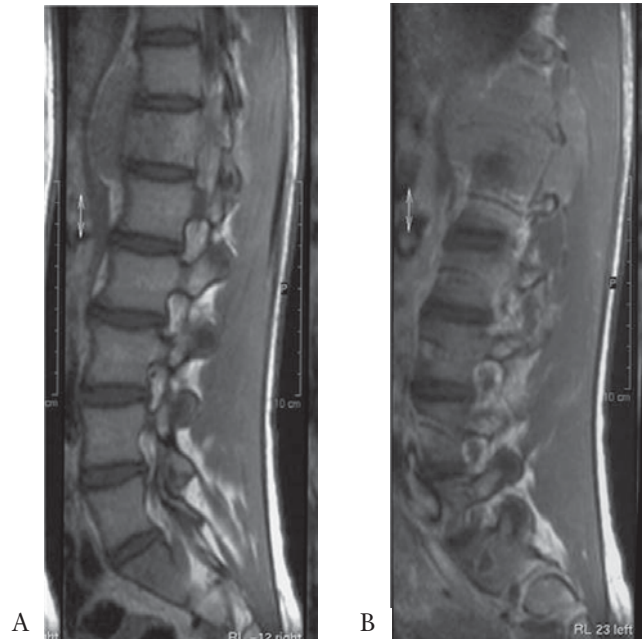


FIGURA 1. Existe alteración en la intensidad y en la morfología del cuerpo de D12 y S1, con hallazgos que sugieren ruptura de la cortical en el muro anterior, y masa paravertebral, que se extiende anteriormente a dicho cuerpo, así como D11 y, en menor medida, L1.

ción lumbar guiada por técnica de imagen, obteniéndose células tumorales en LCR, confirmándose la infiltración leptomeningea.

DISCUSIÓN

La etiopatogenia del sarcoma histiocítico es desconocida. Se cree que deriva de los histiocitos titulares del sistema mononuclear fagocítico que se encuentran en los órganos linfoides. Tanto los histiocitos como las células presentadoras de antígenos a linfocitos T (células de Langerhans y células dendríticas interdigitantes) derivan de la misma célula precursora en la médula y las células presentadoras de antígenos de linfocitos B (células dendríticas foliculares) derivan del mesénquima. Según la OMS los tumores de células dendríticas e histiocíticas se clasifican en 6 grupos^(1,7):

- Sarcoma histiocítico.
- Histiocitosis de células de Langerhans.
- Sarcoma de células de Langerhans.
- Sarcoma/tumor de células dendríticas interdigitantes.
- Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares.
- Sarcoma de células dendríticas no especificadas en los apartados anteriores.

En algunos casos podrían asociarse con linfomas o melodisplasias y con el teratoma maligno. Se debe excluir la leucemia monocítica aguda.

Presentan síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso y astenia. En la explora-

ción física puede detectarse hepatomegalia, esplenomegalia, poliadenopatías así como lesiones cutáneas en el 10% de los casos^(1,6). Puede haber afectación de diversos órganos dando lugar a alteraciones de enzimas hepáticas y proteinuria cuando afecta al riñón, aunque la función renal suele estar conservada^(4,6). Si infiltra la médula puede producir mieloptosis y pancitopenia con fenómenos hemorrágicos, síndrome anémico y mayor predisposición a infecciones. La infiltración intestinal puede causar obstrucción intestinal, diarrea crónica y malabsorción⁽¹⁾. También se han descrito, aunque más raramente, la infiltración de estructuras óseas con dolor óseo, lesiones osteolíticas y fracturas patológicas^(1,2). También puede haber infiltrados pulmonares y afectación neurológica en un 10% de los pacientes, con afectación leptomeníngea, lesiones intracraneales o neuropatía periférica⁽⁶⁾.

En nuestro caso la clínica principal fue relativa a la infiltración ósea vertebral y la compresión medular subsiguiente. Para el diagnóstico, es necesario realizar pruebas complementarias con analítica de sangre con perfil renal y hepático, reactantes de fase aguda (VSG), hemograma y frotis de sangre periférica, estudio de médula ósea y pruebas de imagen como radiografía de tórax, ecografía abdominal, TAC toracoabdominal y otras en función de la clínica, en nuestro caso estudio óseo y muscular con RMN, TAC, gammagrafía ósea. Al diagnóstico definitivo se llega respuesta al tratamiento es desfavorable en general las muestras obtenidas⁽¹⁾.

La anatomía patológica revela al microscopio óptico células neoplásicas de gran tamaño de contorno ovalado, redondeado, citoplasma amplio y generalmente eosinófilo con núcleos excéntricos. Acompañando a las células tumorales pueden visualizarse células reactivas como linfocitos T, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. En ocasiones no se pueden diferenciar de los linfomas de alto grado. Al microscopio electrónico presentan abundantes lisosomas y ausencia de gránulos de birbeck (propios de células de Langerhans)⁽¹⁾.

El inmunofenotipo es imprescindible para el diagnóstico, ya que cada tipo celular presenta unos marcadores específicos. Así, las células histiocíticas tienen marcadores positivos para CD68, alfa1antitripsina, CD11 y CD14 y no expresarían marcadores específicos para otras células, como la mieloperoxidasa, CD33 y CD34, propios de las células mieloides, CD1a, CD21 y CD35 (típicos de células dendríticas) ni los marcadores de linfocitos T como CD2, CD3, CD8, CD19, CD20. Algunos, como los CD45, CD45 Ro, HLA DR son positivos y otros, como CD30, HMB45, antígenos de membrana epitelial y queratina son negativos. La proteína S-100 puede ser positiva con patrón débil^(1,4,5). La tasa de proliferación varía desde 10-20% a un 80-90%; en nuestro caso se trataba de un 60%. Los estudios genéticos

de reordenamiento de genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas y del gen de la cadena gamma del receptor T son negativos, como se comprobó en nuestro paciente.

El pronóstico es malo, debido al curso clínico agresivo, de progresión rápida y en ocasiones fulminante⁽¹⁾. Un factor de mal pronóstico sería un tumor > 3,5 cm.

En cuanto al tratamiento, debido a la excepcionalidad de la neoplasia, no se han realizado estudios clínicos prospectivos controlados y aleatorizados que evalúen la eficacia del tratamiento y que comparen resultados entre las pautas de tratamiento^(1,2,6). La pauta de tratamiento debería incluir cirugía, que sería suficiente en tumores localizados (muy poco frecuente) y quimioterapia.

El esquema quimioterápico más empleado es el protocolo CHOP utilizado en linfomas no Hodgkin que está constituido por ciclofosfamida, adriamicina, prednisona y vincristina.

Otros autores recomiendan añadir etopósido, bleomicina o ARA-C^(1,6) y en ocasiones la necesidad de realizar profilaxis del sistema nervioso central con metotrexato y ARA-C^(1,2).

Se ha descrito la utilización de talidomida en un caso de sarcoma histiocítico en la infancia con buena respuesta clínica pero sin conseguir una remisión completa.

Algunos pacientes tratados con 5 ciclos de 2CdA?? lograron un período libre de enfermedad de 5 meses⁽³⁾.

Una opción de quimioterapia tras la recaída, el uso de ciclofosfamida, carboplatino y etopósido, objetivando una supervivencia de 7 meses. En pacientes jóvenes, podría valorarse la realización de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en las recaídas^(2,6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Khosravi P, del Castillo A. Sarcoma histiocítico. *Med Clí (Barc)* 2004; 123(15): 591-3.
2. Khosravi P, del Castillo A. Sarcoma histiocítico. *Med Clí (Barc)* 2006; 127: 78-9.
3. Buonocore S, Valente A, Nightingale D, Bogart J, Souid A. K. Histiocytis Sarcoma in a 3 years-old male: a case report. *Pediatrics* 2005; 116(2): 322-5.
4. Cao M, Eshoa C, Schultz C, Black J. Primary central nervous system histiocytic sarcoma with relapse to mediastinum. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 301-5.
5. Huang SC, Chang CL, Huang CH, Chang CC. Histiocytic sarcoma: A case with evenly distributed multinucleated giant cells. *Pathology* 2007; 203(9): 683-9.
6. De Paz R, Canales MA, Morado M, Hernández F. Sarcoma histiocítico: un nuevo caso de presentación clínica atípica. *Med Clí (Barc)* 2005; 124(20):795-9.
7. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES. Contemporary classification of histiocytic disorder. The WHO Committee of histiocytic/reticulum cell proliferations. Reclassification working group of the histiocyte society. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 157-66.

¿Es la *Hafnia alvei* un patógeno intestinal?

V. Cantarín Extremera, J. Álvarez-Coca González, J. Martínez Pérez, B. Hernández Milán¹,
B. Cabezas Martín, JL Rubio Villanueva

Sección de Preescolares, Servicio de Pediatría. ¹Laboratorio de Microbiología.
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

RESUMEN

Hafnia alvei es un bacilo gram negativo, reconocido como un agente etiológico de patologías tales como bacteriemias, neumonías o infecciones urinarias. Ocasionalmente se le ha relacionado con cuadros digestivos, no quedando claro su papel enteropatógeno. Queremos documentar dos casos de aislamiento de *Hafnia alvei* y discutir su implicación clínica.

