

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

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



### Sumario

- PUESTA AL DÍA**
- 65 **Bronquiectasias en pacientes sin fibrosis quística**  
*A.B. Martínez López, B. Toledo del Castillo, P. Cobo Elorriaga, L. Ortiz San Román, J.L. Rodríguez Cimadevilla, A. Salcedo Posadas*
- ORIGINALES**
- 71 **Lesiones cerebrales focales isquémicas y hemorrágicas en el recién nacido a término. Revisión casuística**  
*A. Mateo Ferrando, I. Montejo Gañán, E. Sancho Gracia, B. Romera Santa Bárbara, S. Ruiz Escusol, S. Torres Claveras, J. López-Pisón, P. Samper Villagrasa, V. Rebage Moisés*
- 78 **Trastornos paroxísticos no epilépticos en niños de 0 a 15 meses: Revisión de dos años**  
*L. Escartín Madurga, A. Ayerza Casas, P. Samper Villagrasa, S. Ortiz Madinaveitia, M.J. López Moreno, J.L. Olivares López*
- 82 **Evolución neurosensorial de una serie de prematuros con factores de alto riesgo de secuelas neurológicas**  
*D. Royo Pérez, N. Clavero Montañés, S. Torres Claveras, Z. Galve Pradel, A. De Arriba Muñoz, J. López Pisón, V. Rebage Moises*
- 88 **Hemorragias vaginales prepuberales. Un dilema diagnóstico de etiología múltiple y pronóstico variable**  
*F. Martín Sánchez, G. Nóvoa Gómez, S. González González, M. Michelena del Riego*
- 99 **Comparación entre la inmunofluorescencia directa y cultivo *shell vial* en el diagnóstico de las infecciones cutáneas causadas por los herpesvirus 1 y 2 y el virus varicela-zoster en la población pediátrica**  
*J. Reina, C. Marinescu, C. Deniz*
- COMUNICACIONES BREVES**
- 103 **Microadenomas hipofisarios: distintas formas de presentación**  
*M. Alija Merillas, A. Ortigado Matamala, N. López Andrés, E. Cid Paris, J.M. Jiménez Bustos*
- 105 **Secuelas endocrinológicas tras radioterapia craneal por enfermedad de Cushing**  
*M. Alija Merillas, E. Cid Paris, G. Arriola Pereda, A. Gil, J.M. Jiménez Bustos*
- 108 **Lactante con edema pulmonar postobstructivo tras retirada de cuerpo extraño en la vía aérea**  
*M. Ballesteros García, M.R. Rodríguez Díaz, L. Domingo Comeches, A. Mohedas Tamayo, I. Jiménez López, M.T. Penela Vélez de Guevara*
- 111 **Glucogenosis tipo Ib**  
*M.T. González López, S. Fernández Cebrián, M.J. Corral Caramés, S. González González, F. Martín Sánchez*
- 115 **Hidatidosis con afectación multiorgánica**  
*M.E. Rubio Jiménez, G. Galicia Poblet, M.J. García Mazarío, B. Blázquez Arrabal, I. Adrados Razola, J.M. Jiménez Bustos*
- 118 **CRÍTICA DE LIBROS**
- 119 **NOTICIAS**

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

Marzo-Abril 2011

Volumen 67 - Número 2

**DIRECTOR**

Manuel Hernández Rodríguez

**SECRETARIO DE REDACCIÓN**

Arturo Muñoz Villa

**EDITORES PARA EL EXTRANJERO**

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

**CONSEJO DE REDACCIÓN**

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

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

**CONSEJO EDITORIAL**

**Presidente**

José Peña Guitián

**Vocales**

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  
Armando Romanos Lezcano  
Rafael Tojo Sierra  
Alberto Valls Sánchez de la Puerta  
Ignacio Villa Elízaga

© 2011 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](mailto:suscripciones@ergon.es)

**Correspondencia Científica**  
ERGON. Revista Española de Pediatría.  
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)  
[carmen.rodriguez@ergon.es](mailto:carmen.rodriguez@ergon.es)



## Sumario

- PUESTA AL DÍA
- 65 **Bronquiectasias en pacientes sin fibrosis quística**  
*A.B. Martínez López, B. Toledo del Castillo, P. Cobo Elorriaga, L. Ortiz San Román, J.L. Rodríguez Cimadevilla, A. Salcedo Posadas*
- ORIGINALES
- 71 **Lesiones cerebrales focales isquémicas y hemorrágicas en el recién nacido a término. Revisión casuística**  
*A. Mateo Ferrando, I. Montejo Gañán, E. Sancho Gracia, B. Romera Santa Bárbara, S. Ruiz Escusol, S. Torres Claveras, J. López-Pisón, P. Samper Villagrasa, V. Rebage Moisés*
- 78 **Trastornos paroxísticos no epilépticos en niños de 0 a 15 meses: Revisión de dos años**  
*L. Escartín Madurga, A. Ayerza Casas, P. Samper Villagrasa, S. Ortiz Madinaveitia, M.J. López Moreno, J.L. Olivares López*
- 82 **Evolución neurosensorial de una serie de prematuros con factores de alto riesgo de secuelas neurológicas**  
*D. Royo Pérez, N. Clavero Montañés, S. Torres Claveras, Z. Galve Pradel, A. De Arriba Muñoz, J. López Pisón, V. Rebage Moises*
- 88 **Hemorragias vaginales prepuberales. Un dilema diagnóstico de etiología múltiple y pronóstico variable**  
*E. Martinón Sánchez, G. Nóvoa Gómez, S. González González, M. Michelena del Riego*
- 99 **Comparación entre la inmunofluorescencia directa y cultivo *shell vial* en el diagnóstico de las infecciones cutáneas causadas por los herpesvirus 1 y 2 y el virus varicela-zoster en la población pediátrica**  
*J. Reina, C. Marinescu, C. Deniz*
- COMUNICACIONES BREVES
- 103 **Microadenomas hipofisarios: distintas formas de presentación**  
*M. Alija Merillas, M.P. Sevilla Ramos, N. López Andrés, E. Cid Paris, J.M. Jiménez Bustos*
- 105 **Secuelas endocrinológicas tras radioterapia craneal por enfermedad de Cushing**  
*M. Alija Merillas, G. Arriola Pereda, E. Cid Paris, M.E. Rubio Jiménez, A. Gil, J.M. Jiménez Bustos*
- 108 **Lactante con edema pulmonar postobstructivo tras retirada de cuerpo extraño en la vía aérea**  
*M. Ballesteros García, M.R. Rodríguez Díaz, L. Domingo Comeches, A. Mohedas Tamayo, I. Jiménez López, M.T. Penela Vélez de Guevara*
- 111 **Glucogenosis tipo Ib**  
*M.T. González López, S. Fernández Cebrián, M.J. Corral Caramés, S. González González, F. Martinón Sánchez*
- 115 **Hidatidosis con afectación multiorgánica**  
*M.E. Rubio Jiménez, G. Galicia Poblet, M.J. García Mazarío, B. Blázquez Arrabal, I. Adrados Razola, J.M. Jiménez Bustos*
- 118 CRÍTICA DE LIBROS
- 119 NOTICIAS

## Contents

### UP-DATING

- 65 **Bronchiectasis in patients without cystic fibrosis**  
*A.B. Martínez López, B. Toledo del Castillo, P. Cobo Elorriaga, L. Ortiz San Román, J.L. Rodríguez Cimadevilla, A. Salcedo Posadas*

### ORIGINALS

- 71 **Focal ischemic and hemorrhagic brain lesions in the full term new born: A casuistic review**  
*A. Mateo Ferrando, I. Montejo Gañán, E. Sancho Gracia, B. Romera Santa Bárbara, S. Ruiz Escusol, S. Torres Claveras, J. López-Pisón, P. Samper Villagrasa, V. Rebage Moisés*
- 78 **Nonepileptic paroxysmal disorders in children from 0 to 15 months. A two-year review**  
*L. Escartín Madurga, A. Ayerza Casas, P. Samper Villagrasa, S. Ortiz Madinaveitia, M.J. López Moreno, J.L. Olivares López*
- 82 **Neurosensorial evolution of a series of preterm infants with high risk of neurological sequels**  
*D. Royo Pérez, N. Clavero Montañés, S. Torres Claveras, Z. Galve Pradel, A. De Arriba Muñoz, J. López Pisón, V. Rebage Moises*
- 88 **Prepubertal vaginal bleeding. A diagnostic dilemma of multiple etiology and variable prognosis**  
*E. Martinón Sánchez, G. Nóvoa Gómez, S. González González, M. Michelena del Riego*
- 99 **Comparison between direct immunofluorescence and shell-vial culture in the diagnosis of skin infections caused by herpes virus 1 and 2 and varicella-zoster virus in the pediatric population**  
*J. Reina, C. Marinescu, C. Deniz*

### SHORT COMMUNICATIONS

- 103 **Pituitary microadenomas: different presentation forms**  
*M. Alija Merillas, M.P. Sevilla Ramos, N. López Andrés, E. Cid Paris, J.M. Jiménez Bustos*
- 105 **Endocrinological sequels after cranial radiotherapy due to Cushing's disease**  
*M. Alija Merillas, G. Arriola Pereda, E. Cid Paris, M.E. Rubio Jiménez, A. Gil, J.M. Jiménez Bustos*
- 108 **Infant with post-obstructive pulmonary edema after removal of foreign body in the airway**  
*M. Ballesteros García, M.R. Rodríguez Díaz, L. Domingo Comeches, A. Mohedas Tamayo, I. Jiménez López, M.T. Penela Vélez de Guevara*
- 111 **Type Ib glycogenosis**  
*M.T. González López, S. Fernández Cebrián, M.J. Corral Caramés, S. González González, F. Martinón Sánchez*
- 115 **Hydatid cyst with multiorgan involvement**  
*M.E. Rubio Jiménez, G. Galicia Poblet, M.J. García Mazarío, B. Blázquez Arrabal, I. Adrados Razola, J.M. Jiménez Bustos*

118 BOOKS

119 NEWS

## Bronquiectasias en pacientes sin fibrosis quística

A.B. Martínez López, B. Toledo del Castillo, P. Cobo Elorriaga, L. Ortiz San Román, J.L. Rodríguez Cimadevilla, A. Salcedo Posadas

*Unidad Neumofisiología y Pruebas Funcionales. Sección Neumología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

### RESUMEN

Presentamos un caso de neumonías de repetición en la misma localización en una niña de 9 años con tos productiva prácticamente diaria. La prueba del sudor fue negativa y la TC de tórax evidenció bronquiectasias localizadas.

Las bronquiectasias son la secuela final de un proceso crónico originado por múltiples causas, la mayoría de ellas adquiridas. Aunque su frecuencia se ha reducido en los últimos años, hay que pensar en ellas ante la cronificación y/o recurrencia de algunas patologías respiratorias. Se analiza su etiología, sus síntomas y signos más frecuentes, así como las pruebas complementarias a realizar. El manejo ideal es el específico de la causa subyacente aunque en pocos casos es posible. Se insiste en el tratamiento médico intensivo, reservándose la cirugía en caso de mala respuesta al mismo.

*Palabras clave:* Bronquiectasias; Tos crónica productiva; Diagnóstico; Tratamiento.

### ABSTRACT

We present a case of repeated pneumonias in the same location in a 9-year old girl with almost daily productive cough. The sweat test was negative and the chest CT scan showed localized bronchiectasis.

Bronchiectases are the final sequel of a chronic process originated by multiple causes, most of them acquired. Although their frequency has decreased in recent years, they must be considered when the condition becomes chronic and/or there is recurrence of some respiratory conditions. An analysis is made of its etiology, most frequent symptoms

and signs and the complementary tests to be conducted. The ideal management is that specific to the underlying cause although this is only possible in a few cases. The need for intensive medical treatment is stressed, reserving surgery for when there is poor response to it.

*Key words:* Bronchiectasis; Chronic productive cough; Diagnosis; Treatment.

