6

Volumen 65 Noviembre-Diciembre 2009

Revista Española de PEDIATRÍA Clínica e Investigación

Órgano de expresión de la Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación en Pediatría

SEINAP

Sumario

ORIGINALES

537 **Infecciones osteoarticulares en niños. Revisión de la casuística entre 1997 y 2007 en un hospital General**
J.M. Rizo Pascual, E. Otheo de Tejada, R. Buenache Espartosa, G.A. Mateo Martínez, J.A. López Mondéjar, P. Ros Pérez

541 **Malformaciones congénitas del sistema nervioso central en la provincia de Guadalajara**
G. Arriola Pereda, A. Verdú Pérez, E. Rubio Jiménez, B. Blázquez Arrabal, Á. García García, J.M. Jiménez Bustos

547 **Uso de cloruro de etilo tópico para disminuir el dolor asociado a la punción venosa**
J.D. López Castilla, I.L. Benítez Gómez, P. Solano Páez, E. Mellado Troncoso, N. García Zarza, M. Loscertales Abril

COMUNICACIÓN BREVE

551 **Lupus neonatal: manifestaciones cutáneas asociadas con trombopénia neonatal**
C. Trillo Belizón, J. Mut Oltra, R. Vera Medialdea, J.M. Ramón Salguero, M.D. López Moreno, A. Reina Gómez, F. Barrio Corrales

553 **Derrame pericardico neonatal: una complicación de los cateteres venosos umbilicales**
S. Torres Claveras, D. Royo Pérez, L. Ochoa Gómez, R. Pinillos Pisón, J.P. García Iñiguez, V. Rebage Moises

556 **Síndrome de Currarino de diagnóstico neonatal. Comunicación de un caso y revisión**
S. Beltrán García, I. Gale Ansó, O. Gómez Cámara, M.M. Domínguez Cajal, E. Calleja Aguayo, R. Escartín Villacampa, J. López Pisón, V. Rebage Moises

560 **Tapón meconial: una presentación diferente**
M.E. Rubio Jiménez, G. Galicia Poblet, A. Ortigado Matamala, B. Blázquez Arrabal, M.J. Molina Soares, J.M. Jiménez Bustos

HOMENAJE AL PROFESOR BALLABRIGA

563 EDITORIAL
M. Moya

ORIGINALES

564 **Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia: una pandemia que reclama nuestra atención**
A. Carrascosa

569 **Las anomalías de la diferenciación sexual**
L. Audí Parera

577 **Ingesta de calcio y fósforo en ausencia de leche**
M. Alonso Franch, P. Redondo del Río

581 NOTICIAS

583 AGRADECIMIENTOS

584 ÍNDICE DE AUTORES

586 ÍNDICE DE MATERIAS

ergon

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre - Diciembre 2009

Volumen 65 - 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 EDITORIAL
Presidente
José Peña Guitián

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

CONSEJO DE REDACCIÓN
Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
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 Mª Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez
José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
Federico Martinón Sánchez
José Mª Martinón Sánchez
Luis A Moreno Aznar
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Ángel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
José Mª Pérez-González
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrio
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Adolfo Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

© 2009 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

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Noviembre - Diciembre 2009

Volumen 65 - Número 6

Sumario

ORIGINALES

537 **Infecciones osteoarticulares en niños. Revisión de la casuística entre 1997 y 2007 en un hospital General**
J.M. Rizo Pascual, E. Otheo de Tejada, R. Buenache Espartosa, G.A. Mateo Martínez, J.A. López Mondéjar, P. Ros Pérez

541 **Malformaciones congénitas del sistema nervioso central en la provincia de Guadalajara**
G. Arriola Pereda, A. Verdú Pérez, E. Rubio Jiménez, B. Blázquez Arrabal, Á. García García, J.M. Jiménez Bustos

547 **Uso de cloruro de etilo tópico para disminuir el dolor asociado a la punción venosa**
J.D. López Castilla, I.L. Benítez Gómez, P. Solano Páez, E. Mellado Troncoso, N. García Zarza, M. Loscertales Abril

COMUNICACIÓN BREVE

551 **Lupus neonatal: manifestaciones cutáneas asociadas con trombopénia neonatal**
C. Trillo Belizón, J. Mut Oltra, R. Vera Medialdea, J.M. Ramón Salguero, M.D. López Moreno, A. Reina Gómez, F. Barrio Corrales

553 **Derrame pericardico neonatal: una complicación de los cateteres venosos umbilicales**
S. Torres Claveras, D. Royo Perez, L. Ochoa Gómez, R. Pinillos Pisón, J.P. García Iñiguez, V. Rebage Moises

556 **Síndrome de Currarino de diagnóstico neonatal. Comunicación de un caso y revisión**
S. Beltrán García, I. Gale Ansó, O. Gómez Cámara, M.M. Dominguez Cajal, E. Calleja Aguayo, R. Escartín Villacampa, J. López Pisón, V. Rebage Moises

560 **Tapón meconial: una presentación diferente**
ME. Rubio Jiménez, G. Galicia Poblet, A. Ortigado Matamala, B. Blázquez Arrabal, MJ. Molina Soares, J.M Jiménez Bustos

HOMENAJE AL PROFESOR BALLABRIGA

563 EDITORIAL
M. Moya

564 **Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia: una pandemia que reclama nuestra atención**
A. Carrascosa

569 **Las anomalías de la diferenciación sexual**
L. Audí Parera

577 **Ingesta de calcio y fósforo en ausencia de leche**
M. Alonso Franch, P. Redondo del Río

581 NOTICIAS

583 AGRADECIMIENTOS

584 ÍNDICE DE AUTORES

586 ÍNDICE DE MATERIAS

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

November - December 2009

Volume 65 - Number 6

Contents

ORIGINAL

537 **Osteoarticular infections in children. Review of the casuistics between 1997 and 2007 in a General Hospital**
J.M. Rizo Pascual, E. Otheo de Tejada, R. Buenache Espartosa, G.A. Mateo Martínez, J.A. López Mondéjar, P. Ros Pérez

541 **Congenital malformations of the central nervous system in the province of Guadalajara**
G. Arriola Pereda, A. Verdú Pérez, E. Rubio Jiménez, B. Blázquez Arrabal, Á. García García, J.M. Jiménez Bustos

547 **Use of ethyl chloride topical to reduce pain associated with intravenous cannulation**
J.D. López Castilla, I.L. Benítez Gómez, P. Solano Páez, E. Mellado Troncoso, N. García Zarza, M. Loscertales Abril

SHORT COMMUNICATIONS

551 **Neonatal lupus: skin manifestations associated with neonatal thrombopenia**
C. Trillo Belizón, J. Mut Oltra, R. Vera Medialdea, J.M. Ramón Salguero, M.D. López Moreno, A. Reina Gómez, F. Barrio Corrales

553 **Pericardial effusion in the neonate: a complication of umbilical catheters**
S. Torres Claveras, D. Royo Perez, L. Ochoa Gómez, R. Pinillos Pisón, J.P. García Iñiguez, V. Rebage Moises

556 **Currarino Syndrome of neonatal diagnosis. Report of a case and review**
S. Beltrán García, I. Gale Ansó, O. Gómez Cámara, M.M. Dominguez Cajal, E. Calleja Aguayo, R. Escartín Villacampa, J. López Pisón, V. Rebage Moises

560 **Meconial plug: a different presentation**
ME. Rubio Jiménez, G. Galicia Poblet, A. Ortigado Matamala, B. Blázquez Arrabal, MJ. Molina Soares, J.M Jiménez Bustos

IN HONOR OF PROFESSOR BALLABRIGA

563 EDITORIAL
M. Moya

564 **Type 2 diabetes in childhood and adolescence: a pandemic disease that demands our attention**
A. Carrascosa

569 **Abnormalities in sexual differentiation**
L. Audí Parera

577 **Calcium and phosphorus intake in absence of milk**
M. Alonso Franch, P. Redondo del Río

581 NEWS

583 GRATEFULNESSES

584 AUTHORS´ INDEX

586 SUBJECTS´ INDEX

Infecciones osteoarticulares en niños. Revisión de la casuística entre 1997 y 2007 en un hospital general

J.M. Rizo Pascual, E. Otheo de Tejada, R. Buenache Espartosa, G.A. Mateo Martínez, J.A. López Mondéjar[1], P. Ros Pérez

Servicio de Pediatría. [1]Unidad de Ortopedia Infantil. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

RESUMEN

Las infecciones osteoarticulares son más frecuentes en niños que en adultos y causan morbilidad y secuelas a largo plazo importantes.

Hemos realizado un estudio retrospectivo de los casos de infección ósteo-articular (IOA) (artritis séptica, osteomielitis aguda o ambas) diagnosticados en nuestro hospital entre 1997 y 2007.

Se diagnosticaron 16 niños con IOA, 7 (43%) en los últimos 2 años. Fueron artritis séptica (AS) 9 (56%), uno con afectación ósea asociada, y 7 (44%) osteomielitis aguda (OA). Entre los niños con AS la edad osciló entre 13 y 150 meses (mediana, 33). Las articulaciones más afectadas fueron la rodilla y el tobillo. Se documentaron microbiológicamente 3 casos (33%), (*S. aureus*, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*). Los días totales de antibioterapia oscilaron entre 18 y 40 (media, 30). Entre los niños con OA, la edad varió entre 16 y 168 meses (mediana, 92). La localización más frecuente fue la tibia. Se documentaron microbiológicamente 4 casos (57%). Todos fueron *S. aureus*. La duración de la antibioterapia varió entre 24 y 53 días (media, 35).

Las infecciones osteoarticulares siguen siendo frecuentes, con una aumento progresivo en la incidencia. La principal etiología sigue siendo el *S. aureus*, por lo que la cobertura antibiótica empírica debe dirigirse contra este microorganismo.

Palabras clave: Artritis séptica; Osteomielitis aguda; *Staphylococcus aureus*; Infección ósteo-articular en la infancia.

Correspondencia: J.M. Rizo Pascual. Servicio de Pediatría. Hospital Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar, km 9,1. 28034 Madrid
E-mail: jaripas@gmail.com
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):537-540

ABSTRACT

Bone and joint infections are more frequent in children than in adults and cause morbidity and important long-term sequels.

A retrospective analysis of all the diagnosed cases of bone and/or joint between 1997 and 2007 was performed.

16 children were diagnosed of bone and/or infection, 7 (43%) in the last 2 years. Septic arthritis (SA) was found in 9 patients (56%), one of them with bone extension, and acute osteomyelitis (AO) in 7 (44%). Children with SA had ages between 13 and 150 months (median 33). The most frequently affected joints were the knee and the ankle. We documented microbiologically 3 cases (33%), *(S. aureus, S. pneumoniae* and *P. aeruginosa)*.The days of antibiotic therapy ranged between 18 and 40 (mean 30), and those of intravenous therapy between 8 and 24 (mean 13).

The age of children diagnosed of AO ranged between 16 and 168 months (median 92). The most frequent location was the tibia. In 2 occasions, surgical drainage was performed. The microbiologic diagnosis was made in 4 cases (57%). All of them were *S. aureus*. The day of antibiotic therapy ranged between 24 and 53 days (mean 35), out of which between 7 and 46 days (mean 14) was made intravenous.

Bone and joint infections are still frequent. The incidence seems to increase in the last years. *S. aureus* is the main responsible agent, so the empirical antibiotic treatment should be directed against this microorganism.

Key words: Septic Arthritis; Acute Osteomielytis; *Staphylococcus aureus*; Bone and Joint Infections in Childhood.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones ósteo-articulares (IOA) son una causa importante de morbilidad en niños previamente sanos, de ahí la

importancia de su diagnóstico y tratamiento precoces para evitar secuelas a largo plazo[1,2].

En el ámbito pediátrico, tanto la patogenia como la clínica y el diagnóstico han experimentado pocas variaciones en los últimos años. Las nuevas vacunas frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) también han alterado poco su etiología pues el agente causal principal es el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Sin embargo, se han descrito cada vez más casos, sobre todo en literatura extranjera, de *S. aureus meticilín resistente* y se han mejorado los métodos de cultivo para patógenos, como la *Kingella kingae*[34]. El diagnóstico por imagen ha mejorado con la introducción de la resonancia magnética (RM) y los estudios isotópicos. El tratamiento de estas infecciones es tema de debate, tanto en su duración total, como en los días que se precisa su administración IV y, por tanto, la hospitalización del enfermo.

El objetivo de nuestro trabajo es el estudio de las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los niños con IOA ingresados en el servicio de pediatría de nuestro centro y realizar una revisión de esta patología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, mediante revisión de historias clínicas, de todos los pacientes menores de 18 años, hospitalizados en el servicio de pediatría de nuestro centro entre 1997 y 2007 con diagnóstico de IOA.

El diagnóstico al alta fue artritis séptica (AS), osteomielitis aguda (OA) o una combinación de ambas. Se estudiaron datos epidemiológicos (edad, sexo y año de diagnóstico), clínicos (antecedente traumático previo, temperatura al ingreso, signos inflamatorios, impotencia funcional y localización), analíticos (leucocitos en sangre periférica, porcentaje de polimorfonucleares, VSG y PCR al diagnóstico), estudios de imagen (radiografía convencional, ultrasonografía, tomografía computerizada (TC), RM, estudios isotópicos) y datos terapéuticos (tratamiento quirúrgico, días de antibioterapia IV, de antibioterapia total y días de hospitalización).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 16 pacientes. De ellos, 7 (43%) se diagnosticaron en los últimos dos años. Presentaron AS 8 enfermos, OA 7 y artritis complicada con osteomielitis, un niño. Las características clínicas y analíticas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

En el grupo de niños con AS, la articulación más frecuentemente afectada fue la rodilla, seguida del tobillo. Había antecedente traumático en 3 ocasiones. Se realizó artrocentesis diagnóstica a todos los pacientes. Se documentó el agente causal en 3 de ellos (33%) mediante cultivo de líquido articular: *S. aureus* sensible a cloxacilina, neumococo y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). El niño con AS por *P. aeruginosa* tenía osteomielitis asociada y la causa fue la punción de un clavo en el pie a través de una zapatilla de deporte. En la mayoría de los casos se realizaron radiografía simple y ecografía, y, en un caso, RM para confirmar la sospecha de afectación ósea.

Los antibióticos empleados en el grupo de AS fueron la asociación de cefotaxima y cloxacilina intravenosas entre 8 y 24 días secuenciando posteriormente a antibiótico oral, en la mayor parte de las ocasiones amoxicilina-clavulánico, hasta cumplimentar un total de 30 días de media. En los casos con documentación microbiológica se realizó tratamiento según antibiograma. La estancia hospitalaria media fue de 16,1 días (8-29), siendo la más prolongada la del paciente con asociación de artritis y osteomielitis. En un caso sin documentación microbiológica, la sintomatología recidivó 7 días después del alta hospitalaria, precisando antibioterapia IV durante 16 días más con evolución posterior favorable. En cuanto al tratamiento quirúrgico, se realizó lavado articular y artrotomía en 4 pacientes (44%), y sólo lavado articular por artrocentesis en 2 (Tabla 2).

En el grupo de los niños con OA se aisló el agente causal en 4 pacientes (57%), siendo *S. aureus* sensibles a cloxacilina todos ellos (3 en hemocultivo y 1 en cultivo de material quirúrgico). Las localizaciones más frecuentes fueron la tibia y el húmero (Tabla 1). En todos los casos se realizó estudio de imagen, bien gammagrafía con tecnecio y galio (4), RM (2) o ambas técnicas (1) (Fig. 1).

Como antibioterapia empírica se empleó cloxacilina IV, añadiendo cefotaxima en los de menor edad. La antibioterapia IV duró una media de 18,2 días. La mayor duración fue en un caso con secuestro e infarto óseos que cronificó la osteomielitis. En 2 casos se realizó drenaje quirúrgico. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 18,4 días (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La introducción, en los últimos años, de las inmunizaciones frente a Hib y neumococo ha supuesto una disminución de incidencia de IOA originadas por dichos patógenos. Para el agente causal principal (*S. aureus*) no se dispone de vacunación en el momento actual. En nuestra experiencia hemos notado un incremento en el número de casos en los años más recientes, lo que también ha ocurrido en algunos otros centros de nuestro entorno, sin que podamos especular sobre alguna causa concreta de este aumento de incidencia[5].

La vascularización especial de la epífisis y la metáfisis en los niños es el origen de que hasta el 50% de todas las AS ocurran en la edad pediátrica y, dentro de ella, existe un pico de incidencia a los 3 años de edad[1,5]. El mecanismo patogénico descrito con mayor frecuencia es la diseminación hematógena secundaria a una bacteriemia. En nuestra serie llama la atención el elevado porcentaje de antecedente traumático que implica una patogenia distinta a la habitual[1]. Las articulaciones más afectadas son las de miembros inferiores, con predominio de la rodilla, como ocurre en nuestra serie[1,5].

TABLA 1. Características clínicas, epidemiológicas y analíticas de los pacientes diagnosticados de artitris séptica y osteomielitis aguda al diagnóstico

	Artritis séptica	Osteomielitis aguda
Nº casos	9	7
Nº casos 2006-2007	4	3
Edad (meses)	13-150 (mediana 33)	16-168 (mediana 96)
Sexo (M/F)	5/4	3/4
Traumatismo previo	4	1
Tª (º C)	36,6-40 (media: 37,9)	36,5-40 (media: 38,5)
Signos inflamatorios locales	9	9
Impotencia funcional	8	6
Localización	Rodilla 4 Tobillo 2 Codo 1 Cadera 1 MTF[1] 1er dedo pie 1	Tibia 3 Húmero 2 Fémur 1 Calcáneo 1
Leucocitos en sangre periférica (/mm^3)	8.100-24.000 (media: 13.210)	6.800-14.200 (media: 7.665)
% PMN[2]	38,3-85,9 (media: 62,3)	44-84,3 (media: 66)
PCR(mg/l)	7-192 (media: 77,3)	20-188 (media: 76,6)
VSG	17-109 (media: 67)	34-58 (media: 48,6)

[1]MTF: articulación metatarsofalángica. [2]PMN: polimorfonucleares

El diagnóstico definitivo de AS se realiza mediante el estudio del líquido articular (tinción de gram, cultivo y análisis citoquímico). La tasa de documentación microbiológica en diversas series se sitúa en torno al 70%. En nuestros enfermos se realizó estudio del líquido articular en todos los casos. El agente causal de AS más frecuente en todos los grupos etarios es el *S. aureus*[6]. Otros agentes causales relativamente frecuentes son el *Streptococcus pneumoniae*, la *Kingella kingae* y la *P. aeruginosa*[4,7,8]. Las AS por esta última son secundarias a heridas por punción a través de zapatilla, como ocurrió en nuestro paciente[2].

Entre las pruebas de imagen empleadas para el diagnóstico de AS se encuentran la radiografía simple, que muestra aumento del espacio articular, así como la ecografía articular. La RM y la TC son útiles para descartar lesión ósea asociada[1,2]. El enfermo de nuestra serie con osteomielitis y artritis séptica tras lesión por punción en un pie se diagnosticó la afectación ósea tras la realización de una RM.

El tratamiento antibiótico empírico de elección en la AS es la cloxacilina en todos los grupos de edad, asociada a una cefalosporina de tercera generación en los niños de menor edad.

TABLA 2. Tratamiento médico y quirúrgico

	Artritis séptica	Osteomielitis aguda
Días totales antibioterapia	18-40 (30,4)	7-46 (36,8)
Días antibioterapia IV	8-24 (media: 14,1)	7-46 (media: 18,2)
Tratamiento quirúrgico	Artrotomía y lavado articular 6/9 Artrocentesis y lavado articular 4/9?	Drenaje 2/7
Días de ingreso	16	18,4

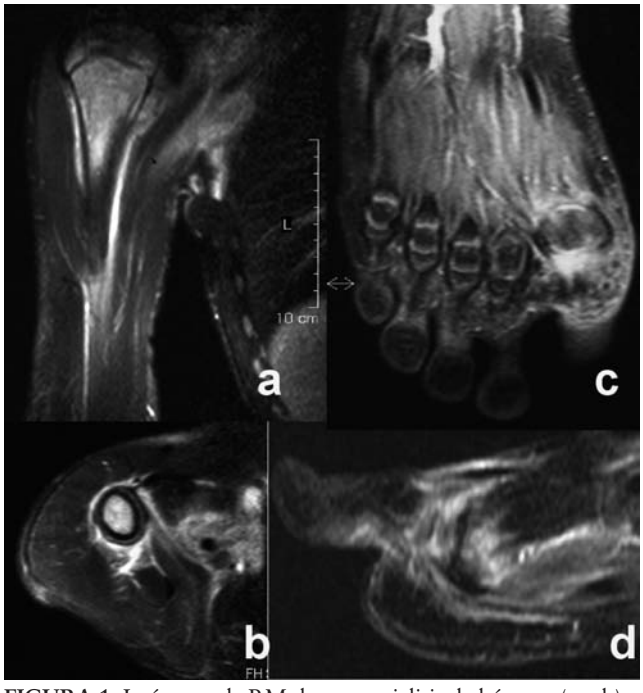


FIGURA 1. Imágenes de RM de osteomielitis de húmero (a y b) y artritis séptica complicada con osteomielitis (c y d).

En nuestro medio en la actualidad, como ocurre en nuestros enfermos, los *S. aureus* causantes de AS son, salvo raras excepciones aún, sensibles a las penicilinas resistentes a la penicilinasa, por lo que no hay indicación de antibioterapia empírica con glucopéptidos. El esquema tradicional de tratamiento es de al menos 3 semanas, iniciando el tratamiento por vía intravenosa, sin que exista acuerdo en el tiempo que debe ser administrado por esta vía[9].

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la AS son: afectación de la cadera o el hombro, presencia de gran cantidad de fibrina o bridas, cuando la patogenia es por inoculación directa o ante la falta de respuesta al tratamiento médico después de 72 horas de antibioterapia correcta[1].

La presencia de vasos transfisarios en la metáfisis de los huesos largos en los niños menores de 5 años condiciona que la OA sea más frecuente en esta edad, con un pico de máxima incidencia a los 18 meses. Llama la atención que en nuestra serie la edad de presentación es mayor de lo habitual. Los huesos largos son los más afectados, principalmente el fémur, la tibia y el húmero.

Todos los casos de OA documentados microbiológicamente en nuestro trabajo fueron por *S. aureus*. Este microorganismo es el agente causal principal de OA en niños, siendo responsable del 70 al 90% de este tipo de infecciones[1,2,10]. Otros agentes causales de OA son neumococo, *Streptococcus pyogenes, Kingella kingae* e Hib en individuos no vacunados. En diversas series, el porcentaje de casos de OA con identificación del agente etiológico se sitúa entre el 36 y el 75%[1,2].

El diagnóstico se basa en los datos clínicos, analíticos y de imagen. La sensibilidad de la gammagrafía con galio y tecnecio 99 es del 80-100% y la de la RM en torno al 97%[1,8]. Como hicimos en nuestra serie, todos los casos con sospecha clínico-analítica deben corroborarse con alguna prueba de imagen.

La antibioterapia empírica de la OA en la infancia se realiza con cloxacilina, asociándose en niños pequeños una cefalosporina de tercera generación. El esquema clásico propone una duración de la terapia IV en torno a 3-6 semanas. Hay autores que defienden que ciclos antibióticos parenterales más cortos podrían ser igualmente efectivos[11,12]. La duración total de la antibioterapia sigue siendo tema de controversia[11]. Al igual que ocurre con las AS, no existe aún motivo para la utilización de glucopéptidos en la terapia empírica de la OA en niños en nuestro medio.

El tratamiento quirúrgico está indicado en presencia de absceso subperióstico o intraóseo, especialmente en casos de inoculación directa, infección por contigüidad u osteomielitis crónica[10].

Las IOA siguen siendo frecuentes. Queremos resaltar que, si bien nuestro estudio es limitado en cuanto al número de pacientes, hemos objetivado un aumento de la patología infecciosa osteoarticular en los últimos años. Es conocida la variabilidad epidemiológica en el tiempo de las infecciones músculo-esqueléticas causada por factores diversos, tanto microbiológicos (emergencia de nuevas cepas de agentes causales con cambios en el patrón de resistencias e introducción de nuevas inmunizaciones en la población) como poblacionales: crecimiento o aumento de densidad de la población[3]. Nuestro entorno geográfico ha experimentado un cambio poblacional llamativo en los últimos años debido a inmigración de población de fuera de nuestro país, pero no se dispone de ningún dato actualmente que sugiera que éste pudiera ser la causa del cambio epidemiológico. Tampoco en nuestra serie se observan cambios en las características microbiológicas de las bacterias causantes a lo largo del tiempo.

Las características, tanto epidemiológicas como clínicas y analíticas, de nuestra muestra coinciden con las descritas en la literatura y el rendimiento microbiológico es aceptable comparativamente. El agente causal más frecuente de IOA sigue siendo el *S. aureus*, por lo que la cobertura antibiótica empírica debe dirigirse especialmente contra este microorganismo. Los *S. aureus* resistentes a cloxacilina son aún infrecuentes en nuestro medio, por lo que la antibioterapia empírica de elección en la actualidad debe incluir cloxacilina IV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frank G, Mahoney HM, Eppes SC. Musculoskeletal infections in children. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 1083-106.
2. Gutieérrez K. Bone and joint infections in children. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 779-4.
3. Han Chin Y, Keh Gong W, Chun Jen C. Characteristics and outcome of septic artritis in children. J Microbiol Immunol Infect 2006; 39: 342-7.
4. Gafur OA, Copley LA, Hollmig ST, Browne RH, Thornton LA, Crawford SE. The impact of the current epidemiology of pediatric musculoskeletal infection on evaluation and treatment guidelines. J Pediatr Orthop. 2008; 28: 777-85.
5. Barsoaín Millán A, Fernández Respaldiza I et al. Incremento de la infección osteoarticular en un hospital terciario. An Pediatr 2005; 62(Supl 2): 27-53.
6. Luhmann JD, Luhmann DJ. Etiology of septic artritis in infants and children: an uptodate for the 1990s. Pediatr Emerg Care 1999;15: 40-2.
7. Bradley JS, Sheldon LK, Tina QT. Pediatric pneumococcal bone and joint infections. Pediatrics 1998; 102; 1376-82.
8. Sánchez Granados JM, Malalana Martínez A, González Tomé MªI. Artritis sépticas causadas por *Streptococcus pneumoniae*. An Pediatr 2002; 56: 208-11.
9. Merino Muños R, Martín Vega A, García Caballero J. Evaluación de una vía clínica de artritis séptica. An Pediatr (Barc) 2007; 67: 22-9.
10. Sheldon LK. Osteomyelitis in children. Infect Dis Clin N Am 2005; 19: 787-97.
11. Le Saux. N, Howard A, Barrowman NJ. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: as systematic review. BMC Inf Dis 2002; 14; 2: 16.
12. Weichet S. Sharland M, Clarke NM. Acute haematogenous osteomielitis in children: is there any evidence for how long we should treat? Curr Opin Inf Dis 2008; 21: 258-62.

Malformaciones congénitas del sistema nervioso central en la provincia de Guadalajara

G. Arriola Pereda[1], A. Verdú Pérez[2], E. Rubio Jiménez, B. Blázquez Arrabal[1], Á. García García[1], J.M. Jiménez Bustos[1]

[1]Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá. Guadalajara.
[2]Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Virgen de la Salud. Toledo

RESUMEN

Objetivos: 1. Determinar la incidencia y distribución de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central detectadas en el período neonatal en la provincia de Guadalajara. 2. Investigar los factores de riesgo asociados.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, durante el período enero de 1976 a diciembre de 2005. Se incluyeron todos los recién nacidos en el hospital de Guadalajara con malformaciones congénitas del sistema nervioso central. Se recogieron variables demográficas, el tipo de malformación y los factores de riesgo.

Resultados: Durante el período de estudio se detectaron 34 niños con malformaciones congénitas del sistema nervioso central (incidencia de 1/1.000 nacidos vivos). Las anomalías más frecuentes fueron los defectos del tubo neural (60%), especialmente la espina bífida y los cefaloceles. Los factores de riesgo encontrados fueron las infecciones durante la gestación, la administración de determinados fármacos, la falta de suplementación con ácido fólico y la consanguinidad.