Palabras clave: *Hafnia alvei*; Gastroenteritis.

SUMMARY

Hafnia alvei is a gram-negative bacilli, that it has been recognized as an etiologic agent in bacteriemias, pneumonias or urinary tract infections. It can cause diarrheal disease, but the possible role of *Hafnia* in bacterial gastroenteritis is presently unknown. We describe two child with *Hafnia alvei* and discuss its clinical significance.

Key words: *Hafnia alvei*; Gastroenteritis.

INTRODUCCIÓN

Hafnia alvei es uno de los más de 40 géneros que comprende la familia *Enterobacteriaceae*^(1,2). Se trata de un bacilo Gram negativo ampliamente distribuido en la naturaleza, incluyendo el tracto gastrointestinal de varios animales⁽¹⁾.

En el hombre, la *Hafnia alvei* es un patógeno poco reconocido pero importante por su implicación en bacteriemias, neumonías, infecciones urinarias, así como en infec-

ciones de diversos tejidos^(1,2). Su papel etiopatogénico en las gastroenteritis es un tema controvertido en la actualidad. Queremos presentar dos pacientes en los que se aisló *Hafnia alvei* en heces, y discutir su implicación en este tipo de cuadros.

CASOS CLÍNICOS

Niña de seis años con dolor abdominal de dos meses de evolución acompañado de vómitos, fiebre ocasional, anorexia, pérdida de peso y hematoquecia en cuatro ocasiones. La exploración física fue normal, así como los estudios realizados: hemograma, bioquímica, reactantes de fase aguda hemorragias ocultas y ecografía abdominal. En el coprocultivo se aisló *Hafnia alvei*, desapareciendo a las dos semanas en dos muestras consecutivas sin haber recibido tratamiento. Desde la primera consulta la sintomatología digestiva remitió espontáneamente hasta desaparecer en menos de diez días.

Niña de tres años que, encontrándose asintomática y teniendo un ambiente familiar epidemiológico de salmonelosis, se le recogió un coprocultivo para descartar estado de portadora asintomática, aislándose únicamente *Hafnia alvei*.

Su aislamiento se produjo sembrando la muestra en medios habituales para el aislamiento de enteropatógenos (Agar XLA, BCP, CIN, *Campyloset* y calcio selenito, cuya siembra se realiza en Agar XLA). Tras 24 horas de incubación, la identificación bioquímica de las colonias sospechosas lactosa negativas se realizó en el sistema automático Vitek 2 compact de BioMerieux.

DISCUSIÓN

Hafnia alvei es un bacilo gram negativo que se observa en la flora intestinal de mamíferos, aves, reptiles, así como en agua y alimentos⁽¹⁾. Este bacilo no es un microorganismo habitual pero puede producir infecciones importantes en la edad pediátrica. Se le reconoce como agente causal en pie-

Correspondencia: Verónica Cantarín Extremera. Servicio de Preescolares. Hospital Infantil Niño Jesús.
C/ Menéndez Pelayo, 65 28009 Madrid.
E-mail: verocantarin@hotmail.com
Recibido: agosto 2008

lonefritis y bacteriemias en neonatos⁽³⁾, neumonías y meningitis⁽¹⁾.

Hafnia alvei también está relacionada con episodios de gastroenteritis aguda⁽¹⁾, y fue reseñada por primera vez como patógeno gastrointestinal por Harada et al en 1957, quienes lo aislaron en dos niños y una mujer con vómitos y diarrea⁽⁴⁾. La clínica digestiva no difiere de la producida por otros enteropatógenos como *Salmonella*, *Shigella* o *E. coli*, cursando con dolor abdominal, vómitos, diarrea sanguinolenta, anorexia y fiebre⁽¹⁾.

La importancia de *Hafnia alvei* respecto a otros enteropatógenos no es bien conocida en la edad pediátrica. La incidencia de *Hafnia alvei* en nuestro país se sitúa entre el 0,7⁽⁵⁾ y el 3%⁽⁶⁾ de los coprocultivos positivos, pero su presencia se ve afectada por la necesidad de una observación muy detallada en los medios de cultivos habituales, pudiendo confundirse fácilmente con otras enterobacterias ONPG (o-nitrofenil-D-galactopiranosido) positivas.

Las lesiones intestinales que ocasiona *Hafnia alvei* son similares a las producidas por el *E. coli* enteropatógeno que contiene en su genoma el gen *egeA*, por lo que inicialmente se pensó que también contenía este gen. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las cepas de *Hafnia alvei* no contienen el gen *egeA*, ni tampoco producen enterotoxinas, desconociéndose el verdadero mecanismo por el cual sería capaz de actuar como patógeno a nivel intestinal⁽¹⁾.

La limitación del hierro libre es uno de los principales mecanismos de defensa del huésped para combatir las infecciones, por lo que es posible que la capacidad que tiene la *Hafnia alvei* para capturar el hierro pueda jugar un papel relevante en la patogenia⁽⁷⁾. Las cepas de *Hafnia alvei* son capaces de producir sideróforos, compuestos usados por las bacterias para absorber el hierro, que resulta imprescindible para su metabolismo. Los sideróforos pueden capturar el hierro de las proteínas del huésped y formar un complejo férrico, que es reconocido y transportado al interior de la célula por unas proteínas externas de membrana, que posee *Hafnia alvei*, y que son similares a las FepA del *E. coli*^(1,7,8). Estos sistemas de captación del hierro por los sideróforos pueden conferir virulencia o capacidad de invasión a las bacterias que los poseen⁽⁷⁾.

Ridell et al⁽⁹⁾ estudiaron a 398 pacientes finlandeses que habían viajado a Marruecos, aislando *Hafnia alvei* en el 16% de los sujetos que consultaban por síntomas diarrei-

cos, y en ninguno de los pacientes asintomáticos. Ratman⁽⁴⁾ estudió dos brotes de gastroenteritis que ocurrieron en un hospital canadiense, aislando *Hafnia alvei* en 13 de las 23 muestras de heces (57%), incriminando a este germen como el posible causante de los brotes. Sin embargo, Matsumoto et al⁽¹⁰⁾ analizaron las heces de 1.913 sujetos asintomáticos y encontraron que el 13% era portador de *Hafnia alvei*.

En la actualidad, el papel de la *Hafnia alvei* en las infecciones intestinales es un tema en discusión⁽¹⁾. En nuestros dos casos creemos que la *Hafnia alvei* no ha sido un patógeno intestinal, puesto que un paciente estaba asintomático y el otro paciente mejoró espontáneamente sin tratamiento después de dos meses de evolución, con desaparición de la *Hania alvei* en el cultivo.

Consideramos que es interesante comunicar nuestra experiencia, ya que la *Hafnia alvei* es un germen poco conocido y su papel como patógeno intestinal es controvertido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janda J.M, Abbot S.L. The genus *Hafnia*: form soup to nuts. Clin Microbol Rev. 2006; 19: 12-18.
2. Ramos A, Dámaso D. Extraintestinal infection due to *Hafnia alvei*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000; 19: 708-10.
3. Rodríguez-Guardado A, Boga JA, de Diego I, Pérez F. Bacteremia caused by *Hafnia alvei* in an intensive care neonatal unit. Med Clin 2006; 126: 355-6.
4. Ratnam S. Infect Immun. Etiologic role of *Hafnia alvei* in human diarrheal illness. 1991; 59: 4744-5.
5. Hernandez Milán B, Menéndez- Rivas M. *Hafnia alvei* en gastroenteritis aguda infantil. An Esp Pediatr 1998; 48: 331.
6. M. Fajardo. Etiología de la enterocolitis en la población pediátrica de Badajoz. Voxpaed. 2005; 13: 31-38.
7. Rutz JM, Abdullah T, Singh SP, Kalve VI, Klebba PE. Evolution of the ferric enterobactin receptor in gram-negative bacteria. J Bacteriol. 1991; 173: 5964-74
8. Podschun R, Fischer A, Ullmann U. Characterisation of *Hafnia alvei* isolates from human clinical extra-intestinal specimens: haemagglutinins, serum resistance and siderophore synthesis. J. Med. Microbiol. 2001; 50: 208-14.
9. Ridell J, Siitonen A, Paulin L, Mattila L, Korkeala H, Albert MJ. *Hafnia alvei* in stool specimens from patients with diarrhea and healthy controls. J Clin Microbiol. 1994; 32: 2335-2337.
10. Matsumoto H Studies on the *Hafnia* isolated from normal human. Jpn. J. Microbiol. 1963; 7: 105-1.