### INTRODUCCIÓN

Las bronquiectasias son trastornos caracterizados por dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios de mediano calibre, con alteraciones en su pared<sup>(1)</sup>. Son la secuela final de un proceso crónico originado por múltiples causas, la mayoría de ellas adquiridas. Aunque la frecuencia de las bronquiectasias se ha reducido en los últimos años, en relación al uso de antibioterapia precoz y a la disminución de ciertas infecciones, hay que pensar en ellas ante la cronificación y/o recurrencia de algunas patologías respiratorias.

### CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una niña de 9 años de edad remitida a consulta de Neumología por neumonías de repetición localizadas en base derecha desde los 14 meses de vida. Referían varios episodios anuales de fiebre alta, dolor torácico y tos productiva que mejoraban con el tratamiento antibiótico aunque con persistencia de las imágenes de condensación en la misma localización, región basal derecha (Fig. 1). En los periodos intercrisis persistía tos productiva de frecuencia casi diaria.

La analítica y estudio inmunológico completo fueron normales. Para descartar fibrosis quística (FQ) se realizó test del sudor con resultado negativo. En la TC de tórax se objetivaron voluminosas adenopatías subcarinales e hiliares derechas en la ventana de mediastino. En la imagen con ventana de pulmón, se observa una consolidación en

*Correspondencia:* Dr. Antonio Salcedo Posadas. Hospital Materno infantil Gregorio Marañón. C/ Dr. Castelo, 47. 28009 Madrid  
E-mail: asalcedo.hgugm@salud.madrid.org  
Recibido: Noviembre 2010





FIGURA 1. Rx PA de tórax: se aprecia una condensación parenquimatosa paracardíaca derecha que borra parcialmente el contorno cardíaco.

lóbulo medio con bronquiectasias y un tenue infiltrado en el lóbulo inferior derecho (Fig. 2).

Otra posibilidad diagnóstica a considerar fue la tuberculosis pulmonar, prácticamente descartada tras realizar Mantoux con resultado negativo (en dos ocasiones) y cultivos negativos para micobacterias.

Se realizó fibrobroncoscopia, en la que se observaron abundantes secreciones mucosas, dependientes de lóbulo medio e inferior derecho, realizándose broncoaspirado y lavado broncoalveolar, que resultaron estériles.

Inicialmente se pautó tratamiento con antibióticos, corticoides y broncodilatadores nebulizados, así como fisioterapia respiratoria intensiva, con el fin de ver la respuesta a la terapia médica.

Ante la sintomatología prácticamente diaria, con reagudizaciones frecuentes, que presentaba nuestra paciente, se plantea la realización de una nueva TC para determinar la extensión de las lesiones y valorar la actitud terapéutica. En la segunda TC torácica se objetivaron múltiples bronquiectasias quísticas en lóbulo medio y segmento medial de la pirámide basal del lóbulo inferior derecho, así como disminución del tamaño de las adenopatías (Fig. 3). Por todo ello consideramos que la patología que presentaba esta paciente era congruente con cambios inflamatorios secundarios a la sobreinfección de las bronquiectasias.

Debido a la broncorrea persistente, y tras realizar un tratamiento agresivo de las infecciones respiratorias recurrentes así como puesta en marcha de un programa intensivo de fisioterapia respiratoria, como ya hemos comentado, la enferma mantuvo infecciones frecuentes por lo que se realizó lobectomía del lóbulo medio y segmentectomía del segmento medial de la pirámide basal del lóbulo inferior derecho, con buena evolución clínica y práctica desaparición de

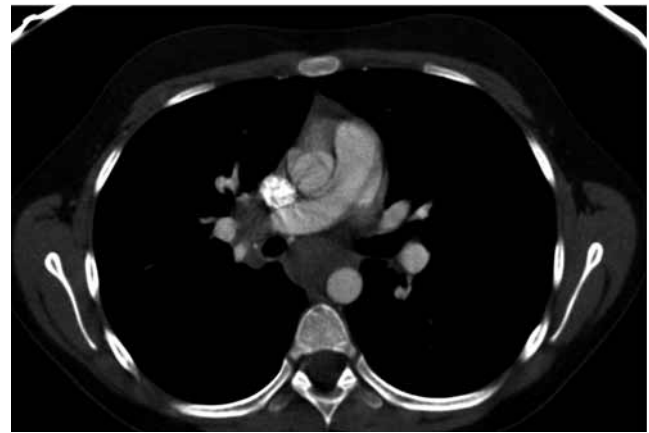
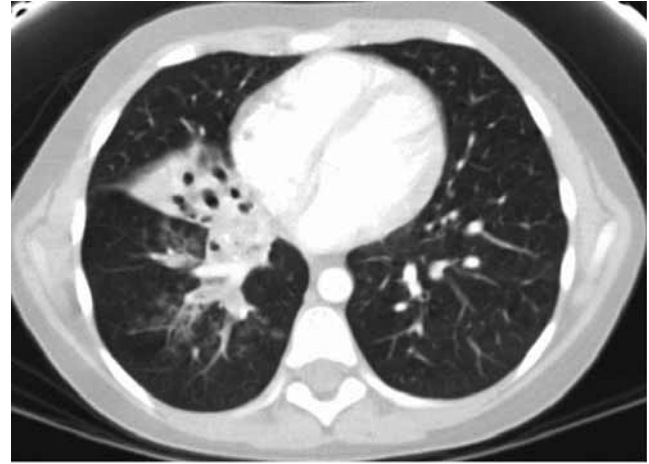


FIGURA 2. TC tórax corte axial; ventanas mediastino (inferior) y pulmón (superior); se observan adenopatías subcarinales e hilarares derechas así como infiltrados en lóbulo medio y lóbulo inferior derecho, con bronquiectasias en el primero.

la sintomatología, con ausencia de expectoración a partir de la intervención quirúrgica.

## DISCUSIÓN

La incidencia real de las bronquiectasias no asociadas a fibrosis quística es desconocida, aunque ha ido descendiendo en países desarrollados<sup>(2,3)</sup>, fundamentalmente debido a la disminución en la gravedad de las infecciones de vías respiratorias bajas, a la introducción de tratamiento antibiótico de amplio espectro, a la disminución de la tuberculosis y a la disponibilidad de vacunas (sarampión, tos ferina, gripe...); sin embargo, continúa siendo un problema relativamente frecuente en países en vías de desarrollo.

Se ha identificado una predisposición racial en niños nativos de Alaska y de etnia Maorí (Nueva Zelanda)<sup>(4,5)</sup>. La patogenia se desconoce pero se ha sugerido que los factores genéticos podrían jugar un papel importante. La deficiencia de TAP (transportador asociado a la presentación de antígenos), relacionada con la inmunidad mediada por células T, se ha asociado con el desarrollo de bronquiectasias<sup>(6)</sup>.

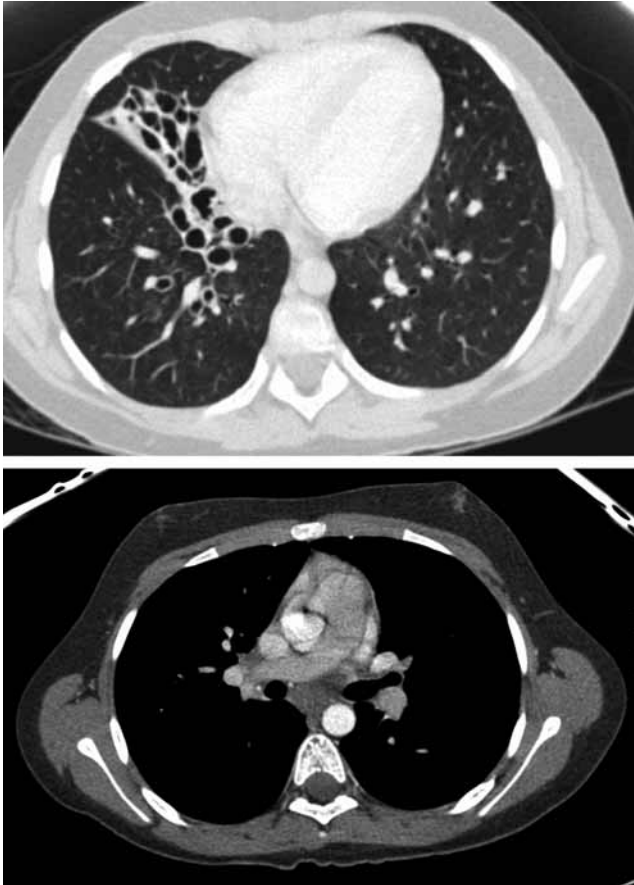


FIGURA 3. TC tórax corte axial; ventanas mediastino (inferior) y pulmón (superior): control del previo (Fig. 2) donde se observa disminución de tamaño de las adenopatías y bronquiectasias.

La patogenia de las bronquiectasias se basa en un círculo vicioso consistente en inflamación e infección (dificultad para eliminar secreciones y colonización bacteriana secundaria) que produce lesión y remodelación de las vías respiratorias.

Desde el punto de vista anatomopatológico, Reid las clasifica en:

- *Bronquiectasias cilíndricas o fusiformes*: dilatación uniforme hasta que la luz de forma brusca adquiere el tamaño normal.
- *Bronquiectasias varicosas*: dilatación irregular.
- *Bronquiectasias saculares o quísticas*: dilatación acentuada distalmente acabando en un fondo de saco.

Las causas de bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística son diversas (Tabla 1). En un porcentaje bastante alto, entre el 20-50%, según las series, son idiopáticas<sup>(7,8,9)</sup>. Entre las causas conocidas, las infecciones del tracto respiratorio inferior son las más frecuentes, suponiendo del 22 al 30%. En la actualidad, las infecciones por adenovirus y las neumonías por bacterias productoras de necrosis tisular son las causas infecciosas más importantes<sup>(1)</sup>. Las inmunodeficiencias suponen aproximadamente un 17% y la aspiración de cuerpo extraño un 6%<sup>(8,10)</sup>.

TABLA 1. Etiología de las bronquiectasias no FQ

- 
- **Desconocida/Idiopática**
  - **Post infecciosas**
    - *Bordetella pertussis*
    - Adenovirus
    - Virus respiratorio sincitial
    - *Influenza*
    - *Mycoplasma pneumoniae*
    - Infecciones bacterianas necrotizantes (*Pseudomonas*, *Staphylococcus*)
    - Tuberculosis
    - Sarampión
    - Virus de la Inmunodeficiencia Humana
  - **Inmunodeficiencias primarias**
    - Hipogammaglobulinemia (déficit de subclases de IgG, déficit IgA, inmunodeficiencia común variable)
    - Déficit de complemento
    - Función anormal de neutrófilos (síndrome de Schwachman-Diamond, enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de Chediak-Higashi)
  - **Inmunodeficiencias secundarias**
    - Tumores, quimioterapia, trasplantes
  - **Discinesia ciliar primaria**
  - **Aspergilosis broncopulmonar alérgica**
  - **Síndrome aspirativo** (reflujo gastroesofágico, aspiración de cuerpo extraño)
  - **Defectos congénitos**
    - Síndrome de Williams-Campbell (deficiencia de cartílago bronquios 3<sup>er</sup> orden)
    - Síndrome de Mounier-Kuhn (traqueobroncomegalia)
    - Síndrome de las uñas amarillas
    - Déficit de alfa 1 antitripsina
  - **Otros**
    - Asma
    - Enfermedades del tejido conectivo (lupus, artritis reumatoide)
    - Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa)
- 

Las bronquiectasias pueden ser focales o difusas según su distribución. Las focales están asociadas a infecciones respiratorias bajas y a obstrucción bronquial (adenopatías, tumor, estenosis cicatricial, cuerpo extraño...). Las difusas suelen deberse a enfermedades subyacentes (inmunodeficiencias, defectos congénitos, aspergilosis broncopulmonar alérgica, discinesia ciliar primaria...).