Conclusiones: Los defectos del tubo neural constituyen las malformaciones más comunes detectadas en nuestro estudio. La etiología de las malformaciones del sistema nervioso central es multifactorial, comprendiendo tanto factores ambientales como genéticos.

Palabras clave: Malformación congénita; Sistema nervioso central; Defecto del tubo neural.

Correspondencia: Gema Arriola Pereda. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de Sangre s/n. 19002 Guadalajara
E-mail: gemaarriola@yahoo.es
Recibido: Mayo 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):541-546

ABSTRACT

Objectives: To determine the frequency and the pattern of distribution of congenital anomalies of the central nervous system detected in the neonatal period in the Spanish province of Guadalajara, 2. To investigate associated risk factors.

Material and Methods: Retrospective study, during the period involved January 1976 to December 2005. All the newborns with congenital anomalies of the central nervous system were included in the study. Demographic variables, the specific type of congenital anomaly and associated risk factors were recorded.

Results: During the study period 37.776 births were recorded, of which 34 had a congenital defect of the central nervous system (incidence of 1/1.000 live newborns). The most frequent anomalies were neural tube defects (60%), most of them bifid spine and encephaloceles. The risk factors found in the study were maternal infections during pregnancy, anticonvulsant medications and consanguinity.

Conclusions: Neural tube defects were the most common central nervous system malformations found in our study. Congenital anomalies of the central nervous system seem to have a multifactorial etiology, comprising both environmental and genetic factors.

Key words: Congenital malformation; Central nervous system; Neural tube defects.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas del sistema nervioso central (SNC) son el resultado de una compleja interacción entre factores ambientales y los genes que controlan la formación del cerebro y la médula espinal[(1)]. La primera etapa del desarrollo del SNC es la neurulación, o formación del tubo neu-

ral a partir del neuroectodermo. Este proceso está prácticamente terminado a los 28 días de la concepción, antes de que muchas mujeres sean conocedoras de su embarazo[2]. Tras el cierre del tubo neural se produce la segmentación del mismo hasta la octava o décima semana de la gestación. A partir de ese momento tiene lugar la proliferación celular en las zonas germinales, que da origen a neuronas y glía, la migración neuronal a lo largo de la glía radial y la organización de las conexiones sinápticas, expansiones neuríticas y maduración neuronal[3]. La mielinización axonal se extiende a lo largo de los primeros meses de vida postnatal. En vista de este prolongado proceso, se comprende que el SNC sea susceptible a la influencia de factores ambientales a lo largo de un período de tiempo mucho mayor que otros órganos.

En las dos primeras semanas de gestación, el cigoto no es susceptible a factores teratógenos, al producirse muerte prenatal[4-6]. Posteriormente, los efectos de un agente teratógeno dependen más del momento en que actúa que de su propia naturaleza, ya que los genes que dirigen el desarrollo se activan de forma secuencial[3]. Por otro lado, determinadas noxas, como la exposición fetal a rayos X, los intentos de aborto o la adicción a drogas, influyen más sobre determinadas malformaciones, como la polimicrogiria y la esquizencefalia[7], que sobre otras, como la lisencefalia[8] y la holoprosencefalia[9], debidas principalmente a mutaciones de genes recientemente determinados.

Hay varias clasificaciones de las malformaciones del SNC, y la resonancia magnética es decisiva para el diagnóstico de este grupo de malformaciones, ya que permite identificar la mayoría de ellas según su apariencia anatómica[10-13]. En la tabla 1 se expone la clasificación de las malformaciones cerebrales según la etapa del desarrollo en la que se originan.

Los objetivos de este estudio han sido: 1) determinar la incidencia de malformaciones congénitas en la provincia de Guadalajara en el período comprendido entre 1976-2005; 2) conocer el tipo de malformaciones del SNC en dicho período; 3) identificar los factores de riesgo para las malformaciones del SNC.

TABLA 1. Clasificación de malformaciones congénitas según la etapa del desarrollo

Edad gestacional	Etapa desarrollo	Malformaciones asociadas
3ª-4ª semana	Neurulación	Espina bífida Anencefalia Encefalocele
5ª-10ª semana	Segmentación	Holoprosencefalia
3º-4º mes	Proliferación	Megalencefalia Displasias corticales
4º-5º mes	Migración	Esquizoencefalia Lisencefalia

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio descriptivo y retrospectivo de todos los neonatos nacidos en el Hospital Universitario de Guadalajara en los últimos 30 años que presentaban malformación congénita del SNC. Se excluyeron los neonatos que, por diagnóstico fetal de malformación congénita, fueron derivados desde Guadalajara y nacieron en hospitales de Madrid.

El estudio comprende un período de 30 años, desde el 1 de enero de 1976 al 31 de diciembre de 2005. En 1981 tuvo lugar la intoxicación por aceite de colza desnaturalizado, que produjo una enfermedad grave a los que habían tomado dicho aceite, pero ninguno de los padres de los neonatos de nuestra muestra refiere su consumo o enfermedad por aceite de colza. No ocurrió ninguna otra situación epidémica o de especial riesgo sanitario que pudiera ocasionar una mayor tasa de malformaciones congénitas.

Los datos fueron recogidos por un único investigador. Se incluyeron las siguientes variables: filiación, datos neonatales, datos maternos, datos de la gestación, datos del parto, datos paternos, antecedentes familiares de malformación, consanguinidad, tipo de malformación del SNC y malformaciones asociadas.

Como fuentes de obtención de datos se utilizaron las historias clínicas hospitalarias, siguiendo los protocolos establecidos por el hospital para acceder a los datos de las historias clínicas y la información registrada por el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas). Se garantizó el anonimato y la confidencialidad de los datos.

El análisis estadístico se realizó mediante la hoja de cálculo Excel 2003 (Microsoft) y el paquete estadístico SPSS (*Stadistical Package for Social Sciences*) versión 11.0 para Windows. Se consideró significación estadística si el valor de "p" era menor de 0,05, utilizando análisis de dos colas. El intervalo de confianza fue en todos los casos del 95% (IC95%). Para la comparación de variables categóricas se utilizó el Chi cuadrado. Si en al menos un 20% de las casillas, los casos esperados fueron inferiores a 5 se empleó la prueba exacta de Fischer. La magnitud de la relación entre las variables se expresó en *odds ratio* (OR), con su correspondiente IC95%. Se consideró estadísticamente significativo cuando el IC95% no contenía el valor 1.

RESULTADOS

En el período de estudio se diagnosticaron 564 casos de malformaciones congénitas. Dado que en el Hospital Universitario de Guadalajara hubo un total de 40.961 nacimientos en el período de estudio, la prevalencia de malformaciones congénitas fue del 1,38% (IC95%:1,26-1,49) del total de nacimientos. Encontramos 34 casos de malformaciones del SNC, con una prevalencia del 0,08% (IC95%: 0,06-0,11) del total de nacimientos. Las malformaciones del SNC representaron el 6% de los defectos congénitos. La tabla 2 muestra la relación de las malformaciones del SNC encontradas en el período de estudio. La malformación más frecuente fue el mielomeningo-

TABLA 2. Malformaciones del sistema nervioso encontradas

Mielomeningocele lumbar	7
Mielomeningocele torácico	1
Hidrocefalia	1
Atelencefalia	2
Tumor espinal disembrioplásico	1
Anencefalia	4
CMV congénito (calcificaciones)	1
Mielomeningocele occipital	3
Hipoplasia de cuerpo calloso	1
Megalencefalia	2
Alteraciones desarrollo cortical	3
Microcefalia	4
Encefalocele occipital	3
Encefalocele anterior con cebocefalia	1

cele lumbar, seguido de la anencefalia. Si se agrupan las malformaciones según la clasificación anteriormente expuesta, se aprecia que las más frecuentes son las malformaciones del tubo neural. Éstas incluyen el mielomeningocele, tanto occipital como espinal (espina bífida), la anencefalia como forma extrema de alteración del tubo neural, la atelencefalia y el encefalocele, tanto anterior como occipital (Fig. 1). Se encontró una incidencia de 1,2 casos/1.000 recién nacidos/año en el período previo a la aprobación de la interrupción voluntaria del embarazo (1976-1985), mientras que en el período posterior (1986-2005) la incidencia se redujo a 0,6 casos/1.000 recién nacidos ($p < 0,05$).

La distribución por sexo para las diferentes malformaciones fue similar, si bien con una muy leve mayor incidencia en varones (52,94%) con respecto a las niñas (47,06%).

La edad gestacional fue otra variable considerada en la población de niños con malformaciones del SNC, principalmente para valorar su asociación con prematuridad. Se encontró que en un 76,47% de los casos el embarazo concluyó a término.

El 47% no asocia ninguna otra malformación distinta de las del SNC, pero el 53% asocia algún otro tipo de malformación (Fig. 2). Como factor de sospecha de una posible enfermedad congénita de herencia autosómica recesiva, habían tenido un aborto previo 3 madres, y otra había tenido un recién nacido fallecido al nacer. Presentaban consanguinidad un 8,8% de los niños estudiados.

Sólo 7 niños tuvieron un test de Apgar menor de 7 en el primer minuto, de los cuales 3 continuaron con un Apgar menor de 7 a los 5 minutos. Corresponden con 3 neonatos con un síndrome polimalformativo grave incompatible con la vida, y que fallecieron en el período neonatal.

Analizando los estudios de la madre es de destacar que casi el 80% de las madres tan sólo tenían estudios de educación primaria (Fig. 3).

El 79% de las madres tomaron un fármaco durante la gestación, el 67,6% tomaron 2 y un 6,4% tomaron 3 fármacos.

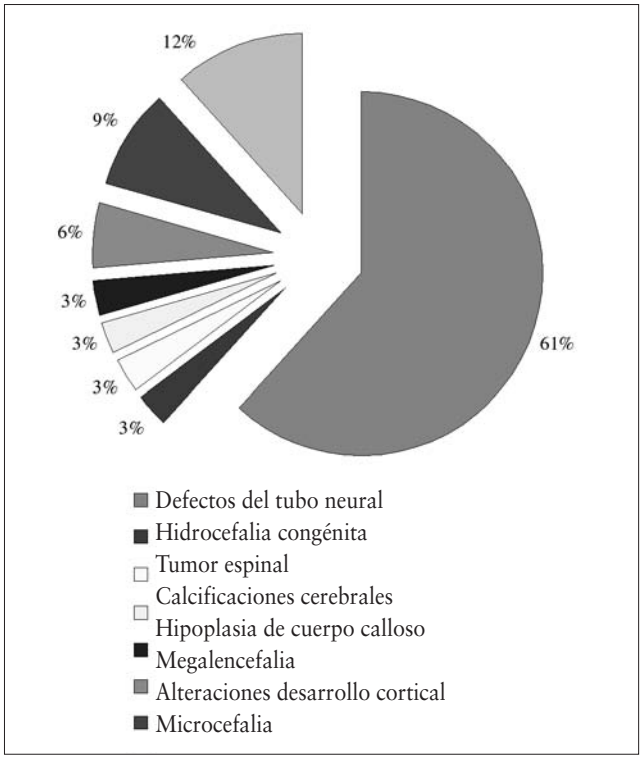


FIGURA 1. Malformaciones del sistema nervioso central.

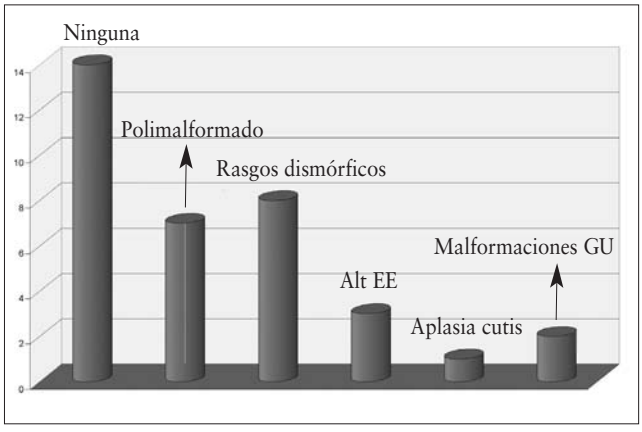


FIGURA 2. Malformaciones asociadas.

Si se clasifican los fármacos en 2 grupos, uno que incluye el ácido fólico, vitaminas, hierro y calcio, considerados como "protectores", y otro grupo que incluye los demás fármacos, considerados potencialmente dañinos, se observa que el 47% tomaron fármacos protectores, frente a un 32% que tomaron fármacos potencialmente dañinos (Fig. 4). Encontramos una niña cuya madre estuvo durante la gestación en tratamiento con fenitoína y fenobarbital, conocidos teratógenos, y desarrolló un síndrome polimalformativo con microcefalia y cardiopatía secundario a las hidantoínas. Ninguna madre refirió ingesta de alcohol ni drogas de abuso durante la gestación.

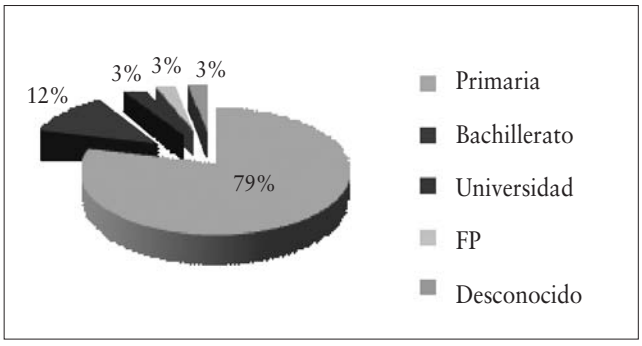


FIGURA 3. Estudios de la madre.

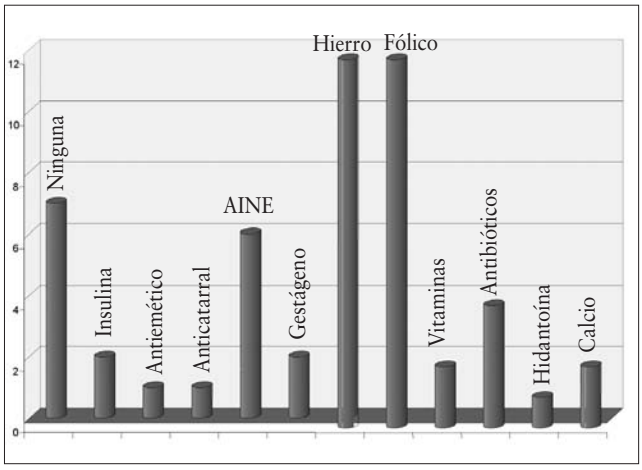


FIGURA 4. Toma de fármacos durante la gestación.

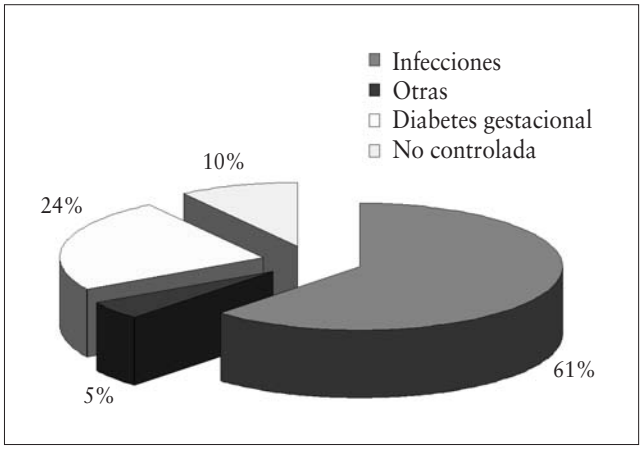


FIGURA 5. Enfermedades durante la gestación.

De las 34 madres analizadas, como puede verse en la figura 5, la mayoría presentaron diversas infecciones, el 24% presentó diabetes gestacional, y el 10% tuvieron un embarazo no controlado.

DISCUSIÓN

Las malformaciones congénitas son un problema de salud pública de primer orden. Uno de los factores que más ha podido influir en la epidemiología de las malformaciones congénitas en los últimos años es la posibilidad de la interrupción voluntaria del embarazo (IVE). La técnicas, cada vez más inocuas y precoces, para detectar anomalías intrauterinas, y en algunos casos su viabilidad, han abierto un camino, no exento de polémica, sobre la posibilidad de decidir sobre el destino fetal. La legislación española[14,15] permite la posibilidad de interrumpir el embarazo en el caso de que se presuma que el feto habrá de nacer con graves taras físicas o neurológicas, siempre que la intervención se practique dentro de las primeras 22 semanas de gestación y que el dictamen, expresado con anterioridad a la práctica de la interrupción, sea emitido por especialistas de centro o establecimiento sanitario, público o privado, acreditado al efecto, y distintos de aquél por quien o bajo cuya dirección se practique la interrupción. Esta posibilidad, relativamente reciente, justifica el descenso epidemiológico de las malformaciones congénitas. Actualmente los estudios[16] hacen diferenciación en períodos de tiempo previos a la legalización de la IVE y posteriores a ella, con el fin de realizar una comparación de la frecuencia registrada antes y después de la legalización de la IVE, para estimar cuál es el impacto de la misma sobre la frecuencia neonatal. En nuestra serie hemos hallado una disminución de la incidencia de defectos congénitos a partir de 1985, año en que se legalizó la IVE, al igual que han encontrado otros autores[16-21].

En los 30 años en que hemos revisado ha habido 564 neonatos con defectos congénitos en la provincia de Guadalajara, de los cuales 34 presentaban una malformación congénita del SNC. Se obtiene una prevalencia de defectos congénitos del SNC de 1 por 1.000 nacidos vivos, que es un poco menor de la referida en algunas publicaciones latinoamericanas[22,23], que es del 2,5-2,9 por 1.000 nacidos vivos. Sin embargo, resulta superior a la notificada en Estados Unidos en 2004[24], de 1 por 2.000 nacidos vivos. Creemos que esta diferencia en la prevalencia de las malformaciones congénitas del SNC se debe a la mejoría y generalización de los métodos de detección prenatal, principalmente la ecografía, que produce un aumento en la IVE en algunos casos y, en otros, la derivación del feto intraútero para su nacimiento en un hospital terciario con servicio de neurocirugía infantil. La pérdida de estos pacientes derivados a otros hospitales de tercer nivel es una de las limitaciones de este estudio.

La malformación más frecuentemente hallada son los DTN en un 60% de los recién nacidos, seguida, a mucha distancia, de la microcefalia en un 11,76%, y las alteraciones del desarrollo cortical y la megalencefalia, ambas con un 5,88%. Otras malformaciones tan sólo han ocurrido en un caso. En el estudio del ECEMC[25], que comprende también los mismos 30 años que hemos revisado y es el estudio clínico-epidemiológico de mayor envergadura realizado en España, los defectos congénitos del SNC más prevalentes son: hidrocefalia (794 casos), espina bífida (631 casos), microcefalia (374 casos), anencefalia (317 casos), y encefalocele (132 casos). Si agrupamos

los DNT (anencefalia, espina bífida y encefalocele), se aprecia que constituyen la malformación del SNC más frecuente en la serie del ECEMC, al igual que en la nuestra. La mitad de los neonatos de nuestra serie (53%) presentaban más de una malformación del SNC, siendo la más frecuente la hidrocefalia congénita, seguida de microcefalia, malformación de Chiari, hipoplasia del cuerpo calloso y alteraciones del desarrollo cortical. En los estudios del ECEMC[25,26], las malformaciones congénitas del SNC también se asociaban en un alto número de casos a otras malformaciones del SNC, y en ocasiones formaban parte de síndromes. El estudio del ECLAMC[22] (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) de 2001 también comunica una alta tasa de malformaciones asociadas tanto neurológicas como de otros órganos o sistemas. El 53% de nuestra serie asocia otras malformaciones diferentes de las del SNC, siendo las principales los rasgos dismórficos, alteraciones de las extremidades o genitourinarias. En un 20% de los neonatos se presentaban las malformaciones del SNC formando parte de un síndrome polimalformativo.

No encontramos diferencias significativas al valorar la asociación entre el sexo y las malformaciones congénitas. La mayoría de los niños con defectos congénitos del SNC tenían una edad gestacional mayor de 37 semanas, lo que ya han comunicado algunos autores[23].

Hay pocos estudios que relacionan el nivel académico de la madre con el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas del SNC. Un estudio reciente en Estados Unidos relaciona el nivel socioeconómico con los DTN y otros defectos congénitos[27]. En dicho estudio se encuentra un riesgo elevado de anencefalia con la baja educación tanto materna como paterna. Estos resultados concuerdan con los nuestros, ya que en nuestra serie el 80% de las madres tenían estudios primarios, y tan sólo un 3% de las madres tenían estudios universitarios.

Diversos estudios correlacionan la edad elevada de los padres con mayor riesgo de desarrollar cromosomopatías[28] que, a su vez, se pueden asociar a malformaciones del SNC. La edad materna elevada también se relaciona con diversas malformaciones del SNC[23,29], incluidos los DTN, principalmente la espina bífida[22,30]. Sin embargo, en nuestra serie la mayoría de las madres y padres se encontraban en un rango de edad entre los 21 y los 35 años, que puede considerarse como normal.

Las malformaciones del SNC parecen tener una herencia multifactorial[31,32], en la que influyen anomalías génicas, anormalidades cromosómicas, teratógenos, factores ambientales y causas desconocidas[33-35]. Para descartar una causa genética es importante indagar en antecedentes familiares de malformaciones. En nuestra serie una proporción importante, el 33% de los casos, tenían antecedentes familiares de diversas malformaciones. Además, algunos estudios comunican la consanguinidad como factor de riesgo de malformaciones congénitas[22,23,36]. En nuestra serie existía consanguinidad en 3 casos, de los cuales 2 eran hermanos, ambos con síndromes polimalformativos graves.

Por último, la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre malformaciones del SNC encuentra como factor de riesgo la presencia de teratógenos. Desde hace 30 años se conocen los efectos adversos de la hipertermia materna en el desarrollo del embrión, sugiriendo algunos estudios[37-40] que la elevación de 1,5º a 2,5º en la temperatura materna es suficiente para alterar la morfogénesis embrionaria. Ericsson[39] realizó un estudio con 4.900 neonatos con malformaciones congénitas mayores, y 300 padres de neonatos sanos, y observó una asociación significativa entre la enfermedad materna febril durante la gestación y las malformaciones del SNC. En nuestra serie el 60% de las madres presentaron infecciones acompañadas de fiebre durante el embarazo, lo cual, a la luz de los datos anteriormente expuestos, refuerza la presencia de fiebre materna como un importante factor de riesgo asociado a malformación del SNC. En el estudio del ECLAMC[22] también comunican como factor de riesgo para malformaciones del SNC la presencia de enfermedades, tanto agudas (febriles) como crónicas, durante la gestación. En nuestra serie hallamos una alta frecuencia de enfermedades durante la gestación ya que, además del 61% que presentaron infecciones, el 24% de las madres tenían diabetes gestacional, y un 10% adicional habían tenido un embarazo no controlado, todos ellos factores de riesgo congruentes con lo descrito en la literatura. Dentro de las infecciones, la más frecuente fue el síndrome gripal.

En conclusión, el estudio de los neonatos nacidos con alguna malformación del SNC en estos 30 años permite destacar como la malformación más frecuentemente los DTN que, en la mitad de los neonatos estudiados, se presentaba asociada a otras malformaciones, bien del sistema nervioso central, o a otros niveles. Nuestra serie sugiere posibles factores de riesgo tanto genéticos como ambientales. Como factores genéticos, un tercio de los neonatos malformados tenían antecedentes familiares de diversas malformaciones y dos casos presentaban una cromosomopatía. Como posibles factores ambientales destacamos la administración de determinados fármacos durante la gestación, la presencia de infecciones acompañadas de fiebre durante el embarazo, la diabetes gestacional y el bajo nivel socioeconómico.

BIBLIOGRAFÍA

1. McLone DG. The biological resolution of malformations of the central nervous system. Neurosurgery 1988; 43: 1375-81.
2. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural tube defects. N Engl J Med 1999; 341: 1509-19.
3. Castro de Castro P, López Vázquez A. Embriopatías y fetopatías. En: Verdú A, García A, Martínez B. Manual de Neurología infantil. 1ª ed. Madrid: Publimed. 2008, 1ª ed: 221-31.
4. Sadler T.W. Langman. Embriología médica. Ed Panamericana. 6ª edición. México, 1994.
5. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998; 338: 1128-37.

6. Polifka JE, Friedman JM. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. CMAJ. 2002; 167: 265-73.
7. Montenegro MA, Guerreiro MM, Lopes-Cendes J, Guerreiro CAM, Cendes F. Interrelationship of genetics and prenatal injury in the genesis of malformations of cortical development. Arch Neurol 2002; 59: 1147-53.
8. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, Matsumoto N, Pilz DT, Ledbetter DH, et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. Neurology 1999; 53: 270-7.
9. Kinsman SL, Plawner LL, Hahn JS. Holoprosencephaly: recent advances and new insights. Curr Opin Neurol 2000; 13: 127-32.
10. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB. Radiologic classification of malformations of cortical development. Curr Opin Neurol 2001; 14: 145-9.
11. Aicardi J. Malformations of the central nervous system. En: Aicardi J. Diseases of the nervous system in chidhood. 2nd ed. London: Mac Keith Press. 1998.
12. García Peñas JJ, González Gutiérrez-Solana L, Ruiz-Falcó Rojas ML. Malformaciones congénitas del SNC. En: Verdú A, García A, Martínez B. Manual de Neurología infantil. 1ª ed. Madrid: Publimed. 2008: 235-44.
13. Barkovich AJ. Pediatric Neuroimaging. 3ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
14. Ley Orgánica 9/1985, de 5 de julio.
15. Artículo 417 bis. Código Penal.
16. Joó JG, Beke A, Papp C, Tóth-Pál E, Csaba A, Szigeti Z, Papp Z. Neural tube defects in the sample of genetic counselling. Prenat Diagn. 2007; 27: 912-21.
17. Johnston RB Jr. Will increasing folic acid in fortified grain products further reduce neural tube defects without causing harm?: consideration of the evidence. Pediatr Res. 2008; 63: 2-8.
18. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, Evans JA, Van den Hof MC, Zimmer P, Crowley M, Fernandez B, Lee NS, Niyonsenga T. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. N Engl J Med. 2007; 357: 135-42.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron-worldwide, 2004 and 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008; 57: 8-10.
20. Candito M, Rivet R, Herbeth B, Boisson C, Rudigoz RC, Luton D, et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study. Am J Med Genet A. 2008; 146A: 1128-33.
21. Morris JK, Wald NJ. Prevalence of neural tube defect pregnancies in England and Wales from 1964 to 2004. J Med Screen. 2007; 14: 55-9.
22. Nazer J, Cifuentes L, Rodríguez M, Rojas M. Malformaciones del sistema nervioso central en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y maternidades chilenas que participan en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Rev Med Chil. 2001; 129: 1163-70.
23. Islas Domínguez LP, Solís Herrera H, Galicia Flores L, Monzoy Ventre MA. Frecuencia de malformaciones congénitas del sistema nervioso central en el recién nacido. Experiencia de 5 años en el Hospital General de México. Revista médica del Hospital General de México 2005; 68: 71-75.
24. Kaufman BA. Neural tube defects. Pediatr Clin North Am. 2004; 51: 389-419.
25. E. Bermejo Sánchez, L Cuevas, J. Mendioroz, ML Martínez-Frías. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: treinta años de existencia del registro del ECEMC. Boletín del ECEMC 2006, serie 5, nº5: 58-82.
26. E. Bermejo, J. Mendioroz, L. Cuevas, ML Martínez- Frías. Integración de los aspectos clínicos en el análisis epidemiológicos de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC. Boletín del ECEMC 2006, serie 5, nº 5: 28-43.
27. Yang J, Carmichael SL, Canfield M, Song J, Shaw GM; National Birth Defects Prevention Study. Socioeconomic status in relation to selected birth defects in a large multicentered US case-control study. Am J Epidemiol. 2008 Jan 15; 167: 145-54.
28. Centeno Malfaz F, Beltrán Perez AI, Ruiz Labarga C, Centeno Robles T, Macías Pardal J, Martín Bermejo M. Cromosomopatías en recién nacidos malformados. An Esp Pediatr 2001; 54: 582-7.
29. Chen CP. Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (II): partial aneuploidy. Taiwan J Obstet Gynecol. 2007; 46: 336-51.
30. Khoury MJ, Erickson JD, James LM Etiologic heterogeneity of neural tube defects: clues from epidemiology. Am J Epidemiol 1982; 115: 538-48.
31. Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E, Bermejo Sánchez E, Urioste Azcorra M, Villa Milla A, Lorda Sánchez I et al. Distribución etiológica de los niños con defectos congénitos. An Esp Pediatr 1996; 45: 635-8.
32. Martínez Frías ML, Felix Rodríguez V, Hernández Ramón F, M Martín Bermejo, López Soler JA, Ayala Garcés A, Bermejo Sánchez E, Rodríguez Pinilla E. Síndromes con defectos del tubo neural: Análisis epideniológico en España. An Esp Pediatr 1996; 45: 276-80.
33. Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. N Engl J Med 2000; 343: 1608-14.
34. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E, Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. Neurology 1992; 42: 32-42.
35. Finnell RH, Gelineau-van Waes J, Bennett GD, et al. Genetic basis of susceptibility to environmentally induced neural tube defects. Ann N Y Acad Sci 2000; 919: 261-77.
36. Perveen F, Tyyab S. Frequency and pattern of distribution of congenital anomalies in the newborn and associated maternal risk factors. J Coll Physicians Surg Pak. 2007; 17: 340-3.
37. Miller P, Smith DW, Shepard TH. Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly. Lancet. 1978 Mar 11; 1: 519-21.
38. Layde PM, Edmonds LD, Erickson JD. Maternal fever and neural tube defects. Teratology 1980; 21: 105-8.
39. Erickson JD. Risk factors for birth defects: data from the Atlanta birth defects case control study. Teratology 1991; 43: 41-51.
40. Finnell RH, Van Waes M, Bennett JD, Eberwine JH. Lack of concordance between heat shock proteins and the development of tolerance to teratogen induced neural tube defects. Dev Genet 1993; 14: 137-47.