Microftalmía por deficiencia materna de vitamina A como complicación de derivación biliopancreática: comunicación de un caso

S. Torres Claveras¹, L. Zanduetta Pascual¹, R. Pinillos Pisón¹, B. Romera Santa Bárbara¹, P. Sanz de Miguel¹, M. Velasco Manrique¹, C. Ferrer Novella², I. González Viejo², L. Ros Mar³, V. Rebage Moises¹

¹Unidad Neonatal. ²Unidad de Oftalmología Pediátrica. ³Unidad de Gastroenterología infantil.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

Los procedimientos quirúrgicos bariáticos pueden ocasionar graves alteraciones nutricionales que pueden afectar a la embriogénesis con riesgos potenciales para el feto, pudiendo asociarse con un amplio espectro malformativo principalmente a nivel ocular. Se presenta el caso de una mujer que, tres años después de someterse a una derivación biliopancreática por obesidad mórbida, tuvo un recién nacido a término con una microftalmía bilateral severa. En la madre se confirmó una deficiencia de vitamina A con unos niveles séricos de 0,05 mg/dl (rango normal de 0,3-0,8 mg/dl) y en el recién nacido se realizaron las exploraciones complementarias para descartar otras causas etiológicas asociadas con microftalmía, y se evaluó el estado vitamínico A, D, E, y K, que mostró una concentración también baja de vitamina A (< 0,10 mcg/ml. Rango normal 0,25-0,45 mcg/ml). Se hace una revisión de los principales aspectos relacionados con la deficiencia materna de vitamina A y la anoftalmía/microftalmía.

Palabras clave: Microftalmía; Anoftalmía; Defectos oculares congénitos; Derivación biliopancreática; Hipovitaminosis A; Riesgo fetal.

SUMMARY

Bariatric surgery can carry important nutritional deficiencies that might impair embryogenesis with potential risks to the fetus. It could be associated with a wide spectrum

of fetal malformations, mainly congenital eye malformations. We report the case of a woman who had undergone biliopancreatic diversion 3 years before and gave birth to a child with severe bilateral microphthalmia. The mother had a documented vitamin A deficiency with serum levels of 0,05 mg/dl (normal reference range 0,3-0,8 mg/dl). In the newborn baby other causes of microphthalmia were excluded and fat-soluble vitamins status (A,D,E, and K) were evaluated, showing low vitamin A levels (< 0,10 mcg/ml, normal range 0,25-0,45 mcg/ml). The most important aspects related to maternal hypovitaminosis A and microphthalmia/anophthalmia have been checked.

Key words: Microphthalmia; Anophthalmia; Congenital eye malformations; Biliopancreatic diversion; Hipovitaminosis A; Fetal risks.

INTRODUCCIÓN

La derivación biliopancreática (DBP) como tratamiento de la obesidad mórbida es causa de graves deficiencias nutricionales por malabsorción, que pueden afectar a la embriogénesis con riesgos potenciales para el feto en mujeres en edad de procrear. La disrupción del desarrollo ocular por carencia materna en vitamina A está bien documentada en la literatura, pudiendo incluso asociarse con un amplio espectro de malformaciones fetales^(1,2). Son aún poco conocidos los efectos de la malabsorción durante el embarazo o embriogénesis, la nutrición y el desarrollo fetal. Coors et al recientemente han comunicado nueve casos de DBP relacionada con efectos adversos neonatales⁽³⁾. Comunicamos el caso de un recién nacido afecto de una microftalmía bilateral severa, de madre con una deficiencia documentada de vitamina A después de una BDP por obesidad mórbida tres años antes. Se revisan los principales aspectos de estas ano-

Correspondencia: Victor Rebage Moisés. Unidad Neonatal. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
E-mail: victorrebage@yahoo.es
Recibido: agosto 2008

malías oculares y su relación con la deficiencia de vitamina A durante la gestación.

CASO CLÍNICO

Recién nacido mujer a término, con un peso de 4.230 g (P >95), talla: 52,5 cm (P: 90-97), PC: 34 cm (P: 25-50) y Apgar: 9/10, nacido tras parto vaginal espontáneo a las 39 semanas de gestación. Padre sano. Madre primigesta de 28 años, intervenida de obesidad mórbida tres años antes, a quien se le practicó *bypass* biliopancreático según técnica de Scopinaro. Entre el segundo y tercer trimestre de gestación se le diagnosticó hemeralopía por hipovitaminosis A, confirmándose un nivel sérico de vitamina A bajo: 0,05 mg/dl (rango normal de 0,3-0,8 mg/dl), además de anemia ferropénica, siendo normales la determinación de vitamina E, D, hemostasia y bioquímica incluyendo colesterol. El embarazo había sido controlado con ecografías sin que se detectaran malformaciones fetales. La madre no presentó procesos intercurrentes ni tomó tóxicos o medicaciones, excepto ácido fólico y hierro por vía oral. El cultivo vaginorrectal fue también negativo.

El único hallazgo patológico en el examen clínico era la presencia de blefarofimosis bilateral con anoftalmía aparente, apreciándose una cavidad orbitaria sin esbozo de estructuras oculares tapizada por conjuntiva (Fig. 1). Las ultrasonografías cerebral, renal y cardíaca eran normales. La resonancia magnética confirmó una microftalmía bilateral severa (no anoftalmía, al estar presentes los músculos extraoculares) con esbozo de vesículas ópticas al final del trayecto del nervio óptico y quiste colobomatoso inferior en órbita derecha (Figs. 2 y 3) En el *screening* auditivo por otomisiones acústicas y potenciales tronculares existía una disfunción auditiva grave bilateral.

Las determinaciones para descartar una infección congénita incluyeron serologías para rubéola, citomegalovirus, parvovirus, varicela, lúes, hepatitis B y C, así como cultivos bacterianos, PCR, hemograma con índice cayados/segmentados y pruebas de hemostasia, que resultaron normales. El estudio genético confirmó un cariotipo normal femenino. Las determinaciones de vitaminas liposolubles en el paciente confirmaron un nivel bajo de vitamina A inferior a 0,10 mcg/ml (rango normal: 0,25-0,45 mcg/ml), siendo normales la D, E, y el estudio hematológico.

Actualmente tiene tres meses y está filiada en la ONCE, en donde se presta también apoyo psicológico a los padres.

DISCUSIÓN

La microftalmía/anoftalmía es una de las malformaciones oculares más frecuentes en el recién nacido, aunque rara. Su prevalencia en los últimos 20 años en España es de 21,34/100.000, de los que el 17,16/100.000 son microftalmus y el resto (4,18/100.000), anoftalmus⁽⁴⁾. La microftalmía ha sido comunicada como causa de ceguera infantil

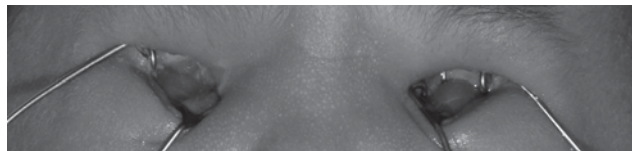


FIGURA 1. Blefarofimosis. Apertura palpebral con blefarostato con ausencia de globos oculares en fondo de saco.

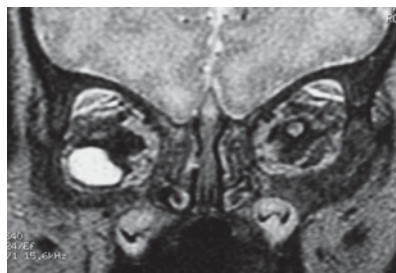


FIGURA 2. RNM corte coronal. Esbozo de vesícula óptica en órbita izquierda. Quiste colobomatoso en zona inferior órbita derecha. Presencia de musculatura ocular extrínseca.



FIGURA 3. RNM corte sagital. Esbozo de vesícula óptica al final del trayecto del nervio óptico.

en el 2,8 a 11% de los casos^(5,6). Suele presentarse habitualmente en la clínica formando parte de síndromes complejos o cuadros polimalformativos en una tercera parte de los casos, o bien de una forma aislada^(4,6).

Su etiología es compleja, habiéndose identificado causas cromosómicas, monogénicas y medioambientales. Duplicaciones cromosómicas, deleciones y translocaciones han sido comunicadas en casos de microftalmia/anoftalmía. Dentro de las causas monogénicas, el gen SOX2 ha sido identificado como el principal de los genes involucrados en el desarrollo patológico del ojo⁽⁶⁾. Mutaciones heterocigóticas en SOX2 han sido encontradas en más del 10% de los recién nacidos afectados, pudiendo también asociarse con anomalías no oculares, por lo que es recomendable el *screening* en estos pacientes de posibles deleciones en SOX2 mediante técnicas MLPA y de FISH⁽⁷⁾. Otros genes implicados incluyen el PAX6, OTX2, CHX10 y RAX^(6,8,9). Las mutaciones del gen FOXE3 se han constatado también en algunos pacientes con microftalmía. Las mutaciones en el gen PITX3 pueden dar lugar a microftalmía congénita y malformaciones cerebrales⁽¹⁰⁾. Un nuevo gen localizado en el cromosoma 2q11-14, ha sido implicado en la regulación de la em-

briogénesis ocular y relacionado con microftamia simple, no sindrómica⁽¹¹⁾. Los factores ambientales, principalmente infecciones congénitas maternofetales, la exposición a radiaciones, agentes químicos como la talidomida, el LSD o sustancias empleadas en la agricultura, pueden también estar involucrados en la etiología de estas afecciones.