La presentación clínica es variable (Tabla 2). El síntoma más frecuente es la tos, apareciendo entre el 91-97% según las series<sup>(11-13)</sup>. Generalmente se trata de una tos productiva, como ocurría con nuestro paciente, y empeora por la mañana debido a la retención de secreciones durante la noche. La hemoptisis no es frecuente en niños y cuando ocurre suele ser en casos de bronquiectasias de larga evolución con posible afectación del lecho vascular. Puede producirse



**TABLA 2.** Síntomas y signos de bronquiectasias no FQ

Síntomas
- Infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior
- Tos
- Broncorrea
- Dolor torácico
- Disnea
- Sibilancias
- Hemoptisis
- Anorexia
Signos
- Crepitantes
- Auscultación bronquial ruda
- Hipoventilación
- Acropaquias
- Deformidad torácica
- Retraso ponderoestatural
- Signos y síntomas relacionados con su enfermedad de base (ver algoritmo diagnóstico).

anorexia y fallo de medro en casos de larga evolución. La tríada clásica (tos, expectoración y hemoptisis) es poco frecuente<sup>(1)</sup>. Lo más característico es que la clínica consista en cuadros febriles de repetición y sintomatología respiratoria en un niño previamente diagnosticado de infecciones recurrentes de vías bajas. Los signos clínicos más frecuentes son la auscultación de sonidos bronquiales rudos y crepitantes inspiratorios persistentes de forma localizada o difusa según la afectación.

Ante la sospecha clínica debemos realizar una historia detallada, desarrollando los síntomas previamente expuestos. Es importante fijarse en los antecedentes de hospitalización por neumonías o en la existencia de neumonías recurrentes, los días de estancia hospitalaria, requerimiento de UCIP, necesidades de oxígeno...

Tras realizar una exploración física exhaustiva, procederemos a la realización de pruebas complementarias, descartando en todos los casos fibrosis quística.

Entre las pruebas de imagen debemos realizar siempre radiografía de tórax. Hay que saber que puede ser normal, no descartando el diagnóstico en un niño sintomático. La tomografía computarizada (TC) y la TC de alta resolución (TCAR) son las pruebas de imagen que más información nos ofrecen, sobre todo esta última<sup>(14)</sup>, permitiendo el diagnóstico certero y precoz de las bronquiectasias así como su localización, morfología y extensión.

El estudio de laboratorio debe incluir hemograma, estudio de inmunoglobulinas con subclases de IgG, IgE específica a neuroalérgenos, complemento, producción de anticuerpos específicos y estudio de la función celular y de las células T. Hay que descartar infección VIH, tuberculosis, aspergilo-

**TABLA 3.** Pilares básicos del tratamiento médico

- Tratamiento agresivo y precoz de las infecciones respiratorias
- Fisioterapia respiratoria
- Adecuada nutrición y estado de hidratación
- Calendario vacunal completo, incluyendo vacunación frente a neumococo y anual de virus de la gripe
- Broncodilatadores/antiinflamatorios

sis broncopulmonar alérgica y déficit de  $\alpha 1$  antitripsina. Siempre se debe hacer cultivo de secreciones respiratorias. Todos estos estudios fueron negativos en nuestra paciente.

La fibrobroncoscopia nos permite visualizar el interior de las vías respiratorias y recoger muestras de secreciones respiratorias (cultivos), de mucosa bronquial o tejido pulmonar. También es útil para el diagnóstico etiológico en caso de aspiración de cuerpo extraño. No obstante, no es una prueba a realizar de forma rutinaria.

Si existe sospecha de síndrome de cilios inmóviles, se debe realizar estudio del aclaramiento mucociliar (test de sacarina y/o NO nasal o exhalado, radiosótopos) y según resultado obtener una muestra de epitelio ciliado nasal para valorar la función o anatomía ciliar (motilidad ciliar, microscopia electrónica).

El estudio de la función pulmonar nos ayuda a valorar la gravedad del cuadro clínico así como su evolución. Generalmente suele encontrarse un patrón obstructivo leve aunque puede ser normal o con un compromiso mayor según la causa y gravedad de las bronquiectasias.

El tratamiento ideal es el causal, aunque no siempre es posible. Esto ocurre, por ejemplo, en el caso de pacientes con hipogammaglobulinemia (tratamiento con gammaglobulina) o la aspiración del cuerpo extraño (extracción mediante broncoscopia). Es importante mantener un estado nutricional óptimo<sup>(15)</sup> así como tener el calendario vacunal completo incluyendo vacuna contra neumococo. La fisioterapia respiratoria es un pilar fundamental que permite el drenaje de las secreciones. En nuestro caso fue evidente la efectividad de este tipo de tratamiento al conseguir la eliminación de las abundantes secreciones que ocupaban las dilataciones bronquiales, aunque el efecto fue transitorio. El tratamiento de las reagudizaciones respiratorias debe basarse en el resultado de los cultivos de secreciones o, si estos son negativos o se desconoce este dato (como ocurrió en nuestra enferma), debe hacerse un tratamiento empírico frente a los gérmenes que más frecuentemente se asocian a bronquiectasias (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*)<sup>(12,15)</sup>. También se pueden utilizar broncodilatadores y antiinflamatorios (corticoides inhalados) aunque su efectividad no está claramente definida y son necesarios más estudios para evaluar su efecto (Tabla 3).

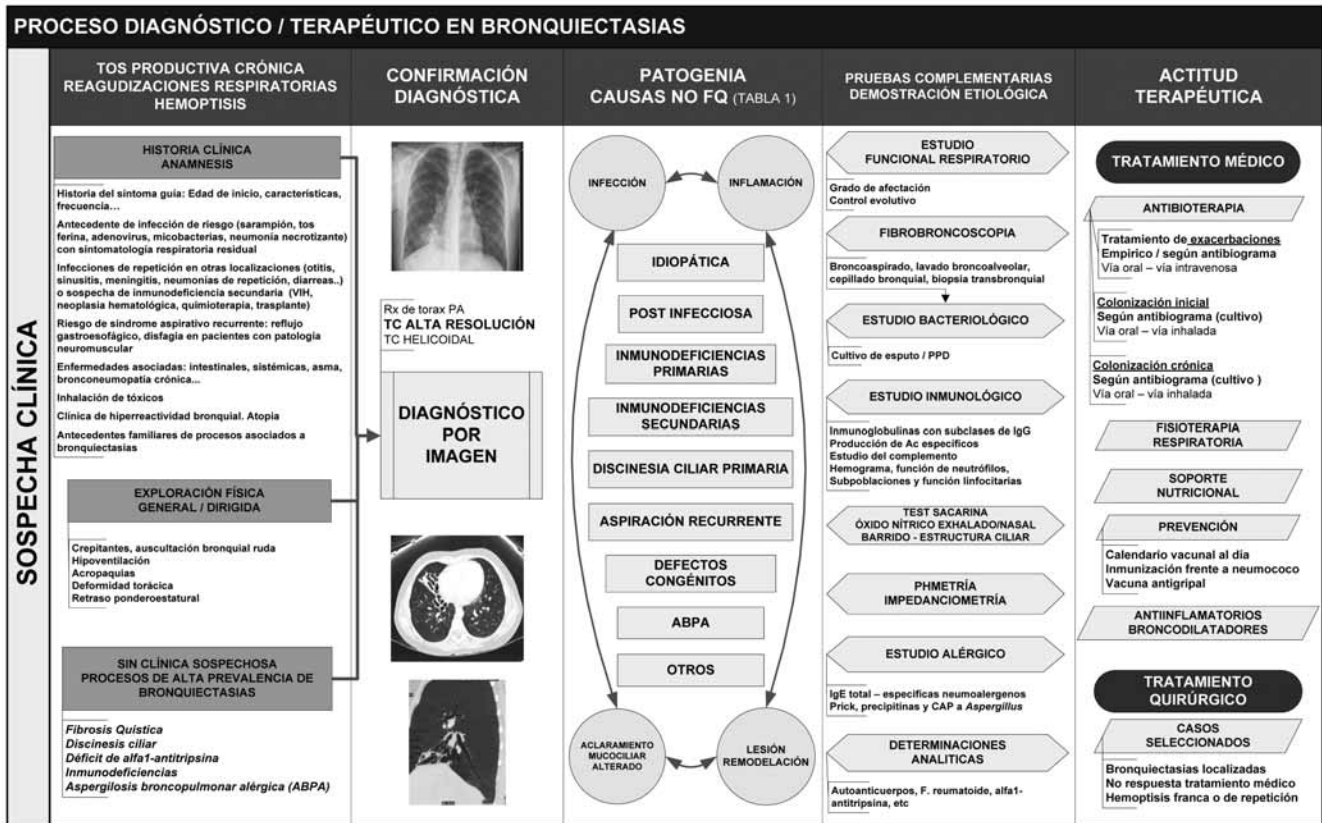


FIGURA 4. Proceso diagnóstico-terapéutico en bronquiectasias.

Solo debe considerarse el tratamiento quirúrgico en bronquiectasias que están localizadas en un segmento o lóbulo pulmonar cuando el paciente no responde de forma adecuada al tratamiento médico intensivo o en caso de hemoptisis extensa o repetida. Si la lesión es difusa y se decide realizar cirugía, se debe empezar por la zona más afectada. Generalmente los niños toleran bien la cirugía. La limitación pulmonar tras la resección suele ser mínima. La atelectasia es la complicación más frecuente después del procedimiento quirúrgico<sup>(16)</sup>.

El proceso diagnóstico-terapéutico de las bronquiectasias no debidas a FQ queda reflejado en la figura 4.

El pronóstico ha mejorado notablemente en los últimos años debido a la vacunación, al mejor control de las infecciones respiratorias con el uso más frecuente de los antibióticos y al diagnóstico precoz con mayor disponibilidad de pruebas diagnósticas.

### CONCLUSIONES

Ante la presencia de un niño con tos crónica productiva o falta de normalización radiológica, es imperativo realizar un estudio exhaustivo así como un seguimiento reglado y un tratamiento agresivo con el fin de evitar complicaciones.

La TC y/o TCAR son las pruebas de imagen que más información nos ofrecen, permitiendo el diagnóstico certero y precoz de las bronquiectasias así como su localización,

morfología y extensión. Es clave para delimitar topográficamente el área afectada y susceptible de resección.

En nuestra experiencia, el tratamiento quirúrgico elimina eficazmente los síntomas que presentan estos enfermos cuando no hay respuesta a un tratamiento médico agresivo.

### BIBLIOGRAFÍA

- Andrés Martín A, González Valencia JP, Pineda Mantecón M. Secuelas de las infecciones respiratorias. Bronquiectasias no fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez Yarza, eds. Tratado de Neumología Infantil. 2ª Ed. Madrid: Ergon; 2009. p. 567-82.
- Cauduro Marostica PJ, Bueno Fischer G. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis: A perspective from South America. Paediatr Respir Rev. 2006; 7: 275-80.
- Rosen MJ. Chronic cough to bronchiectasis: ACCP evidence-based clinical practices guidelines. Chest. 2006; 129 (1 Suppl): S122-31.
- Singleton R, Morris A, Redding G, et al. Bronchiectasis in Alaska native children: cause and clinical course. Pediatr Pulmonol. 2000; 29: 182-7.
- Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, et al. New Zealand national incidence of bronchiectasis "too high" for a developed country. Arch Dis Child. 2005; 90: 737-40.
- Dogru D, Gerçkerer F, Yalc E, et al. The Role of TAP1 and TAP2 Gene Polymorphism in Idiopathic Bronchiectasis in Children. Pediatr Pulmonol. 2007; 42: 237-41.