Uso de cloruro de etilo tópico para disminuir el dolor asociado a la punción venosa

J.D. López Castilla, I.L. Benítez Gómez, P. Solano Páez, E. Mellado Troncoso, N. García Zarza, M. Loscertales Abril

Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España

RESUMEN

El cloruro de etilo es un anestésico tópico de acción rápida que produce analgesia por enfriamiento local del área en que se aplica.

Objetivo: Evaluar la eficacia del cloruro de etilo pulverizado para reducir el dolor de las punciones venosas en niños.

Pacientes y Método: Realizamos un estudio prospectivo, de 80 pacientes pediátricos vistos en el servicio de urgencias-observación de nuestro hospital, que precisaron punción en antebrazo. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos: grupo A: 40 pacientes a los que se aplicó cloruro de etilo previo a la punción venosa; grupo B: 40 pacientes a los que no se aplicó cloruro de etilo. Las variables analizadas fueron edad, sexo, reflejo de retirada, evaluación del dolor experimentado en la punción y rendimiento de la extracción de sangre venosa. Se realizó estadística básica para las variables cuantitativas y comparación de los grupos mediante chi-cuadrado o t de student. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados: Edad media: 79 meses. Sexo: 47% niños y 53% niñas. El 76,4% de los niños a los que se aplicó cloruro de etilo no sintió dolor o fue leve, frente al 34% del grupo control. Reflejo de retirada al pinchar: 68% retiraron el brazo en el grupo control frente a un 11% en el grupo de los casos ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variable "refluir la sangre".

Conclusiones: La aplicación de cloruro de etilo pulverizado durante 5-10 segundos en el antebrazo, previa a la realización de la punción venosa, disminuye la sensación dolorosa y sin efectos secundarios significativos. El reflejo de retirada del brazo al pinchar es menos frecuente tras la aplicación de cloruro de etilo. El enfriamiento local que produce no interfiere con el rendimiento de extracción de sangre de manera significativa.

Palabras clave: Cloruro de etilo; Anestésico tópico; Punción venosa; Dolor.

ABSTRACT

Ethyl chloride is a local anesthetic, it have an immediate onset of action.

Objective: To evaluate the efficiency of ethyl chloride spray to reduce the pain of venepunctures in children.

Patients and Methods: A prospective study was conducted on 80 children seen in our emergency-observation department and requiring intravenous cannulation. The following variables were analyzed: age, sex, withdrawal reflex, the evaluate of the pain experienced at insertion of the intravenous cannula using the Broadman objective pain scale for patients 1 to 3 years of age, the McGrath scale for patients 3 to 6 years of age and a visual analogue scale was used for patients 6 to 14 years of age and affect the extraction of blood. Statistical basic analysis of the data was realized to quantitative variables.Chi-square analysis and the student´s t test were used to make statistical comparisons the groups. Statistical significance vas set at a p-value of < 0.05.

Results: Middle age: 79 months. Sex: 47% boys and 53% girls. Pain score: cases group: Nule: 24%; light: 48.7%; Moderate: 12%, Intense: 7%. Control group: nule: 8%; light: 16%; Moderate: 24%; Intense: 52%. Withdrawal reflex: 68% control group and 11% cases group. The difference did not achieve significance about the variable "withdraw blood".

Conclusion: The use of ethyl chloride spray before venous cannulation reduces the pain and without significant adverse effects. The withdrawal reflex to painful stimuli is les frequent following the application of ethyl chloride. The local topical cooling thus caused does not affect the extraction of blood significantly.

Correspondencia: Isabel Lucía Benítez Gómez. C/ Cueva de la Pileta 6, 5ºA 41020 Sevilla. España
E-mail: ILUBEGO@telefonica.net
Recibido: Marzo 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):547-550

Key words: Ethyl chloride; Topical anesthetic; Venepuncture; Pain.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia con daño corporal actual o potencial. Hasta hace pocos años, el dolor en la edad pediátrica no se trataba o era inadecuadamente tratado; sin embargo, en los últimos años se están publicando numerosos trabajos relacionados con el dolor en el niño, su tratamiento y procedimientos disponibles para evitarlo. Es evidente que, con el manejo de la farmacopea disponible actualmente y su profundo conocimiento, es posible evitar situaciones de dolor en el niño enfermo, tanto a la hora del tratamiento como ante los procedimientos que a veces son necesarios llevar a cabo[1].

La analgesia y sedación para procedimientos es el uso de analgésicos, sedantes y drogas disociativas para producir ansiólisis, analgesia, sedación y control motor durante los procedimientos diagnósticos y terapéuticos desagradables y/o dolorosos[2].

El dolor de la punción venosa es bien conocido, pero a veces las técnicas usadas para minimizarlo se asocian con retraso en el comienzo de la anestesia local o una administración dolorosa. La infiltración local con lidocaína produce una anestesia local excelente pero es dolorosa su administración[3-5]. La crema EMLA es una técnica menos invasiva pero requiere una aplicación previa de 45-60'[6,7] por lo que no se puede usar en situaciones de emergencia y el cloruro de etilo es un anestésico tópico de acción rápida que produce analgesia inmediata por enfriamiento local del área en que se aplica[8].

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia analgésica del cloruro de etilo pulverizado para punciones venosas en niños.

PACIENTES Y MÉTODO

Se diseñó un estudio prospectivo que incluyó a 80 pacientes pediátricos atendidos en el servicio de urgencias-observación de nuestro hospital, y que precisaron punción venosa en antebrazo, para infusión de fluidos, medicación y/o realización de pruebas diagnósticas. Los pacientes fueron aleatorizados y distribuidos en dos grupos: a) 40 pacientes, a los que se les aplicó cloruro de etilo previo a punción venosa; b) 40 pacientes, a los que no se les aplicó cloruro de etilo. Los familiares de los pacientes enrolados en el estudio fueron informados y firmaron el consentimiento necesario para participar en el estudio. A todos los niños cuya edad lo permitía se les explicó el procedimiento a realizar y se usaron técnicas de reducción de la ansiedad.

Las variables analizadas fueron edad, sexo, reflejo de retirada, rendimiento de la extracción de sangre venosa y evaluación del dolor experimentado en la punción. También se les preguntó si habían tenido más o menos dolor que en anteriores punciones venosas. El dolor se evaluó al menos por dos investigadores, mediante la escala objetiva de Broadman para niños entre 6 meses y 3 años[9], escala de las 9 caras de McGrath para niños de 3 a 6 años[10] y escala analógica visual en mayores de 6 años[11].

Para el estudio estadístico se ha realizado estadística básica de las variables cuantitativas y para la comparación de los grupos se utilizó chi-cuadrado en variables cualitativas y t de student para variables cuantitativas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$. El análisis fue realizado con el programa SPSS.

RESULTADOS

De los 80 pacientes pediátricos incluidos en el estudio, el 47% eran niños y el 53% eran niñas. La edad media era de 79 meses (6,5 años). No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos para la edad, sexo o dolor experimentado en previas punciones venosas realizadas. Las figuras 1 y 2 muestran el grado de dolor experimentado en ambos grupos.

Grupo de pacientes a los que se les aplicó cloruro de etilo previo a la punción venosa: 11 pacientes (27,5%) no sintieron dolor, 21 (52,5%) sintieron dolor leve, 5 (12,5%), moderado y 3 (7,5%) experimentaron un dolor intenso.

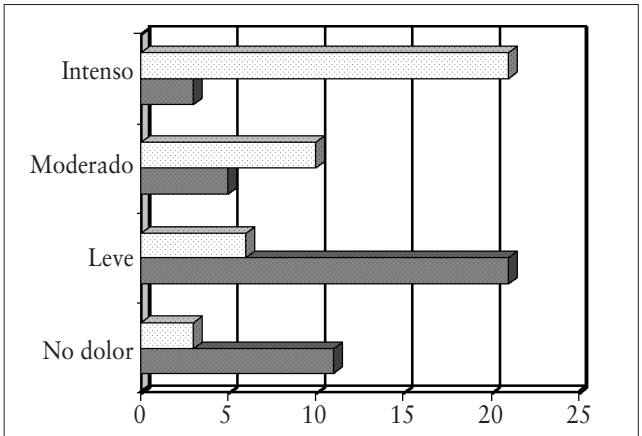
Grupo de pacientes a los que no se les aplicó cloruro de etilo: 3 (7,5%) no sintieron dolor, 6 (15%), dolor leve, 10 (25%), dolor moderado y 21 (52,5%) experimentaron un dolor intenso.

En cuanto al reflejo de retirada al pinchar, 27 pacientes (67,5%) retiraron el brazo en el grupo control y tan sólo 4 (10%), en el grupo de los que se les aplicó cloruro de etilo previo a la punción venosa (Fig. 3).

Al analizar el rendimiento de la extracción de sangre venosa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

Desde hace muchos años está demostrada la utilidad de los anestésicos locales para disminuir o abolir el dolor producido durante la realización de procedimientos invasivos, incluida la punción y canalización venosas. La crema EMLA produce un efecto analgésico adecuado pero tiene el inconveniente de necesitar aplicarla 45-60' antes de la punción; la infiltración con lidocaína es también efectiva; pero la inyección necesaria para la infiltración es a veces tan dolorosa como la propia punción. El anestésico local ideal debería ser no invasivo, efectivo y tener un inmediato comienzo de acción[8]. La crioanestesia[12] reúne estas cualidades y ha sido aplicada usando cloruro de etilo[13] y diclorotetrafluoretano. El cloruro de etilo fue usado por primera vez como anestésico local en 1955 por Travell[14] y desde entonces se han dado múltiples usos para procedimientos quirúrgicos menores y punción venosa[15,16], con resultados muy diversos y, a veces, contradictorios.



	No dolor	Leve	Moderado	Intenso
Nada	3	6	10	21
C. etilo	11	21	5	3

FIGURA 1. Distribución de pacientes por grupos e intensidad del dolor.

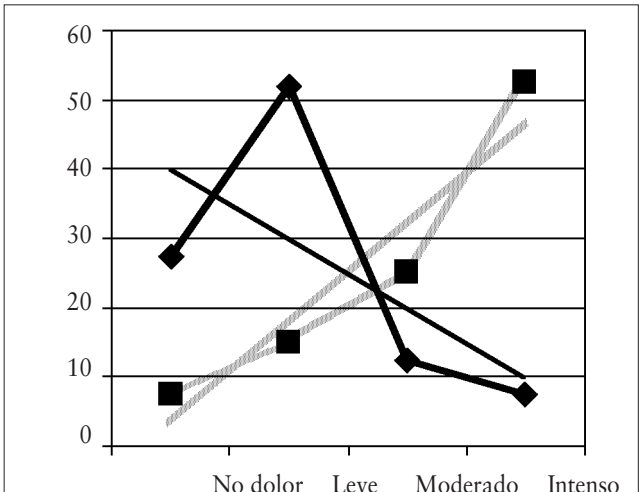


FIGURA 2. Distribución del porcentaje de pacientes por grupos e intensidad del dolor. Líneas de tendencia lineal de ambos grupos.

El cloruro de etilo es un anestésico que vaporiza inmediatamente al contacto con la piel y enfría el área en que se aplica hasta -20º C. El frío local produce anestesia mediante desensibilización de receptores del dolor y/o disminución del impulso nervioso debido a la baja temperatura, lo que causa inhibición sináptica del cordón espinal[17].

En un estudio de Biro[18] sobre 150 pacientes aleatorizados en grupos: crema EMLA, cloruro de etilo, lidocaína 2%, crema placebo y nada, demostraron la utilidad de la crema EMLA y lidocaína, aunque la inyección fue dolorosa, mientras el cloruro de etilo en *spray* no disminuyó de forma significativa

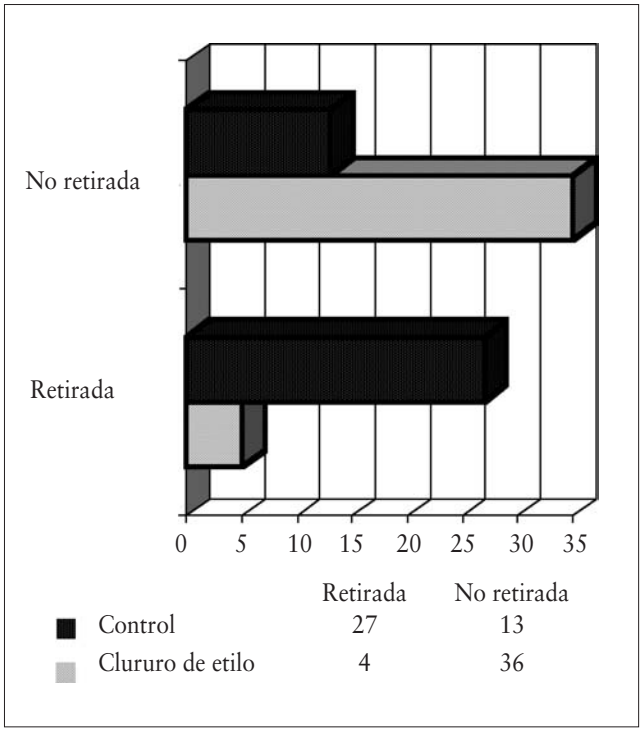


FIGURA 3. Reflejo de retirada al pinchar. Distribución de ambos grupos.

el dolor y se asoció a veces con disconfort. Ramsook[8] no encuentra beneficios comparado con el alcohol isopropílico en reducir el dolor en punción venosa o inserción de cánula intravenosa, atribuyéndolo a múltiples factores como inadecuado tiempo de exposición, pues sólo se usó durante 5 segundos, menor que los 10 segundos usados por Armstrong en adultos[3] y otra posibilidad es el efecto frío causado por el alcohol isopropílico que podría producir cierta analgesia.

En nuestro estudio usamos cloruro de etilo pulverizado en aerosol durante 5-7 segundos a 5 cm de la piel para punción venosa en la flexura del brazo y, al igual que en el estudio de Armstrong en adultos[3] y Davies[19] en pacientes pediátricos, observamos que se produjo anestesia de la piel con disminución del dolor de forma significativa, refiriendo menos dolor que en punciones anteriores en que no se aplicó cloruro de etilo.

Al igual que en nuestro estudio Armstrong, no observó efectos secundarios ni efectos en la visualización de la vena en caso de canalización. En el estudio de Armtrong sobre 130 pacientes adultos sometidos a venopuntura con aguja de 20 *gauches* se establecieron tres grupos aleatorizados: no anestesia, 0,2 cc de lidocaína al 1% o cloruro de etilo durante 10 segundos en el lugar de la punción. El cloruro de etilo produjo anestesia de la piel con disminución del dolor de forma significativa, aunque no fue tan efectiva como la lidocaína. Buckley[20] encuentra una eficacia equivalente de la crema EMLA, cloruro de etilo y lidocaína en disminuir el dolor asociado con pun-

ción y canulación venosas y significativamente mayor que el placebo.

Analizando el reflejo de retirada que se produce al pinchar, este fue significativamente menor en los niños en que se aplicó cloruro de etilo, dato que no hemos podido comparar con otras casuísticas. Cuando fue necesaria la obtención de muestra sanguínea se encontró cierta dificultad a la extracción aunque, comparado con el grupo control, no hubo diferencias significativas.

En conclusión, la aplicación de cloruro de etilo pulverizado durante 5-10 segundos en el antebrazo, previo a la realización de punción venosa, disminuye la sensación dolorosa, no produce efectos secundarios significativos en pacientes pediátricos y el reflejo de retirada del brazo al pinchar es menos frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina J, Sagaseta M, Busto N. Tratamiento del dolor en pediatría hospitalaria. Anales Sis San Navarra 2002: 25: 37-45.
2. Krauss B MD, Green SM MD. Procedural sedation and analgesia in children. Lancet 2006; 367: 766-80.
3. Armstrong P, Young C, Mckeown D. Ethyl chloride snd venepuncture pain: A comparison with intradermal lidocaine. Can J Anaesth 1990; 37: 656-8.
4. Selby IR, Bowles BJ. Analgesia for venous cannulation: a comparison of EMLA, lignocaine, ethyl chloride and nothing. J R Soc Med 1995; 88: 264-7.
5. Langham BT, Harrison DA. Local anaesthesia: does it really reduce the pain of insertion of all sizes of venous cannula?. Anaesthesia 1992; 47: 890-1.
6. Bjerring P, Arendt-Nielsen L. Septh and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream. Br J Anaesth 1990; 64: 173-7.
7. Cohen Reis EC, Holubkov R. Vapocoolant spray is equally effective as EMLA in reducing immunization pain in school-aged children. Pediatrics 1997; 100: E5.
8. Ramsook C, Kozinetz CA, Moro-Sutherland D. Efficacy of ethyl chloride as a local anesthetic for venipuncture and intravenous cannula insertion in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care. 2001; 17: 341-3.
9. Broadman LM, Rice LJ, Hannalah RS. Testing the validity of and objetive pain scale for infants and children. Anestesiology, 1988, 69: A770.
10. McGrath PA, Seifert CE, Speechley KN, et al. A new analogue scale for assessing children´s pain: an initial validation study. Pain 1996; 64: 435-43.
11. Beyer JE, Wells N. Valoración del dolor en niños. Dolor Agudo. En Clínicas Pediatricas de Norteamérica. 1989; 4: 909-27.
12. Bierman W. Therapeutic uses of cold. JAMA. 1955; 157: 1189-92.
13. Lawson JM. Ethyl chloride. Br J Anaesth 1965; 37: 667-70.
14. Travell J. Factors affecting pain of injection. JAMA. 1955; 158: 368-71.
15. Zappa SC, Nabors SB, Wise C. The use of ethyl chloride spay anesthetic spray before invasive procedures performed on pediatric oncology patients. J Pediatr Oncol Nurs 1991; 8: 87-88.
16. Zappa SC, Nabors SB. Use of ethyl chloride topical anesthetic to reduce procedural pain in pediatric oncology patients. Cancer Nurs 1992; 15: 130-6.
17. Reis EC. Taking the sting out of shots: Control of vaccination-associated pain and adverse reactions. Pediatr Ann 1998; 27: 375-86.
18. Biro P, Meier T, Cummins AS. Comparison of topical anaesthesia methods for venous cannulation in adults. Eur J Pain, 1997; 1(1): 37-42.
19. Davies EH, Molloy A. Comparison of ethyl chloride spray with topical anaesthetic in children experiencing venepuncture. Pediatr Nurs. 2006; 18: 39-43.
20. Buckley MM, Benfield P. Eutectic lidocaine/prilocaine cream. A review of the topical anaesthetic/analgesic efficacy of eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA). Drugs 1993; 46: 126-51.

Lupus neonatal: manifestaciones cutáneas asociadas con trombopenia neonatal

C. Trillo Belizón, J. Mut Oltra[1], R. Vera Medialdea, J.M. Ramón Salguero, M.D. López Moreno, A. Reina Gómez, F. Barrio Corrales

Servicio de Pediatría y Unidad de Dermatología[1]. Hospital Comarcal la Axarquía. Málaga. España

RESUMEN

El lupus neonatal es un síndrome raro que afecta a recién nacidos y lactantes, que se define por la presencia de autoanticuerpos maternos y características clínicas, como lesiones cutáneas típicas, bloqueo cardíaco completo, miocardiopatía, alteraciones hematológicas y hepatobiliares.

Presentamos un lactante de 5 semanas derivado desde Atención Primaria por lesiones cutáneas anulares en tronco, cuero cabelludo y cara. Como antecedentes destaca en la madre afecta de síndrome Overlap (esclerosis sistémica, lupus y miositis). Se inicia estudio confirmándose el diagnóstico de lupus neonatal mediante *punch* biopsia y ANA moteado positivo con anti SSA-Ro y anti RNP positivos.

Palabras clave: Lupus neonatal; Manifestaciones cutáneas.

ABSTRACT

Neonatal Lupus Erythematosus is a rare disorder that affects newborns and infants and it is caused by mother's autoantibodies and several clinical features as typical skin rash, congenital complete heart block, miocardiapathies, haematoligical and hepatobiliary diseases.

We attended a 5 weeks male infant, who was derived from the primary care center because of an annular skin rash on trunk, scalp and face. There was maternal history of Overlap syndrome (systemic sclerosis, lupus and myositis). Diagnosis of Neonatal Lupus was made by the skin biopsy and an ANAs with autoantibodies against Ro and U1-ribonucleoprotein (RNP).

Key words: Neonatal lupus; Cutaneous manifestations.

Correspondencia: Carlos Trillo Belizón. Finca el Tomillar, s/n. Hospital Comarcal de la Axarquía. 29740 Vélez-Málaga
E-mail: med008977@saludalia.com
Recibido: Marzo 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):551-552

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso neonatal (LEN), aunque raro, afecta a 1/125.000 recién nacidos vivos, es la dermatosis mediada por anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria más frecuente. Se caracteriza por lesiones cutáneas y/o bloqueo cardíaco congénito en lactantes hijos de madres con una enfermedad del tejido conectivo y/o anticuerpos anti-Ro, anti La o anti U1RNP[(1)]. Puede asociarse hepatitis, trombocitopenia y neutropenia[(1,2)].

Habitualmente se inicia en los primeros meses de vida y se resuelve hacia el séptimo mes, coincidiendo con el aclaramiento de los anticuerpos maternos; sólo en los casos de afectación cardíaca podrán tener alteraciones permanentes. Es muy poco frecuente que las lesiones estén presentes desde el nacimiento.

Muchas veces la erupción está desencadenada por la exposición solar o el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal con fototerapia. Las lesiones consisten en placas eritematosas, anulares, a veces confluentes, que pueden dejar cambios pigmentarios al resolverse, nunca dejan cicatriz. Se localiza en áreas fotoexpuestas, sobre todo cara y cuello. Es muy típica la presencia de eritema periorbitario en "ojos de mapache" y a veces predomina la descamación e incluso costras, especialmente en varones. La presencia de lesiones purpúricas suele reflejar una trombopenia asociada[(3)].

CASO CLÍNICO

Lactante varón de 7 semanas de vida que presenta en las últimas 2 semanas lesiones eritemato-escamosas de forma anular, pálidas por el centro de predominio en cara, cuello, cuero cabelludo y tronco, con elementos aislados en abdomen y extremidades superiores. No asocia ninguna otra sintomatología. Entre los antecedentes personales destaca trombopenia neonatal (58.000 plaquetas) con resolución paulatina y espontánea. Como antecedente familiar destaca la madre, diagnosticada de síndrome de superposición (Overlap) –esclerosis sistémica, lupus y miositis– con ANA positivo 1/320 patrón

moteado, anti SSA-Ro y anti RNP positivos. Se realiza una biopsia con *punch* que demuestra dermatitis perivascular superficial con alteración de la interfase dermo-epidémica compatible con el diagnóstico clínico. El ECG fue repetidamente normal. Entre los resultados analíticos sólo destacan ANA positivo con patrón moteado 1/320, anti SSA-Ro y anti RNP positivos. No presenta anemia y la trombopenia neonatal se resolvió espontáneamente (214.000 plaquetas /mm^3). La evolución posterior fue satisfactoria, con desaparición de las lesiones cutáneas espontáneamente, recomendando únicamente fotoprotección solar.

DISCUSIÓN

El lupus neonatal es un modelo de enfermedad autoinmune adquirida de forma pasiva. Los anticuerpos anti SSA-Ro pasan la placenta a partir de las 16 semanas de gestación, pudiendo alcanzar el corazón fetal, donde tienen 3 veces más prevalencia que en otros tejidos fetales[4,5]. La complicación más temible del lupus neonatal es el bloqueo auriculoventricular completo congénito. Predomina en el sexo femenino y puede ocurrir en hijos de madre con anticuerpos anti SSA-Ro junto con lesiones cutáneas o de forma aislada. Se estima que la frecuencia de bloqueo cardíaco en estos niños es del 2% para la primera gestación, subiendo hasta el 18% en la segunda gestación. Pueden asociarse otras alteraciones electrocardiográficas menores hasta en el 50% de los niños. El bloqueo cardíaco sería la manifestación permanente de este síndrome[6-8].

Como ocurrió en nuestro caso, se puede asociar a trastornos hematológicos, como trombopenia y neutropenia, así como alteraciones hepáticas que deben ser transitorias[1,2].

El diagnóstico diferencial incluye el eccema del lactante, la dermatitis seborreica, la tiña corporis y el granuloma anular. El diagnóstico de certeza se realiza mediante la confirmación de los anticuerpos anti SSA-Ro y la presencia de una anatomía patológica con degeneración hidrópica de la capa basal con depósitos de mucina en dermis papilar con depósitos de IgG y complemento en la membrana basal.

Como conclusión, recalcar la importancia de estudiar a hijos de madres con conectivopatías, tengan lesiones cutáneas o no para diagnosticar de forma precoz la posibilidad de un bloqueo cardíaco congénito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens AM, Hermes HM, Lambert NC, Nelson JL, Meroni PL, Cimaz R. Maternal and sibiling microchimerism in twins an triplets discordant for neonatal lupus syndrime-congenital heart block. Rheumatology 2005; 44: 187-91.
2. Zuppa AA, De Luca D, Turris P, Cota F, Tortorolo G. Usefulness of rh-G-CSF in early-onset severe neutropenia in neonatal lupus syndrome. J Pediatr Hematol Oncol 2004; 26: 609-11.
3. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal lupus syndromes. Current Opinion in Rheumatology 2003; 15: 535-41.
4. Zuppa AA, Frachiolla A, Cota F, Gallini F, Savarese I, D'andrea V, Luciano R, Romagnoli C. Infants born to mothers with anti-SSA/Ro autoantibodies: neonatal outcome and follow-up. Clinical Pediatrics 2008; 47: 231-6.
5. Niewold TB, Rivera TL, Buyon JP, Crow MK. Serum type I interferon activity is dependent on maternal diagnosis in anti-SSA/Ro-positive mothers of children with neonatal lupus. Arthritis Rheum 2008; 58: 541-6.
6. Gerosa M, Cimaz R, Stramba-Badiale M, Goulene K, Meregalli E, Trespidi L, Acaia B, Cattaneo R, Tincani A, Motta M, Doria A, Zulian F, Milanesi O, Brucato A, Riboldi P, Meroni PL. Electrocardiographic abnormalities in infants born from mothers with autoimmune diseases- a multicentre prospective study. Rheumatology 2007; 46: 1285-9.
7. Affleck AG. Neonatal lupus erythematosus is not always benign. BMJ 2006; 332: 796.
8. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. Rheumatology 2006; 45: iv8-iv13.