Recientemente se ha descrito la relación entre el déficit materno de vitamina A y malformaciones congénitas oculares^(1,2,12). En los países en vías de desarrollo con mayor incidencia de hipovitaminosis A y consanguinidad existe mayor proporción de ceguera debida a malformaciones oculares⁽¹³⁾. El potencial efecto teratogénico a nivel ocular del déficit de vitamina A fue descrito en 1935 por Hale⁽¹⁴⁾, que demostró que cerdos con una dieta pobre en vitamina A daban lugar a crías con anoftalmos, a partir de entonces se han realizado numerosos trabajos de investigación experimental que han confirmado que este déficit es el principal factor causante de interrupción del desarrollo ocular y de un aumento de malformaciones fetales.

El ácido retinoico es crítico para el inicio del desarrollo ocular, interviniendo en mecanismos moleculares precoces de la organización dorso-ventral retiniana^(15,16) y es necesario para la invaginación de la retina durante la formación del disco óptico^(17,18). Evidencias epidemiológicas y de laboratorio apoyan la hipótesis de la existencia de una posible predisposición genética recesiva a los efectos teratogénicos del déficit leve a moderado de vitamina A durante el embarazo⁽¹³⁾.

El aumento de la obesidad ha supuesto un incremento paralelo de la cirugía bariátrica, lo que precisa una especial atención en mujeres en edad de procrear, ya que el 6% de estos pacientes pueden desarrollar déficit de vitaminas liposolubles con los riesgos potenciales para el feto. Sin embargo, en un estudio de investigación se comprobó que un 52% de los pacientes intervenidos desarrollan hipovitaminosis durante el primer año y el 69% a los 4 años⁽¹⁹⁾. Esto hace necesario unos controles médicos con evaluaciones nutricionales preconcepcionales para corregir las alteraciones secundarias a la cirugía *bypass*. El tratamiento preconcepcional con nutrición parenteral intravenosa puede ser suficiente para almacenar los nutrientes necesarios y es fundamental, ya que la administración de vitamina A a dosis altas durante la misma puede tener asimismo un importante efecto teratogénico.

Varios trabajos revisados señalan la necesidad de aumentar la ingesta de vitamina A durante el embarazo y la lactancia. La Sociedad de Nutrición Alemana recomienda aumentarla en un 40% durante el embarazo y un 90% durante la lactancia⁽²⁰⁾, aunque no siempre es suficiente por lo que se suelen utilizar suplementos. Las dosis profilácticas recomendadas por vía oral en mujeres embarazadas son de 2.000 UI/día y durante la lactancia de 4.000 UI/día. Para el tratamiento de la deficiencia severa, las dosis te-

rapéuticas recomendadas en embarazadas y durante la lactancia son de 5.000 UI/día o 20.000 UI/semana durante todo el embarazo o lactancia, siendo la mínima de 2.500 y 4.300 UI/día, respectivamente. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, si bien el aporte materno de vitamina A es fundamental para el feto, también el aporte excesivo puede ser teratogénico. Las dosis que se han asociado con malformaciones embrionarias suelen ser superiores 25.000 UI/día, recomendándose sin embargo que la dosis terapéutica no sobrepase las 5.000-8.000 UI diarias^(21,22). Una alternativa en las mujeres intervenidas, sugerida en algunas comunicaciones, sería la administración por vía parenteral^(1,2).

Como conclusión, los efectos adversos de la malabsorción durante el embarazo y sus riesgos sobre el feto deberían tenerse en consideración antes de realizarse un *bypass* gástrico en mujeres fértiles, y los profesionales informar a sus pacientes de los riesgos potenciales perinatales, y realizar un estrecho control de los posibles déficit nutricionales tras este tipo de cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huerta S, Rogers LM, Li Z, Heber D, Liu C, Livingston EH. Vitamin A deficiency in a newborn resulting from maternal hypovitaminosis A after biliopancreatic diversion for the treatment of morbid obesity. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 426-9.
2. Smets KJ, Barlow T, Vanhaesebrouck P. Maternal vitamin A deficiency and neonatal microphthalmia: complications of biliopancreatic diversion? *Eur J Pediatr.* 2006; 165: 502-4.
3. Cools M, Duval EL, Jaspers A. Adverse neonatal outcome after maternal biliopancreatic diversion operation: report of nine cases. *Am J Clin Nutr.* 2006; 165: 199-202.
4. Romero MD, López JA, Alcázar A. Anoftalmía como defecto congénito aislado. *Archivos de la sociedad española de oftalmología* 2002.
5. Liu B, Huang W, He M, Zheng Y. An investigation on the causes of blindness and low vision of students in blind school in Guangzhou. *Yan Ke Xue Bao.* 2007; 23: 117-20.
6. Verma AS, Fitzpatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 47.
7. Bakrania P, Robinson DO, Bunyan DJ, Salt A, Martin A, Crolla JA, et al. SOX2 anophthalmia syndrome: 12 new cases demonstrating broader phenotype and high frequency of large gene deletions. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: 1471-6.
8. Dansault A, David G, Schwartz C, Jaliffa C, Vieira V, de la Houssaye G, et al. Three new PAX6 mutations including one causing an unusual ophthalmic phenotype associated with neurodevelopmental abnormalities. *Mol Vis.* 2007; 13: 511-23.
9. Henderson RA, Williamson K, Cumming S, Clarke MP, Lynch SA, Hanson IM, et al. Inherited PAX6, NF1 and OTX2 mutations in a child with microphthalmia and aniridia. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15: 898-901.
10. Sakazume S, Sorokina E, Iwamoto Y, Semina EV. Functional analysis of human mutations in homeodomain transcription factor PITX3. *BMC Mol Biol.* 2007; 8: 84.

11. Li H, Wang JX, Wang CY, Yu P, Zhou Q, Chen YG, et al. Localization of a novel gene for congenital nonsyndromic simple microphthalmia to chromosome 2q11-14. *Hum Genet.* 2008; 122: 589-593.
12. Mason CS, Buxton D, Gartside JF. Congenital ocular abnormalities in calves associated with maternal hypovitaminosis A. *Vet Rec.* 2003; 153: 213-4.
13. Hornby SJ, Ward SJ, Gilbert CE. Eye birth defects in humans may cause by recessively-inherited genetic predisposition to the effects of maternal vitamin A deficiency during pregnancy. *Med Sci Monit* 2003.
14. Hale FJ. The relation of vitamin A to anophthalmos in pigs. *Am J Ophthalmol* 1935.
15. Luo T, J Neuro, Sakai Y, Wagner E, Dräger UC. Retinoids, eye development, and maturation of visual function. *J Neurobiol.* 2006; 66: 677-86.
16. Halilagic A, Ribes V, Ghyselinck NB, Zile MH, Dollé P, Studer M. *Dev Biol* 2007; 303: 362-75.
17. Mic FA, Molotkov A, Molotkova N, Duester G. Raldh2 expression in optic vesicle generates a retinoic acid signal needed for invagination of retina during optic cup formation. *Dev Dyn* 2004; 231: 270-7.
18. Molotkova N, Molotkov A, Duester. Role of retinoic acid during forebrain development begins late when Raldh3 generates retinoic acid in the ventral subventricular zone. *Dev Biol.* 2007; 303: 601-10.
19. Lee WB, Hamilton SM, Harris JP, Schwab IR. Ocular complications from hypovitaminosis A after bariatric surgery. *Ophthalmology* 2005; 112: 1031-4.
20. Strobel M, Tinz J, Biesalski HK. The importance of beta-carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. *Eur J Nutr.* 2007; 46 Suppl 1: 11-20.
21. <http://www.cdf.sld.cu/FORMULARIO/vitaminas.htm>: FORMULARIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS del Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología.
22. http://www.babysitio.com/embarazo/nutrición_peso_vitaminaa.php.
23. Valentine AR, Tanumihardjo SA. One-time vitamin A supplementation of lactating sows enhances hepatic retinol in their offspring independent of dose size. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 427-33.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Actualización del tratamiento

P. Enes Romero, E. Colino Alcohol, M.S. Maldonado Regalado

Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune es un trastorno infrecuente en niños. Suele ser idiopático o precedido por infecciones virales, agudo y autolimitado, pero en ocasiones se trata de un trastorno crónico refractario a los tratamientos habituales. Los corticoides constituyen la primera línea de tratamiento, con buenos resultados en el 80% de los casos. La esplenectomía y los agentes inmunosupresores, como la ciclofosfamida o la azatioprina, se utilizan como segunda opción en casos resistentes a corticoides. En la actualidad existen nuevos tratamientos que se presentan como alternativa en casos refractarios, como el rituximab, un anticuerpo monoclonal que actúa selectivamente contra los linfocitos B y que ha obtenido buenos resultados en varios estudios prospectivos en niños refractarios al tratamiento estándar. Otras medidas terapéuticas utilizadas en esta enfermedad son la trasfusión de hemoderivados, la plasmaféresis y la infusión de inmunoglobulina intravenosa.

Palabras clave: Anemia hemolítica autoinmune; Anticuerpos calientes; Rituximab.