7. Edwards EA, Asher MI, Byrnes CA. Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: Experience of a tertiary children hospital in New Zealand. *J Paediatr Child Health*. 2003; 39: 111-7.
8. Twiss J, Metcalfe R, Edwards E, et al. New Zealand national incidence of bronchiectasis "too high" for a developed country. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 737-40.
9. Li AM, Sonnappa S, Lex C, et al. Non CF bronchiectasis, does knowing the etiology lead to changes in management. *Eur Respir J*. 2005; 26: 8-14.
10. Fall A, Spencer D. Paediatric bronchiectasis in Europe: what now and where next. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7: 268-74.
11. Brown MA, Lemen RJ. Bronchiectasis. En: Chernick V. Boat TF, Kending Jr EL, eds. *Kending's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. p. 538-52.
12. Karadag B, Karakoc F, Ersu R, et al. Non-Cystic-Fibrosis Bronchiectasis in Children: a Persisting Problem in Developing Countries. *Respiration*. 2005; 72: 233-8.
13. Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, et al. Bronchiectasis: still a problema. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32: 175-8.
14. Coleman LT, Kramer SS, Markowitz RI, et al. Bronchiectasis in children. *J Torac Imag*. 1995; 10: 268-79.
15. Dagli E. Non cystic fibrosis bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev*. 2000; 1: 64-70.
16. Sirmali M, Karasu S, Türüt H, et al. Surgical management of bronchiectasis in childhood. *Eur J Cardio Thorac Surg*. 2007; 31: 120-3.

## Lesiones cerebrales focales isquémicas y hemorrágicas en el recién nacido a término. Revisión casuística

A. Mateo Ferrando\*, I. Montejo Gañán\*, E. Sancho Gracia\*, B. Romera Santa Bárbara\*, S. Ruiz Escusol\*, S. Torres Claveras\*, J. López-Pisón\*\*, P. Samper Villagrasa\*\*\*, V. Rebage Moisés\*

\*Unidad Neonatal, \*\*Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.  
\*\*\*Servicio de Neonatología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

### RESUMEN

**Introducción.** Las afecciones cerebrovasculares tienen gran interés en los recién nacidos a término (RNT), siendo poco frecuentes en relación con los pretérmino por ser causa importante de morbimortalidad neonatal, debiéndose considerar ante la aparición de síntomas neurológicos, principalmente convulsiones.

**Objetivo.** Revisar los accidentes cerebrovasculares focales isquémicos o hemorrágicos en RNT para un mejor conocimiento de estas afecciones en nuestro medio, tratando de identificar posibles factores causales y pronósticos.

**Pacientes y métodos.** Se han estudiado retrospectivamente los RNT con diagnóstico de accidente cerebrovascular focal isquémico o hemorrágico y clínica neurológica precoz, ingresados en la dos últimas décadas (enero 1990 a julio 2009) en la sección de Neonatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y controlados posteriormente en la policlínica de seguimiento. De cada caso se recogieron antecedentes familiares y personales, gestación, parto, clínica, exploración, estudios complementarios, así como su evolución neurológica.

**Resultados.** De los 21 casos recogidos, 12 fueron infartos de la arteria cerebral media (la mayoría izquierdos) y 9 hemorragias. En 4 casos de hemorragia existía antecedente de traumatismo intraparto y en los restantes no se encontró una causa que los justificara. La mayoría se manifestaron como convulsiones focales asociadas a movimientos sutiles. La neuroimagen fue esencial para el diagnóstico. El déficit motor es la secuela principal, en dos de ellos asociada a déficit cognitivo y epilepsia, siendo en 8 casos el desarrollo psicomotor normal.

**Conclusiones.** Son entidades poco frecuentes, desconociéndose su etiología en la mayoría de los casos. La convulsión focal precoz asociada a movimientos sutiles es la manifestación principal y los estudios de neuroimagen son esenciales para el diagnóstico. La evolución neurológica suele ser favorable en la mayoría y las secuelas más importantes son las motoras. No suelen existir factores pronósticos.

**Palabras clave:** Accidente cerebrovascular; Recién nacido y recién nacido a término; Hemorragia cerebral focal; Infarto cerebral focal; Evolución; Pronóstico.

### ABSTRACT

**Introduction.** Cerebrovascular diseases are very important in full-term newborns, being rare compared to preterm and it is an important cause of neonatal morbidity, and it must be consider with the appearance before of neurological symptoms, mainly seizures.

**Objective.** To review focal ischemic or hemorrhagic stroke in term newborn to a better understanding of these conditions in our country, trying to identify possible causal factors and prognosis.

**Patients and Methods.** Term newborns with a diagnosis of focal ischemic or hemorrhagic stroke and early neurological symptoms admitted during the last two decades (January 1990 to July 2009) in the section of Neonatology of the University Hospital Miguel Servet in Zaragoza and controlled later in the follow-up clinic have been studied. In each case we collected personal and family history, pregnancy, childbirth, clinical examination, complementary studies and their neurological development.

**Results.** Of the 21 cases reported, 12 were strokes of the middle cerebral artery (most left) and 9 bleeding. In 4 cases there was history of trauma hemorrhage intrapartum and in the remaining we did not find a cause. Most appeared as focal seizures associated with subtle movements. The neuroimaging was essential for diagnosis. The motor deficit is

Correspondencia: Dr. Víctor Rebage Moisés. C/ Princesa 11-13, 3ºA. 50005 Zaragoza.  
E-mail: victorrebage@yahoo.es  
Recibido: Octubre 2010

the main sequelae, two of them associated with cognitive impairment and epilepsy, with 8 cases having normal psychomotor development.

**Conclusions.** These are rare entities of unknown etiology in most cases. The early focal seizure associated with subtle movements is the main manifestation and neuroimaging studies are essential for diagnosis. The neurological outcome is usually favourable in the majority and the most important sequelae are motor deficit. There are usually no prognostic factors.

*Key words:* Cerebrovascular stroke; New born and term newborn; Focal cerebral hemorrhage; Focal cerebral infarction; Evolution; Prognosis.

## INTRODUCCIÓN

Las afecciones cerebrovasculares tienen gran interés en los recién nacidos a término (RNT), siendo poco frecuentes en relación con los pretérmino por ser causa importante de morbimortalidad neonatal, debiéndose considerar ante la aparición de síntomas neurológicos, principalmente convulsiones. Alguna de las series más amplias señala que hasta un 30% de las convulsiones neonatales precoces se deben a infartos o hemorragias cerebrales. Por ello, es importante el estudio de estas entidades para poder llevar a cabo una actuación profiláctica, diagnóstica y terapéutica.

En el presente estudio se revisan los RNT con lesiones cerebrales focales isquémicas o hemorrágicas para un mejor conocimiento de estas afecciones en nuestro medio. Se analizan posibles factores de riesgo obstétrico y perinatal, presentación clínica, estudios complementarios y tratamientos, así como la evolución clínica de los casos, con el fin de identificar cualquier causa que pueda justificar el ACV neonatal y los factores pronósticos precoces de los neonatos afectos.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se han estudiado retrospectivamente RNT con diagnóstico de accidente cerebrovascular focal isquémico o hemorrágico ingresados en la Unidad de Neonatología y Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante los últimos 19 años (enero de 1990 a julio de 2009) con clínica neurológica precoz. La edad gestacional para su inclusión en el estudio ha sido  $\geq 37$  semanas y el comienzo de la clínica durante el periodo neonatal inmediato. Se han excluido los RNT que presentaban clínica y neuroimagen de encefalopatía difusa.

Se han revisado los siguientes datos:

- **Datos maternos:** edad materna, enfermedades maternas previas a la gestación, antecedentes familiares de interés, datos del embarazo (control del embarazo, número

TABLA 1. Estudio descriptivo de variables cuantitativas.

Variable	Media	DS
Edad madre (años)	29,7	$\pm 3,3$
Paridad	0,6	$\pm 0,8$
Abortos	0,2	$\pm 0,4$
Edad gestacional (semanas)	39,7	$\pm 1,6$
Apgar 1 <sup>er</sup> minuto	7,3	$\pm 2,5$
Apgar 5 minutos	9,1	$\pm 1,5$
pH cordón	7,1	$\pm 0,3$
PRN (gramos)	3283	$\pm 431$
Tiempo de aparición de la clínica (horas)	52,5	$\pm 98,8$
Tiempo de seguimiento (años)	2,4	$\pm 2,2$
Duración del tratamiento con fenobarbital (años)	0,2	$\pm 0,2$

y resultado de ecografías prenatales, paridad, abortos, enfermedades de aparición durante el embarazo, medicaciones, consumo de tabaco y drogas).

- **Datos perinatales:** edad gestacional, registro fetal, anestesia utilizada, tiempo de amniorexis, fiebre intraparto, meconiorrexis, presentación fetal, duración del expulsivo, tipo de parto y su indicación, placenta, cordón umbilical, test de Apgar, reanimación, pH y gasometría del cordón umbilical, sexo, peso al nacimiento, necesidad de UCI y procedencia.

De cada caso se describe la clínica, momento de aparición, exploración neurológica, tratamientos y evolución, así como las exploraciones complementarias realizadas, analíticas, electroencefalogramas y de neuroimagen (tipo de lesión, localización y su posible origen).

Se ha controlado periódicamente la evolución de los pacientes en la policlínica de seguimiento con excepción de un caso, y se ha realizado también valoración del desarrollo psicomotor a través de las entrevistas con los padres, exploración neurológica y test de Brunnet-Lezine. Las secuelas se clasificaron según gravedad (leve, moderada, grave) y el tipo de deficiencia (motoras, cognitivas, sensoriales).

Se realizó estudio estadístico con el programa SPSS 15.0 para Windows, empleando estadística descriptiva de cada una de las variables, analizando toda la información posible, con distribución de frecuencias o porcentajes para las variables cualitativas, y de medias y DS para las cuantitativas. Previamente al análisis, se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se han utilizado los test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher para comprobar la relación entre las variables cualitativas, la t-Student y Anova para la comparación de medias y la U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para la relación entre las variables cualitativas y cuantitativas como test no paramétricos. El límite mínimo de significación aceptado en todo cálculo estadístico ha sido del 95% ( $p < 0,05$ ).



**TABLA 2.** Estudio descriptivo de variables cualitativas perinatales y maternas.

Variable	Frecuencia	Porcentaje	Variable	Frecuencia	Porcentaje
Presentación fetal			Reanimación		
Cefálica	14/16	87,5	No	16/20	80
Otras (podálica, transversa)	2/16	12,5	Sí	4/20	20
Tipo parto			Sexo		
Vaginal eutócico	9/21	42,9	Varón	13/21	61,9
Instrumentado	5/21	23,8	Mujer	8/21	38,1
Cesárea	7/21	33,3	UCI neonatal		
Examen macroscópico de placenta			Sí	10/21	47,6
Normal	13/15	86,7	No	11/21	52,4
Infartada	2/15	13,3	Lugar procedencia		
Registro fetal			Intrahospitalaria	14/21	66,7
Normal	8/13	61,5	Extrahospitalaria	7/21	33,3
Patológico	5/13	38,5	Enfermedades previas a gestación	5/21	23,8
Anestesia utilizada en parto			Antecedentes familiares	7/21	33,3
Epidural	10/14	71,4	Control embarazo	21/21	100
General	4/14	28,6	Ecografías prenatales		
Tiempo de amniorrexis			2	2/21	9,5
" 12 horas	11/13	84,6	3	18/21	85,7
> 12 horas	2/13	15,4	4	1/21	4,8
Duración de expulsivo			Enfermedades de aparición en embarazo	2/21	9,5
Normal	4/5	80	Tratamientos recibidos en embarazo	5/21	23,8
Prolongado	1/5	20	Consumo drogas	0/21	0
Líquido amniótico			Consumo de tabaco	3/19	15,8
Meconial	6/19	31,6			
Claro	13/19	68,4			

## RESULTADOS

La muestra está compuesta por 21 RNT afectos de un ACV focal isquémico o hemorrágico. Se ha estimado una prevalencia para ambas entidades de 1/3.700 RNT, siendo de 1/6.500 para los infartos y 1/8.500 para los hemorrágicos. Del total de RNT, 13 eran varones (61,9%) y ocho mujeres (38,1%).