Derrame pericárdico neonatal: una complicación de los catéteres venosos umbilicales

S. Torres Claveras, D. Royo Pérez, L. Ochoa Gómez, R. Pinillos Pisón, J.P. García Íñiguez, V. Rebage Moisés

Unidad Neonatal. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

El empleo de catéteres umbilicales es una técnica habitual en las unidades de cuidados intensivos neonatales para obtener muestras de sangre y administrar soluciones y medicamentos. A pesar de considerarse como un procedimiento relativamente seguro, puede tener serias complicaciones y consecuencias fatales, como el derrame pericárdico y taponamiento cardiaco.

Comunicamos el caso de una recién nacida prematura que ingresó por un distrés respiratorio a la que se le colocó un catéter venoso umbilical, presentando al cabo de tres días esta grave complicación, precisando pericardiocentesis evacuadora con rápida recuperación de la función sistólica. Asimismo, revisamos los principales aspectos clínicos relacionados con estas afecciones.

Palabras clave: Derrame pericárdico; Taponamiento cardiaco; Catéter venoso central; Recién nacido.

ABSTRACT

Central venous catheters are widely used in neonatal units to administer fluids, medication, and for blood sampling. Despite being considered a relatively safe procedure, it may cause to complications with fatal consequences as pericardial effusion and cardiac taponade.

We report a case of a premature girl with respiratory distress syndrome who had umbilical venous catheter installed and developed cardiac taponade at third day of life. She was successfully resuscitated by timely pericardiocentesis. This article reviewes the principal clinical aspects related with this serious complications.

Key words: Pericardial effusion; Cardiac taponade; Central venous catheter; Neonate.

Correspondencia: Víctor Rebage Moises. C/ Princesa 11-13. 3ºA. Zaragoza. 50005
E-mail: victorrebage@yahoo.es; victorr@inves.es
Recibido: Abril 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):553-555

INTRODUCCIÓN

El uso de catéteres venosos umbilicales en los recién nacidos es una técnica ampliamente extendida en las unidades neonatales para la administración de soluciones, medicamentos y para hacer mediciones que permitan conocer su situación hemodinámica, así como para la obtención de muestras sanguíneas. Los primeros en utilizar los vasos umbilicales para alguna de estas finalidades fueron Diamond (1947) y James (1959)[1]. La canalización de vías centrales no está exenta de complicaciones, algunas de ellas graves, que pueden tener consecuencias fatales, como el derrame pericárdico y el taponamiento cardiaco. Numerosos casos han sido descritos con anterioridad en la literatura y con diferentes mecanismos etiopatogénicos.

CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido mujer, de 34,2 semanas de edad gestacional, nacida por cesárea debida a presentación podálica, con peso de 2.240 g y Apgar 8/9. A las dos horas de vida inicia distrés respiratorio con necesidades elevadas de oxígeno, precisando presión positiva continua nasal, mejorando progresivamente. Se cateteriza vena umbilical y se pauta fluidoterapia y antibioterapia. En Rx de tórax (Fig. 1) se aprecia membrana hialina grado I-II y la punta del catéter umbilical en la aurícula izquierda, tras lo cual se retira, con control radiológico posterior, comprobándose su situación correcta. Al cuarto día de vida, presenta grave deterioro clínico y hemodinámico, con hipotensión y bradicardia, precisando sobrecargas de volumen e inotrópicos a dosis máximas, además de intubación y ventilación mecánica, llegando incluso a presentar parada cardiaca que precisa reanimación avanzada. En la Rx de tórax de control el catéter umbilical se encuentra en la unión de la vena cava inferior con la aurícula derecha y en la ecocardiografía se observa derrame pericárdico severo con compromiso hemodinámico y severa disfunción sistólica biventricular. Se realiza pericardiocentesis evacuadora ecodirigida con desaparición completa del derrame pericárdico y rápida recuperación de la función sistólica. El líquido pericárdico obtenido es de alrededor de 200 cc, de color ámbar, con 460 hematíes/mm^3, 40% segmentados, algún polinuclear segmentado

FIGURA 1. Radiografía de tórax mostrando la punta del catéter en la aurícula izquierda.

y monocito, glucosa, 19,79 g/l, proteínas, 2 g/l. El estudio anatomopatológico fue negativo para células malignas, con características inflamatorias leves. Cultivo de bacterias negativo. Veinticuatro horas después presentó un episodio convulsivo, apreciándose en el EEG trazado de *burst-supression* a lo largo de todo el registro, que mejoró en controles posteriores. Se le realizaron, además, estudios de hematimetría, bioquímica, hemostasia, PCR, hemoculivo, serologías de toxoplasma, rubéola, micoplama, herpes simple y CMV, que resultaron normales. Actualmente tiene 4 meses y la evolución clínica es satisfactoria.

DISCUSIÓN

El derrame pericárdico y el taponamiento cardiaco son una complicación rara pero de gran mortalidad. En recién nacidos se ha relacionado generalmente con catéteres centrales insertados periféricamente[2-4] y, con menos frecuencia, con catéteres umbilicales[5-7]. La incidencia comunicada por diversos autores varía del 0,3-2%, con una mortalidad que va del 74 al 100% de los casos[8].

El cateterismo venoso umbilical así como el de catéteres centrales insertados periféricamente, son un procedimiento común en el manejo de neonatos en las unidades de cuidados intensivos. Algunos factores contribuyentes en las complicaciones son el tiempo de permanencia, en ocasiones prolongado, la posibilidad de desplazamiento y la localización de la punta del catéter. Las complicaciones más frecuentes son infecciosas y mecánicas. Entre las mecánicas se describen: obstrucción del catéter y salida accidental, malposición, perforación del mismo, formación de tromboembolismo[9], así como otras complicaciones menos frecuentes pero potencialmente letales, como el derrame pericárdico y el taponamiento cardiaco[2]. En una revisión de 105 casos de cateterizaciones venosas centrales, la incidencia de complicaciones mecánicas fueron del 20% y el taponamiento cardiaco constituyó aproximadamente el 1% de ellas, aunque con frecuencia la afección puede pasar desapercibida o ser infradiagnosticada[10].

Un estudio retrospectivo de 61 casos de la literatura muestra que la media de edad gestacional de los neonatos afectos de derrame pericárdico era de 30 semanas, el peso medio, de 1 kg, el tiempo medio de inserción de la vía central era de 3,5 días después del nacimiento, y la evidencia clínica del derrame pericárdico después de la inserción del catéter central fue de un promedio de 3 días[11]. La presentación clínica suele ser aguda y se manifiesta por distrés respiratorio severo, accesos de cianosis, insuficiencia cardiaca, hipotensión y signos neurológicos. El diagnóstico se basa en la radiografía de tórax que muestra aumento de la silueta cardiaca y la ecocardiografía que confirma la presencia del derrame pericárdico. Hay que resaltar que no existe relación entre el tipo de vía central y el tiempo de aparición del derrame pericárdico o la tasa de mortalidad. El tamaño de la vía central tampoco parece asociarse con la tasa de mortalidad, aunque sí parece relacionarse inversamente con el momento del diagnóstico o presentación del derrame[11].

El mecanismo fisiopatológico de estos derrames pericárdicos reside principalmente en la perforación de la pared miocárdica tras la colocación del catéter. Frecuentemente este accidente es de presentación tardía, apareciendo horas o días después de la inserción del catéter. Cuando la punta del catéter se sitúa en la aurícula, generalmente derecha, se puede producir un daño endocárdico con cada contracción atrial. La erosión de la pared conduce a la formación de un trombo que se fija al catéter con una necrosis progresiva de la pared atrial y perforación. Hay que resaltar también, que los derrames pericárdicos pueden observarse asimismo en neonatos con cateterismo central en ausencia de perforación verdadera de la aurícula. En estos casos se invoca un mecanismo de difusión a través de la pared lesionada por la administración de soluciones hiperosmolares provocando la difusión del líquido en el espacio pericárdico[7].

Para muchos autores la situación de la punta del catéter es clave si bien el lugar óptimo sigue siendo controvertido. Se ha sugerido que el sitio correcto es la unión de la vena cava inferior con la aurícula derecha. Darling y cols. describieron 5 casos de taponamiento cardiaco en una unidad neonatal a lo

largo de 4 años relacionados con la localización del catéter en la aurícula derecha[12]. Otros autores consideran la vena cava superior como el sitio de mayor seguridad para la ubicación del catéter[13], y para otros la carina sería útil para comprobar la correcta posición del catéter central[14]. Interesa resaltar, no obstante, que se han comunicado casos de taponamiento cardiaco con localización correcta del catéter central[4,5,15], ya que el pericardio se extiende hacia la vena cava, existiendo también la posibilidad de una migración del catéter con el tiempo de permanencia y la postura del paciente, por lo que se recomienda comprobar su situación tras su inserción y a continuación dos veces por semana[7,13].

El tratamiento comprende la detención de la perfusión y la aspiración a través del catéter del derrame, así como la punción pericárdica y la retirada parcial o completa del catéter, lo que puede mejorar rápidamente el estado del paciente en las situaciones agudas. Si este tratamiento resulta insuficiente se impone la pericardiotomía. Un control ecocardiográfico durante algunos días permitirá comprobar la ausencia de recidiva del derrame[16].

En conclusión, el derrame pericárdico y taponamiento cardiaco como resultado del cateterismo venoso umbilical son una complicación rara pero grave, lo que obliga a una serie de precauciones: valorar su indicación, colocar la extremidad del catéter en la vena cava inferior y no en la aurícula derecha, fijarlo bien a la piel, realizar controles radiológicos sistemáticos, eliminar al máximo las posibilidades de desplazamiento secundario del catéter y retirarlo en cuanto sea posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tiffany K, Burke B, Collins-Odoms C, Oelberg D. Current practice regardin the enteral feeding of high-risk newborns with umbilical catheters in situ. Pediatrics 2003; 112: 20-3.
2. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 2.Detecting less frequently occurring complications. Adv Neonatal Care. 2003; 3: 14-26.
3. Del Blanco Gómez I, Bermejo Sáiz C, Suárez Fernández J, Schuffelmann Gutiérrez S, Sastre Huerta E. Cardiac tamponade: a severe and unusual complication in central lines. An Pediatr. 2006; 64: 100-1.
4. Pezzati M, Filippi L, Chiti G, Dani C, Rossi S, Bertini G, Rubaltelli FF. Central venous catheters and cardiac tamponade in preterm infants. Intensive Care Med. 2004; 30: 2253-6.
5. Schlapbach LJ, Pfammatter JP, Nelle M, McDougall FJ. Cardiomegaly in a premature neonate after venous umbilical catheterization. Eur J Pediatr. 2009; 168: 107-9.
6. Al Nemri AM, Ignacio LC, Al Zamil FA, Al Jarallah AS. Rare but fatal complication of umbilical venous catheterization. Congenit Heart Dis. 2006; 1: 180-3.
7. Traen M, Schepens E, Laroche S, van Overmeire B. Cardiac tamponade and pericardial effusion due to venous umbilical catheterization. Acta Paediatr. 2005; 94: 626-8.
8. Torres MA, Lima RV. Cardiac tamponade in the newborn infant with central venous catheter receiving parenteral nutrition. Arch Inst Cardiol. 1988; 68: 64-8.
9. Pettit J. Assessment of infants with peripherally inserted central catheters: Part 1. Detecting the most frequently occurring complications. Adv Neonatal Care. 2002; 2: 304-15.
10. Dane TG, King EG. Fatal cardiac tamponade and other mechanical complications of central venous catheters. Br J Surg. 1975; 62: 6-10.
11. Nowlen TT, Rosenthal CL, Jonson GL, Tom DS Vango TA. Pericardial efusión and tamponade in infants with central catheters. Pediatrics. 2002; 110: 137-42.
12. Darling JC, Newell SJ, Mohamdee O, Uzun O, Cullinane CJ, Dear PR. Central venous catheter tip in the right atrium: a risk factor for neonatal cardiac tamponade. J Perinatol. 2001; 21: 461-4.
13. Lemus-Varela M de L, Arríaga-Dávila Jde J, Salinas-López MP, Gómez-Vargas JR. Cardiac tamponade in the neonate as a complication of a central venous catheter. Case report. Gac Med Mex. 2004; 140: 455-61.
14. Albrecht K, Breitmeier D, Panning B, Tröger HD, Nave H. The carina as a landmark for central venous catheter placement in small children. Eur J Pediatr. 2006; 165: 264-6.
15. Sehgal A, Cook V, Dunn M. Pericardial effusion associated with an appropriately placed umbilical venous catheter. J Perinatol. 2007; 27: 317-9.
16. Chatel-Meijer MP, Roques-Gineste M, Fries F, Bloom MC, Laborie S, Lelong-Tissier MC. Tamponade cardiaque secondaire à un accident de cathétérisme veinex umbilical chez un premature. Arch Fr Pediatr 1992; 49: 373-6.

Síndrome de Currarino de diagnóstico neonatal. Comunicación de un caso y revisión

S. Beltrán García[1], I. Gale Ansó[1], O. Gómez Cámara[1], M.M. Domínguez Cajal[1], E. Calleja Aguayo[2], R. Escartín Villacampa[2], J. López Pisón[3], V. Rebage Moises[1]

[1]Unidad Neonatal. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. [2]Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. [3]Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

RESUMEN

La tríada de Currarino es una anomalía compleja y rara en niños, que incluye malformación anorrectal, defecto óseo del sacro, y una masa presacra. Es una afección autosómica dominante ligada a la región 7q36. Se han comunicado más de 300 casos según una reciente revisión bibliográfica. La radiología es muy importante para el diagnóstico y las alteraciones por imagen son muy características. En la presente comunicación se presenta un caso asociado a una rara anomalía vascular digestiva y se revisan los aspectos clínicos más interesantes de esta afección.

Palabras clave: Síndrome/tríada de Currarino; Malformación anorrectal congénita; Masa presacra; Defecto óseo sacro; Síndrome de la médula anclada; Arteria marginal de Drummond.

ABSTRACT

The Currarino triad is a complex anomaly and rare disorder in children consisting of an anorectal malformation, a sacral bone defect and a presacral mass. Is an disorder linked to the 7q36 region. More than 300 cases have been comunicated according to a recent bibliography review. Radiology is very important to play in the diagnosis and the alterations by image are very characteristic. In the present comunication we report a case associated with a rare gastrointestinal vascular anomaly and we revise the more interesting clinic aspects of this disorder.

Key words: Currarino Syndrome/Triad; Congenital anorectal malformation; Presacral mass; Sacral bone defect; Anchared medulla Syndrome; Marginal artery of Drummond.

Correspondencia: Victor Rebage Moisés. C/ Princesa 11-13. 3ºA. Zaragoza. 50005
E-mail: victorr@inves.es; victorrebage@yahoo.es
Recibido: Marzo 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):556-559

INTRODUCCIÓN

La tríada de Currarino (OMIN # 142994) es una afección poco frecuente descrita por este autor en 1981[(1)], habiéndose publicado en la bibliografía médica más de 300 casos según una reciente revisión[(2)]. Se define por la presencia de una malformación anorrectal, anomalía ósea sacrocoxígea y masa presacra. En la actualidad se prefiere el término de síndrome de Currarino (SC), debido a la amplia variedad de alteraciones congénitas que puede asociar, existiendo también formas incompletas. En el SC se ha descrito herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y variable expresividad, consistente en una mutación en el gen HLXB9 en el locus 7q36, siendo muchos casos familiares y otros esporádicos[(3,2)]. La embriogénesis es desconocida, aunque las tres anomalías que caracterizan el síndrome suelen estar asociadas con un defecto común del desarrollo de la notocorda[(4)].

Comunicamos la primera observación de SC neonatal habida en nuestro servicio, asociada a una anomalía vascular digestiva que no hemos encontrado descrita, y revisamos los principales aspectos clínicos de esta afección, en la que el diagnóstico precoz es fundamental para el tratamiento.

CASO CLÍNICO

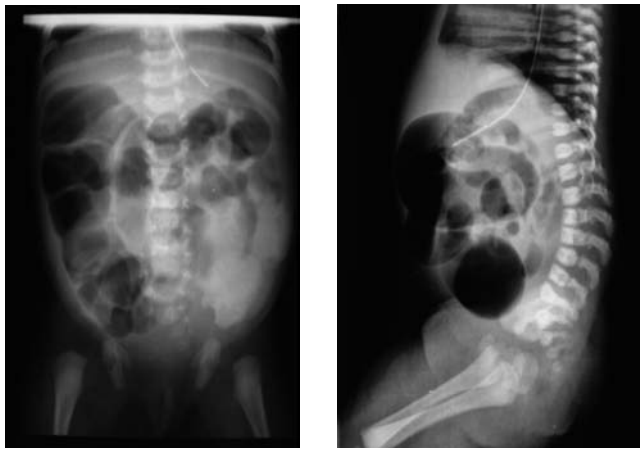
Se trata de una recién nacida producto de un embarazo por FIV diagnosticada prenatalmente de arteria umbilical única, riñón en herradura, cifosis lumbar y posible meningocele/teratoma sacro. Primera hija de padres sanos, no recogiéndose en la historia familiar ningún dato de interés relacionado con la afección en la madre ni en otros parientes. El parto fue por cesárea electiva a las 38 semanas de gestación, no precisando reanimación. Peso al nacer: 3.510 g (P90-95), talla: 51 (P90-95), PC: 35,5 (P90-95). Apgar 9/10.

En la exploración física se apreciaba distensión abdominal e imposibilidad para introducir la sonda rectal a través del ano, lo que hacía sospechar la existencia de una estenosis o atresia rectal. Destacaba además una masa en zona presacra de unos

3 x 3 cm de diámetro de consistencia blanda, con un apéndice perineal derecho de 1 x 1 cm de diámetro.

A las 24 horas de vida es intervenida quirúrgicamente, realizándose laparotomía transversa izquierda, apreciándose una atresia rectal con un bolsón distal muy dilatado lleno de meconio. El colon se halla sin fijaciones con el ciego, y presenta una vascularización anómala consistente en una arteria marginal única, que sigue paralela el borde mesentérico del colon hasta el recto con ausencia de mesocolon, sin observarse otra vascularización cólica. Al carecer de mesocolon, existe un espacio a través del cual se hernian varias asas del intestino delgado que presentan buen aspecto sin signos de isquemia. Se realiza una colostomía en "cañón de escopeta" a nivel del colon descendente. La evolución postoperatoria fue favorable, precisando ventilación asistida durante 3 días y tratamiento por un cuadro de hematemesis por coagulopatía.

En el estudio cardiológico se objetivó un foramen oval permeable y una estenosis pulmonar derecha leve. Los marcadores tumorales CEA, beta-HCG y NSE fueron también normales, y la alfa-fetoproteína inicialmente de 18.584 descendió dos semanas más tarde a 3.734. En la Rx de columna lumbar se apreciaban anomalías en las vértebras L3 y L4 que determinan una cifosis lumbar así como un sacro malformado, con escoliosis dextro-cóncava a ese nivel (Figs. 1A y 1B). En la RM: riñón en herradura sin ectasias ni otras alteraciones sin visualizarse el recto. Agenesia sacra parcial con presencia de núcleos de osificación izquierdos. Asimismo, existe un defecto de cierre vertebral posterior sacro con hipoplasia de arcos posteriores en columna lumbar y agujeros de conjunción libres hasta L5-S1. La médula es de terminación baja, con cambios de señal que sugiere hidromielia/siringomielia que asciende hasta D11-D12. También se aprecia un lipomielomeningocele presacro izquierdo de unos 40 x 12 mm (Figs. 2A y 2B). Los restantes estudios complementarios fueron normales: hematimetría, bioquímica, metabólicos, serologías, cultivos bacterianos, EEG, Rx de tórax y OEA.



FIGURAS 1A y 1B. Rx simple AP y lateral de abdomen: agenesia parcial del sacro con presencia de núcleos de osificación izquierdos y defecto de fusión entre apófisis transversas y cuerpos vertebrales lumbares. Gran bolsón rectal por atresia anorrectal.

COMENTARIOS

Esta observación corresponde al primer caso de síndrome de Currarino diagnosticado en nuestro servicio en un recién nacido. Sin embargo, es posible que se trate de una afección infradiagnosticada en esta época de la vida, debido a su amplia variabilidad fenotípica, pudiendo ser más frecuente de lo que parece. Según una revisión de la literatura realizada por Low et al[5], hasta el año 2006 se habían publicado 250 casos y, desde entonces hasta el 2008, más de 300[2]. Nuestro paciente cumple los criterios clásicos para su tipificación además de otras alteraciones, así como una anomalía vascular a nivel del colon que no hemos encontrado descrita en los casos revisados, compatible con la llamada arteria marginal de Drummond. Esta arteria está formada por una serie de arcadas anastomóticas entre ramas de la ileocólica, cólica derecha, cólica media, cólica izquierda y sigmoidales, que dan lugar a una única arcada vascular que recorre paralelamente el borde mesentérico del colon a una distancia entre 1-8 cm de la pared intestinal y puede terminar o no en la arteria rectal superior. Su suministro de sangre es adecuado pero sin mucho margen de seguridad. A nivel del ángulo esplénico se hace sumamente importante, ya que es el único vaso que lo nutre. Haigh y Temple describieron un caso de dilatación de la arteria marginal para suministrar la A. ileocólica y cólica derecha y poder compensar la oclusión de la A. mesentérica superior secundaria a un vólvulo de intestino delgado[6].

En relación con la tríada clásica, la malformación anorrectal más frecuente es la estenosis, pudiendo oscilar entre la estenosis rectal, la ectopia y la atresia anal, así como fístulas entre el recto y estructuras vecinas. El defecto óseo suele ser un sacro falciforme o en cimitarra, pudiendo existir desde una desviación lateral coccígea a una ausencia de segmentos sacros distales, incluso con afectación de vértebras lumbares. La masa presacra más frecuente es el mielomeningocele anterior, seguido del quiste dermoide o de tumores, como el teratoma benigno, siendo rara la neoplasia[7]. La presentación más habitual es el estreñimiento crónico, de ahí que en numerosos estudios se recalque el análisis radiológico del sacro dentro de los algoritmos diagnósticos del estreñimiento de difícil manejo, así como la realización de tacto rectal mediante el cual es posible palpar la masa presacra[8].

El SC puede asociarse con otras anomalías, como alteraciones urológicas (uréter doble, hipospadias, reflujo vesicoureteral, riñón en herradura, hidronefrosis, incontinencia urinaria), malformaciones ginecológicas (útero bicorne, vagina septa, clítoris bífido)[4], anomalías costales (fusión costal), enfermedad de Hirschsprung y síndrome de Down[8], y con defectos neuroanatómicos[5,9,10]. En aproximadamente el 60% de los pacientes, la tríada de Currarino va asociada a un mielo-

FIGURAS 2A y 2B. RMN abdominal axial secuencia T2: fusión renal con típica imagen de riñón en herradura. RMN abdominal sagital secuencia T2: masa presacra compatible con lipomielomeningocele y médula anclada con cono medular de terminación baja. En zona central de médula existe hiperseñal de aspecto quístico compatible con siringomelia.

meningocele anterior que puede no dar síntomas y ser diagnosticado más tardíamente durante exploraciones ginecológicas. La médula anclada se encuentra en el 18% de los pacientes con la tríada clásica de la afección, aunque si se llevara a cabo una búsqueda sistemática de anomalías de la médula probablemente sería más elevado. La meningitis es una complicación relativamente rara descrita en unos pocos pacientes, que podría estar causada por una fístula desde el intestino grueso hasta el mielomeningocele anterior o hasta el canal espinal. El absceso epidural medular es otra complicación descrita también en la tríada de Currarino[7]. Asimismo, algunos casos pueden asociar una malformación de Arnol-Chiari tipo I, en cuya patogénesis interviene un aumento del gradiente de presión del LCR cerebroespinal[9].

En relación con la genética de la afección[11,12], se ha descrito una herencia autosómica dominante con mutación en el gen HLXB9 situado en el locus 7q36 en el 50% de los casos diagnosticados de SC. Esta mutación está presente en el 95% de los casos familiares, en los que se descubre una o dos características del síndrome en parientes próximos, y en el 23% de los esporádicos según el estudio realizado por Crétolle et al[2]. La heterogeneidad genética y el mosaicismo somático son una posible alternativa para explicar los casos esporádicos en los que no se evidencia la mutación. El gen HLXB9 codifica la proteína HB9, que actúa como factor de transcripción regulando la expresión de diversos genes implicados, no sólo en el desarrollo caudal (anomalías vertebrales, medulares, anorrectales), sino también en el desarrollo de las células β del páncreas dorsal, y en la diferenciación de la motoneurona, entre otros. Currarino, en 1981, ya postuló la embriogénesis del síndrome, debida a un fallo en la separación del neuroectodermo y el endodermo antes de la aparición de la notocorda en la vida fetal temprana[1,13].

El diagnóstico debe considerarse en niños con estreñimiento severo después del nacimiento con o sin malformaciones anorrectales. Una historia familiar positiva es compatible con el diagnóstico aunque su ausencia no lo excluye[9]. La tríada se diagnostica generalmente por rayos-X y ultrasonidos del sacro. Una vez establecido el diagnóstico, es necesario obtener la imagen de la zona presacra y de toda la médula y, además, en todos aquellos casos con malformaciones neuroanatómicas se debe realizar una RM craneal. En niños de 3 años o menores los cuerpos vertebrales todavía no están calcificados y los ultrasonidos pueden diagnosticar la masa presacra a nivel del cono medular. En pacientes de más edad, la RM es la prueba diagnóstica de elección. Con las modernas técnicas es posible visualizar tumores con mayores detalles y diagnosticar anomalías espinales, incluso fístulas perineales[14]. En los pacientes con médula anclada o mielomeningocele anterior la RM craneal y medular puede diagnosticar una posible malformación de Arnold Chiari o una siringomielia. Asimismo, el estudio urodinámico pre y postoperatorio es necesario para excluir una médula anclada sintomática en todo paciente con tríada de Currarino. El diagnóstico prenatal ha sido comunicado mediante ultrasonidos, aunque la gran mayoría de los casos se diagnostican postnatalmente en la primera década de la vida[7].

El tratamiento debe ser multidisciplinar e individualizado y, principalmente, quirúrgico[9].

Durante la infancia el tratamiento del mielomeningocele anterior debería ser conservador, ya que no está demostrado que produzca síntomas y el riesgo de provocar lesiones de estructuras neurológicas es elevado. Asimismo, la resección de la masa presacra no ha conseguido una mejoría del estreñimiento crónico de los pacientes, por lo que su causa sigue siendo desconocida. Actualmente se tiende a una conducta expectante con controles frecuentes de la alfa-fetoproteína para reducir al mínimo el riesgo de degeneración neoplásica[4]. En relación con la médula anclada, según Lagae et al[15]., el tratamiento quirúrgico sólo estará indicado cuando existan signos y síntomas neurológicos progresivos, por lo que es necesario frecuentes exploraciones neurológicas y urodinámicas. Las fístulas entre el espacio intradural y el intestino deben cerrarse inmediatamente para prevenir una meningitis. La malformación anorrectal precisa la realización de un ano o, eventualmente, una plastia anorrectal.