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia is an uncommon disorder in children. It is generally idiopathic or preceded by acute and self-limited viral infections, but may sometimes be a chronic disorder refractory to the usual treatments. Corticosteroids are the first line of treatment, with good results

in 80% of the cases. Splenectomy and immunosuppressive agents such as cyclophosphamide or azathioprine are used as a second option in corticosteroid-resistant cases. Currently, there are new treatments that are presented as an alternative in refractory cases, such as rituximab, a monoclonal antibody that selectively acts against lymphocytes B and that has obtained good results in several prospective studies in children refractory to the standard treatment. Other therapeutic measures used in this disease are blood transfusion, plasmapheresis and intravenous immunoglobulin infusion.

Key words: Autoimmune hemolytic anemia; Warm antibodies; Rituximab.

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune, con una prevalencia de 1 caso por cada 100.000 habitantes, constituye una causa infrecuente de anemia en niños^(1,2). En el 80% de los casos se produce por destrucción acelerada de los hematíes en el bazo mediada por autoanticuerpos del tipo IgG a temperaturas en torno a los 37°, denominándose entonces anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes. Este tipo de anemia autoinmune puede clasificarse etiológicamente en idiopática o secundaria a otros procesos (Tabla 1). En niños, suele tratarse de un proceso agudo autolimitado con buena respuesta a corticoides, precedido en la mayoría de los casos por un proceso infeccioso. Sin embargo, en niños menores de 2 años y en mayores de 12, es con mayor frecuencia un trastorno crónico refractario al tratamiento con corticoides^(1,2). Esto es debido a que en estas edades aumenta la frecuencia de casos secundarios a enfermedades identificadas del sistema inmune, como el lupus eritematoso crónico en mayores de 12 años y las inmunodeficiencias en menores de 2 años⁽³⁾. La mortalidad descrita en los casos refractarios está en torno al 10%^(1,2) y la morbilidad

Correspondencia: Patricia Enes Romero. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá 28034-Madrid
E-mail: patrienes@msn.com
Recibido: octubre 2008

TABLA 1. Etiología de la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

I. Idiopática o primaria
II. Secundaria
A. T. Linfoproliferativos
- Leucemia linfoblástica aguda
- Linfomas Hodgkin y no Hodgkin
- Timoma, otros.
B. Infecciones
- Tuberculosis
- Neumonía por micoplasma
- Mononucleosis infecciosa
- Rubéola
- Infecciones virales inespecíficas, otras
C. Enfermedades autoinmunes y reumáticas
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide, otras
D. Inmunodeficiencias
- Congénitas, adquiridas
E. Ciertas drogas
F. Miscelánea
- Colitis ulcerosa
- Post-trasplante progenitores hematopoyéticos, post-transfusión

asociada es alta, debido en parte a la toxicidad derivada de los tratamientos empleados (Tabla 2). En los últimos años ha crecido mucho la literatura sobre las nuevas terapias utilizadas en esta enfermedad. Presentamos aquí una revisión de su tratamiento a propósito de un caso clínico.

CASO CLÍNICO

Adolescente varón de 13 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés, que acude al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital por presentar ictericia conjuntival de tres semanas de evolución. No refiere fiebre ni otra sintomatología acompañante ni tampoco antecedentes de infecciones previas, contacto con animales o viajes al extranjero. Realiza deporte de forma habitual con muy buena tolerancia al ejercicio físico y es un buen estudiante.

En la exploración física resulta llamativa la ictericia conjuntival mencionada, palidez de mucosas y coloración amarillenta que afecta al tercio superior del cuerpo sin otros hallazgos destacables.

En el Servicio de Urgencias se solicita analítica con hemograma y reticulocitos, bioquímica, perfil hepático, frotis sanguíneo, Coombs directo e indirecto, estudio de coagulación, ecografía abdominal y radiografía de tórax. Del resultado de estas pruebas destaca una hemoglobina de 8,2 g/dl, reticulocitosis (20%), bilirrubina total de 7,62 mg/dl con un valor de bilirrubina indirecta de 7,24, LDH 782 U/L, marcada anisocitosis con numerosos esferocitos y policromatofilia en el frotis sanguíneo y Coomb directo positivo 3+ con positividad para anticuerpos anti-IgG y anti-C3d en

TABLA 2. Efectos secundarios de los principales tratamientos utilizados en la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Corticoides	Retraso de crecimiento, síndrome de Cushing, necrosis avascular femoral
Esplenectomía	Sepsis por bacterias encapsuladas
Inmunosupresores	Neoplasias, infecciones graves, alopecia, esterilidad, mielosupresión
Rituximab	Infecciones oportunistas, trombopenia y neutropenia limitadas

el indirecto. La ecografía abdominal evidenció una discreta esplenomegalia. El resto de las pruebas complementarias solicitadas fueron normales.

Se decide ingresar al paciente con diagnóstico compatible con anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes para estudio y tratamiento. Durante su estancia hospitalaria el paciente presenta buen estado general y mejoría clínica de la ictericia. Recibe tratamiento con prednisona (1,5 mg/kg/día) y se objetiva descenso progresivo de las cifras de bilirrubina, reticulocitos y LDH, así como aumento de las cifras de hemoglobina.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes en niños viene determinado por la severidad de la hemólisis. Así, en los casos en los que la regeneración medular compensa la tasa de hemólisis y no llega a producirse anemia, puede ser suficiente suplementar con ácido fólico y seguir evolutivamente al paciente mientras que, en los casos graves o de instauración rápida, es necesario adoptar varias medidas terapéuticas a la vez.

Una vez que comienza a desarrollarse la anemia, los corticoides constituyen el tratamiento de primera línea, con un porcentaje de respuesta del 80%⁽⁴⁾. Inicialmente se emplean dosis altas (1-2mg/kg/día) que se van disminuyendo progresivamente según se evidencia mejoría clínica-analítica del paciente. En los casos más graves, es necesario comenzar el tratamiento con dosis altas de metilprednisona intravenosa (100-200 mg diarios), estabilizando al paciente antes de pasar a tratamiento oral, solapando inicialmente el tratamiento oral e intravenoso. Aproximadamente un 20% de los pacientes alcanzará una remisión completa, mientras que el resto seguirá requiriendo dosis bajas de mantenimiento⁽²⁾. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con anemia hemolítica autoinmune primaria y en aquellos con anemia hemolítica secundaria a lupus eritematoso sistémico⁽²⁾.

Los pacientes que no responden a corticoides y aquellos que siguen requiriendo altas dosis a pesar de varios meses de tratamiento, se consideran refractarios y es necesario emplear con ellos otras líneas de tratamiento.

La esplenectomía constituye habitualmente la segunda línea de tratamiento en pacientes refractarios a glucocorticoides, con un porcentaje de respuesta del 60-75%⁽⁴⁾. El potencial beneficio se basa en primer lugar en que la hemólisis extravascular se produce principalmente en el bazo y en segundo lugar en que el bazo es un órgano productor de anticuerpos. Así, teóricamente, la esplenectomía disminuye la anemia a través de dos mecanismos. Aunque en dos tercios de los pacientes se observa mejoría, las recaídas son frecuentes y la mayoría de los niños continúan precisando dosis de mantenimiento de corticoides^(2,4). El problema radica en que es un tratamiento agresivo que no resulta eficaz en todos los pacientes, siendo imposible determinar *a priori* qué pacientes van a responder. El principal efecto secundario es la predisposición a sufrir infecciones por bacterias encapsuladas, siendo necesario tomar medidas profilácticas como vacunar a todos los niños que vayan a ser esplenectomizados contra neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* b y administrar penicilina profiláctica en algunos⁽²⁾.

Otra posibilidad terapéutica para los pacientes refractarios son los agentes inmunosupresores citotóxicos, habiéndose demostrado efectivos la ciclofosfamida, la ciclosporina A, la azatioprina y la 6-mercaptopurina, entre otros⁽³⁻⁵⁾. La ciclofosfamida y la azatioprina son los agentes más utilizados⁽⁴⁾. Habitualmente el régimen de instauración consiste en comenzar el tratamiento con corticoides y el agente citotóxico a la vez, disminuyendo los primeros gradualmente si se observa mejoría, hasta eliminarlos por completo al tercer mes y continuar con el segundo hasta completar 6 meses de tratamiento. La ciclofosfamida y la azatioprina suelen emplearse en dosis bajas diarias orales, 60 y 80 mg/m² respectivamente, para minimizar sus efectos secundarios. Existe un caso descrito, refractario a múltiples terapias en el que se emplearon dosis altas de ciclofosfamida con éxito, asociando mesna, para la prevención de la cistitis hemorrágica y G-CSF, para paliar la neutropenia secundaria⁽⁶⁾. Los agentes citotóxicos se utilizan en casos refractarios, habitualmente como segunda opción tras la esplenectomía, debido a sus potenciales efectos secundarios graves.