– **Variables maternas:** la edad media materna era de 29,7 años (intervalo: 26-35 años para los infartos y 23-37 para las hemorragias). En cinco casos (23,8%) existía antecedente de enfermedad materna previa, tres eran infartos (asma y migraña en una madre, ciática y trastorno depresivo en otras dos) y dos hemorrágicos (obesidad y trastorno depresivo). En siete pacientes (33,3%) existían antecedentes familiares de interés: ACV, cáncer de laringe y de vejiga, VIH, convulsiones infantiles, arritmia cardíaca y epilepsia entre los isquémicos, y una esclerosis múltiple y hermana fallecida de causa desconocida entre los hemorrágicos. Todas las madres llevaron control de la gestación. El número de ecografías realizadas fue de tres en el 85,7%, siendo todas normales salvo una por oligoamnios. La paridad materna se situaba en el intervalo de 0-1 para los infartos y 0-3 para las hemorragias y los abortos entre 0 y 1 para todos los casos. Dos madres presentaron patología durante la gestación, un carcinoma renal a los 6 meses de gestación que requirió nefrectomía en un ACV isquémico, y otra

con cuadro catarral en ACV hemorrágico. El 23,8% de madres recibió tratamiento durante la gestación (anti-depresivos, broncodilatadores inhalados, corticoesteroides y mucolíticos). No hubo ningún caso de consumo de drogas pero sí de tabaco en el 15,8% de casos.

– **Variables perinatales:** edad gestacional media 39,5 semanas (intervalo: 38-42 semanas para infartos y 37-42 para los hemorrágicos). Peso medio de 3.283 gramos (intervalo para los infartos: 2.310-3.880 gramos y para las hemorragias: 2.560-3.690), siendo todos de peso adecuado para la gestación excepto uno con retraso del crecimiento intrauterino. En el 87,5% de casos la presentación fue cefálica, parto vaginal eutócico en el 42,9%, instrumentado en el 23,8% y cesárea en el 33,3% (una urgente por ritmo silente). El examen macroscópico de la placenta se realizó en 15 casos, resultando en 2 patológica por infarto y en los restantes (86,6%) normal. El registro fetal patológico en cinco casos (38,5%) con desaceleraciones o ritmo silente. El pH fetal constaba en dos historias, un infarto y una hemorragia, con valores de 7,11 y 7,07. En el 71,4% se usó anestesia epidural y en los restantes general. La amniorrexis fue menor de 12 horas en el 84,6% de pacientes. El periodo expulsivo fue prolongado en el 20% de casos. Líquido amniótico meconial en 6 casos (31,68%). El Apgar fue bajo al minuto en dos casos isquémicos (5/9 y 0/6) y uno

**TABLA 3.** Estudio descriptivo de variables clínicas, diagnósticas, terapéuticas y evolutivas.

Variable	Frecuencia	Porcentaje	Variable	Frecuencia	Porcentaje
Presentación clínica			EEG	21/21	100
Convulsiva	18/20	90	Tratamiento actual		
Depresión neurológica	2/20	10	Antiepilépticos	7/20	35
Convulsiva focal	15/18	83,3	No tratamiento	13/20	65
Convulsiva generalizada	3/18	16,7	Evolución		
Convulsiva sin movimientos sutiles	7/18	38,9	Normal	8/20	40
Convulsiva con movimientos sutiles	11/18	61,1	Secuelas motoras	10/12	83,3
Tiempo aparición de la clínica			Secuelas asociadas	2/12	16,7
< 72 horas vida	18/20	90	Gravedad secuelas		
> 72 horas vida	2/20	10	Leves-moderadas	11/12	91,7
Tratamiento recibido			Graves	1/12	8,3
Un fármaco (fenobarbital)	12/19	63,2	Desarrollo motor		
Más de un fármaco	7/9	36,8	Hemiparesia	8/20	40
TAC	21/21	100	Asimetría funcional	3/20	15
ECOTF	21/21	100	Tetraparesia	1/20	5
Tipo de lesión			Normal	8/20	40
Infarto	12/21	57,1	Lateralidad		
Hemorragia	9/21	42,9	Diestros	8/20	40
Localización infartos			Zurdos	8/20	40
ACM izquierda	9/12	75	No valorable	4/20	20
ACM derecha	3/12	25	Independencia		
Localización hemorragias			Sí	15/17	88,2
Hemisferio izquierdo	2/9	22,2	No	2/17	11,8
Hemisferio derecho	5/9	55,6			
Centroencefálica (ganglios basales)	2/9	22,2			

entre los hemorrágicos (3/6), precisando reanimación cuatro pacientes. Precisaron ingreso en la UCI diez pacientes (47,6%), cinco infartos y cinco hemorragias. El 67% de casos era de procedencia intrahospitalaria.

Todos los recién nacidos tenían clínica (95,2%) excepto uno, con una fractura por hundimiento craneal y hematoma epidural por parto traumático. Salvo dos casos con depresión neurológica (un infarto y una hemorragia), la clínica fue convulsiva en los restantes: focales en quince casos (83,3%) (11 infartos y 4 hemorragias) y generalizadas en tres casos (16,7%) (todas hemorragias), estando asociadas a movimientos sutiles en once casos (61,1%) (7 infartos y 4 hemorragias). Con excepción de dos pacientes, la clínica se presentó en los tres primeros días con una media de aparición de 52 horas y media. Doce de ellos, cinco infartos y siete hemorragias, se controlaron con fenobarbital, y los restantes (todos isquémicos) con fenobarbital + fenitoína, precisando tiopental uno de ellos. La neuroimagen (ECO, TAC, RM) se realizó en todos los casos, permitiendo el diagnóstico y localización de la lesión: isquémica en doce pacientes (57,1%) y nueve hemorragias (42,9%). Todos los infartos se localizaron en la arteria cerebral media, 75% en la izquierda y 25% en la derecha. Las hemorragias en dos casos (22,2%) afectaban al hemisferio izquierdo (1 parietal y 1 frontoparietal), en cinco (55,6%) al hemisferio derecho (1 parietal, 3 frontoparietales y 1 parietotemporal) y otras dos (22,2%) eran bilaterales de localización centroencefálica, afectando a los ganglios de la base.

El EEG fue normal en seis (28,6%) (cinco infartos y una hemorragia) y patológico en quince (71,4%), siete infartos y ocho hemorragias.

Se ha seguido la evolución con un tiempo medio de seguimiento de 2 años y 5 meses: siete pacientes (dos infartos y cinco hemorragias) recibían aún tratamiento anticonvulsivo (33,3%), en los restantes se suspendió a una edad media de 2 meses y 3 semanas (intervalo para los infartos: 15 días-9 meses, intervalo para las hemorragias: 28 días-4 meses). Todos fueron incluidos en programa de estimulación precoz.

Las secuelas halladas fueron de tipo motor en diez pacientes (83,3%) (cuatro infartos y seis hemorragias) y dos pacientes (16,7%) (un infarto y una hemorragia) desarrollaron asociación de secuelas motoras + epilepsia + retraso cognitivo. Las anomalías motoras encontradas fueron: hemiparesia (40%) (cuatro infartos y cuatro hemorragias), asimetría funcional (15%) (un infarto y dos hemorragias) y tetraparesia espástica en otro paciente con hemorragia (5%), presentando los restantes (siete infartos y una hemorragia) un desarrollo neurológico normal. Las secuelas se consideraron en todos los casos de gravedad leve-moderada (cinco infartos y cinco hemorragias), excepto en uno con hemorragia temporo-parietal que desarrolló secuelas graves. En los sucesivos controles clínicos se comprobó la lateralidad y autonomía del paciente, resultando un 50% de diestros (8 casos) (cinco infartos y tres hemorragias) y otro tanto de

**TABLA 4.** Estudio analítico de posibles factores causales de los ACV (con respecto a la localización y tipo de lesión)

Test $\chi^2$			T-Student/Anova/U Mann-Whitney/Kruskal-Wallis		
Variable	Tipo lesión	Localización	Variable	Tipo lesión	Localización
Enfermedades maternas	0,577	0,571	Edad madre	0,411 T	0,273 A
Antecedentes familiares	0,350	0,781	Paridad	0,325 T	0,219 A
Control embarazo	n.s.	n.s.	Abortos	0,602 U	0,571 K
Resultado ecografías prenatales	0,237	0,426	Edad gestacional	0,327 T	0,403 A
Tratamientos maternos	0,748	0,719	Apgar 1 <sup>er</sup> minuto	0,671 T	0,348 A
Consumo drogas	n.s.	n.s.	Apgar 5 minutos	0,382 U	0,647 K
Consumo tabaco	0,891	0,771	pH cordón	n.s. T	n.s. A
Presentación fetal	0,086	0,067	Peso recién nacido	0,176 T	0,408 A
Tipo parto	0,551	0,389	Tiempo aparición clínica	0,438 T	0,064 A
Examen macroscópico placenta	0,215	0,104	Tiempo seguimiento	0,828 T	0,578 A
Registro fetal	0,135	0,135	Duración tratamiento fenobarbital	0,926 T	0,321 A
Anestesia intraparto	0,590	0,394			
Tiempo de amniorraxis	0,097	0,151			
Duración expulsivo	0,075	0,171			
Líquido amniótico	0,141	0,622			
Reanimación	0,848	0,752			
Sexo	0,604	0,057			
UCI neonatal	0,528	0,280			
Lugar procedencia	0,247	0,068			

*n.s.: no significativo, constante.*

**TABLA 5.** Estudio analítico de posibles factores causales (variables cualitativas) y su influencia sobre la evolución.

Variable	Test $\chi^2$			
	Evolución	Motor	Cognitivo	Epilepsia
Enfermedades maternas	0,769	0,860	0,329	0,329
Antecedentes familiares	0,423	0,525	0,274	0,274
Control embarazo	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Resultado ecografías prenatales	0,353	0,000	0,002	0,002
Tratamientos maternos	0,822	0,741	0,456	0,456
Consumo drogas	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Consumo tabaco	0,527	0,825	0,502	0,502
Presentación fetal	0,591	0,883	0,551	0,551
Tipo parto	0,973	0,377	0,257	0,257
Examen macroscópico placenta	0,649	0,926	0,533	0,533
Registro fetal	0,190	0,232	0,190	0,190
Anestesia intraparto	0,501	0,627	0,713	0,713
Tiempo de amniorraxis	0,224	0,086	0,512	0,512
Duración expulsivo	0,171	0,171	0,576	0,576
Líquido amniótico	0,096	0,136	0,457	0,457
Reanimación	0,361	0,613	0,253	0,253
Sexo	0,119	0,783	0,761	0,761
UCI neonatal	0,653	0,506	1	1
Lugar procedencia	0,476	0,088	0,136	0,136

*n.s.: no significativo, constante.*

**TABLA 6.** Estudio analítico de posibles factores causales (variables cuantitativas) y su influencia sobre la evolución.

Variable	T-Student/Anova/U Mann-Whitney/Kruskal-Wallis			
	Evolución	Motor	Cognitivo	Epilepsia
Edad madre	0,863 T	0,337 A	0,565 T	0,565 T
Paridad	0,582 T	0,079 A	0,431 T	0,431 T
Abortos	0,656 U	0,728 K	0,758 U	0,758 U
Edad gestacional	0,614 T	0,280 A	0,318 T	0,318 T
Apgar 1 <sup>er</sup> minuto	0,139 T	0,305 A	0,335 T	0,335 T
Apgar 5 minutos	0,603 U	0,304 K	0,442 U	0,442 U
pH cordón	n.s. T	n.s. A	n.s. T	n.s. T
Peso recién nacido	0,645 T	0,888 A	0,914 T	0,914 T
Tiempo aparición clínica	0,188 T	0,079 A	0,456 T	0,456 T
Tiempo seguimiento	0,253 T	0,240 A	0,062 T	0,062 T
Duración tratam. fenobarbital	0,660 T	0,371 A	0,084 T	0,084 T

*T: Test T-Student; A: Anova; U: U Mann-Whitney; K: Kruskal-Wallis; n.s.: no significativo, constante.*

zurdos, no siendo posible la valoración en los restantes por la edad o secuelas. Quince pacientes (nueve infartos y seis hemorragias) (88,2%) tenían autonomía a pesar de las posibles secuelas y dos pacientes carecían de ella (11,8%) (un infarto y una hemorragia).