En resumen, se presenta una nueva observación de SC de diagnóstico neonatal asociado a una anomalía vascular del colon que no hemos encontrado en los casos revisados, que consideramos de interés para el pediatra, por la importancia que tiene el conocimiento de estas afecciones para su diagnóstico. Asimismo, su detección precoz tiene gran importancia por la influencia que va a tener sobre el pronóstico y calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Currarino G, Coln D, Votteler T. Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies. Am J Roentgenol 1981; 137: 395-8.
2. Crétolle C, Pelet A, Sanlaville D, Zérah M, et al. Spectrum of HLXB9 Gene Mutations in Currarino Syndrome and Genotype-Phenotype Correlation Human Mutation 2008; 9(7): 903-10.
3. Ross AJ, Ruiz-Pérez V, eang Y, Hagan DM, Scherer S, Lynch SA, et al. A homebox gene HLXB, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis. Nat Genet 1998; 20: 358-61.
4. Di Meglio D, Capobianco A, Tramontano A, Gaglione G, Sacciomo G. La Sindrome di Currarinio. Minerva Pediatr 2005; 57: 147-52.
5. Low G, Irwin GJ, Haddock G, Maroo SV. Currarino Triad: characteristic appearance on magnetic resonance imaging and plain radiography. Australas Radiol. 2006; 50(3): 249-51.
6. Haigh PL, Temple WS. The gargantuan marginal artery sig: a case report of averting total necrosis of the smalkl intestine. Surgery 1998; 123: 362-4.
7. Liu KA, Luhmann JD. Spinal epidural abscess in preverbal children: a case report with Currarino triad. Pediactrics 1999; 104(5): 1139-42.
8. Estévez M, Miner MA, Calvo C, Corcuera P, Nogués A, Eizaguirre I. Síndrome de Currarino. Cir Pediatr 2008; 21: 49-5.
9. Emans PJ, Van Aaist J, Van Heurn ELW, Marcelis C, Kootstra G, Beets-Tan RGH, Vles JSH, Beuls EMA. The Currarino Triad: Neurosurgical Considerations 2006; 58(5): 924-9.
10. Kazuyoskhi M, Toshinobu K, Takuya I. Currarino Triad as an Anterior Sacral Meningocele. Pediatric Neurosurgery 2004; 40: 97-8.
11. Kim IS, Oh S, Choi SJ, Kim JH, Park KH, Park HK, Kim JW, Ki CS. Clinical and genetic analysis of HLXB9 gene in Korean patients with Currarino Syndrome. J. Hum. Genet 2007; 52: 698-701.
12. Kochling J, Karbasiyan M, Reis A. Spectrum of mutations and genotype-fenotype analysis in Currarino Syndrome. Europ. J. Hum. Genet 2001; 9: 599-605.
13. Lee SC, Chun YS, Jung SE, Park KW, Kim WK. Currarino triad: anorectal malformation, sacral bony anormality and presacral mass. A review of 11 cases. J Pediatr surg 1997; 32: 58-61.
14. Vliegen RF, Beets-Tan RG, Van Heur LW, Van Engelshoven JM. High resolution MRI of anorectal malformation in the newborn: case reports of Currarino syndrome and anocutaneous fistula. Abdom Imaging 2002; 27: 344-6.
15. Lagae I, Verpoorten C, Cassaer P, Vereecken R, Fabry G, Plets C. Conservative versus neurosurgical treatment of tethered cord patients. Z Kinderchir 1990; 45(suppl 1): 16-17.

Tapón meconial: una presentación diferente

M.E. Rubio Jiménez[1], G. Galicia Poblet[1], A. Ortigado Matamala[1], B. Blázquez Arrabal[1], M.J. Molina Soares[1], J.M. Jiménez Bustos[2]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Guadalajara. [2]Departamento de Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá de Henares (UAH)

RESUMEN

El síndrome de tapón meconial es una obstrucción intestinal distal por acumulación de meconio espeso. Se considera, de forma habitual, la forma más frecuente y leve de cuadro de obstrucción intestinal neonatal y puede dar lugar a un cuadro oclusivo con distensión abdominal progresiva, rechazo de la alimentación y vómitos biliosos.

Palabras clave: Tapón meconial; Obstrucción intestinal neonatal.

ABSTRACT

Meconium plug syndrome is a distal intestinal obstruction due to accumulation of thick meconium. It is the most mild and common neonatal distal intestinal obstruction and may lead to an occlusive table with progressive abdominal distension, refusal of food and bilious vomiting.

Key words: Meconium plug; Neonatal intestinal obstrution.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de tapón meconial es una obstrucción intestinal distal por acumulación de meconio espeso, generalmente en la porción distal del colon. Es la forma más leve y común de obstrucción intestinal distal neonatal. Una vez formado, el tapón se compacta y deseca, impidiendo su expulsión. El tapón meconial puede dar lugar a un cuadro oclusivo con distensión abdominal progresiva, rechazo de la alimentación y vómitos biliosos.

Correspondencia: M.E. Rubio Jiménez. Servicio de Pediatría. Hospital de Guadalajara. C/ Donantes de Sangre, s/n. 19002. Guadalajara.
E-mail: ely306@hotmail.com
Recibido: Marzo 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):560-562

CASO CLÍNICO

Recién nacido varón, pretérmino de 32 semanas, que presenta dificultad respiratoria inmediata al nacimiento. Madre de 40 años de edad, procedente de Guinea Ecuatorial. Embarazo actual gemelar por Fecundación *in vitro*, gestación no controlada en nuestro país (no aporta informes previos). Serologías realizadas al ingreso, normales. Exudado recto-vaginal para estreptococo del grupo B no realizado. Resto de antecedentes familiares sin interés.

Nace por cesárea urgente, presentación cefálica, segundo gemelo. Amniorresis intraparto, líquido claro. Apgar 3/9, reanimación tipo III. A su ingreso en la Unidad de Neonatología se inicia CPAP (FiO2: 30%, PEEP 5-6) a pesar de lo cual aumenta el trabajo respiratorio (Silverman 9) acompañado de acidosis respiratoria. En control radiológico se objetiva patrón de membrana hialina. A las 2 horas de vida, se inicia ventilación mecánica (AR máxima: SIMV: PIP: 15, PEEP: 4, FiP2: 35%, IMV: 60) y administración de primera dosis de surfactante, con evolución clínica y radiológica favorable, permitiendo la disminución de asistencia respiratoria. Tras recogida de exudado ótico y hemocultivo, se inicia antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina. A las 12 horas de vida se inicia nutrición parenteral, comenzando 36 horas después alimentación enteral trófica con buena tolerancia. Se extuba a las 24 horas sin incidencias, permaneciendo en nCPAP (Biphasic: PEEP: 4, PIP: 6, IMV: 30, FiO2: 21%). Hemodinámicamente estable en todo momento, inicia diuresis en las primeras horas de vida. Se sustituye la antibioterapia pautada con anterioridad por vancomicina y amikacina.

Durante los primeros días no manifiesta datos clínico-analíticos sugestivos de infección. El cuarto día de vida presenta desaturación con bradicardia que remonta tras ventilación con bolsa y mascarilla, acompañada de distensión abdominal importante, progresiva.

A la exploración física se presenta un recién nacido con aspecto concordante con edad gestacional, con palidez cutánea

importante a pesar de su color racial, con aceptable perfusión periférica, tiraje subcostal, aleteo nasal y polipneico a 90 resp/minuto, aspecto séptico. Tª: 36,8º C. Presión arterial normal. Auscultación cardiaca: taquicardia rítmica a 170 lpm, no se auscultan soplos. Auscultación pulmonar: hipoventilación bilateral con subcrepitantes bilaterales. Abdomen distendido, muy doloroso a la palpación, difícil de valorar visceromegalias. Pulsos periféricos palpables simétricamente. Fontanela normotensa.

Ante este cuadro clínico se realiza estudio analítico, punción lumbar (ambos con resultado normal) y recogida de hemocultivo, cultivo de LCR y urocultivo. Se sutituye antibioterapia por vancomicina y amikacina. Persisten distensión abdominal y dificultad respiratoria.

No meconiorrexis a pesar de estimulación rectal. Tras enema con SSF, expulsa vía rectal el siguiente producto (Fig. 1), mejorando inmediatamente la función respiratoria y desapareciendo el aspecto séptico del paciente.

En seguimiento posterior en las consultas de digestivo de nuestro hospital, se descarta la existencia de fibrosis quística, aunque persiste la clínica de estreñimiento en la actualidad. Se realiza tripsina inmunorreactiva en suero y determinación de cloro en sudor por conductividad, con resultado dentro de la normalidad según los parámetros de referencia en nuestro hospital. Coprocultivo y parásitos en heces negativos. En la actualidad, el paciente se encuentra pendiente de resultado de estudio genético, si bien presenta episodios frecuentes de distensión abdominal importante acompañados de estreñimiento, precisando estimulación rectal.

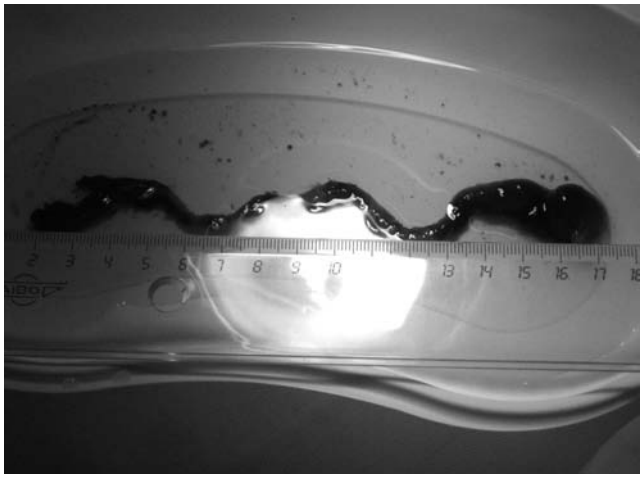


FIGURA 1.

DISCUSIÓN

Los neonatos afectados de íleo meconial suelen presentar clínica en las primeras 24 horas de vida; algunos, con obstrucción distal sin perforación, llegan a tolerar la alimentación oral hasta 24-48 horas, aunque posteriormente se muestran los síntomas obstructivos; en cambio, los neonatos con peritonitis o grandes quistes meconiales presentan distensión abdominal importante al nacimiento, pudiendo existir polihidramnios y, en raras ocasiones, hydrops fetal.

En el caso clínico que nos ocupa, el paciente había llegado a recibir nutrición parenteral desde las 12 horas de vida, que se había complementado con alimentación oral desde las 36 horas hasta el cuarto día de vida, momento con el que se produjo el deterioro de su situación basal; dicho empeoramiento de su estado general, por otro lado, no correspondía con exactitud a la habitual clínica obstructiva que acompaña a los cuadros clásicos de síndrome de tapón meconial, siendo la sospecha inicial una complicación infecciosa (lo que justifica la obtención de muestras para cultivos y el cambio de antibioterapia).

Se denomina síndrome de tapón meconial a la obstrucción intestinal distal por la acumulación de meconio espeso, generalmente en la porción terminal del colon o en el inicio de la región anorrectal. Descrito por primera vez en 1956 por Clatworthy[1], se trata de la forma más leve y común de obstrucción distal neonatal[2], con una incidencia estimada de 1/500 recién nacidos[3]. Se presenta en recién nacidos a término y prematuros, en igual proporción en varones que en mujeres, siendo más frecuente en raza caucásica[1].

El tapón se forma en el contexto de múltiples patologías que retrasan la eliminación de meconio, favoreciendo que éste se compacte y se deseque, impidiendo su expulsión.

Algunas patologías con las que se ha relacionado son: la fibrosis quística (existen estudios en los que se determina la presencia de la mutación correspondiente a esta enfermedad hasta en un 25% de los casos recogidos de tapones meconiales). No obstante, su especificidad como indicador de fibrosis quística es menor que el íleo meconial (donde alcanza el 30%[4]), la enfermedad de Hirschprung o megacolon agangliónico (asociación hasta en un 13% de los casos de tapón meconial[4], e incluso del 38%[5] en algunas series, si bien en esos casos se plantea el solapamiento con el diagnóstico de otra causa de tapón meconial, el denominado síndrome del colon izquierdo hipoplásico, malformación colónica que aparece con más frecuencia en hijos de madre diabética[4,5]).

Por último, otro factor relacionado con el síndrome del tapón meconial es la prematuridad, ya que hasta un 20% de los prematuros de muy bajo peso presentan retraso en la eliminación de meconio, facilitando su impactación[6].

El tapón meconial puede dar lugar a un cuadro oclusivo con distensión abdominal progresiva, rechazo de la alimentación y vómitos biliosos. Los neonatos afectados de íleo meconial suelen presentar clínica en las primeras 24 horas de vida; algunos, con obstrucción distal sin perforación, llegan a tolerar la alimentación oral hasta 24-48 horas, aunque posteriormente se muestran los síntomas obstructivos. En cambio, los neonatos con peritonitis o grandes quistes meconiales presentan distensión abdominal importante al nacimiento,

pudiendo existir polihidramnios y, en raras ocasiones, hydrops fetal[4].

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, aunque dicha sospecha se puede apoyar en la radiografía abdominal, en la que se muestran asas de intestino dilatadas con imágenes hidroaéreas.

El tratamiento persigue la disolución del tapón mediante el uso de enemas de suero fisiológico o de gastrografín. Si estos métodos fallan o están contraindicados por la progresión del cuadro, debe plantearse la intervención quirúrgica.

En la mayoría de las ocasiones, una vez producida la expulsión inicial de meconio, permanece un hábito deposicional normal. Sin embargo, debe realizarse un estudio detallado, con la intención de descartar la asociación a las entidades antes mencionadas[4].

BIBLIOGRAFÍA

1. Clatworthy Jr H, Howard W, Lloyd J. The meconium plug syndrome. Surgery.1956; 39: 131-42.
2. Dillon P, Cilley R. Newborn surgical emergencies. Gastrointestinal anomalies, abdominal wall defects. Pediatr Clin North Am 1993; 40: 1289-314.
3. Casaccia G, Trucchi A, Nahom A. The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/neonatal screening. Pediatr Surg Int. 2003; 19: 75-8.
4. Keckler S, StPeter S, Spilde T, Tsao K, Ostlie E, Holcomb G, Sntder C. Current significance of meconium plug syndrome. J Pediatr Surg; 2008; 43: 896-8.
5. Burge D, Drewett M. Meconium plug obstruction. Pediatric Surg Intern.; 2004; 20: 108-10.
6. Sanjuanita Garza-Cox. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. Pediatrics.2004; 114: 285-90.

CONTINUACIÓN AL Nº MONOGRÁFICO HOMENAJE AL PROFESOR BALLABRIGA (VOL 65 Nº3)

El Profesor Ángel Ballabriga sigue suscitando producción científica.

No hace demasiado tiempo (Mayo-Junio 09) tuvimos que terminar el contenido del número homenaje al Prof. Ballabriga que *Revista Española de Pediatría* le dedicó, en razón de la inusitada participación de personas y amigos que participan del estilo de pediatría científica que tanto preocupó.

Algunas ausencias, particularmente de personas que trabajaron directamente con él, fueron manifiestas pero, como gente de la casa que son, no hicieron en ese momento otra cosa que ceder el espacio a otros, lo cual es digno de tenerse en consideración.

Además, en esta segunda edición se ha incorporado a este número la Dra. Alonso Franch en representación de una prestigiosa escuela pediátrica española. Ello es motivo de gran satisfacción porque puede ser una rememoración de la sólida amistad trabada entre Don Ángel y el Profesor Sanchez-Villares. Otras personas también hubieran deseado participar en esta segunda parte, pero circunstancias presentes han impedido su colaboración.

Desde aquí también deseo agradecer profundamente ese anónimo deseo.

El duelo va pasando y este sentimiento va siendo suplantado por el del trabajo riguroso, lo que sin duda él siempre prefirió.

Manuel Moya
Presidente SEINAP

Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia: una pandemia que reclama nuestra atención

A. Carrascosa

Servicio de Pediatría y de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona

RESUMEN

La diabetes tipo 2 es considerada una enfermdad del adulto. Sin embargo, en el curso de los últimos años, ésta y, de forma especial, la prediabetes tipo 2, comienzan a observarse en las poblaciones pediátricas ligadas al desarrollo de la obesidad. Se han identificado factores prenatales y postnales que, por sí solos y especialmente cuando se asocian a obesidad, pueden condicionar la aparición temprana, en la edad pediátrica, de intolerancia a la glucosa e incluso diabetes tipo 2. La identificación pecoz y el tratamiento de la prediabetes tipo 2 es una tarea en la que deben implicarse los pediatras, particularmente en aquellas poblaciones de riesgo.

Palabras clave: Dibetes tipo 2; Prediabetes tipo 2; Adolescencia; Resistencia la insulina.

ABSTRACT

Type 2 diabetes is considered an adult disease. However, over recent years, this, and especially type 2 prediabetes, have begun to be observed in pediatric populations linked to the development of obesity. Prenatal and postnatal factors have been identified which, alone and especially when associated to obesity, may condition the early appearance of glucose intolerance and even type 2 diabetes in the pediatric age. Early identification and treatment of type 2 prediabetes in a task in which the psychiatrics should become involved, especially in the risk populations.

Correspondencia: Antonio Carrascosa. Servicio de Pediatría y de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona. Paseo Vall d'Hebron 117, 08035 Barcelona
E-mail: ancarrascosa@vhebron.net
Recibido: Septiembre 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):564-568

Key words: Type 2 diabetes; Type 2 prediabetes; Adolescence; Insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 había sido considerada como una enfermedad propia del adulto asociada a sobrepeso, obesidad y sedentarismo. En la infancia y adolescencia la mayoría de casos de diabetes corresponden a diabetes tipo 1. Sólo unos pocos corresponden a la diabetes de origen monogénico del adulto joven (MODY), y muy pocos se asocian a situaciones clínicas excepcionales, como la corticoterapia crónica, el síndrome de Prader-Willi, la fibrosis quística de páncreas o síndromes de resistencia periférica a la acción de la insulina[1].

Hace ya algunos años, en 2001, con el Prof. Ángel Ballabriga señalábamos en la segunda edición de nuestro libro sobre nutrición en la infancia y adolescencia[2] que los cambios que se estaban produciendo en los estilos de vida y el aumento de la obesidad en niños y adolescentes podrían tener como consecuencia la aparición más temprana de esta enfermedad y nos hacíamos eco de las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes que, ya en 1999, convocó una conferencia de consenso, cuyas conclusiones también comentábamos[3].

Cinco años más tarde, en 2006, en la tercera edición de nuestro libro sobre nutrición en la infancia y adolescencia[4] dedicamos un capítulo completo y señalábamos que nuestros temores previos comenzaban a hacerse realidad en nuestro medio. Hoy, ocho años más tarde, la epidemia se ha confirmado y en todas las sociedades desarrolladas se están comunicando casos de intolerancia a la glucosa (prediabetes tipo 2) y de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes. Estos casos no afectan únicamente a poblaciones consideradas de riesgo por sus antecedentes étnicos, por sus antecedentes neonatales o por su carga genética, sino que se presentan fundamentalmente asociados al sobrepeso y a la obesidad (Tabla 1)[4-6].

TABLA 1. Test de sobrecarga oral de glucosa en 326 pacientes de 10 a 25 años de edad de nuestro servicio. Obsérvese que la presencia de obesidad es determinante para desarrollar prediabetes tipo 2 y diabetes tipo 2

	Retraso crecimiento intrauterino sin obesidad N = 99	Hiperandrogenismo sin obesidad N = 38	Hiperandrogenismo con obesidad N = 44	Obesidad N = 145
Hiperinsulinismo compensador	43,4%	80%	100%	100%
Prediabetes tipo 2 (intolerancia glucosa)	1%	5,0%	25,5%	19%
Diabetes tipo 2	0%	0%	2,2%	0,7%

El desarrollo fetal, la infancia y adolescencia ha sido reconocidas como épocas de la vida en las que se generan y progresan de forma silente enfermedades que debutan clínicamente en la edad adulta y el Profesor Ángel Ballabriga fue pionero en resaltar estos aspectos en sus numeras conferencias y en las múltiples charlas privadas que sostuvimos. La ateromatosis vascular, la osteoporosis y la diabetes tipo 2 están entre ellas; de ahí la necesidad de identificar poblaciones de riesgo para iniciar medias preventivas que permitan un diagnóstico precoz y que reviertan o retarden su evolución.

El diagnóstico de niños y adolescentes en situación clínica de intolerancia a la glucosa y de diabetes tipo 2, me decía el Profesor Ángel Ballabriga, va a ser un objetivo importante en el ejercicio de la pediatría en los próximos años y así lo han señalado diversas sociedades médicas nacionales e internacionales: Sociedad Española de Investigación en Nutrición y Alimentación Pediátrica (SEINAP), Sociedad Española de Pediatría, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Academia Americana de Pediatría y Academia Americana de Diabetes, entre otras[4].

Sirva este artículo como testimonio de mi actividad compartida con el Profesor Ángel Ballabriga, y como ejemplo de su inquietud y habilidad para estar en primera línea y saber alertarnos de las formas cambiantes de la patología pediátrica.

DIABETES TIPO 2. CONCEPTO

Es un trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono que cursa con hiperglucemia y es secundario a alteraciones en el mecanismo de acción periférica de la insulina y a alteraciones en la masa y en la capacidad funcional de las células β. La resistencia a la insulina en sus órganos diana (hígado, músculo y adipocito, fundamentalmente) implica que para ejercer los mismos efectos biológicos son precisas concentraciones mayores, con el consiguiente incremento compensador en su tasa de secreción pancreática. Aunque se había especulado que la resistencia a la insulina sería el primer paso y que el agotamiento de la capacidad funcional del páncreas para segregar insulina ocurriría posteriormente, hoy existen datos que permiten pensar que en algunas situaciones ambos fenómenos pueden coexistir desde los primeros estadios de la enfermedad. Cada uno de ellos puede tener un *tempo* específico de inicio y de progresión[7,8].

La diabetes tipo 2 se define como aquella situación clínica en la que concurren uno o más de los siguientes criterios (los criterios a y b han de confirmarse varias veces y en días alternativos): a) valores de glucemia determinados de forma casual en cualquier momento del día, independientemente del tiempo transcurrido desde la última comida, superiores a 200 mg/dl (11,1 mmol/l); b) valores de glucemia en ayunas (tras ocho horas de ayuno) superiores a 126 mg/dl (7,0 mmol/l); c) valores de glucemia en el tiempo, 120 minutos del test de sobrecarga oral de glucosa (1,75 g/kg de peso, máximo, 75 gramos) superiores a 200 mg/dl (11,1 mmol/l). El test de sobrecarga oral de glucosa debe realizarse tras tres días consecutivos ingiriendo una dieta normocalórica en la que un 50%-55% de las calorías provengan de los hidratos de carbono[9].

La diabetes tipo 2, va más allá de un simple trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono. Se asocia a sobrepeso, a obesidad, a alteraciones en el metabolismo de los lípidos (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia), y a trastornos en el funcionalismo del sistema cardiovascular (hipertensión arterial), formando parte del corolario de alteraciones presentes en el síndrome metabólico. Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico son dos entidades que condicionarán una progresión más rápida en la evolución de la ateromatosis vascular y en la aparición más precoz de la enfermedad degenerativa cardiovascular y del infarto de miocardio[10].

PREDIABETES TIPO 2. CONCEPTO

La prediabetes tipo 2 es un término utilizado para definir una situación previa a la diabetes tipo 2, pero en la cual ya existen trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono y que con el transcurso del tiempo puede evolucionar a un cuadro clínico de diabetes tipo 2. Se define como aquella situación clínica en la que concurren uno o más de los siguientes criterios (el criterio a ha de confirmarse en varias ocasiones y en días alternativos): a) glucemia en ayunas comprendidas entre 100 mg/dl (5,6 mmol/l) y 126 mg/dl (7,0 mmol/l); b) glucemia a los 120 minutos del test de sobrecarga oral de glucosa comprendida entre 140 mg/dl (7,8 mmol/l) y 200 mg/dl (11,1 mmol/l)[9].

El criterio a) glucemia comprendida entre 100 y 126 mg/dl, se conoce también como afectación de la glucemia basal, y se ha introducido como criterio de prediabetes, al comprobarse que, en el curso del tiempo, esta situación puede evolucionar a diabetes tipo 2. Sin embargo, esta situación no está completamente aclarada y es difícil establecer dentro de estos límites (100-126 mg/dl) que valores de glucemia basal pueden desempeñar un mayor riesgo cardiovascular. Riesgo que, por otra parte, va a venir condicionado por otros factores tanto genéticos como ambientales[11].

HISTORIA NATURAL

Podemos considerar tres etapas evolutivas: hiperinsulinismo compensador, prediabetes y diabetes instaurada[4-9]. En la primera la resistencia a la insulina está presente, pero la masa de células β conserva la capacidad de sintetizar insulina en cantidades adecuadas para las necesidades metabólicas. No existen trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono. Las glucemias en ayunas y postprandiales son normales y únicamente los test funcionales (clamp euglucémico-hiperinsulinémico, clamp hiperglucémico, modelo mínimo de muestras frecuentes, sobrecarga oral de glucosa) pueden poner en evidencia la afectación funcional, el hiperinsulinismo compensador.

En la segunda la capacidad funcional del páncreas comienza a no ser adecuada a las necesidades metabólicas de insulina y comienzan a producirse alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, pero sin manifestaciones clínicas. Es la fase de prediabetes. Los valores de glucemia basal pueden ser superiores a 100 mg/dl pero nunca superan los 126 mg/dl; pueden aparecer hiperglucemias postprandiales y, en el test de tolerancia oral a la glucosa, los valores de glucemia a los 120 minutos están comprendidos entre 140 mg/dl y 200 mg/dl.

En la tercera la producción pancreática de insulina es notoriamente deficiente para las necesidades metabólicas, pero suficiente para evitar el descarrilamiento metabólico que la carencia total de insulina (tal como ocurre en la diabetes tipo 1) produce: cetoacidosis, deshidratación y coma. En esta fase, existen trastornos manifiestos del metabolismo de los hidratos de carbono, los valores de glucemia basal o en cualquier momento del día son superiores a 126 mg/dl y en el tiempo de 120 minutos del test de sobrecarga oral de glucosa son superiores a 200 mg/dl. Las manifestaciones clínicas generalmente no son evidentes y el trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono se descubre en una revisión o en el curso de alguna enfermedad intercurrente. La hiperglucemia oculta puede haber durado mucho tiempo, tanto que incluso en el momento del diagnóstico pueden objetivarse lesiones de micro e incluso macroangiopatía.

La duración de cada una de estas fases es desconocida y puede ser diferente para cada sujeto. Incluso existir sujetos en los que la masa de células β sea insuficiente desde el principio, y no pasen por la primera fase. Pero es evidente que ciertos mecanismos: obesidad y sedentarismo contribuyen a acelerarlas y a acortar su duración. Durante la infancia y adolescencia es posible que sólo la primera y segunda fase sean objetivables, aunque ya comienzan a diagnosticarse casos de diabetes tipo 2, sobre todo cuando en las poblaciones de riesgo por tener antecedentes familiares de diabetes tipo 2, de retraso del crecimiento intrauterino, de diabetes en la gestación, o de hiperandrogenismo, se asocian el sedentarismo y la obesidad (Tabla 1)[4-6].

TABLA 2. Poblaciones pediátricas con riesgo para desarrollar prediabetes tipo 2 y diabetes tipo 2

- Ser obeso
- Antecedentes familiares de diabetes tipo 2
- Pertenecer a una gestación que cursó con diabetes
- Nacer con retraso del crecimiento intrauterino
- Nacer prematuro
- Rebrote ponderal exagerado (superior a +1 DE del IMC) entre los dos y doce años de edad
- Presentar hiperandrogenismo ovárico o suprarrenal, particularmente si se asocia a obesidad
- Síndromes genéticos de resistencia a la insulina asociados a acantosis nigricans: leprechaunismo, mutaciones del gen receptor de insulina
- Lipodistrofias congénitas y adquiridas
- Corticoterapia crónica

DIABETES TIPO 2 Y PREDIABETES TIPO 2. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Diabetes tipo 2. Dos son las entidades clínicas con las que ha de plantearse el diagnóstico diferencial: con la diabetes tipo 1 de instauración lenta y con la diabetes de inicio en el joven tipo MODY. En la diabetes tipo 1, el inicio de la sintomatología clínica es clara: poliuria, polidipsia, polifagia y cetoacidosis y, en general, cursa de forma rápida, aunque ocasionalmente también pueden observarse situaciones de hiperglucemia sin descompensación que persisten durante algunos meses. La diabetes tipo MODY obedece a causas genéticas bien determinadas, es una enfermedad monogénica caracterizada por una deficiencia en la secreción de insulina y con claros antecedentes familiares. Cursa con niveles elevados de glucosa en ayunas y postprandialmente (100-200 mg/dl) que se acompañan de discretos síntomas (muchas veces incluso no referidos) de poliuria, polidipsia y polifagia; no hay pérdida ponderal ni cetoacidosis. Se sospecha al encontrar unos niveles elevados de glucemia en un contexto familiar o como un hecho aislado, y se confirma con el estudio genético. No se observa sobrepeso, obesidad ni acantosis nigricans.