Los anticuerpos monoclonales son una nueva modalidad de tratamiento empleada en esta enfermedad. El más estudiado es rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD-20 de los linfocitos B que se ha demostrado efectivo, permitiendo disminuir e incluso eliminar los corticoides en niños refractarios^(7,8). El régimen habitual consiste en 375 mg/m² iv en dosis semanal, en un total de 2 a 4 dosis. Su principal ventaja radica en que actúa exclusivamente contra los linfocitos B, obviando algunos de los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo con esteroides y de otros agentes inmunosupresores no específicos⁽⁷⁾. Aunque la mayoría de los pacientes parecen responder al tratamiento, se han descrito casos de re-

caídas tratados con éxito con una segunda pauta de tratamiento⁽⁷⁾. Respecto a los posibles efectos secundarios, se describe un aumento del riesgo de infecciones y los relacionados con la infusión. La efectividad a largo plazo todavía no está bien establecida. Gottardo et al describen un caso de respuesta mantenida durante 19 meses en una niña con un historia de 20 meses de anemia hemolítica autoinmune refractaria, sin registrar efectos deletéreos⁽⁹⁾. Numerosas series de casos y varios estudios prospectivos demuestran su eficacia y seguridad, proponiendo que la terapia con rituximab debiera considerarse de forma prioritaria sobre otras medidas con mayor toxicidad y justificando la necesidad de ensayos clínicos que estudien la eficacia y seguridad de este fármaco a largo plazo, comparándolo con la esplenectomía y los agentes inmunosupresores, así como la pauta de administración más adecuada y el tipo de pacientes que más se beneficiarían de este tratamiento^(7,10,11). Varias revisiones de la literatura (Finazzi G, Berentsen S) señalan la indicación actual de rituximab sólo en casos refractarios a corticoides, esplenectomía y agentes citotóxicos habituales y la necesidad de estudiar prospectivamente series de mayor tamaño, para evitar la publicación preferencial de casos exitosos^(12,13). Otro anticuerpo monoclonal, Campath-H1 (aletuximab, anti-CD 52) también se ha mostrado eficaz, aunque existe aún muy poca experiencia con su utilización⁽¹⁴⁾.

Otros tratamientos han sido empleados con resultados variables. La infusión de inmunoglobulina intravenosa se ha utilizado como tratamiento único⁽¹⁵⁾ y como refuerzo en los casos críticos⁽²⁾. También se utiliza como profilaxis de la hipogammaglobulinemia producida tras el tratamiento con rituximab, aunque no existen estudios estandarizados sobre su uso en estos casos⁽⁷⁾. La plasmaféresis también ha resultado eficaz en algunos casos⁽²⁾.

Respecto a las transfusiones de concentrados de hemáties, se utilizan sólo en los casos críticos. Los hematíes transfundidos pueden destruirse tanto o más rápidamente que los del huésped, pero pueden salvar la vida del paciente. Las reacciones transfusionales son un riesgo potencial en estos pacientes, por la dificultad que supone identificar a donantes compatibles.

Existen también tratamientos en vías de investigación como el clodronato liposomal, un potente agente antimacrofágico, que ha demostrado una acción rápida en el control de la enfermedad en ratones, sugiriendo que podría actuar como tratamiento temporal en casos críticos en lugar de la esplenectomía⁽¹⁶⁾.

En un futuro, el mayor conocimiento molecular de la patogénesis de la enfermedad permitirá desarrollar tratamientos que actúen de una manera más específica en los puntos de disregulación de la inmunidad que conducen al desarrollo de la enfermedad, minimizando los efectos secundarios y consiguiendo un mayor control sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choundhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Jun; 24(4): 309-15.
2. Packman CH. Acquired hemolytic anemia due to warm-reacting autoantibodies. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology*. 6ª ed: Marbán; 2005. p 639-48.
3. Glader B. Immune hemolytic anemia. En: Arceci R, Hann IM, Smith OP. *Pediatric Hematology*. 3ª ed: Blackwell Publishing; 2006. p 155-7.
4. Gerhs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol*. 2002 Apr; 69(4): 258-71.
5. Sobota A, Neufeld EJ, Lapsia S, Bennet CM. Response to mercaptopurine for refractory autoimmune cytopenias in children. 2008 Aug 22. [Epub ahead of print].
6. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2002; 100: 704-6.
7. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P et al. Rituximab for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood*. 2003 May; 101(10): 3857-61.
8. Mesa M, Maldonado MS, Hernández-Jodra M, Muñoz A. Anemia hemolítica autoinmune refractaria: tratamiento con Rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD20. *RevEsp Pediatr* 2004; 60: 359-62.
9. Gottardo NG, ChB MB, Baker DL. Successful induction and maintenance of long-term remission in a child with chronic relapsing autoimmune hemolytic anemia using rituximab. *Pediatric Hematol Oncol*. 2003 Oct-Nov; 20(7): 557-61.
10. Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune hemolytic anemia with rituximab. *Lancet*. 2001; 358: 1511-3.
11. Rao A, Kelly M, Musselman M, Ramadas J, Wilson D, Grossman W et al. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50: 822-5.
12. Finazzi G. Rituximab in autoimmune cytopenias: in which patients? *Haematologica*. 2002 Feb; 87(2):113-6.
13. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. *Haematologica* Dec; 92(12):1589-96.
14. Chao MM, Levine JE, Ferrara JL, Cooling L, Cooke KR, Hutchinson RJ et al. Successful treatment of refractory immune hemolysis following unrelated cord transplant with Campath-1H. 2008 Apr; 50(4): 917-9.
15. Otheo E, Maldonado MS, Muñoz A, Hernández-Jodra M. High dose intravenous gammaglobulin as single therapy in a child with autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 487-90.
16. Jordan MB, Rooijen NV, Izui S, Kappler J, Marrack P. Liposomal clodronate as a novel agent for treating hemolytic anemia in a mouse. *Blood*. 2003 Jan; 101(2): 594-600.

NOVIEMBRE/DICIEMBRE 2008

31 de octubre al 1 de noviembre 2008

1st Alwasl Neonatal Ventilation Symposium
Dubai, United Arab Emirates

4-7 de noviembre 2008

Chemotherapy Foundation Symposium, Innovative Cancer
Therapy for Tomorrow
New York, United States

5-8 de noviembre 2008

Child Neurology Society (CNS) 37th Annual Meeting
Santa Clara, United States

5 de noviembre 2008

Update on Pediatric Endocrinology
Indianapolis, United States

5-7 de noviembre 2008

36th Meeting of the British Society for Paediatric
Endocrinology and Diabetes
Swansea, United Kingdom

5-7 de noviembre 2008

The 4th Jordanian & The 3rd Pan Arab Congress in Physical
Medicine, Arthritis and Rehabilitation
Amman, Jordan

6-8 de noviembre 2008

Practical Pediatrics CME Course
Amelia Island, United States

7-9 de noviembre 2008

3rd International Inter-Regional Conference on: Clinical Infant,
Child and Adolescent Psychoanalysis In our Changing World
Toronto, Canada

8 de noviembre 2008

Pediatric Critical Care Conference
Shreveport, United States

10-14 de noviembre 2008

Dermatology for the Non-Dermatologist
Sarasota, United States

13-15 de noviembre 2008

From Concept to Critical Mass: Building & Sustaining
Today's Palliative Care Program
Grapevine, United States

13-14 de noviembre 2008

2nd National Conference: New Trends in Paediatric Asthma
and Allergy
London, United Kingdom

15-16 de noviembre 2008

Hong Kong Academy of Medicine 15th Anniversary Congress
Hong Kong, China

15 de noviembre 2008

Kinderchirurgie für Pädiater
Speyer, Germany

16-20 de noviembre 2008

XXIX Congresso Brasileiro de Cirurgia Pediatrica and XI
Congresso Brasileiro de Urologia Pediatrica
Salvador, Brazil

17-19 de noviembre 2008

Ist International Congress of UENPS (Union of European
Neonatal and Perinatal Societies) Global Neonatology
& Perinatology
Rome, Italy

17 de noviembre 2008

Pediatric Issues: Yours, Mine and Ours
Lebanon, United States

19 de noviembre 2008

Pediatric Advanced Life Support: Provider Course
Rochester, United States

20 de noviembre 2008

Pediatric Advanced Life Support: Provider Course
Rochester, United States

21-22 de noviembre 2008

VIII Congreso argentino de derecho médico y farmacia legal
Tucumán, Argentina

24-26 de noviembre 2008

59th Annual Refresher Course For Family Physicians
Montreal, Canada

25-27 de noviembre 2008

2nd International Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery
Meeting
Cairo, Egypt

- 26-27 de noviembre 2008**
3rd National Conference: Autism Today
Manchester, United Kingdom
- 3-7 de diciembre 2008**
5th Annual International Pediatric Orthopaedic Symposium
presented by POSNA and AAOS
Lake Buena Vista, United States
- 3-6 de diciembre 2008**
36th Biennial World Congress of the International
College of Surgeons
Vienna, Austria
- 3-5 de diciembre 2008**
Primary Care Pediatrics
Boston, United States
- 4-6 de diciembre 2008**
Surgical, Pharmacological & Technological Advances
in Adult & Pediatric Urology
New York, United States
- 4-7 de diciembre 2008**
2008 Advances in Inflammatory Bowel Diseases-Crohn's
& Colitis Foundation's Annual Clinical and Research
Conference
Hollywood, United States
- 5-7 de diciembre 2008**
Frontiers in Pediatrics
Kiawah Island, United States
- 6 de diciembre 2008**
Diabesity: Update in Diabetes and Obesity
New York, United States
- 8-12 de diciembre 2008**
Medicolegal Risk Management from Both Sides of the Aisle
Sarasota, United States
- 9 de diciembre 2008**
Pediatric Advanced Life Support: Renewal Course
Rochester, United States
- 11-13 de diciembre 2008**
Practical Pediatrics CME Course
Williamsburg, United States
- 11 de diciembre 2008**
Pediatric Advanced Life Support: Provider Course
Rochester, United States
- 11-13 de diciembre 2008**
Pädiatretage - Der operative Notfall im Kindesalter
Siegburg, Germany
- 12 de diciembre 2008**
Pediatric Advanced Life Support: Provider Course
Rochester, United States
- 12-14 de diciembre 2008**
Emergencies and Procedures in Pediatrics
Boston, United States
- 17-18 de diciembre 2008**
Clinical Trials: ICH GCP meeting
Kiev, Ukraine
- 23-25 de diciembre 2008**
Seventh International Conference of Medical:
Contemporary Researches on Health Problems Sciences
Cairo, Egypt

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a las siguientes personas que, junto con los miembros de los consejos Editorial y de Redacción, han contribuido a valorar los trabajos recibidos para su publicación durante el año 2008.