**TABLA 7.** Estudio analítico de factores clínicos y terapéuticos y su influencia sobre la evolución.

Variable	Test $\chi^2$			
	Evolución	Motor	Cognitivo	Epilepsia
Presentación clínica	0,341	0,003	0,060	0,060
Tratamiento recibido	0,764	0,311	0,683	0,683
Tipo lesión	0,420	0,155	0,761	0,761
Localización lesión	0,147	0,533	0,870	0,870
Tratamiento actual	0,063	0,071	0,142	0,142

Se intentaron establecer relaciones causales entre las variables obstétricas y perinatológicas con la aparición de un ACV isquémico o hemorrágico, no siendo los resultados significativos. Asimismo, no se encontró relación entre variables obstétricas y perinatológicas, datos clínicos, pruebas complementarias o tratamientos para predecir una evolución normal o patológica del desarrollo motor, cognitivo o epilepsia. Ningún resultado fue estadísticamente significativo, excepto la relación entre los resultados de ecografías prenatales con el desarrollo motor, cognitivo y epilepsia ( $p=0,000$  y  $p=0,002$ , respectivamente) en el test de  $\chi^2$  y el tipo de presentación clínica con el desarrollo motor ( $p=0,003$ ).

## DISCUSIÓN

Los ACV focales isquémicos/hemorrágicos son entidades poco frecuentes en el RNT aunque de gran interés por ser causa importante de morbilidad neonatal y secuelas neurológicas en la infancia<sup>(1-4)</sup>. De ahí la importancia que tiene conocer mejor su fisiopatología para una actuación principalmente profiláctica.

Las lesiones hemorrágicas focales son más frecuentes en recién nacidos prematuros y las isquémicas en los a término, aunque es posible que las hemorrágicas se encuentren infradiagnosticadas en los a término debido a su menor expresión clínica<sup>(2,3)</sup>. Los datos sobre la prevalencia de este tipo de patología en los RNT son escasos y variables y están relacionados principalmente con las formas isquémicas. En nuestro estudio la prevalencia fue menor a la de otras series, siendo para ambas entidades de 1/3.700 RNT, 1/6.500 para infartos y 1/8.500 para las hemorragias<sup>(1,3,7)</sup>.

Como se refiere en otros estudios, después de analizar todas las variables obstétricas y perinatológicas, no hemos encontrado ningún factor de riesgo materno, placentario, fetal o neonatal que justifique la aparición de un ACV<sup>(1,3,7,8)</sup>. De los factores de riesgo materno descritos (enfermedad autoinmune, preeclampsia, trombofilia, infecciones intrauterinas o exposición a cocaína), ninguno estaba presente<sup>(3,6,7,9)</sup>, y la patología materna que hemos encontrado no justifica la aparición de estas afecciones. Asimismo, no hemos encontrado relación con las alteraciones placentarias (infartos) halladas en dos pacientes<sup>(7)</sup>. De los trastornos fe-

tales, solo un paciente presentó crecimiento intrauterino retardado que no justifica la aparición del accidente cerebrovascular<sup>(7,9)</sup>. Entre los ACV hemorrágicos existía un antecedente de trauma obstétrico importante que supone un origen intraparto de la lesión<sup>(4,7)</sup>. Las restantes variables obstétricas y perinatológicas estudiadas no mostraron resultados concluyentes.

La clínica predominante en los ACV fueron las convulsiones focales de aparición en el periodo neonatal precoz, que respondieron bien a los anticomiciales habituales<sup>(1,7)</sup>, lo que plantea que ante una convulsión neonatal persistentemente focal debemos considerar esta posibilidad<sup>(1)</sup>. El tratamiento de estos pacientes requiere ingreso en una unidad neonatal para un mejor manejo de las convulsiones<sup>(7)</sup>. En la actualidad, los tratamientos de neuroprotección son aún de escasa aplicación y los resultados disponibles en la literatura son de experimentación<sup>(2,3,5)</sup>.

La neuroimagen suele confirmar el tipo de lesión (isquémica o hemorrágica) y su localización<sup>(1,2,3,7)</sup>, siendo la TAC la técnica más utilizada junto con la ecografía transfontanelar. La ecografía transfontanelar presenta limitaciones para diagnosticar una lesión isquémica en los RNT dada la subjetividad en la interpretación de las imágenes<sup>(1,2,5,7,10)</sup>. La RM aunque menos utilizada es la técnica de mayor resolución y sensibilidad, permitiendo un diagnóstico precoz<sup>(1-3,5,7,9)</sup>. Los estudios neurofisiológicos son de utilidad para el seguimiento y control de las convulsiones<sup>(1,7)</sup>. Cuando aparecen alteraciones en el EEG, estas suelen ser transitorias, existiendo por lo general correlación entre la localización de las alteraciones eléctricas y la lesión anatómica<sup>(7)</sup>. Los estudios angiográficos (angioRM y/o arteriografía) deben valorarse en cada caso, especialmente en los hemorrágicos. Los estudios metabólicos y de coagulación deben efectuarse para descartar una posible discrasia sanguínea, hiperhomocistinemia, homocistinuria o una patología mitocondrial.

Recientemente se ha propuesto un protocolo de estudio de la enfermedad cerebrovascular en la infancia para mejorar el porcentaje de casos diagnosticados así como la identificación de factores de riesgo potencialmente modificables<sup>(6,8,11)</sup>. Este protocolo incluiría la anamnesis y exploración física completa, neuroimagen preferiblemente RM (en su lugar TAC) para los pacientes clínicamente estables, y para los inestables, la ecografía transfontanelar sería la primera prueba hasta que su situación permitiera la realización de otras, además de los estudios toxicológicos, metabólicos, infecciosos, hematológicos, así como evaluación cardiológica y examen macroscópico de la placenta<sup>(6,7,11,12)</sup>.

Los ACV isquémicos afectan preferentemente el territorio de la arteria cerebral media principalmente izquierda, desconociéndose el motivo, ya que no se ha encontrado ninguna causa o factor que justifique esta predilección<sup>(1,7)</sup>. Se cree que la anatomía vascular del arco aórtico favorece que

el flujo sanguíneo penetre en la arteria subclavia y a través de la carótida primitiva izquierda los vasos cerebrales izquierdos. Otra posible explicación sugiere que existan diferencias regionales en el metabolismo cerebral y una mayor susceptibilidad a la lesión isquémica en el hemisferio izquierdo<sup>(6,8)</sup>. Respecto a las hemorragias, no hay datos sobre el territorio más afectado, siendo en nuestro estudio el hemisferio derecho a nivel frontoparietal el más involucrado.

La evolución coincide con las de otras series y suele ser en muchas ocasiones favorable en cuanto al desarrollo neurológico. Se piensa que los ACV neonatales tengan mejor pronóstico respecto a otras edades pediátricas relacionado con la plasticidad cerebral<sup>(1,6,13)</sup>. Ningún paciente falleció a causa del ACV y siete precisan tratamiento en la actualidad, careciendo solo dos de ellos de autonomía. Aunque doce pacientes presentan secuelas, la mayoría son de gravedad leve-moderada. Las secuelas más frecuentes que hemos encontrado han sido de tipo motor, en forma de hemiparesia contralateral en el 40% de los pacientes, cifra superior a la de otras series<sup>(14)</sup>. El desarrollo cognitivo es normal en todos excepto dos, que asociaban también epilepsia y secuelas motoras<sup>(7,14-16)</sup>.

No se han encontrado factores pronósticos precoces para predecir la evolución de estas afecciones. Algunas series identifican como factor pronóstico de mala evolución la afectación concomitante del hemisferio, cápsula interna y ganglios basales, aunque en nuestro estudio, los dos pacientes que presentaban hemorragia bilateral con afectación de ganglios basales han tenido una evolución normal<sup>(1,14)</sup>. Algunas publicaciones hacen referencia a la utilidad del EEG para identificar los RNT con mayores probabilidades de desarrollar hemiparesia, lo que no se ha constatado en este estudio<sup>(1,3,5,14)</sup>.

Como indican otros autores y en base a los resultados obtenidos, podemos concluir que los ACV isquémicos o hemorrágicos focales en los RNT no son previsible ya que no hemos encontrado ningún factor relacionado directamente con ellos, de ahí que haya que insistirse en el seguimiento y atención del embarazo y parto, y prestar mucha atención a sus posibles manifestaciones clínicas para un diagnóstico y tratamiento precoces.

## CONCLUSIONES

- 1) Afecciones poco frecuentes y, a su vez, causa importante de morbilidad neonatal.
- 2) En la mayoría de los casos no se encuentran factores de riesgo que los justifiquen, no siendo por tanto previsible.
- 3) Clínica precoz, generalmente convulsiva focal asociada a movimientos sutiles que suelen controlarse con los anticomiciales habituales.
- 4) La neuroimagen es esencial para el diagnóstico.
- 5) Su evolución suele ser favorable en la mayoría de los casos.
- 6) Las secuelas son principalmente motoras y no discapacitantes.

- 7) No suelen existir factores pronósticos para predecir la evolución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz Escusol S, Medrano Marina P, Galvan Manso M, et al. Lesiones cerebrales focales isquémicas o hemorrágicas en el recién nacido a término. Revisión casuística de la última década. *Rev Neurol*. 2001; 32: 801-5.
2. Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: clinical aspects. *Neurology of the newborn*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008.
3. Campos Castello J, Canelón de López MS, Santiago Gómez R. Accidentes vasculares isquémicos y hemorrágicos cerebrales del recién nacido a término. Protocolo de estudio y orientaciones terapéuticas. *Rev Neurol*. 2000; 31: 632-44.
4. Nelson KB. Perinatal ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38: 742-5.
5. Rennie J. Hypoxic-ischaemic brain injury. *Robertson's Textbook of Neonatology*. 4<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2005.
6. Garaizar C. Trastornos cerebrales de origen vascular en el recién nacido. Unidad de Neuropediatría, Hospital de Cruces, Vizcaya. Disponible en: [http://www.sid.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitación-temprana/trastornos\\_cerebrales\\_de\\_origen\\_vascular.pdf](http://www.sid.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitación-temprana/trastornos_cerebrales_de_origen_vascular.pdf) (2001)
7. Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Infartos cerebrales en el feto y recién nacido: consideraciones maternas, placentarias y fetales. *Clin Perinat*. 2002; 4: 679-709.
8. Cardo E, Pineda M, Vilaseca MA, et al. Factores de riesgo en la enfermedad cerebrovascular en la infancia. *Rev Neurol*. 2000; 30: 21-7.
9. Cardo E, Juan M. Accidentes cerebrovasculares prenatales: incidencia, patogénesis y factores de riesgo. *Rev Neurol*. 2006; 43 (Supl. 1): S121-7.
10. Cowan F, Mercuri E, Groenendaal F, et al. Does cranial ultrasound imaging identify arterial cerebral infarction in term neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005; 90: 252-6.
11. Cardo E, Pineda M, Artuch R, et al. Propuesta de protocolo de estudio de las enfermedades cerebrovasculares en la infancia. *An Esp Pediatr*. 2000; 52: 435-42.
12. Alfonso I, Andrade EO, Luzondo RJ, et al. Accidentes vasculares encefálicos en neonatos a término. *Rev Neurol*. 2006; 42 (Supl. 3): S17-22.
13. Ballantyne AO, Spilkin AM, Hesselink J, et al. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic function in children with ischaemic perinatal stroke. *Brain*. 2008; 131: 2975-85.
14. Mercuri E, Rutherford M, Cowan F, et al. Early prognostic indicators of outcome in infants with neonatal cerebral infarction: a clinical, electroencephalogram and magnetic resonance imaging study. *Pediatrics*. 1999; 103: 39-46.
15. McLinden A, Baird AD, Westmacott R, et al. Early cognitive outcome after neonatal stroke. *J Child Neurol*. 2007; 22: 1111-6.
16. Ricci D, Mercuri E, Barnett A, et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. *Stroke*. 2008; 39: 403-10.