Prediabetes tipo 2. El diagnóstico diferencial ha de hacerse con la diabetes tipo MODY ya que ambas pueden cursar con hiperglucemias asintomáticas durante períodos prolongados de tiempo, y prácticamente nunca con la diabetes tipo 1.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La diabetes tipo 2 es una enfermedad en la que, sobre una carga genética, la concurrencia de factores ambientales: obesidad y sedentarismo, fundamentalmente, van a desencadenarla. No es una enfermedad monogénica, sino polígénica. Algunos de los genes asociados comienzan a identificarse. Entre todos los factores que contribuyen a su desarrollo hay dos hechos bien sentados: la insulinorresistencia y la disminución progresiva de la tasa de producción pancreática de insulina, sin que se sepa la exacta participación de cada uno de ellos en la génesis y evolución de la enfermedad. Es posible que existan casos en los que predomine uno de ellos y, en otros, el otro[4-9].

EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas dos décadas el número de casos diagnosticados de diabetes tipo 2 e intolerancia a la glucosa se ha incrementado de forma alarmante en la población adulta en todos los continentes en relación con la incidencia de obesidad, y las previsiones para el futuro es que esta epidemia va a continuar aumentando, estimándose en que más de 300 millones de personas la padecen en el año 2005. Además, cada vez se diagnostica en edades más tempranas. Pero el fenómeno no se limita a un adelantamiento en la edad del diagnóstico en los adultos, sino que comienzan ha comunicarse casos en la edad pediátrica, particularmente en ciertas etnias: indios Pima, población afro-americana, indios autóctonos de Cánada, japoneses, taiwaneses, e incluso en la población caucásica en todos los continentes, aunque esta última parece ser la menos afectada[4-6,9,12].

Sin embargo, los datos sobre incidencia y prevalencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes son imprecisos en este momento y se desconoce la magnitud del problema. Estudios poblacionales realizados en Japón, EE.UU., Canadá, Australia y Bangkok señalan el aumento progresivo de la prediabetes tipo 2 y de la diabetes tipo 2 en niños y adolescentes, particularmente en ciertas etnias de América del Norte y en Asia[5,9,13,14]. En nuestro medio, no tenemos datos. Sin embargo, diversos estudios han comenzado a señalar la presencia de prediabetes tipo 2 y diabetes tipo 2 en poblaciones de adolescentes y adultos jóvenes[4] (Tabla 1).

DETECCIÓN PRECOZ

Una de las consecuencias del inicio de la diabetes tipo 2 en edades más tempranas es que ésta tendrá una duración más larga, y la morbilidad y mortalidad asociadas aparecerán antes con el consiguiente coste económico familiar y social. Por esta razón parece sensato realizar su detección precoz ya que cumple los criterios generalmente aceptados para realizar campañas públicas de detección precoz: a) es una enfermedad común en la población general, y existen en grupos bien identificados como de alto riesgo; b) las tasas de morbilidad y mortalidad son elevadas; c) presenta períodos prolongados de latencia sin manifestaciones clínicas; d) se dispone de un método de detección sensible y específico; e) la intervención terapéutica permite prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad y de sus complicaciones y f) se puede realizar un tratamiento eficaz en fases precoces de la enfermedad[4,5].

La Academia Americana de Diabetes ha realizado recomendaciones en este sentido para la población pediátrica. Incluyen la concurrencia de sobrepeso junto a uno o varios factores de riesgo: 1) sobrepeso, definido como valores del IMC superiores a los del percentil 85; 2) cualquiera de los siguientes factores: a) historia familiar de diabetes tipo 2; b) raza/etnia: indios americanos, afro americanos, hispanos, asiáticos/islas Pacífico; c) signos de resistencia a la insulina, o condiciones asociadas con resistencia a la insulina (acantosis, hipertensión, dislipemia, ovário poliquístico, retraso del crecimiento intrauterino). La edad de comienzo se fijaba a los 10 años o antes si se había iniciado la pubertad, la frecuencia cada dos años, y el método la determinación de glucemia en ayunas[9,16].

En nuestro país no existen campañas de detección precoz pero, con los datos que tenemos[4,15], los pediatras deberíamos concienciarnos para realizar evaluaciones seriadas con periodicidad anual-bienal en todas aquellas poblaciones de riesgo (Tabla 2).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Prediabetes tipo 2. El objetivo es evitar la progresión a diabetes. Los esfuerzos terapéuticos irán en el sentido de modificar el estilo de vida del niño y de su familia, promoviendo la actividad física, y tratar el sobrepeso u obesidad, cuando estén presentes, o el hiperandrogenismo en las adolescentes[4,5,17].

Diabetes tipo 2. Los objetivos irán en el sentido de reducir y mantener el peso, estimular la actividad física, mantener los niveles de glucemia dentro de la normalidad, evitar la aparición de complicaciones de macro y microangiopatia, y permitir un crecimiento y desarrollo normales[4,5,17].

Mantener la glucemia en valores normales y la hemoglobina glicada por debajo del 7% es un objetivo a conseguir. Disponemos de: alimentación equilibrada, actividad física, fármacos sensibilizadores de la acción de la insulina, fármacos estimulantes de la secreción pancreática de insulina, y de la insulina.

La alimentación desempeñará un doble papel: por un lado, tratar el sobrepeso y/u obesidad y, por otro, una vez conseguido pautar una alimentación equilibrada que permita un crecimiento y desarrollo normales, y evite o retarde la aparición de complicaciones de macro y de microangiopatía (hipercolestoerolemia e hipertrigliceridema).

La actividad física es un pilar fundamental del tratamiento. Estimula la captación y utilización de glucosa por el músculo y sensibiliza éste a la acción de la insulina. Es aconsejable recomendar ejercicios continuados no extenuantes, como caminar entre una y dos horas al día sin prisa pero sin pausa, de forma continuada o distribuidas en períodos de media o una hora. Al igual que conseguir un peso normal, es una medida

previa y, en su caso, concomitante con cualquier tratamiento farmacológico.

Los fármacos sensibilizadores de la acción de la insulina son una herramienta muy útil, y de primera elección, por cuanto atacarán uno de los mecanismos patogénicos de la diabetes tipo 2: la resistencia periférica a la insulina. La metformina ha sido ampliamente utilizada en adultos y también en pediatría. Aunque sus efectos a largo plazo no son bien conocidos, en general es segura y es el primer fármaco de elección. Las dosis se ajustaran individualmente. Las tiazolidinedionas son fármacos con gran potencia sensibilizadora de la acción periférica de la insulina, que ejercen sus efectos a través del PPARγ. Han comenzado recientemente a ser utilizados en adultos y, aunque su uso también está aceptado en niños y adolescentes, aún se dispone de poca experiencia. Serían el segundo fármaco de elección.

Los fármacos estimuladores de la secreción de insulina en general no están indicados. Su uso vendría condicionado a la utilización concomitante de un fármaco sensibilizador. La insulina tampoco está indicada de entrada. Sólo cuando se ha producido el fracaso terapéutico de los anteriores puede comenzar a considerarse. Esta situación comienza a ser objetivada en poblaciones obesas en las que la reducción ponderal ha sido imposible. En adultos comienza a ser frecuente tener que insulinizar a los pacientes, tras varios años de evolución, cuando las otras medidas farmacológicas han fracasado.

Otro aspecto importante es mantener niveles normales de lípidos plasmáticos y de tensión arterial. En general la reducción ponderal y haber alcanzado los niveles normales de glucemia llevan asociados una normalización de ambos parámetros. Sin embargo, en pacientes obesos puede ser necesario utilizar fármacos.

En el momento actual están en fase de valoración una serie de fármacos relacionados con el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). El GLP-1 ejerce acciones sensibilizadoras a la acción de la insulina en los tejidos periféricos; es un factor trófico que en el páncreas promueve la secreción de insulina y contribuye a regular el peso corporal vehiculizando al hipotálamo informaciones que llevan a la finalización de la ingesta de alimentos. La combinación de estos tres efectos lo convierten en un agente con amplias posibilidades terapéuticas en la diabetes tipo 2.

El mejor tratamiento es la prevención. Diagnosticar tempranamente la prediabetes tipo 2 en las poblaciones pediátricas de riesgo, iniciar medidas de reducción de peso y estimular la actividad física son los objetivos, reservándose la utilización de fármacos para intervenciones posteriores[18].

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO consultation on definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO Consultation. Geneva: WHO; 1999. p. 1-49.
2. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición y diabetes mellitus. En: Ballabriga A, Carrascosa A, editores. Nutrición en la Infancia y adolescencia, 2ª edición, Ergon, Madrid 2001; 759-82.
3. American Diabetes Association. Type 2 Diabetes in children and adolescents. Pediatrics 2000; 105: 671-80.
4. Ballabriga A, Carrascosa A. Diabetes tipo 2 en la infancia y adolescencia. En: Ballabriga A, Carrascosa A. editores. Nutrición en la Infancia y adolescencia, 3ª edición, Ergon, Madrid 2006; 705-28.
5. Cali AMG, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease. Curr Opi Endocinol Diabetes Obes 2008; 15: 123-7.
6. Gungor N, Bacha F, Saad R, et al. Youth type 2 diabetes. Diabetes Care, 2005; 28: 638-44.
7. Kahn SE. The relative contribution of insulin resistence and β-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetologia 2003; 46: 3-19.
8. Yeckel C, Taksali S, Dziura J, et al. The normal glucose tolerance continuum in obese youth: evidence for impairment on beta-cell function independent of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 747-54.
9. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Diabetes Care 2000; 23: 381-9.
10. Bloomgarden ZT. Consequences of Diabetes. Cardiovascular disease. Diabetes Care 2004; 27: 1825-31.
11. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabetes Med 2002; 19: 708-23.
12. Samaras K, Campbell LV. Increasing incidence of type 2 diabetes in the third millenium. Diabetes Care 2000; 23: 441-2.
13. Diabetes in Children Adolescents Work Group of the National Diabetes Education Program. An update on type 2 diabetes in youth from the National Diabetes Education Program. Pediatrics 2004; 259-63.
14. Dolan L, Bean J, D'Alesso D, et al. Frequency of abnormal carbohydrate metabolism and diabetes in a population-based screening of adolescents. J Pediatr 2005; 146: 751-8.
15. Yeste D, Betancourth S, Gussinyé M, Carrascosa A. Intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos. Med Clín (Barc) 2005; 125: 405-8.
16. American Diabetes Association. Screening for type 2 Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: S11-S14.
17. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: S47-S54.
18. Nguyen QN, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Changes in risk variables of metabolic syndrome since childhood in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects. The Bogalusa Heart Study. Diabetes Care 2008; 31: 2044-9.

Las anomalías de la diferenciación sexual

L. Audí Parera

Unidad Investigación Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría e Institut de Recerca, Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona, CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona

El profesor Ángel Ballabriga manifestó siempre una inquietud científica poco común hacia la investigación biomédica aplicada a las patologías pediátricas. Había dotado su Hospital Pediátrico de la Seguridad Social de excelentes equipos dedicados a las diferentes especialidades pediátricas así como de un laboratorio de investigación en el que daba cabida a profesionales que propusieran desarrollar trabajos de investigación aplicados a temas pediátricos. En 1976 el Profesor Ballabriga permitió mi incorporación al Hospital Infantil, aceptando mi propuesta de contribuir al desarrollo de herramientas diagnósticas y a dilucidar los mecanismos implicados en algunas patologías de la diferenciación sexual. Así comenzó, de la mano del Profesor Ballabriga, mi andadura por la endocrinología pediátrica, siempre a caballo entre la clínica y la investigación aplicada, que era el aspecto que a él más le interesaba. Han transcurrido 33 años durante cuyo recorrido las ADS han disfrutado de apasionantes avances en la comprensión de sus mecanismos y también de cambios en los planteamientos terminológicos, terapéuticos y sociológicos.

RESUMEN

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) constituyen un amplio abanico de patologías originadas por alguna anomalía en alguna de las etapas del desarrollo fetal imprescindibles para el desarrollo normal del sexo genético (cariotipo, gonosomas), del sexo gonadal (ovarios o testículos) y/o del sexo genital interno y/o externo (masculino o femenino). Su frecuencia es baja e inferior a 1/2.000 recién nacidos, aunque variable según las etiologías, por lo que se incluyen actualmente dentro de la definición de las "enfermedades raras", entendidas como "poco frecuentes". Su etiología es genética y monogénica en su mayor proporción, habiéndose clonado y descrito unos 32-40 genes en la cascada de proteínas necesarias para una normal diferenciación femenina o masculina. La clasificación actual de las ADS debe adecuarse a un consenso internacional alcanzado en el año 2006. Se han descrito mutaciones inactivadoras en la mayor parte de estos genes, aunque también existen anomalías por haploinsuficiencia o por exceso de dosis en alguno de ellos. A pesar de los avances alcanzados a lo largo de los últimos 20 años, algunos casos quedan aún sin diagnóstico etiológico definido, sea por falta de estudio molecular o a la espera de la descripción de un nuevo gen. El diagnóstico y el tratamiento de las ADS debe ser pluridisciplinar (a cargo de pediatras, endocrinológos, bioquímicos, genetistas, cirujanos, radiólogos, anatomopatólogos, psicólogos y psiquiatras).

Palabras clave: Anomalías de la diferenciación sexual (ADS); Estados intersexuales (IS); Enfermedades raras (ER).

ABSTRACT

Disorders of sex differentiation (DSD) include a number of diseases originated by any anomaly in any of the different steps during fetal development necessary for development of normal genetic sex (karyotype, gonosomes), gonadal sex (ovaries or testes) and/or genital sex (internal and/or external) (feminine or masculine). Their frequency is low, lower than 1/2,000 newborns, though variable depending on the etiology, and they are included among the so-called "rare diseases". Their etiology is genetic and monogenic in the majority, with some 32-40 different genes described in the cascade of proteins necessary for a normal female or male differentiation. DSD classification must now accomodate to the international consensus reached in 2006. Inactivatory mutations in the majority of these genes had been described although haploinsufficiency and/or duplications had also been described in some of them. Despite tremendous advances along the last 20 years some patients may remain without a defined etiology, some because lacking a correct molecular study but some awaiting definition of a new candidate gene. DSD diagnosis and therapy require pluridisciplinary teams (pediatritians, endocrinologists, biochemists, geneti-

Correspondencia: Laura Audí Parera. Servicio de Pediatría. Institut de Recerca. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
E-mail: laudi@ir.vhebron.net
Recibido: Septiembre 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):569-576

cists, surgeons, radiologists, pathologists, psychologues and psychiatrists).

Key words: Disorders of sex development (DSD); Intersexual states (IS); Rare diseases (RD).

Las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) incluyen todas las patologías en las que exista alguna discordancia o anomalía en uno o varios de los niveles de diferenciación sexual (sexo genético o cromosómico, sexo gonadal y sexo genital) y que se presente de forma congénita, se manifieste ya en el recién nacido o más tardíamente. Desde las descripciones artísticas más antiguas, presentes en todas las civilizaciones, no fue hasta los estudios anatómicos del siglo XIX, pero sobre todo los bioquímicos a lo largo del siglo XX y, finalmente, los moleculares iniciados hacia las décadas 80-90 que han permitido dilucidar los mecanismos de gran parte de estas patologías. Iniciado el siglo XXI, si bien conseguimos establecer un diagnóstico etiológico llegando a poder describir los mecanismos moleculares en buena parte de los casos, todavía en un porcentaje importante de pacientes no alcanzamos a dilucidar la causa genética, molecular o medioambiental.

En 1976, la citogenética permitía ya, mediante la cromatina de Bar y, a ser posible, el cariotipo, clasificar las ADS, también llamadas entonces "estados intersexuales", en anomalías cromosómicas (aneuploidías y mosaicos de los cromosomas sexuales o gonosomas) o cariotipos normales, en cuyo caso el cariotipo femenino 46,XX, que presentaba virilización, se denominaba "pseudohermafroditismo femenino", y el cariotipo 46,XY, que presentaba falta total o parcial de virilización se denominaba "pseudohermafroditismo masculino". El laboratorio hormonal podía diagnosticar los aumentos de secreción de andrógenos suprarrenales en la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) mediante la determinación en orina de los llamados "17-cetosteroides" y los diferentes metabolitos de andrógenos se podían separar y cuantificar por cromatografía de gases. Las hormonas peptídicas comenzaban a ser cuantificadas en sangre por técnicas de radioinmunoensayo (RIA) y las hormonas esteroides (glucocorticoides, mineralocorticoides y los llamados esteroides sexuales, andrógenos y estrógenos) a poder ser cuantificados en sangre de forma sensible y específica mediante cromatografía y RIA. No existían entonces ensayos comercializados para la medición de hormonas esteroides en sangre y una de mis primeras tareas fue la de poner a punto las técnicas de RIA tras cromatografía para las diferentes hormonas sexuales (andrógenos, estrógenos y precursores en la cadena de biosíntesis). Ello iba a permitir medir con precisión la capacidad de biosíntesis por las glándulas suprarrenales y por las gonadas, en función de diversas exploraciones funcionales.

En paralelo, las técnicas de cultivo celular abrieron paso a poder caracterizar parte de los mecanismos de acción de los andrógenos (metabolismo de la testosterona y propiedades de los receptores de andrógenos). Estas técnicas permiten, en los pacientes 46,XY con virilización nula o incompleta, detectar en fibroblastos de piel genital la ausencia, disminución o anomalía cualitativa en el receptor de andrógenos, así como la deficiencia en 5-alfa-reductasa que metaboliza el principal andrógeno testicular, la testosterona (T), en el andrógeno más activo, la dihidrotestosterona (DHT).

A partir de la década del 90 se fueron clonando los genes que regulan la diferenciación sexual (Figs. 1 y 2). La demostración de que anomalías en su estructura eran la causa de buena parte de las ADS abrió la posibilidad de llegar al diagnóstico molecular.

Para describir la situación actual de las ADS es necesario comentar, no sólo los avances científicos, sino también algunos cambios en la terminología y en actitudes terapéuticas y sociológicas que se han producido en el curso de los últimos años, algunas de las cuales están todavía en discusión y debate, siendo previsible que así permanezcan en el futuro ya que no son aconsejables las resoluciones unívocas. Estos cambios son fruto tanto de la inquietud del campo médico como de la de los propios pacientes afectos, así como de sectores diversos del conocimiento, entre ellos la psicología, la psiquiatría y la sociología. El campo médico plasmó los resultados de varias sesiones de trabajo en colaboración con pacientes en un consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de las ADS que publicaron en paralelo las Sociedades Europea (ESPE) y Americana (LWPES) de endocrinología pediátrica[1-4].

La clasificación actual, derivada de este consenso, contempla tres categorías según el cariotipo del paciente (Tabla 1); a su vez, el cariotipo 46,XX presenta una clasificación basada en el origen del exceso de andrógenos (Tabla 2) y el cariotipo 46,XY, otra clasificación en función del nivel/función y proteína/gen que sean anómalos (Tabla 3). La caracterización progresiva de las anomalías moleculares responsables de ADS permite actualmente ofrecer un diagnóstico etiológico a nivel molecular para los genes y anomalías cromosómicas clasificados en la tabla 4.

En el curso de los últimos 8 años, la colaboración entre la clínica (equipos de endocrinología pediátrica, de urología pediátrica, de anatomía patológica y de ginecología de nuestro hospital, así como de gran parte de los hospitales públicos de nuestro país) y nuestro laboratorio de investigación, financiado con fondos públicos (Red de Centros 03/08, CIBER de Enfermedades Raras y proyecto FIS PI060903, financiados por el Instituto de Salud Carlos III y el Grupo de Investigación consolidado por el AGAUR), nos han permitido analizar en pacientes con ADS 46,XY la incidencia de mutaciones en genes candidatos. Entre ellos (Tabla 4) hemos analizado, siempre orientando el gen en función de la historia clínica, los antecedentes y los fenotipos clínico y bioquímico, los genes del receptor de andrógenos (AR), el de la 5-alfa-reductasa tipo 2

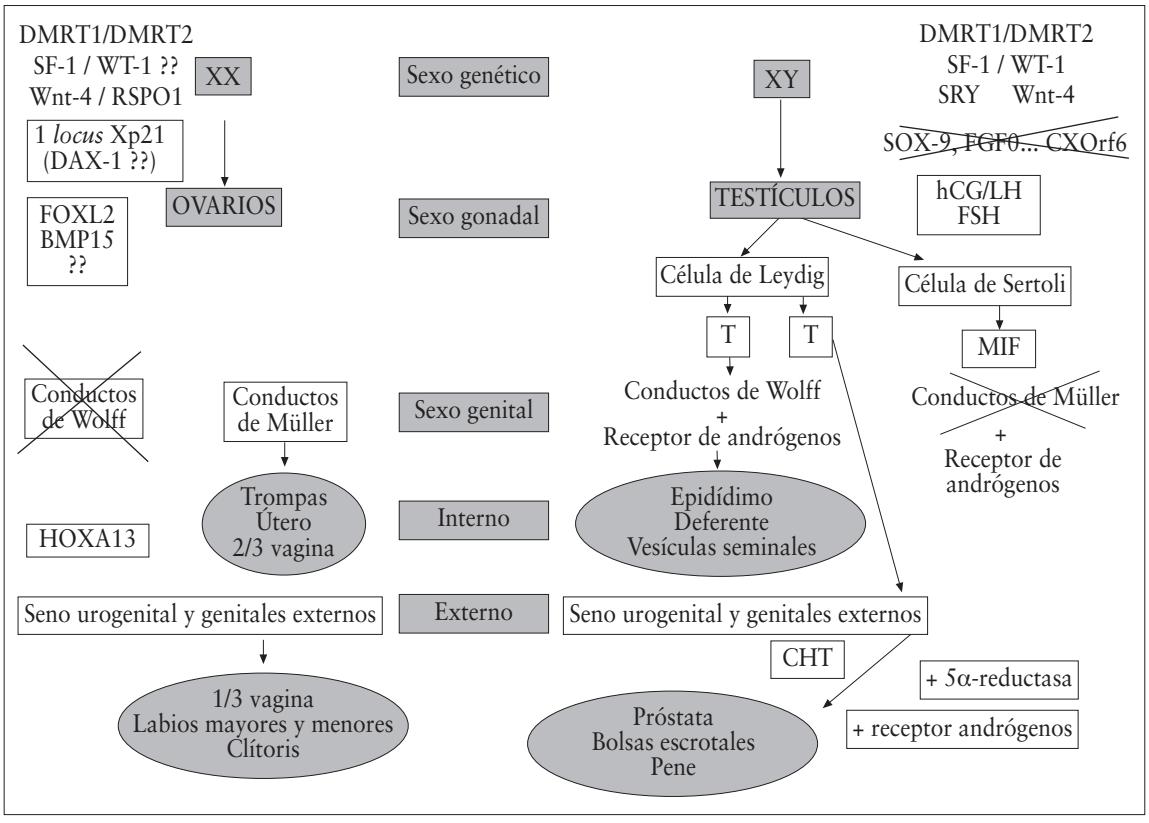


FIGURA 1. Esquema de los niveles de diferenciación sexual durante la vida fetal, los cariotipos, genes y estructuras implicados.

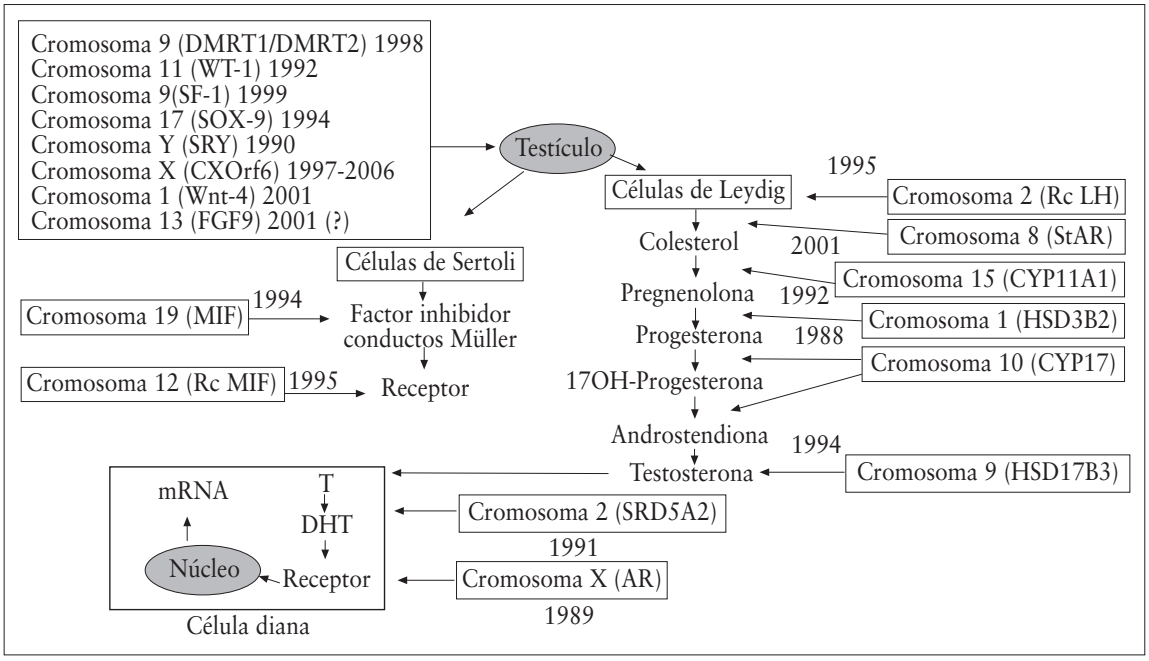


FIGURA 2. Esquema de los genes (con su localización cromosómica y el año de clonado) que codifican las distintas proteínas necesarias durante la vida fetal para la diferenciación de la gónada masculina (testículo), para la síntesis y acción del factor inhibidor de los conductos de Müller (MIF y su receptor) y de los andrógenos (T, DHT y receptor).

(SRD5A2), el de la 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3 o 17-cetoreductasa (HSD17B3) y el de la 17-alfa-hidroxilasa/17,20-desmolasa (CYP17A1).