I. Badell	J. Molina
A. Allona	N. Pardo
I. Pérez- Bustamante	C. Diaz de Heredia
J.L. Castañer	A. Navajas
M. Bernacer	J. San Sebastián
E. Condado	D. Crespo
J. Cubells	A. Aranda
M.J. Antuña	F. Hernández
R. Peris	J.L. Jiménez
L. Sierrasesumaga	A. García-Villanueva
J.M. Indiano	J. Die
R. Guerrero	R. Durán
J. Uriz	J. Agrimbau
J. Quero	J. Amaya
M. Quero	J. Burgos
F. Hawkins	A. Cantalejo
P. Gómez	J. Bueren
M.S. Maldonado	E. Cela
M. Martínez-Pardo	P. Galarón
A. Belanquer	J. Alonso
R. Fernández-Delgado	J. Corbatón
J. Mora	H. Armendáriz
J. Estella	

- Abelleira Pardeiro C, 273
Acosta Gordillo L, 276
Aguiló F, 245
Aguirre-Jaime A, 207
Alcobas MJ, 324
Alegre Viñas M, 292
Almazán Ortega R, 140
Alonso-Ojembarrena A, 311
Álvarez Gil N, 452
Álvarez Pitti J, 432
Álvarez Rojas E, 301
Álvarez-Coca González J, 455
Anadón Navarro A, 74, 200
Aranceta J, 309
Arenas-Barbero J, 240
Argente J, 20, 46, 101, 200, 324,
Ariño Galve I, 426
Arriola Pereda G, 242, 167, 289, 292, 304, 405
Ayerza Casas A, 426
Azcorra Liñero I, 311
- B**
Badillo Navarro K, 452
Bager L, 310
Baldellou Vázquez A, 158, 318
Ballesteros F, 193
Barberi I, 238, 241
Barco A, 312
Barrios V, 20, 46
Barriuso Lapresa L, 389
Battaller Alberola A, 313
Bautista Sirvent F, 389
Bautista-Castaño I, 27
Bel S, 41
Benedito Monleón MC, 174
Berbel Tornero O, 389
Berroya A, 419
Blanco-Barca MO, 240
Blázquez Arrabal B, 167, 286, 289, 304
Bonet Serra B, 94, 200, 314, 316
Bousoño García C, 200, 321
Bruno L, 238
Bueno O, 244
Bueno Lozano G, 417, 244, 322
Bueno Sánchez M, 417, 244, 252, 322
- Cabello E, 319
Cabezas Martín B, 438, 455
Calabro MP, 238
Calleja Gero L, 438
- Campos-González Y, 240
Cano Fernández J, 126, 438
Cantarín Extremera V, 455
Carrascosa A, 310
Carratalá F, 89
Castaño C, 319, 321
Castell Miñana M, 432
Castellano G, 242
Castro de Castro P, 289
Castro-Gago M, 213, 240
Cazzaniga Bullón M, 301
Cerrito L, 238
Cheseaux JJ, 244
Chowen, JA, 10
Clapés M, 245
Codoñer Franch P, 313
Colino Alcohol E, 461
Concha Torre A, 145
Copil A, 310
Corbatón Blasco J, 283
Cormenzana Carpio M, 276
Corona G, 241
Corral Carames MJ, 140
Corselló G, 243
Cortés E, 89, 317
Cortés P, 324
Couce ML, 158
Cruz M, 245
Cruz O, 245
Cruz Hernández M, 104, 106, 182, 247, 327, 402
Cruzado V, 419
Curcoy Barcenilla AI, 136
Cusí V, 245
- D**
Dalmau Serra J, 35, 200
De Entrambasaguas M, 269
De Luca FL, 238
De Luna JD, 310
Dedieu N, 121, 295
Díaz de Heredia Rubio C, 373
Donoso Sanz MA, 163
Dorta Delgado JM, 207
Dorta Suárez M, 207
Durá T, 319
- Eirís-Puñal J, 213, 240
Enes Romero P, 461
Escobar H, 200
Espino Aguilar R, 276

- Fernández A, 310
 Fernández C, 310
 Fernández JM, 310
 Fernández Díaz M, 447
 Fernández Fernández EM, 447
 Fernández Menéndez JM, 447
 Fernández Pineda L, 121
 Fernández Rodríguez E, 447
 Fernández-Delgado R, 339
 Fernández-Jaén A, 151, 163
 Ferrer Novella C, 457
 Ferrés F, 130
 Ferrís i Tortajada J, 174, 389
 Fontana Gallego L, 317
 Frago LM 10
 Figuerola J, 130
 Fumadó V, 246
- G**allinas F, 319
 García Fuentes M, 242
 García García JJ, 247
 García García M, 432
 García García MC, 126, 438
 García Mazario MJ, 286, 292, 304
 García Rodríguez ME, 441
 García San Miguel M, 301
 García-Miguel P, 363
 Garralda I, 319
 Garrido-Lestache Rodríguez E, 121
 Gea JM, 321
 Girón Martínez A, 126
 Giuffré M, 243
 González E, 244
 González R, 321
 Gómez-Lado C, 213, 240
 González López MT, 140
 González Lozano, JA, 121
 González Viejo I, 457
 Gussinyé M, 310
 Gutiérrez Triguero M, 170
 Grupo Colaborador Español, 310
 Grupo Prevención del Tabaquismo de las Escuelas San José-Jesuitas, 174
- H**ernández Bejarano MJ, 289, 292, 304
 Hernández Milán B, 455
 Hernández Rodríguez M, 9
 Homs I, 193
 Hualde J, 319
- I**glesias González-Nicolás P, 297
 Iglesias-Gutiérrez, G, 94
 Infante D, 311
- J**iménez R, 245
 Jiménez Bustos JM, 167, 286, 289, 292, 304
- Jiménez González R, 247
 Jordán Jiménez A, 167, 286, 289
 Jurado A, 310
 Juste M, 89, 317, 319, 321
- L**abarta JI, 310
 Lamas Hernández MJ, 121
 Lecuona López C, 432
 Ledo A, 314
 Llor J, 244
 López Abel B, 140
 López Andreu JA, 174, 389
 López Fernández T, 389
 López-Siguero JP, 310
 Luaces Cubells C, 136
 Lurbe Ferrer E, 317, 432
- M**acía MD, 130
 Málaga Guerrero S, 447
 Maldonado Regalado M, 283, 295, 380, 452, 461
 Márquez de la Plata L, 170
 Márquez Fernández L, 276
 Marta Díaz-Gómez N, 309
 Martín M, 389
 Martín Fernández-Mayoralas D, 151, 163, 167
 Martín Pelegrina MD, 297
 Martínez MJ, 200
 Martínez Costa, 320
 Martínez Pérez, 455
 Martínez Soriano JM, 244
 Martos-Moreno GA, 20, 46
 Mayayo Sinués E, 265, 310
 Medina Villanueva A, 145
 Menéndez Cuervo S, 145
 Mestre J, 321
 Molinos Norniella C, 145
 Montesinos Sanchis E, 432
 Mora J, 245
 Mora Muñoz E, 301
 Morán Poladura M, 447
 Moreno Aznar LA, 41, 322
 Moreno L, 200, 244
 Moreno JA, 310
 Moreno JA, 310
 Moreno Villares JM, 200, 321
 Moya M, 89, 200, 317, 319, 321
 Muñoz Hernández M, 283, 452
 Muñoz Jareño N, 151, 163, 167, 292
 Muro Brussi M, 297
- N**avarro N, 417
 Navas V, 312
 Noriega MJ, 242
 Novo-Rodríguez MI, 213
- O**reto G, 238
 Ortega García JA, 174, 389

Ortega-Albás JJ, 269
Ortiz Movilla R, 297

Pangua Gómez M, 286, 289, 304
Palou A, 56, 200
Pedrón Giner C, 311
Peraíta-Adrados R, 170
Pérez-Caballero Macarrón C, 273
Pérez-Moneo B, 286, 292
Pérez-Piaya R, 301
Perís-Bonet R, 342
Pinillos Pisón R, 457
Pintos-Martínez E, 240
Plasencia V, 130
Pont Martínez P, 174
Privitera C, 238
Pumarola F, 193