# Trastornos paroxísticos no epilépticos en niños de 0 a 15 meses: Revisión de dos años

L. Escartín Madurga, A. Ayerza Casas, P. Samper Villagrasa, S. Ortiz Madinaveitia,  
M.J. López Moreno, J.L. Olivares López

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

## RESUMEN

**Introducción.** Los trastornos paroxísticos no epilépticos son manifestaciones de origen brusco y breve duración. Se originan por una disfunción cerebral y tienen en común el carácter excluyente de no ser epilépticos.

**Objetivo.** Analizar los datos epidemiológicos, clínica y evolución de estos episodios en nuestra serie.

**Material y métodos.** Se revisaron las historias de 139 pacientes de 0 a 15 meses valorados en nuestro Servicio de Pediatría en 2007 y 2008 que presentaron al menos un episodio paroxístico y se registraron las características epidemiológicas, clínicas, actitud diagnóstico-terapéutica y evolución.

**Resultados.** El 94,3% de los pacientes con trastornos paroxísticos fueron no epilépticos. El 67% fueron crisis febriles y el 28% afebriles. Este último grupo se clasificó en: crisis anóxicas (59%), trastornos motores (8%), trastornos secundarios a tóxicos (7,7%) o relacionados con el sueño (2,6%). El desarrollo psicomotor fue normal en todos excepto en uno. Precisaron tratamiento farmacológico (2 síndrome de Sandifer y 1 síndrome de abstinencia).

**Conclusiones.** Los trastornos paroxísticos no epilépticos son 10 veces más frecuentes que los epilépticos, no precisan tratamiento farmacológico, pero sí normas de actuación ante las crisis, ya que a pesar de su naturaleza benigna y mejor pronóstico, causan gran angustia familiar y generan consultas frecuentes.

**Palabras clave:** Trastornos paroxísticos; Trastornos paroxísticos no epilépticos; Epilepsia; Espasmos del sollozo.

*Correspondencia:* Dra. Laura Escartín Madurga. Avda. San Juan Bosco nº 15. 50009 Zaragoza.  
*E-mail:* lauesma@hotmail.com  
*Recibido:* Diciembre 2010

REV ESP PEDIATR 2011; 67(2): 78-81

## ABSTRACT

**Introduction.** Non epileptic paroxysmal events are clinical disorders with sudden appearance, short duration and caused by a cerebral dysfunction with the common feature to be not epileptic.

**Objective.** Our aim was to analyze the epidemiological, clinical and evolution of these events in our series.

**Methods.** We included 139 patients from 0 to 15 months studied in our department in 2007 and 2008 who had at least one paroxysmal event and registered the epidemiological, clinical, diagnostic, therapeutic and developmental data.

**Results.** 94.3% of patients were non-epileptic paroxysmal events. Of these, 67% were febrile seizures and 28% were afebrile. The latter group was classified as: Anoxic events (59%), motor disorders (8%), toxic secondary disorders (7.7%) or sleep-related (2.6%), among others. Psychomotor development was normal in all cases except one. Only three patients were treated (2 Sandifer Syndrome and 1 withdrawal).

**Conclusions.** It is estimated that non-epileptic paroxysmal disorders are 10 times more common than epilepsy, not usually require drug treatment, but a proper performance is needed because despite its benign nature and better prognosis, cause great distress and generate family frequent consultations.

**Key words:** Paroxysmal disorder; Non epileptic paroxysmal events; Epilepsy; Breath-holding spells.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad que se presenta con frecuencia durante la infancia, calculándose una incidencia de un 1% en la población general<sup>(1)</sup>. Este fenómeno se produce por una descarga anormal y excesiva de un grupo de neuronas y clínicamente se caracteriza por tener un inicio brusco y asociar alteraciones de la conciencia, fenómenos mo-

tores, sensoriales, autonómicos o psíquicos, percibidos por el paciente o por un observador<sup>(2)</sup>.

Los trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) son una serie de episodios que constituyen un grupo muy heterogéneo de procesos y que aparecen en el 10% de la población general en algún momento de su vida<sup>(3)</sup>. Son manifestaciones de origen brusco, de breve duración, causadas por una disfunción cerebral de origen diverso pero que tienen en común el carácter excluyente de no ser epilépticas, es decir, que su mecanismo de producción no obedece a una descarga hipsincrónica neuronal<sup>(4)</sup>.

Se han realizado diversas clasificaciones y las más útiles son las que se basan en el mecanismo de producción y la semiología clínica predominante. Se distinguen, por tanto, 5 grupos: crisis anóxicas (espasmos del sollozo y síncope), trastornos paroxísticos del sueño (terrores nocturnos, sonambulismo, movimientos anormales, alucinaciones hipnagógicas, narcolepsia, síndrome de apnea-hipersomnía del sueño), trastornos paroxísticos motores (tics, temblor mentoniano hereditario, síndrome de Sandifer, coreoatetosis paroxística, etc.), crisis de origen psicógeno (ataques de rabia, crisis psicógenas, síndrome de Münchhausen) y otros no clasificados (vértigo paroxístico benigno, migraña, secundario a tóxicos y metabolopatías, masturbación, etc.)<sup>(4)</sup>.

En la mayoría de los casos se llega al diagnóstico con una minuciosa anamnesis y no es necesario realizar pruebas complementarias, excepto en presentaciones atípicas o cuando existan dudas diagnósticas. Los TPNE no requieren tratamiento farmacológico, ni seguimiento habitual en las consultas de Neuropediatría por lo que es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial, que permita un correcto manejo de los episodios y que evite tratamientos ineficaces e innecesarios<sup>(5,6)</sup>. Por tanto, es esencial conocer este grupo de procesos ya que, a pesar de su carácter benigno y su pronóstico favorable, conllevan gran angustia familiar y generan numerosas consultas.

## OBJETIVO

Analizar los datos epidemiológicos, clínica y evolución de los trastornos paroxísticos no epilépticos, en una serie de casos recogidos en nuestro Hospital.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes de 0 a 15 meses diagnosticados de trastornos paroxísticos durante los años 2007 y 2008, en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), atendidos tanto en el Servicio de Urgencias, como en el Servicio de Neuropediatría (consulta y planta de hospitalización). Se registraron las características epidemiológicas, clínicas, exploraciones complementarias y datos evolutivos de la serie. Se obtuvo una muestra de 139 casos que se distribuyeron en trastornos epilépticos, no epilépticos y

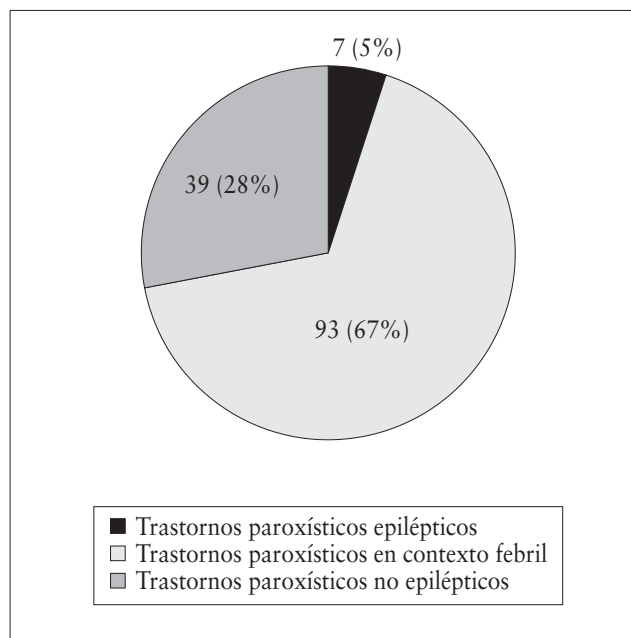


FIGURA 1. Distribución de los trastornos paroxísticos en la serie.

crisis febriles. Se analizaron las características de los TPNE incluyendo las siguientes variables: edad, sexo, etnia, test de Apgar al nacimiento, eventos perinatales, desarrollo psicomotor, antecedentes patológicos relevantes, características clínicas del episodio (alteración del nivel de conciencia, movimientos anormales, cianosis, desviación cefálica o de la mirada, sialorrea, etc.), duración del episodio, número de episodios, factores desencadenantes, presencia de fiebre, postcrisis, actitud diagnóstico-terapéutica llevada a cabo y evolución posterior.

El tamaño muestral limitó el trabajo a un estudio descriptivo. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes mientras que las variables cuantitativas se presentaron como medias.

## RESULTADOS

Los TPNE correspondieron al 94,3% (N= 132) del total de la muestra, y el 5,7% (N= 7) se confirmaron finalmente como casos de encefalopatía epiléptica, secundaria a lesiones tumorales y otros procesos. Se presentaron en contexto de fiebre 93 casos (67%), siendo catalogados en un tercer grupo como crisis febriles (Fig. 1). Los 39 casos restantes (28%) se incluyeron en el grupo de TPNE y se manifestaron con una media de edad de 6,8 meses, sin diferencias en cuanto al sexo (56,4% varones) o la etnia (92,4% origen caucásico). El 7,6% (N=3) tenían antecedentes familiares de primer grado. Presentaron patología perinatal el 28,2% (N= 11), con una puntuación del test de Apgar al nacimiento superior a 7 en el primer y quinto minuto en todos los casos. La expresión clínica fue muy heterogénea por lo que se clasificaron en 5 grupos en función de la sintoma-

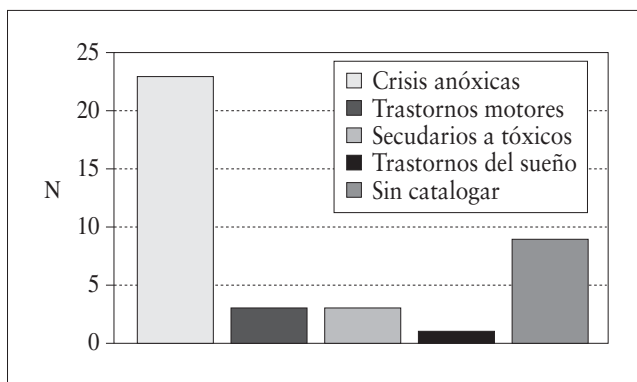


FIGURA 2. Formas clínicas de presentación en la serie.

tología predominante y el mecanismo de producción (Fig. 2). Las crisis fueron únicas en 22 casos (56,4%), apareciendo en 2 o más ocasiones antes de los 15 meses en el resto de la muestra (43,5%). Presentaron en su evolución crisis de distintas características 10 pacientes (25%), en 2 de los casos fueron crisis en contexto febril. El desarrollo psicomotor y la exploración neurológica fue normal en todos los casos excepto en un paciente prematuro con síndrome de Sandifer. En 10 casos (25%) no se realizaron pruebas complementarias ante la benignidad del cuadro y la ausencia de dudas diagnósticas. La prueba complementaria realizada con mayor frecuencia fue el EEG (25 casos, 64,1%), que fue normal en todos los casos. Le seguían en frecuencia el fondo de ojo: 10 casos (25%) y la ecografía transfontanelar: 8 casos (20%), sin encontrar alteraciones en ninguno de los pacientes. Solo 3 de los pacientes recibieron tratamiento farmacológico por corresponder a un síndrome de Sandifer y a un síndrome de abstinencia.

## DISCUSIÓN

Los trastornos paroxísticos son manifestaciones de origen brusco y breve duración que engloban a los trastornos paroxísticos epilépticos, no epilépticos y crisis febriles. El mecanismo fisiopatológico varía en cada uno de ellos pero la clínica puede ser similar. Esto, en ocasiones, dificulta el diagnóstico diferencial, que es esencial por el distinto manejo que requiere cada uno de ellos<sup>(7)</sup>.

Se estima que los TPNE son unas 10 veces más frecuentes que los epilépticos, presentándose en un 10% de la población general en algún momento de la vida<sup>(3)</sup>. Una adecuada anamnesis y exploración física puede ser suficiente para llegar al diagnóstico, de ahí la importancia de conocer las características de cada uno de ellos.

Se han propuesto diversas clasificaciones con pequeñas variaciones según los autores. Aunque las crisis febriles son trastornos paroxísticos no epilépticos, se suelen incluir en un grupo independiente, y tienen una elevada prevalencia en los niños más pequeños<sup>(8)</sup>.