Los resultados alcanzados en 131 pacientes índice portadores de una ADS 46,XY (contabilizando, un solo paciente por familia cuando éstas tienen más de un paciente afecto y sin contabilizar el estudio de familiares portadores) tras el análisis de uno o varios de los genes candidatos (AR, SRD5A2, CYP17A1, HSD17B3 y LHCGR) o, en algunos casos, las anomalías citogenéticas detectadas o la clínica acompañante, nos

TABLA 1. Clasificación de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS)

- Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con anomalías de los cromosomas sexuales:
  - 45,X y mosaico 45,X/46,XX (síndrome de Turner y variantes)
  - 47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)
  - Mosaico 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta)
  - Mosaico 46,XX/46,XY (quimerismo, ADS ovotesticular)
- Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX (anteriormente pseudohermafrodistismo femenino)
- Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY (anteriormente pseudohermafrodistimo masculino)

TABLA 2. Etiología de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX

- **Anomalías del desarrollo gonadal (ovario):**
  - Disgenesia gonadal 46,XX
  - Quimera ovotesticular 46,XX
  - Desarrollo testicular con cariotipo 46,XX (por ej: SRY+, dup SOX9, mutaciones en RSPO1)
- **Exceso de andrógenos:**
  - De origen fetal:
    - Hiperplasia suprarrenal congénita por:
      Déficit de 21-hidroxilasa
      Déficit de 11-β-hidroxilasa
      Déficit de 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa
      Déficit de P450 óxido-reductasa
    - Tumores fetales productores de andrógenos
    - Mutaciones del receptor de glucocorticoides
  - De origen feto-placentario:
    - Déficit de aromatasa
    - Déficit de óxido-reductasa
  - De origen materno:
    - Tumores maternos virilizantes (por ej: tumor de Krukenberg, luteoma, etc.)
    - Hiperplasia suprarrenal materna incorrectamente tratada
    - Fármacos androgénicos
- **Otros:**
  - Malformaciones múltiples urogenitales sin etiología hormonal

TABLA 3. Etiología de las anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY

- **Anomalías del desarrollo gonadal (testículo)**
  - Disgenesia gonadal completa o parcial
    Genes DMRT1 y DMRT2
    Gen WNT4
    Gen DAX1
    Gen SRY
    Gen WT1
    Gen SOX9
    Gen SF1 o NR5A1
    Genes DHH, ATRX, ARX, TSPYL1
  - Quimera ovotesticular
  - Regresión testicular
- **Anomalías de la síntesis o de la acción de los andrógenos**
  - Mutaciones gen LH-beta (síntesis de LH anómala)
  - Mutaciones gen LHCGR (aplasia o hipoplasia de las células de Leydig)
  - Déficit enzimáticos en la biosíntesis de testosterona:
    - Afectan a suprarrenales y testículos:
      Mutaciones gen 7-dehidro-colesterol desmolasa (síndrome de Smith-Lemli-Opitz)
      Mutaciones gen StAR
      Mutaciones gen colesterol-desmolasa
      Mutaciones 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa (gen HSD3B2)
      Mutaciones P450 óxido-reductasa (gen POR)
      Mutaciones 17-α-hidroxilasa (gen CYP17)
    - Afectan sólo a los testículos:
      Mutaciones 17,20-desmolasa (gen CYP17)
      Mutaciones 17-ceto-reductasa (gen HSD17B3)
  - Anomalías en la acción de los andrógenos:
    - Déficit de 5-α-reductasa (gen SRD5A2)
    - Insensibilidad a los andrógenos (gen AR)
    - Yatrogenia materna o contaminantes ambientales
- **Anomalías en la síntesis o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller (ADS 46,XY interno)**
  - Déficit de hormona anti-mülleriana (mutaciones gen AMH)
  - Resistencia a la hormona anti-mülleriana (gen AMHR)
- **Otros**
  - Síndromes malformativos que asocian anomalías del desarrollo genital:
    - Anomalías cloacales
    - Síndrome de Robinow
    - Síndrome de Aarskog
    - Síndrome pie-mano-genital
    - Hipospadias aislado
    - Criptorquidia

ofrecen un diagnóstico etiológico a nivel molecular en el 60% de ellos, quedando un 40% sin etiología molecular clarificada (Fig. 3). Podemos ver, que entre los genes con mutaciones detectadas, el más frecuentemente implicado es AR (en el 45% de todos los pacientes, pero en el 85% de aquellos que presentaban unos genitales externos femeninos, mientras que sólo alcanza el 17% entre los pacientes con genitales externos ambiguos), siendo sus mutaciones inactivadoras responsables de los llamados síndromes de resistencia completa o parcial a los andrógenos. La razón de su elevado índice de afectación es el hecho de localizarse en el cromosoma X, por lo que sus mutaciones tienen un efecto dominante en los 46,XY; los genes siguientes son autosómicos con efecto recesivo, lo cual explica la menor frecuencia de pacientes afectos. Las mu-

TABLA 4. Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas

Anomalía	Gen	OMIM 2	Útero	Afectación suprarrenal	Anomalías asociadas	Diagnóstico bioquímico
Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX por anomalías del desarrollo ovárico						
Translocación SRY	SRY	480000	+ / –	–	–	Respuesta a hCG (↑andrógenos)
Duplicación SOX9	SOX9	114290	+ / –	–	–	Respuesta a hCG (↑andrógenos)
Hiperqueratosis palmoplantar en hombres 46,XX	RSPO1	610644	+ / –	–	Hiperqueratosis palmoplantar carcinomas	Respuesta a hCG (↑andrógenos)
Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XX por exceso de andrógenos						
Déficit 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2	HSD3B2	201810	+	+	Virilización parcial por conversión periférica de DHEA	↑ ACTH ↑ cociente Δ_5/Δ_4 Déficit mineralocorticoides +/–
Déficit de 21-hidroxilasa	CYP21A2	201910	+	+	Virilización precoz	↑ACTH, ↑17-OHP Déficit mineralocorticoides +/–
Déficit de 11β-hidroxilasa	CYP11B1	202010	+	+	Virilización precoz, hipertensión por ↑DOCA, pero normotensión o pérdida de sal en el lactante	↑ACTH, ↑DOCA, ↑11-desoxicortisol
Déficit de P450-óxido-reductasa	POR	124015	+	+	Síndrome de Antley-Bixler, craniosinostosis (+/–)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de aromatasa	CYP19	107910	+	–	Virilización materna, ausencia desarrollo mamario, ovarios poliquísticos, retardo maduración ósea	↑Δ_4, ↑T ↓Estrógenos ↑FSH/LH
Resistencia a glucocorticoides	GRα (NR3C1)	138040	+	–	Hipertensión	↑ACTH, 17-OHP, cortisol, mineralocorticoides y andrógenos No supresión por dexametasona
Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo mosaico 46,X/46,XY						
Disgenesia gonadal mixta	–		+ / –	–	Características de síndrome deTurner (+ /–)	–
Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)						
WAGR, síndromes de Denys-Drash y de Frasier	WT1	607102	+ / –	–	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales	Proteinuria
Steroidogenic factor1	NR5A1	184757	+ / –	+ / –	Hipogonadismo hipogonadotropo parcial (+/–)	Déficit de biosíntesis de andrógenos, déficit de biosíntesis suprarrenal (+/–)
SRY	SRY	480000	+ / –	–	–	–
SOX9	SOX9	114290	+ / –	–	Displasia campomélica	–
Desert hedgehog	DHH	605423	+	–	Neuropatía minifascicular (+/–)	–
Lisencefalia ligada al X	ARX	300382	–	–	Lisencefalia, epilepsia	–

TABLA 4. Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas (continuación)

Anomalía	Gen	OMIM 2	Útero	Afectación suprarrenal	Anomalías asociadas	Diagnóstico bioquímico
Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY por anomalías del desarrollo testicular (disgenesia gonadal)						
Síndrome SIDDT	TSPYL1	604714	–	–	Muerte súbita infantil	–
Deleción 9p24.3	DMRT1	602424	+ / –	–	Retardo mental	–
Deleción Xq13.3	ATRX	300032	–	–	Retardo mental, α-talasemia	–
Duplicación Xp21	DAX1	300018	+ / –	–	–	–
Duplicación 1q35	WNT4 (?)	603490	+ / –	–	–	–
Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción de andrógenos						
LH anómala	LHb	152780	–	-	LH bioinactiva	Déficit andrógenos testiculares Respuesta a hCG
Insensibilidad a la LH/CG	LHCGR	152790	–	–	Aplasia/ Hipoplasia de células de Leydig	Déficit andrógenos testicualres ↑LH no respuesta o ↓ respuesta hCG
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	DHCR7	602858	–	+ / –	Facies tosca, sindactilia pie, retraso psicomotor, anomalías cardíacas y viscerales	↑7-deshidrocolesterol
Hiperplasia suprarrenal lipoidea	STAR	600617	–	+	Acúmulo lípidos suprarrenales, fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales) ↑ACTH
Déficit de colesterol desmolasa	CYP11A1	118485	–	+	Fallo puberal	Déficit de todos los esteroides (suprarrenales y gonadales)
Déficit de 3β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa	HSD3B2	201810	–	+	Fallo puberal	↑Cociente Δ_5/Δ_4 déficit mineralocorticoides (+/–) ↑ACTH
Déficit de 17α-hidroxilasa/ 17,20-desmolasa	CYP17	202110	–	+	Hipertensión por ↑DOCA (excepto en déficit aislado de 17,20-desmolasa) Fallo puberal	↑Pregnenolona, progesterona, DOCA ↓esteroides 17-hidroxilados (17-OHP, Δ_4, cortisol) Déficit andrógenos suprarrenales y gonadales ↑LH, ACTH
Déficit de P450-óxido-reductasa	POR	124015	–	+	Síndrome de Antley-Bixler, craniosinostosis (+/–)	Características mixtas de déficit de 21-hidroxilasa y de 17α-hidroxilasa/17,20-desmolasa, pérdida salina poco frecuente
Déficit de 17β-hidroxi-esteroide-deshidrogenasa tipo 3 (17-ceto-reductasa)	HSD17B3	605573	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↓ Cociente testosterona/Δ_4 (< 0,6)
Déficit de 5α-reductasa tipo 2	SRD5A2	607306	–	–	Virilización parcial durante pubertad	↑ Cociente testosterona DHT (> 20, test hCG)
Resistencia a andrógenos	AR	313700	–	–	–	Aumento variable de testosterona y LH/FSH

TABLA 4. Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) de causa monogénica o cromosómica conocida con sus características fenotípicas y bioquímicas (continuación)

Anomalía	Gen	OMIM 2	Útero	Afectación suprarrenal	Anomalías asociadas	Diagnóstico bioquímico
Anomalías de la diferenciación sexual (ADS) con cariotipo 46,XY por anomalías en la secreción o la acción del factor inhibidor de los conductos de Müller u hormona anti-mülleriana						
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	AMH o MIF	600957	+	–	Criptorquidia	↓AMH
Persistencia conductos de Müller (hernia uterina inguinal)	AMHR	600956	+	–	Criptorquidia	↑AMH

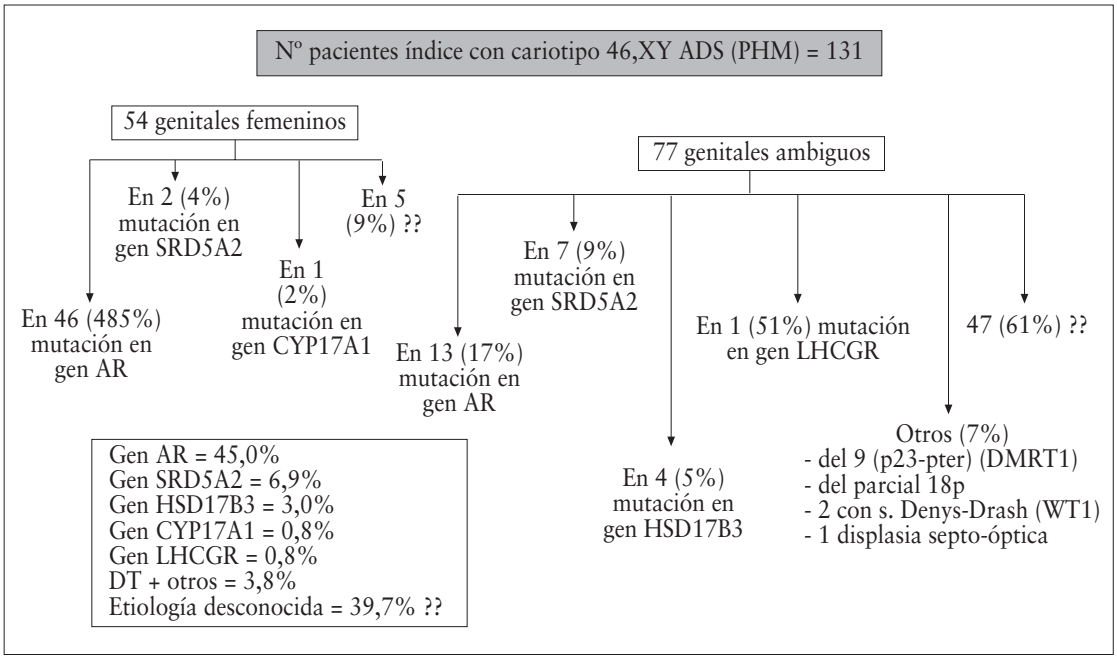


FIGURA 3. Esquema de la distribución de diagnósticos y genes implicados en una serie de 131 pacientes con anomalía de la diferenciación sexual (ADS) y cariotipo 46,XY.

taciones en el gen SRD5A2 (en homocigosis o en heterocigosis compuesta) se presentan en un el 6,9% del total de pacientes (dos pacientes con genitales externos femeninos y 7 con genitales ambiguos) y son responsables de la deficiencia de 5-alfa-reductasa tipo 2 (Fig. 2)[5,6]. Le siguen en frecuencia las mutaciones en el gen HSD17B3 que provocan una síntesis deficiente de T, aunque sólo afecta a las gónadas, quedando, por lo tanto, la biosíntesis suprarrenal completamente normal (Fig. 2); afecta al 5% de los pacientes con genitales ambiguos al nacer y al 3% del total de pacientes. En un solo paciente con genitales externos femeninos se detectaron 2 mutaciones en heterocigosis compuesta en el gen CYP17A1 responsables de una deficiencia combinada de las actividades enzimáticas 17-alfa-hidroxilasa y 17,20-desmolasa (Fig. 2), con afectación de la biosíntesis suprarrenal de cortisol. Un solo paciente con genitales ambiguos y falta de respuesta a la gonadotropina coriónica (hCG) presentaba una aplasia de células de Leydig por una mutación en homocigosis en el gen del receptor de las gonadotropinas LH/CG (LHCGR). Finalmente, 5 pacientes con genitales ambiguos presentaban alguna alteración citogenética que se acompaña de disgenesia testicular y/o de deficiente secreción de T (del9p, del18p, síndrome de Denys-Drash y displasia septo-óptica).

Estos resultados son parecidos a los que obtienen otros grupos que analizan los mismos genes en series similares. Nos parece interesante destacar la elevada frecuencia de mutaciones en AR, sobre todo en los fenotipos completos, y la baja frecuencia de mutaciones en los otros genes autosómicos, sin que por ello no debamos analizarlos por su importancia de cara al tratamiento y al consejo genético. Es interesante también señalar que algunos pacientes con genitales completamente femeninos pueden ser portadores de mutaciones en genes que afectan a la biosíntesis de esteroides (dos presentan un déficit de 5-alfa-reductasa tipo 2 y uno, un déficit combinado de 17-alfa-hidroxilasa/17,2-desmolasa), por lo que estas etiologías

deben ser tenidas en cuenta; para ello es imprescindible realizar una exploración hormonal adecuada. Otro aspecto importante a destacar es la elevada frecuencia de pacientes que quedan sin diagnóstico molecular (aproximadamente el 40% del total y el 61% de aquellos que presentaban unos genitales externos ambiguos) (Fig. 3).

Estos resultados nos han estimulado a plantearnos dos nuevas vías de estudio: por una parte, el análisis de otros genes candidatos ya conocidos y que no habíamos abordado debido a su reciente descripción o a que los fenotipos inicialmente descritos no parecían corresponder a nuestros pacientes y, por otra parte, diseñamos un proyecto de investigación sobre los patrones de expresión de genes regulados por andrógenos que persigue conocer las diferencias respecto a la normalidad detectable en fibroblastos portadores de mutaciones inactivadoras de AR y, en paralelo, en fibroblastos de pacientes sin mutaciones detectables.

La primera vía de estudio permitirá describir la incidencia de mutaciones mono o bialélicas en el gen SF1 (Tabla 4). Para ello estamos actualmente secuenciando SF1 en 70 pacientes candidatos. Para el segundo proyecto de estudio se han realizado las incubaciones de fibroblastos de diversos orígenes con andrógenos y se están analizando los patrones de expresión génica obtenidos por *microarray*.

Es muy probable que el diagnóstico molecular de los pacientes con ADS 46,XY se vea facilitado por el diseño de una plataforma de análisis multigénico que está siendo preparada en el marco del Proyecto Europeo EuroDSD[7]. No por ello podremos dejar de explorar y analizar con minuciosidad los datos clínicos, morfológicos y bioquímicos de estos pacientes, ya que sólo con el análisis y discusión de las asociaciones entre los fenotipos y los genotipos podremos avanzar en la comprensión de los mecanismos moleculares y bioquímicos que provocan la gran variedad de formas de ADS 46,XY.

BIBLIOGRAFÍA

1. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA 2006 Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International Intersex Consensus Conference. Pediatrics 118: 753-57.
2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA 2006 Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol 2: 148-62.
3. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA 2006 Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 91: 554-63.
4. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA 2006 Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics 118: e488-500.
5. Fernández-Cancio M, Rodo J, Andaluz P, Martínez de Osaba MJ, Rodríguez-Hierro F, Esteban C, Carrascosa A, Audi L. 2004 Clinical, biochemical and morphologic diagnostic markers in an infant male pseudohermaphrodite patient with compound heterozygous mutations (G115D/R246W) in SRD5A2 gene. Horm Res 62: 259-64.
6. Fernández-Cancio M, Nistal M, Gracia R, Molina MA, Tovar JA, Esteban C, Carrascosa A, Audi. L 2004 Compound heterozygous mutations in the SRD5A2 gene exon 4 in a male pseudohermaphrodite patient of Chinese origin. J Androl 25: 412-6.
7. In: http://www.eurodsd.eu/

Ingesta de calcio y fósforo en ausencia de leche

M. Alonso Franch[1], P. Redondo del Río[2]

Departamento de Pediatría, Obstetricia-Ginecología, Nutrición-Bromatología. [1]Areas de Pediatría y [2]Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

RESUMEN

La leche es un alimento de elevada calidad nutricional dado su baja densidad energética y su alto contenido en nutrientes. Dentro de éstos es preciso destacar que la leche es la única fuente dietética de lactosa y una de las principales de calcio y fósforo. Durante los primeros meses de la vida puede cubrir todas las necesidades nutricionales del niño pero su importancia dentro de la alimentación va disminuyendo progresivamente con la edad. Precisamente uno de los motivos de que los adolescentes dejen de tomar leche es su identificación como alimento infantil. En otras ocasiones se trata de aversiones e intolerancias de diverso tipo que obligan a sustituir la leche (y en ocasiones los productos lácteos) por otros alimentos.

La mineralización ósea evidencia un balance positivo durante la infancia, hasta alcanzar su máximo (pico de masa ósea) unos años después de terminar el crecimiento. Existen al menos 3 períodos críticos para la aposición del calcio y fósforo: el último trimestre del embarazo, los tres primeros años de vida y la pubertad. Las recomendaciones de ingesta se ajustan a los cambios fisiológicos en la mineralización ósea aunque son del tipo AI (ingestas adecuadas), ya que aún no hay datos suficientes para asegurar científicamente (RDA) los requerimientos a cada edad.

Palabras clave: Dieta hipocálcica; Adolescencia; Osteopenia; Ingesta Adecuada de calcio.

ABSTRACT

Milk is a nourishment having elevated nutritional quality given its low energy density and high nutrient content. Within these, it is necessary to stress that milk is the only dietary source of lactose and one of the principal ones of calcium and phosphorus. During the first months of life, it can cover all of the nutritional needs of the infant, but its importance within the diet progressively decreases with age. One of the reasons that adolescents stop drinking milk is precisely its identification as a food for children. On other occasions, it is an aversion and intolerance to different types that make it necessary to substitute the milk (and sometime the lactic products) with other nutrients.

Bone mineralization shows a positive balance during childhood, until it reaches its maximum (bone mass peak) a few years after growth ends. There are at least 3 critical periods for calcium and phosphorus apposition: The last three months of pregnancy, the first three years of life and puberty. Intake recommendations are adjusted to the physiological changes in bone mineralization although they are type AI (adequate intake), since sufficient data is still lacking to scientifically assure (RDA) the requirements at each age.

Key words: DLow calcium diet; Adolescence; Osteopenia; Adequate calcium intake. calcio.

Correspondencia: M. Alonso Franch. Departamento de Pediatría, Obstetricia-Ginecología, Nutrición-Bromatología. Area de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid
E-mail: mafranch@usuarios.retecal.es
Recibido: Septiembre 2009

Rev Esp Pediatr 2009;65(6):577-580

La leche es un alimento de elevada calidad nutricional dada su baja densidad energética y su alto contenido en nutrientes. Dentro de éstos es preciso destacar que la leche es la única fuente dietética de lactosa y una de las principales de calcio y fósforo. Durante los primeros meses de la vida puede cubrir todas las necesidades nutricionales del niño pero su importancia dentro de la alimentación va disminuyendo progresivamente con la edad. Precisamente uno de los motivos de que los adolescentes dejen de tomar leche es su identificación como alimento infantil. En otras ocasiones se trata de aversiones e intolerancias de diverso tipo que obligan a sustituir la leche (y, en ocasiones, los productos lácteos) por otros alimentos.

El calcio y el fósforo son minerales imprescindibles para el organismo participando en múltiples funciones, pero adquieren especial importancia durante el crecimiento, ya que van a

contribuir de manera decisiva, no sólo al aumento de tamaño de los huesos, sino también a su mineralización. El calcio es el catión más abundante del organismo y más del 99% del mismo se localiza a nivel óseo. El fósforo, en 6º lugar, también se deposita mayoritariamente en el esqueleto (80%) en la proporción de 1/1,5 respecto al calcio.

La mineralización ósea evidencia un balance positivo durante la infancia, hasta alcanzar su máximo (pico de masa ósea) unos años después de terminar el crecimiento. Existen al menos 3 períodos críticos para la aposición del calcio y fósforo: el último trimestre del embarazo, los tres primeros años y vida y la pubertad. Las recomendaciones de ingesta se ajustan a los cambios fisiológicos en la mineralización ósea (Tabla I) aunque son del tipo AI (ingestas adecuadas), ya que aún no hay datos suficientes para asegurar científicamente (RDA) los requerimientos a cada edad.

GRUPOS DE RIESGO

La ausencia de aporte de leche/productos lácteos afecta especialmente a:

- Prematuros por falta de aposición en las últimas semanas de embarazo, incremento de las necesidades por rápido crecimiento y dificultades de absorción y metabolización por inmadurez funcional. Ello obliga a la administración de suplementos con la lactancia materna o al uso de fórmulas especiales.
- Lactantes con intolerancia a la lactosa o a proteínas vacunas que precisan sustitución de la leche materna o de fórmula adaptada por fórmulas sin lactosa, hidrolizadas, elementales o de soja.
- Síndromes de malabsorción u otras enteropatías que requieren supresión de lactosa y/o proteínas vacunas.
- Niños con aversión a la leche y/o productos lácteos.
- Vegetarianos estrictos (veganos).
- Adolescentes que rechazan la leche como manifestación de independencia u oposición a la dieta del niño.

FUENTES ALIMENTARIAS DE CALCIO Y FÓSFORO

Pasados los 2-3 primeros años la dieta habitual aporta más del 60% del calcio en forma de leche y productos lácteos. No obstante, otros alimentos contienen cantidades de elevadas y pueden servir de alternativa.

El fósforo se encuentra fundamentalmente en pescados (de 200 a 900 mg/100 g), legumbres (de 240 a 400), carnes (de 90 a 200), cereales (90 a 260), verduras y hortalizas (de 25 a 90), frutas (de 11 a 35) y lácteos (de 90 a100 en la leche y cerca de 800 en el queso tipo parmesano). El 60% del fósforo es portado por los alimentos proteicos (lácteos, carnes, pescados, legumbres), un 20% por vegetales como zanahoria, trigo, plátano, patata y un 10% por frutas y zumos. El resto por bebidas carbonatadas, café y té. La biodisponibilidad depende del alimento, siendo escasa en los cereales (ya que se encuentra en forma de ácido fítico). A pesar de ello, el fósforo que se encuentra en el pan se absorbe mejor al contener levadura que libera el fósforo de la molécula de fitato. En los alimentos de origen animal la absorción es mayor, llegando al 70% y entre el 60 y el 90% en la leche. Dentro de ésta la ligada a caseína es la peor absorbida.

TABLA 1. Subnutrición/subpeso. Características

	Subnutrición (ZS > -2 SD)		Subpeso (ZS -1-2 SD)
n	10	p =	31
Peso N (g)	2.941 ± 637	0,07	3.217 ± 522
Edad visita (a)	10,2 ± 5,6	0,16	8,7 ± 3,7
Talla visita (ZS)	-1,98 ± 0,43	0,001	-0,79 ± 1,1
Talla objetivo (cm)	166,6 ± 7,1	0,3	165,4 ± 8,4
Peso ZS	-2,38 ± 0,27	0,001	-1,35 ± 0,41
IMC ZS	-1,87 ± 0,36	0,003	-1,28 ± 0,48

En la leche de mujer la relación calcio/fósforo es de 1/1 (frente a la de vaca, de 1 a 2). Sin embargo, al contener menor cantidad de caseina la absorción es mayor. Una importante fuente de fosfatos son los refrescos y el cacao, en los que la relación calcio/fósforo es muy desfavorable.

En definitiva, dada la amplia difusión del mismo, rara vez se presentan problemas para cubrir los requerimientos en fósforo, aun en ausencia de ingesta de lácteos.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA BIODISPONIBILIDAD

Conocer el contenido en calcio y fósforo de los alimentos no es suficiente para prescribir adecuadamente una dieta ya que el aprovechamiento de ambos minerales depende de su biodisponibilidad. Ello es especialmente importante en la ingesta de calcio, cuya absorción es máxima (cercana al 50% con la leche materna y al 40% con leche de vaca). Los factores que influyen en dicha biodisponibilidad son fundamentales.

FACTORES FAVORECEDORES. LA APOSICIÓN CÁLCICA

- Situaciones fisiológicas que aumentan los requerimientos: la absorción es más eficaz en los primeros años de la vida y en la pubertad.
- La disminución del calcio en los depósitos.
- Aumento del calcitriol.
- pH intestinal bajo, por aumento de la solubilidad.
- Factores dietéticos que aumentan la biodisponibilidad:
  - Ingesta de grasa que, al aumentar el tiempo de tránsito, permiten mejorar la absorción.
  - Ingesta de lactosa.
  - los oligosacáridos, especialmente los frutooligosacáridos que, además de comportarse como prebióticos, parecen completar la absorción de calcio en tramos intestinales bajos.
  - Adecuada relación Ca/P.

- La relación calcio/fósforo: máxima absorción cuando oscila entre 1 y 1,5.
- Ciertos aminoácidos de la dieta.

FACTORES LIMITANTES DEL APROVECHAMIENTO DEL CALCIO

- La hipoclorhidria (prematuros, gastritis atrófica).
- El déficit de vitamina D.
- La corticoterapia y los anticonvulsivantes.
- Factores dietéticos que limitan la biodisponibilidad del calcio:
  - La presencia de oxalatos en la dieta ya que quelan el calcio, disminuyendo su biodisponibilidad.
  - La fibra tiene una influencia negativa en la absorción del Ca ligado fundamentalmente al fitato (inositol hexafosfato), siempre menor que la del oxalato.
  - El exceso de sodio (especialmente en forma de cloruro sódico). Por cada 2-3 g de sodio excretado se eliminan 24-40 mg de calcio.
  - La dieta rica en proteínas se acompaña de un incremento de la calciuria. Parece que en el catabolismo de los aminoácidos azufrados se libera fosfato, que es eliminado en forma de fosfato cálcico, sin influir en la absorción intestinal del mismo.
  - También la cafeína incrementa la calciuria.
  - La relación calcio/fósforo superior a 2. Se considera óptima la que muestra la leche materna (cercana a la concentración en que se encuentran en el hueso), es decir, 1,5/1. Las carnes y los pescados tienen un alto contenido en fosfatos (15-20 veces superior al del calcio), al igual que las bebidas carbonatadas en los que la cantidad de fósforo puede suponer un 30% de los requerimientos.

CONSECUENCIAS DE LA SUPRESIÓN DE LA LECHE

Las consecuencias de una dieta exenta de leche pueden ser perfectamente compensadas ingiriendo productos lácteos (en general, más ricos en calcio que la propia leche); pero, cuando la supresión incluye también a éstos, puede dificultarse la mineralización del esqueleto con riesgo de no alcanzar un adecuado pico de masa ósea.

Lógicamente, el riesgo o resistencia a desarrollar osteoporosis depende hasta un 60% de factores genéticos y, dentro de los ambientales, la ingesta de calcio y fósforo es importante, junto a otros componentes de la dieta, la tasa de vitamina D (25-deshidrocolecalciferol) y el ejercicio físico.

Por tanto, la situación puede ser compensada, eligiendo alimentos con alto contenido en calcio/fósforo y favoreciendo la radiación solar cutánea y el ejercicio físico.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS EN AUSENCIA DE INGESTA DE LECHE

En principio el tratamiento dietético se basará en asegurar la ingesta de calcio recomendada a cada edad, eligiendo alimentos con una adecuada relación calcio/fósforo y con alta biodisponibilidad.