Quintanar Rioja, M, 94

Rabadán Sanz B, 438
Ramírez Orellana M, 357
Rebage Moisés V, 457
Redondo Figuero C, 242
Reina J, 130
Rey Galán C, 145
Ricart Campos S, 136
Rodríguez Fernández Oliva, CR 207
Rodríguez Martínez I, 426
Rodríguez-Cimadevilla J, 419
Romera Santa Bárbara B, 457
Romero Blanco I, 301
Ros Mar L, 457
Rosado F, 324
Rovira Girabal N, 136
Rubio V, 158
Rubio Villanueva JL, 455
Ruipepe C, 319
Ruiz Arana IL, 292
Ruiz de Gopegui E, 130
Ruiz C, 310
Ruiz J, 417
Russo MS, 238

Sabater Mata F, 193
Salcedo Posadas A, 170, 419

Samper Villagras MP, 426
Sánchez E, 310
Sánchez Bayle MA, 126, 438
Sánchez Luna M, 320
Sánchez Pérez, 121
Sánchez-Menoyo JL, 269
San Román M, 245
Sanjurjo P, 158
Sanz de Miguel P, 457
Sastre Urgellés A, 363
Sebastián Cambón R, 289
Sentchordi Montané L, 286, 292
Serra-Majem L, 27, 200
Serrano AL, 269
Serrano Poveda E, 174
Sierra C, 312
Sobradillo B, 310
Sobrino Ruiz E, 273
Sola Cordón A, 265
Solana García MJ, 170
Solís Sánchez G, 145, 447
Soriano Guillén AP, 265
Soto Insuga V, 297
Suárez L, 200
Suárez López de Vergara RG, 207

Tabin R, 244
Tolín M, 419
Tormo R, 311, 323
Torrres Claveras S, 457
Trenchs Sáinz de la Maza V, 136
Tresaco B, 244
Tuset E, 245

Varela- Moreiras, G, 94
Velasco Manrique M, 457
Ventura Faci P, 426
Viana Arribas, M, 94
Vilallonga M, 245
Vitoria Miñana I, 35
Yep Chullen G, 126
Yeste D, 310

Zandueta Pascual L, 457

Ácido/s

- láctico, 213
- linoleico conjugado (CLA), 56, 74, 89, 94
- Adipocito, 20
- Adipokinas, 20
- Adiponectina, 20
- Adolescencia, 27, 89, 213, 213
- Agencias reguladoras, 357
- Alarma, 276
- Anemia hemolítica autoinmune, 461
- Aneurisma del ducto arterioso, 301
- Anoftalmia, 457
- Anticolinérgicos, 276
- Anticuerpos
 - calientes, 461
 - monoclonales, 363
- Arritmias, 269
- Asma, 447
- Atención Primaria, 207
- Auditivo, 269
- Aumento resistencia vía aérea superior, 170
- Avulsión, 265

Bronquiolitis, 136, 447

Cáncer, 357

- Cáncer infantil, 342, 363
- Cáncer pediátrico, 389
- Cardiopatía congénita, 301
- Cefalea, 151
- Ciprofloxacina, 193
- Cirugía bariátrica, 46
- Cistografía miccional seriada, 438
- Citostáticos liposomales, 363
- Colelitiasis, 286
- Compresión medular, 452
- Cresta neural, 295
- Crisis epilépticas, 167

Defectos

- ciclo urea, 158
- oculares congénitos, 457
- Derivación biliopancreática, 457
- Desmopresina, 276
- Determinantes, 27
- Diabetes, 94
- Diabetes mellitus, 35
- Días de estancia hospitalaria, 126
- Dieta, 46
- Dolor abdominal, 286
- Ductus arterioso persistente, 301

Dyslipidemia, 35

Ecografía, 286, 438

- Ejercicio físico, 46
- Encefalomiopatías mitocondriales, 213
- Enfermedad
 - de Sandhoff, 289
 - injerto contra huésped, 373
 - injerto contra leucemia, 373
 - lisosomal, 289
- Ensayos clínicos, 357
- Enuresis nocturna, 276
- Epidemiología, 27, 130
- Epilepsia, 167
- Equipo de transporte, 145
- Escherichia Coli, 438
- España, 27
- Espondilitis tuberculosa, 304
- Estudio clínicos en adultos, 74
- Estudio clínicos en niños y adolescentes, 74
- Etiología, 438

Factores de crecimiento, 380

- Factores de riesgo de tuberculosis, 140
- Fallot, 121
- Fibras rojas desestructuradas, 213
- Fiebre, 136
- Fractura en manguito, 265
- Fractura en niños, 265
- Fuente de progenitores hematopoyéticos, 373

Ganglioneuroma, 295

- Gastroenteritis, 455
 - aguda nosocomial, 126
- Genes, 389
- Genética mitocondrial, 213
- Genotoxicidad, 74
- Gripe, 130

Habla, 269

- Hafnia alvei, 455
- Hemorragia intraventricular, 426
- Hepatoesplanomegalia, 292
- Hiperamoniemia neonatal, 158
- Hiperfagia, 163
- Hipersexualidad, 163
- Hipersomnia periódica, 163
- Hipoacusia, 296
- Hipotiroidismo congénito, 441
- Hipovitaminosis A, 457
- Hypertension, 35

- Incidencia, 342
 Infancia, 27, 89, 213
 Infección de orina, 136, 438
 Infección tuberculosa latente, 140
 Inhibidores de la topoisomerasa I, 363
 Inmigrante, 432
 Inmunoterapia, 357
 Insuficiencia pulmonar, 121
- Lactante**, 447
 sibilante, 447
 Lenguaje, 269
 Leptina, 20
 Listeriosis, 297
- Maduración ósea**, 441
 Mancha rojo cereza, 289
 Masa abdominal, 295
 Medio ambiente, 389
 Metabolismo, 20
 Microftalmia, 457
 Migraña, 151
 Miocarditis, 273
- Neonato**, 301
 Neumonía, 130
 Neurodesarrollo, 426
 Neuropeptidos, 10
 Neuroregulación, 10
 Niños, 140, 273, 432
- Nuevas terapias**, 363
- Obesidad**, 10, 56, 89, 94
 infantil, 27, 41
 Orlistat, 46
 Osteomielitis de la pelvis, 304
 Otitis extrema, 193
 Otorrea, 193
- Paciente pediátrico**, 145
 Pediatras, 207
 Pediatría, 145, 151
 Polisomnografía, 170
 Potenciales evocados, 269
 Prematuro, 426
 Prevención, 297, 389
 Prevención primaria, 41
 Programas de prevención, 41
 Prueba de tuberculina, 140
- Quimioterapia**, 452
- Rabdomiosarcoma embrionario**, 283
 Radioterapia, 283
 Recién nacido, 297
 de muy bajo peso, 426
 Recurrente, 163
- Reemplazo valvular pulmonar, 121
 Reflujo vésicoureteral, 438
 Regresión psicomotriz, 289
 Resistencia a la insulina, 94
 Retraso mental, 441
 Riesgo fetal, 457
 Rituximab, 461
 Rodilla, 265
 Ronquido, 170
 Rotavirus, 126
 Rótula, 265
- Sarcoma histiocítico**, 452
 Seguridad, 74
 Servicio de Urgencias Hospitalarias, 432
 Siburamina, 46
 Sífilis congénita, 292
Síndrome de
 Angelman, 167
 Burnout, 207
 Kleine-Levin, 163
 Metabólico, 35
 Vena cava superior, 283
 Sistema insulínico, 56
 Sobrepeso, 27, 35, 56
 Soporte nutricional, 380
Stem cell, 373
 Supervivencia, 342
- Tejido adiposo**, 20
Terapia
 conductual, 276
 de soporte, 380
 génica, 357
 tópica, 193
 transfusional, 380
 Teratogénesis, 74
 Tirotropina, 441
 Tiroxina, 441
Toxicidad
 cronica, 74
 postnatal, 74
Transporte
 neonatal, 145
 pediátrico interhospitalario, 145
 pediátrico medicalizado, 145
 Trasplante de progenitores hematopoyéticos, 373
Tratamiento,
 acondicionamiento, 373
 conductual, 46
 de dolor, 380
 hiperamoniemia neonatal, 158
 Troponina I, 447
 Tuberculosis pulmonar, 140
 Tuberosidad tibial anterior, 265
 Tubos de ventilación transtimpánicos, 193
- Viroterapia**, 357
 Virus respiratorio sincitial, 447

Boletín de suscripción

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

Suscríbame a: **Revista Española de Pediatría**
(6 números/año)

	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Canarias Profesionales	Extranjero
	68,97 €	114,58 €	58,35 €	66,32 €	125,19 €

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
28221 MAJADAHONDA (Madrid)
Teléfono suscripciones: (91) 636 29 37 de de 2008

Oferta válida hasta el 31 de Diciembre de 2008

Responsable de suscripciones
MADRID, de de 2008