En el caso de niños pretérmino los protocolos de tratamiento incluyen ya este aspecto y, cuando no toleran la leche (natural o artificial) se utilizan fórmulas adecuadas con altos aportes de calcio, fósforo y de vitamina D.

En la intolerancia a la lactosa, la utilización de fórmulas sin lactosa sería el tratamiento de elección en los niños pequeños. En los mayores deben elegirse productos lácteos como el yogur (que, además de aportar la misma cantidad de calcio, fósforo y vitamina D que la leche, su pH ácido favorece la absorción) y el queso.

Finalmente, en la alergia a proteínas vacunas o en el rechazo a ingerir productos lácteos debe vigilarse, no sólo la dieta, sino también el resto de factores que influyen en la consecución de un adecuado pico de masa ósea.

Dentro de la dieta habitual en nuestro medio, el segundo grupo de alimentos que aportan calcio estarían los cereales, seguidos de las frutas y verduras. Sin embargo, la presencia de oxalatos limita su absorción, hecho que mejora cuando se elimina el agua de su cocción. Igualmente, los cereales contienen fitatos, que disminuyen la biodisponibilidad del calcio aportado. Están especialmente indicados los pescados pequeños que se toman con espinas: anchoas, chanquetes, etc.

El aporte de calcio y fósforo se hará de forma fraccionada para evitar la resorción ósea, por lo que no debe olvidarse especialmente en la cena.

La ingesta proteica global conviene que no supere 1 g/kg de peso para evitar la calciuria que acompaña a dietas hiperproteicas. Por el mismo motivo se vigilará el aporte de sal.

A pesar de estos consejos dietéticos, en muchas ocasiones es preciso recurrir a los alimentos enriquecidos o a la administración de suplementos.

ALIMENTOS ENRIQUECIDOS

Aunque los diversos comités de nutrición no aconsejan el consumo de productos enriquecidos de forma habitual en niños sanos, sí tienen su indicación precisa en niños que no consumen lácteos de forma continuada.

Los alimentos con etiqueta de "enriquecidos", de acuerdo a la normativa comunitaria, deben contener al menos un 15% de la ingesta diaria recomendada por 100 g. Suelen estar suplementados la leche y los productos lácteos, pero también los cereales de desayuno. A este respecto se tendrá en cuenta, especialmente si son integrales, que su contenido en fibra disminuye la biodisponibilidad. Otra alternativa serían zumos o pan.

Es importante elegir alimentos que también estén suplementados en vitamina D.

Las bebidas de soja (batidos, leche de soja) en niños mayorcitos suponen una buena alternativa a la leche, ya que tienen la misma cantidad de calcio y menor de sodio. Aunque la riqueza en fibra es mayor, tiene la ventaja de su menor conte-

nido en grasa saturada y colesterol, y generalmente está suplementada en vitaminas A, D y B_{12}.

SUPLEMENTOS DE CALCIO

Sólo estarán indicados cuando los requerimientos diarios de calcio no llegan a cubrirse con el aporte dietético y la dosis se calculará en función de dicho aporte.

Hay que tener en cuenta, tanto en los suplementos, como en los alimentos enriquecidos, el tipo de sal. La forma preferida es el carbonato cálcico ya que contiene un 40% del mineral y es el más económico. El resto (gluconato, cloruro, gluconato, lactato, fosfato) contienen entre 9-13%. Se absorben casi con la misma eficacia de los productos lácteos.

SUPLEMENTOS EN VITAMINA D

La vitamina D, junto con la parahormona juega un papel crucial en la regulación del metabolismo Ca/P, mejorando la absorción intestinal y renal de ambos. Es evidente que la dieta (incluso en niños que toman leche) no cubre los requerimientos en vitamina D; sin embargo, la fuente más importante de la misma debe proceder de la transformación de la provitamina de la piel en colecalciferol, por la acción de las radiaciones solares. La creciente preocupación por el riesgo de cáncer de piel, ligado a la exposición solar, ha propiciado una verdadera pandemia de déficit en vitamina D, que sin duda influirá en la obtención de un adecuado pico de masa ósea. Por ello, la Asociación Americana de Pediatría duplicó recientemente las recomendaciones de vitamina D dadas en 2003. De acuerdo con su comité científico, la suplementación debe hacerse con 400 UI diarias en las siguientes situaciones:

- Todo recién nacido desde los primeros días hasta finalizar el primer año.
- Entre 1 y 2 años sólo se aconseja en niños de riesgo, considerando tales los que, por tener historia familiar de obesidad, dislipemia o accidentes cardiovasculares, deben tomar leche/productos lácteos desnatados.
- Niños mayores que toman menos de 1 litro diario de leche sin fortificar en vitamina D.
- Adolescentes que no llegan a tomar las 400 UI diarias con alimentos fortificados en la misma.
- Todos los niños cuya tasa de 25OHCC sea inferior a 50 nmol/l hasta su normalización.

En los niños que no toman leche, debe vigilarse también la radiación solar. Tomar el sol y, específicamente, las radiaciones ultravioleta comprendidas entre 290 y 315 nm, es absolutamente necesario para que se transforme la provitamina de la piel en vitamina. Son muchos los factores que influyen en esa transformación: superficie cutánea expuesta al sol, grado de pigmentación de la piel, masa corporal, latitud, estacionalidad, polución ambiental, etc. Ello dificulta la posibilidad de dar recomendaciones generales para la prevención de la osteoporosis. Por otra parte, debe considerarse la controversia entre los potenciales riesgos y los beneficios de los rayos solares. A este respecto, el mayor consenso se acerca a recomendar una exposición moderada (cara y extremidades) de 5-10 minutos 2-3 veces por semana, pero nunca antes de los 6 meses de edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Franch M, Redondo P. Nutrición y patología ósea en la infancia. En: Tratado de Nutrición, Tomo IV. A Gil, ed. Accion Médica. Madrid 2005: 993-1018.
2. Alonso Franch M, Martínez MJ, Redondo P, et al. Estudio Nutricional de la población infanto-juvenil de Castilla y León. Ed. Junta de Castilla y León. Valladolid 2009.
3. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Le pic de masse osseuse: réalitès et incertitudes. Arch Pédiatr 1995; 2: 460-8.
4. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overwiew of the conference "vitamin D and health in the 21st century: an update". Am J Clin Nutr 2008; 88: 483S-490S.
5. Dietary Reference Intakes (DRIs) for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Food and Nutritional Board. National Academy of Sciences. National Academy Press. Washington 1997.
6. Kemi VE, Karkkainen MU, Lamberg CJ.High phosphorus intake acutely and negatively effect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females. Br J Nutr 2006; 96: 545-52.
7. Miján A, Redondo P. Dietas controladas en calcio y fósforo. En: Nutrición y Dietética Clínica (2ª ed). J. Salas. Elssevier-Masson. Barcelona 2008: 406-17.
8. National Institute Health. Consensus Development Conference on Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Eds. William H Natcher. Bethesda, 2000: 1-81.
9. Ortega RM, López AM, Requejo AM et al. La composición de los alimentos. Herramienta básica en la valoración nutricional. U. Complutense. Madrid 2004.
10. USDA National Nutrient Database for standard referente. Release 18. Nutrient lists calcium and phosphorus. Htoo//www.ars.usda.gov/services/dics.htm?docid=9673. 2009.
11. Wagner CL, Greer FR. Comité on Nutrition AAP. Prevention of rickets and vitamin D deficiencicy in infants, children and adolescents. www.pediatrics.org (febrero 2009).
12. Winzenberg TM, Shaw KA, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. Crchrane Database of Systematic Reviews, Issue I. 2009.

NOVIEMBRE/DICIEMBRE 2009

2-4 de noviembre 2009
Palliative Care Leadership CentersTM (PCLC) Training and Mentoring
Birmingham, AL, United States

3-5 de noviembre 2009
The Future of Healthcare for Adolescents in Saudi Arabia Seminar
Riyadh, Saudi Arabia

5-7 de noviembre 2009
3rd International Tübingen-Symposium on Pediatric Solid Tumors/Local Control in Childhood Soft Tissue Sarcoma
Tübingen, Germany

5 de noviembre 2009
7th Annual Pediatric Update
New Haven, CT, United States

6-8 de noviembre 2009
Paediatric Anesthesia Conference
Toronto, ON, Canada

7-14 de noviembre 2009
Pediatric Review 2009
Honolulu, HI, United States

7 de noviembre 2009
12. Thüringer Schmerztag
Erfurt, Germany

9-11 de noviembre 2009
Palliative Care Leadership CentersTM (PCLC) Training and Mentoring
Milwaukee, WI, United States

9-10 de noviembre 2009
3rd National Conference: Paediatrics Asthma and Allergy
London, England, United Kingdom

9-11 de noviembre 2009
2nd International Meeting Innovations & Progress in Healthcare for Women
London, England, United Kingdom

10-14 de noviembre 2009
Chemotherapy Foundation Symposium, Innovative Cancer Therapy for Tomorrow
New York, NY, United States

10 de noviembre 2009
UCSD Patient Safety Meeting
San Diego, CA, United States

11-13 de noviembre 2009
Health Orientation in Pediatric Medicine
Yasuj, Iran, Islamic Republic of

12-15 de noviembre 2009
III World Congress on Disorders of Sexual Development
Toronto, ON, Canada

12-14 de noviembre 2009
International Symposium of DTC and FIDE-Sharing Experience
Jena, Germany

12-15 de noviembre 2009
The 2nd International Congress on Inborn Metabolic Disorders in Iran
Tehran, Iran, Islamic Republic of

12-15 de noviembre 2009
Pri-Med East Conference & Exhibition
Boston, Massachusetts, United States

13-14 de noviembre 2009
Child Development Update Conference
Toronto, ON, Canada

13-15 de noviembre 2009
6th International Conference on PBL in Dentistry
Hong Kong, China

14-16 de noviembre 2009
XIIIth Annual Conference of the Paediatric Haematology Oncology Chapter of the Indian Academy of Paediatrics
Chandigarh, India

15-22 de noviembre 2009
Emergency Medicine Update
Miami, FL, United States

17-19 de noviembre 2009
The 3th Iranian Asthma Meeting
Tehran, Iran

17-18 de noviembre 2009
Allergy, Asthma and Clinical Immunology Symposium
Riyadh, Riyadh, Saudi Arabia

17-20 de noviembre 2009
11th World Congress on Pediatric Dermatology
Bangkok, Thailand

17-20 de noviembre 2009
11th World Congress on Pediatric Dermatology (WCPD 2009)
Bangkok, Thailand

17 de noviembre 2009
City-Wide Paediatric Rounds
Toronto, ON, Canada

17-20 de noviembre 2009
NEO 2009 Controversias en Neonatologia Perinatal
México D.F, D.F., México

17-18 de noviembre 2009
5th National Conference: Autism Today
Edinburgh, England, United Kingdom

18-20 de noviembre 2009
Palliative Care Leadership CentersTM (PCLC) Training and Mentoring
Akron, OH, United States

18-2 de noviembre 2009
Palliative Care Leadership CentersTM (PCLC) Training and Mentoring
Columbus, OH, United States

18-20 de noviembre 2009
Palliative Care Leadership CentersTM (PCLC) Training and Mentoring
Lexington, KY, United States

18 de noviembre 2009
Conversations in Ethics: Should All infants Born Alive, Regardless of Prognosis, Be Resuscitated?
Miami, FL, United States

19-22 de noviembre 2009
6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases: WSPID 2009
Buenos Aires, Argentina

19 de noviembre 2009
Management of Neonatal Emergenices
Cambridgeshire, England, United Kingdom

20-21 de noviembre 2009
Kinderorthopädie für Pädiater - Klinische Untersuchung zum Auffinden der Grenzen der Norm und der Normvarianten
Biel, Switzerland

22 de noviembre al 5de diciembre 2009
Seminar on Legal-Medical Issues
Miami, FL, United States

24-25 de noviembre 2009
Canadian Refugee Health Conference
Toronto, ON, Canada

25-28 de noviembre 2009
III Congreso LatinoAmericano de Neurocirugía Pediátrica
Porto de Galinhas - Recife, Brazil

25-27 de noviembre 2009
Paediatric Acute Sexual Assault Examination and Aftercare
London, England, United Kingdom

25-27 de noviembre 2009
6th Health Services & Policy Research Conference
Brisbane, Queensland, Australia

26-28 de noviembre 2009
I Congresso Iberico De Fendas Lebio-Palatinas; VIII Congreso de la Sociedad Española de Fisuras Faciales
Porto, Portugal

30 de noviembre al 2 de diciembre 2009
European Surgical Institute: Minimally Invasive Techniques in Paediatric Surgery
Norderstedt, Germany

1 de diciembre 2009
Managing Emergencies in Paediatric Intensive Care
Cambridge, England, United Kingdom

2-3 de diciembre 2009
Palliative Care Leadership CentersTM (PCLC) Training and Mentoring
Minneapolis, MN, United States

2-4 de diciembre 2009
Popular Pediatric Clinical Topics - 2009
Kohala Coast, HI, United States

2-6 de diciembre 2009
6th Annual International Pediatric Orthopaedic Symposium presented by POSNA and AAOS
Lake Buena Vista, FL, United States

3-6 de diciembre 2009
2009 Advances in Inflammatory Bowel Diseases/Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference
Hollywood, FL, United States

3-6 de diciembre 2009
Excellence in Paediatrics
Florence, Italy

4-6 de diciembre 2009
27th Annual Infectious Disease Seminar for the Practicing Physician
Naples, FL, United States

4-6 de diciembre 2009
The First Persian Gulf Congress on Rhinology and Facial Plastic Surgery
Kish Island,

5 de diciembre 2009
Li-La Kinderchirurgie für Pädiater
Hildesheim, Germany

7-10 de diciembre 2009
The 4th International Jerusalem Conference on Health Policy
Jerusalem, Israel

9-11 de diciembre 2009
5th Pediatrics and Neonatal Transport Course
México D.F, México

9-21 de diciembre 2009
Seminar on Legal-Medical Issues
Sydney, NSW, Australia

10 de diciembre 2009
Virtual Pediatric Surgery Education Series: Undescended Testicles, Hydroceles, and More
Cleveland, OH, United States

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 2009.

J Corbaton Blasco
J Cubells Riero
Soledad Gallego Melcon
María Soledad Maldonado Regalado
Ana María Martínez Rubio
Francisco Barrio Corrales
José Ignacio Ruiz Jiménez
Jose María Jiménez Bustos
Enrique García Frias
Enrique Otheo de Tejada Barasoain
José María Indiano Arce
Luis Sierrasesumaga Ariznavarreta
Rafael Guerrero

Índice de autores

Volumen 65/2009

Acosta Gordillo L, 123
Alonso Franch M, 392, 547, 577
Álvarez Gil N, 126
Argente J, 167, 357, 358, 370, 408, 423, 445
Aroca A, 297, 303
Arriola Pereda G, 129
Audí Parera L, 569

Ballesta Martínez MJ, 15
Baquero Artiago F, 135
Barbero Abreu P, 111
Barcia Ramírez A, 48
Barrio Castellanos R, 470, 488
Barrio Corrales F, 556
Barrios V, 408
Bassecourt Serra B, 140
Bastida Eizaguirre M, 144
Beltrán García S, 549
Benedito Monleón MC, 90, 111
Benítez Gómez IL, 547
Bilbao JR, 272
Blanco Quirós, 433
Blázquez Arrabal B, 129, 137, 541
Bret M, 297, 303
Buenache Espartosa R, 537
Bueno M, 180
Bueno O, 180
Bueno Lozano G, 180
Bueno M, 74

Cabero Roura L, 240
Calleja Aguayo E, 556
Cardesa García JJ, 32
Carrasco Hidalgo-Baquero M, 32
Carrascosa A, 166, 184, 564
Carrero C, 310
Castaño González L, 272, 478, 495
Chowen, JA, 358
Cormenzana Carpio M, 123
Corral Carames MJ, 132
Cruz Hernámdez M, 342

De Arriba Muñoz A, 140
De la Flor St. Remy RR, 216
De la Puente A, 327
De la Rosa Fraile M, 240
De la Torre C, 310
De Lucas Laguna R, 126
Del Campo Casanelles M, 59
Del Castillo Martín, 135
Deiros L, 297, 303
Díaz M, 327
Díaz Rodríguez JL, 48
Doménech Martínez E, 190
Domínguez Cajal MM, 140, 556

Encinas JL, 292
Escartín Villacampa R, 556
Espino Aguilar R, 123
Ezquieta B, 470

Felter Ochoa RA, 126
Fernández A, 184
Fernández C, 184
Fernández JM, 184
Fernández Cebrián S, 132
Fernández Colomer B, 216
Fernández Sánchez ML, 216
Fernández Vallejo MB, 101
Ferrés F, 98
Ferrís Tortajada J, 111
Floristán Muruzábal U, 126
Fidalgo Marrón L, 129, 137

Galán Gómez E, 32
Gale Ansó I, 556
Galicia Poblet G, 129, 560
Galve Pradel Z, 101
Garagorri JM, 386, 461
García Íñiguez JP, 101, 140, 553
García Miñaúr S, 20
García Miguel MJ, 135
García Oguiza A, 137
García Zarza N, 547
García-Algar O, 267
Gener B, 42
Gil Hernández A, 202
Gómez Cámara O, 556
Gómez García S, 433
González López MT, 132
González-Meneses López A, 48
Guillén Navarro E, 12
Gros Esteban D, 101

Heine-Suñer D, 37
Hernández Rodríguez M, 9, 165, 355

Infante Pina D, 206
Irastorza I, 272

Jaureguizar Monereo E, 316
Jiménez Bustos JM, 129, 137, 541, 560
Jiménez González R, 211
Juste Ruiz M, 213

Labrandero C, 297, 303
Lapunzina P, 54
Lassaletta L, 310
Llorente Cereza MT, 140
Lobato Romera R, 316
López Abel B, 132
López Dueñas A, 134
López Expósito I, 24
López Gutiérrez JC, 327
López Mondéjar JA, 537
López Moreno MD, 551
López Pereira P, 316
López Sastre J, 216
López Pisón J, 101, 556
López-Sigüero JP, 184
Loscertales Abril M, 541

Mariño A, 327
Martínez González MJ, 42
Martínez Moral M, 101
Martínez Sopena, 392, 433
Martínez Urrutia MJ, 316
Martos-Moreno GA, 408
Mateo Martínez GA, 537
Medina Guixot M, 123
Mellado Troncoso E, 547
Molina ME, 327
Molina Soares MJ, 560
Moreno LA, 180
Moreno Alonso De Celada R, 126
Moya Benavent M, 74, 89, 166, 225, 563
Muñoz Calvo MT, 423
Mut Oltra J, 551

Naranjo Vivas D, 32

Ochoa Gómez L, 140, 553
Olivares Arnal P, 316
Omeñaca Téres F, 240
Ortigado Matamala A, 560
Otheo de Tejada E, 537

Palomo R, 54
Peña Quintana L, 231
Pérez de Nanclares Leal G, 478, 495
Pérez Jurado LA, 59
Pérez Solís, 216
Pié Juste J, 66
Pinillos Pisón R, 553
Plasencia V, 99
Polo L, 297, 303
Pont Martínez P, 111
Pozo Román J, 370
Puisac Uriol B, 66

Quero Jiménez J, 235

Ramón Salguero JM, 551
Ramos Fuentes FJ, 11
Rebage Moisés V, 140, 553, 556
Redondo del Río MP, 392, 557
Reina J, 98
Reina Gómez A, 551
Reinoso-Barbero F, 321
Ribate Molina MP, 66
Rica Etxebarría I, 478
Rizo Pascual JM, 537
Rodríguez R, 292
Rodríguez Rodríguez JR, 123
Ros Z, 327
Ros Pérez P, 537
Rosell Andreo J, 37
Royo Pérez D, 564
Rubio Jiménez ME, 129, 137, 555

Sáenz Moreno I, 101
Salcedo Abizanda S, 240
Sánchez E, 184
Sánchez Luna M, 248
Sanz-Medel A, 216
Sarría Chueca, 334
Sierra Salinas C, 256
Sobradillo B, 184
Solano Páez P, 541
Soriano Guillén L, 445
Soto C, 327
Soto Sánchez B, 135

Terrer Manrique G, 101
Tizzano Ferrari E, 24
Tormo Carnicé R, 260
Torres Claveras S, 140, 564
Tovar JA, 291
Trillo Belizón C, 560

Vall Combelles O, 267
Vela Desojo A, 495
Vera Medialdea R, 560
Villagrá F, 297, 303
Vitoria JC, 272
Yeste D, 184

Índice de materias

Volumen 65/2009

Abierta, 292
Aceleración secular del crecimiento, 184
Actividad física, 408
Adenoma tóxico, 123
Adenovirus, 98
Adolescencia, 90, 564, 577
Afectación hepática en la fibrosis quística, 260
Alimentación, 190
Alcoholismo fetal, 211
Alergía a las proteínas de vacuno, 213
ALS, 167
Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, 213
Analgésicos, 321
Análogos de GnRH, 167
Anestésico tópico, 547
Anomalías
  de la diferenciación sexual (ADS), 569
  vasculares, 327
Anticuerpos antitransglutaminasa, 272
Anticomiciales, 321
Antidepresivos, 321
Antitiroideos, 386
Árbol genealógico, 15
Arteria marginal de Drummond, 556
Artritis séptica, 537
Asesoramiento genético, 12
Asma, 267
Autismo, 42

Bocio, 386

C*annabis*, 111
Cardiopatía, 140
Cariotipo, 24
Catéter venoso central, 553
Celiaquía, 272
CFTR, 260
Cirugía, 292
  arco aórtico, 297
  bariátrica, 408
Citogenética, 24
Cloruro de etilo, 547
Cohesinas, 66
Comorbilidades, 408
Complicaciones neurológicas, 129
Crecimiento puberal, 184
Cromosomopatía, 140
Cuidados neonatales, 235

Defecto
  del tubo neural, 541
  óseo sacro, 556
Deleción, 48, 59
Derrame pericárdico, 553
Desarrollo psicomotor, 101
Deshabituación, 111
Desviaciones nutricionales, 206
Diabetes, 423
  tipo 2, 564
Diagnóstico, 90
Dieta hipocálcica, 557
Dismorfología, 12
Disomía uniparental, 48
Displasia broncopulmonar, 248
Dolor, 547
  crónico infantil, 321
Duplicaciones segmentarias, 59

Edema agudo hemorrágico de la infancia, 126
EG neonatal, 386
Enfermedad
  de Graves (EG), 386
  raras (ER), 569
Escabiosis, 132
Escaldadura estafilocócica, 135
Estados intersexuales (IS), 569
Esteatohepatitis, 231
Esteatosis simple, 231
Estereotipias de manos, 42
Estímulos audio-visuales, 111
Estreñimiento infantil, 310
Estreptococo β-hemolítico grupo B, 241
Estudios
  españoles de crecimiento 2008, 184
  longitudinales, 184
  transversales, 184
Evaluación
  diagnóstica, 20
  neurológica, 101

Fenotipo, 32
Fetal, 292
Fibrosis quística, 260
FISH, 24
Fisura palatina, 140
Fórmulas comerciales, 216
Fórmula de soja, 213

Gasto energético, 392
en reposo (GER), 392
Total (GET), 392
Gen/es, 66
FMR1, 37
MECP2, 42
NIPBL, 66
NSD1, 54
SMC1A, 66
SMC3, 66
Genética clínica, 12
GH, 358
recombinante, 167
Ghrelina, 358
GHRH, 358
Glucemia, 423

Hábitos de bebida, 206
Haploinsuficiencia, 59
Heces, 98
Hemangiomas, 327
Herencia no mendeliana, 15
Hígado graso, 231
Hipercrecimiento, 54
Hipertiroidismo, 123, 386
Hipocrecimiento, 370
armónico, 370
Hipotálamo, 358
Hipotonía neonatal, 48
Hirschsprung, 310
Homeostasis cálcica, 225
Hueso, 327

IGF-I, 167
recombinante, 167
Impronta genómica, 48
Infancia, 123
Infección
ósteo-articular en la infancia, 537
respiratoria, 98
Ingesta adecuada de calcio, 577
Ingredientes alimentarios, 256
Inhibidores de aromata, 167
Insulina, 423
Intervención
nutricional, 408
psicológica, 90

Laparoscopia, 316
Leche
de rumiantes, 202
humana, 202, 216
Lípidos intravenosos, 248
Lupus neonatal, 551

Macrosomía, 54
Maduración puberal, 184
Malformación/es, 211, 292
anorrectal congénita, 556
congénita, 541
Malnutrición, 272
Manejo
postoperatorio, 303
preoperatorio, 303
Manifestaciones cutáneas, 551
Masa presacra, 556
Medio ambiente materno-fetal, 267
Micosis del cuero cabelludo, 137
Microcefalea, 42
Microdeleción, 32
Mutaciones, 24, 66

Nefrectomía, 316
Neonato, 240
Neonatología, 235
Nódulo tiroideo, 123
Nucleótidos, 202
Nutrición infantil, 256

Obesidad, 180, 423
en niños y adolescentes, 392
infantil, 408
Obstrucción intestinal neonatal, 560
Opiáceos, 321
Orlistat, 408
Orquidopexia, 316
Osteólisis, 327
Osteomielitis aguda, 537
Osteopenia, 577

Parálisis cerebral, 101
Pautas de seguimiento, 59
PCR cuantitativa, 24
Pediatría, 316
Perfusión cerebral selectiva, 297
Polimorfismos, 24
Prediabetes tipo 2, 564
Prematuridad, 190
Prematuro, 101
Prevención, 111
Problemas de comportamiento, 37
Programa psicológico multicomponente, 111
Pulso, 358
Punción venosa, 547
Púrpura de Schönlein-Henoch, 129

Querion de Celso, 137

Receptor de
GH, 167
vitamina D, 225
Recién nacido, 140, 184, 553
de muy bajo peso, 101
Redes neonatales nacionales, 235
Refrescos, 206
Reinfestación, 132
Requerimientos nutricionales, 190
Resistencia la insulina, 564
Resultados, 303
Retraso mental, 20, 42, 48

hereditario, 37
Riesgo cardiovascular, 180

Sarna nodular, 132
Secuelas, 101
Secuenciación, 24
Selenio, 216
Sepsis bacteriana, 241
Sibutramina, 408
Signo de Nikoski, 135
Síndrome/s de
Angelman, 48
Cornelia de Lange, 66
fetales, 211
genes contiguos, 32
médula anclada, 556
metabólico, 180
Prader-Willi, 48
Rett, 42
Sotos, 54
tríada de Currarino, 556
Williams, 59
Sistema nervioso central, 541
Somatostatina, 358
Staphylococus areus, 135, 537
STAT5b, 167

Tabaco, 111
Tabaquismo, 267
Talla adulta, 184
Talla baja, 370
armónica, 370
idiopática, 167, 370
Tapón meconial, 560
Taponamiento cardiaco, 553
TBI, 167
Técnicas quirúrgicas, 303
Terapia de exposición, 111
Tirotoxicosis, 386
Translocación, 140
Trasposición de grandes arterias, 303
Trastornos
convulsivos, 48
mentales, 90
Tratamiento, 292
conductual, 408
Triglicéridos, 423

Unidad del Dolor Infantil, 321

Vasculitis
leucocitoclástica, 126
sistémica, 129
crisis convulsivas, 129
Vitamina A, 248
Vitamina D3, 225

Zumos de frutas, 206

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

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

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

REVISIÓN

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

CARTAS AL DIRECTOR

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

ORIGINALES

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

Los originales constarán de los siguientes apartados:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

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

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS / TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

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

CRÍTICA DE LIBROS

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

OTRAS SECCIONES

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

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

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

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

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

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

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

Dr. Arturo Muñoz
Revista Española de Pediatría
Ergon, S.A. Arboleda, 1
28221 Majadahonda, Madrid
e-mail: amvillatv@yahoo.es

Boletín de suscripción

Dirección de envío

Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono Población

C.P. Provincia NIF

		Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Canarias Profesionales	Extranjero
Suscríbame a:	**Revista Española de Pediatría** (6 números/año)	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 2009

Responsable de suscripciones

MADRID, ... de ..... de 2009