TABLA 1. Resultados de variables analizadas

Clínica	
Variable analizada	N (%)
Relación con sueño	2 (5,1)
Relación con ingesta	10 (25,6)
Otros desencadenantes	25 (64,1)
Cianosis	12 (30,7)
Palidez	5 (12,8)
Enrojecimiento facial	3 (7,6)
Desviación ocular	7 (17,9)
Desviación cefálica	5 (12,8)
Postcrisis	8 (20,5)
Diagnóstico	
Variable analizada	N (%)
Sin pruebas complementarias	10 (25%)
EEG	25 (64,1)
FO	10 (25,6)
ECOT	8 (20,5)
Tratamiento	
Variable analizada	N (%)
No tratamiento farmacológico	36 (92,3)
Tratamiento desencadenantes	2 (5,1)
Tratamiento anticonvulsivo	1 (2,5)

Las crisis anóxicas son un grupo frecuente de TPNE que engloba a los síncope y los espasmos del sollozo y que se presentan en distintos momentos de la infancia<sup>(9-12)</sup>. Nuestra serie incluyó a pacientes de 0 a 15 meses, por lo que los espasmos del sollozo, pálidos y cianóticos, conformaron el grupo más numeroso. Además, estos se caracterizan por presentarse tras un desencadenante como el llanto y en más de una ocasión, lo que justifica que el porcentaje total de pacientes con estas características sea elevado.

Los TPNE motores engloban solo aquellos que tienen características paroxísticas, como las mioclonías benignas del lactante o el síndrome de Sandifer<sup>(7)</sup>, que fueron los episodios de este grupo más prevalentes en nuestro estudio y que requieren tratamiento farmacológico aunque no antiepiléptico.

Los trastornos producidos durante el sueño pueden generar mayores dificultades en el diagnóstico diferencial, en especial con epilepsias del lóbulo frontal que pueden dar clínica similar y requerir realizar poligrafía del sueño. Incluso si son numerosos e impiden el descanso, se puede establecer tratamiento farmacológico<sup>(13)</sup>.

Los trastornos de origen psicógeno se producen habitualmente en niños más mayores, sin haber encontrado ningún caso en nuestra muestra. El último grupo incluye una miscelánea de procesos entre los que se incluyen los secun-

darios a tóxicos y metabopatías que aparecen con frecuencia durante toda la infancia<sup>(14)</sup>.

Los TPNE se diagnostican en general con una adecuada y minuciosa anamnesis y exploración física, incluso puede ser de utilidad solicitar a los padres que filmen los episodios<sup>(15)</sup>. Las pruebas complementarias se reservan para las dudas diagnósticas y las presentaciones atípicas, siendo el EEG la prueba más realizada. No suelen precisar tratamiento farmacológico, pero sí normas de actuación ante las crisis, ya que pese a su naturaleza benigna y mejor pronóstico, causan gran angustia familiar y generan consultas frecuentes, por lo que es importante que el pediatra conozca este tipo de episodios para conseguir una adecuada actitud diagnóstico-terapéutica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Benbadis S. The differential diagnosis of epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009; 15: 15-21.
2. Cragar DE, Berry DTR, Fakhoury TA, et al. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. *Neuropsychology Review.* 2002; 1: 31-64.
3. Ruiz-Falcó Rojas ML. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Pediatr Integral.* 2003; 7: 663-70.
4. Alonso Salas MT, Palomino García A. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Protocolos de Neuropediatría de la Asociación Española de Pediatría.* Disponible en: [www.aeped.es](http://www.aeped.es)
5. Vivas S, Scavone C. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Arch Pediatr Urug.* 2003; 7: 4134-6.
6. Mulas F, Morant A. Psychogenic paroxysmal disorders in children. *Rev Neurol.* 1999; 28: 81-3.
7. Ramelli GP, Weber P. Non epileptic paroxysmal movements disorders in infant. *Praxis.* 2009; 98: 649-54.
8. Kurokawa T, Yokata K, Takashima S, et al. Etiology of convulsions in neonatal and infantile period. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 1976; 30: 365-78.
9. Olsen AL, Mathiasen R, Rasmussen NH, et al. Long-term prognosis for children with breath-holding spells. *Dan Med Bull.* 2010; 57: A4217.
10. Di Mario FJ Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics.* 2001; 107: 265-9.
11. Breningstall GN. Breath-holding spells. *Pediatr Neurol.* 1996; 149: 1-7.
12. Stephenson JB. Anoxic seizures: self-terminating syncopes. *Epileptic Disord.* 2001; 3: 3-6.
13. Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy. *Epilepsia.* 2006; 47: 1775-91.
14. Nieto Barrera M. Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos no epilépticos. *Rev Neurol.* 1999; 28: 73-6.
15. López Pisón J, Arana Navarro T, Fernández-Álvarez E. Trastornos del movimiento no epilépticos en la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009; 11: 371-9.

# Evolución neurosensorial de una serie de prematuros con factores de alto riesgo de secuelas neurológicas

D. Royo Pérez<sup>1</sup>, N. Clavero Montañés<sup>1</sup>, S. Torres Claveras<sup>1</sup>, Z. Galve Pradel<sup>1</sup>, A. De Arriba Muñoz<sup>1</sup>, J. López Pisón<sup>2</sup>, V. Rebage Moisés<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Neonatal, <sup>2</sup>Unidad de Neuropediatría. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

## RESUMEN

**Introducción.** El aumento progresivo de la incidencia unida a la mayor supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso ha convertido a la prematuridad en la principal causa de morbimortalidad neonatal.

**Objetivos.** Describir los factores de riesgo de prematuridad y su relación con el desarrollo de secuelas, así como la incidencia de secuelas neurológicas, tipos y gravedad de las mismas, en una población de prematuros con antecedentes de alto riesgo de secuelas neurológicas.

**Pacientes y métodos.** Estudio retrospectivo descriptivo y comparativo de la evolución neurológica de 33 recién nacidos de < 36 semanas, controlados en la policlínica de seguimiento, a través del programa estadístico SPSS 15.0 para Windows.

**Resultados.** De la muestra de estudio, 19 eran varones (57,6%) y 14 mujeres (42,4%). 8 niños nacieron por vía vaginal o instrumentada (24,2%) y 25 por cesárea (75,8%). La edad gestacional media fue de 32,3 semanas ( $\pm$  2,7 DS) y el peso medio de 1.822,58 gramos ( $\pm$  630,7 DS). Factores de riesgo asociados: 45,4% presentaron riesgo de infección materno-fetal, 24,2% procedían de un parto múltiple, 33,3% fueron pequeños para la edad gestacional, 30,3% presentaron alteraciones cerebrales y solo un 45,4% recibieron maduración pulmonar. Secuelas: 36,4% presentaron secuelas graves. Déficit motor el 57,5% de los pacientes, cognitivo el 30,3%, auditivo el 12,1%, retraso del lenguaje el 48,5% y alteración del aprendizaje el 36,4%. Se obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre la aparición de secuelas con la alteración de la neuroimagen, anormalidad de la exploración neurológica al alta y la aparición de sepsis nosocomial.

**Conclusiones.** En nuestro estudio, el 36,4% de los niños presentaron secuelas globales graves. El bajo peso al nacimiento se relacionó con mayor porcentaje de déficit motor y cognitivo. Encontramos correlación significativa entre la aparición de secuelas y la exploración neurológica al alta, anomalías ecográficas y aparición de sepsis. Los principales factores de riesgo de prematuridad asociados fueron infección perinatal, parto múltiple, retraso del crecimiento intrauterino, alteraciones cerebrales y un bajo porcentaje de maduración pulmonar.

**Palabras clave:** Prematuridad; Seguimiento neurológico; Secuelas; Factores de riesgo.

## ABSTRACT

**Introduction.** The progressive increase of the incidence with a major survival of very low birth weigh newborn have produced that the prematurity involve a increase of the morbidity of these patients.

**Objective.** To describe the risk factors and their relation with the development of disabilities, as well as the incidence of the neurologic disabilities, their types and gravity in a preterm population with high risk records and neurological disabilities.

**Patients and methods.** An descriptive, retrospective and comparative study was performed of 33 patients with time of birth less than 36 weeks that were controlled in the follow-up neurological consultation, with the statistical program SPSS 15.0 for Windows.

**Results.** From the 33 patients, 19 were male (57,6%) and 14 female (42,4%). 8 children were born by vaginal birth (24,2%) and 25 patients was born by cesarean (75,8%). The medium time of birth was of 32,3 weeks ( $\pm$  2,7 DS), and the weigh in birth 1822,58 g ( $\pm$  630,7 DS). Factor risks associated: 45,4% of the patients presented risk of maternal infection, a 24,2% proceeded from a multiple birth, a 33,3% were small for the time of birth, a 30,3% presented

Correspondencia: Dr. Víctor Rebage Moisés. C/ Princesa 11-13, 3ºA. 50005 Zaragoza.  
E-mail: victorrebage@yahoo.es  
Recibido: Enero 2011



brain alterations and a 45,4% received pulmonary maturity. Disabilities: 36,4% of the patients presented severe disabilities, 57,5% cerebral palsy, 30,3% cognitive deficit, 12,1% deafness, 48,5% language deficiency and 36,4% learning alteration. A statistically significant relation was observed between the appearance of disabilities and alteration in neurological image, the alteration of the neurological exploration and the appearance of sepsis.

**Conclusion.** In our study the 36,4% of the patients presented global severe disabilities. The weigh in birth was linked with a major percentage of motor and cognitive disabilities. We find a statistically significant relation between the appearance of disabilities and alteration in neurological image, the alteration of the neurological exploration and the appearance of sepsis. The main risk factors associated with the prematurity are perinatal infection, the delayed intrauterine growth, multiple birth, brain alterations and a slow percentage of pulmonary maturation.

*Key words:* Neurological follow up; Prematurity; Disabilities; Risk factors.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido en nuestro país un aumento progresivo de la tasa de prematuridad, habiéndose duplicado el porcentaje de prematuros por una serie de factores, de tal forma que en las últimas tres décadas se ha pasado de un 4-5% al 9-10% del actual. En EE.UU. la tasa de prematuridad se produce en el 12% de todos los nacimientos, siendo responsable del 70-80% de la mortalidad perinatal y alrededor del 50% de las discapacidades neurológicas neonatales a largo plazo, incluyendo la parálisis cerebral (PC)<sup>(1)</sup>. Los RNMBP aunque comprenden, únicamente el 1-2% de los nacimientos, dada su mortalidad específica y elevada morbilidad, contribuyen notablemente tanto a la mortalidad neonatal como a la discapacidad infantil<sup>(2-4)</sup>. Por otro lado, estamos asistiendo a una mayor supervivencia de los RN de muy bajo peso debido a los progresos producidos en la asistencia perinatal y cuidados intensivos neonatales<sup>(5,6)</sup>. Esta mayor incidencia y supervivencia de los grandes prematuros hace que pueda irse incrementando el porcentaje de niños con posibilidades de desarrollar secuelas neurológicas, lo que ha convertido a la gran prematuridad en la principal causa de morbimortalidad neonatal, siendo por ello imprescindible un seguimiento prolongado debido a las posibilidades de desarrollar secuelas neurológicas, para detectarlas y tratarlas precozmente a través de un programa de intervención temprana<sup>(7)</sup>.

El objetivo de este estudio es conocer los principales factores de riesgo asociados a la prematuridad y su relación con el desarrollo de secuelas, así como la incidencia de secuelas neurológicas globales, tipos y gravedad de las mis-

TABLA 1. Variables cuantitativas estudiadas.

Variable	Media	Desviación	Rango
EG (semanas)	32,3	2,7	26,3-36,3
PRN (gramos)	1822,58	630,7	800-3300
Apgar al minuto	6,85	2,4	2-9
Apgar 5 minutos	9	1,4	4-10

mas, en una población de prematuros con antecedentes de alto riesgo y secuelas neurológicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo sobre la evolución neurológica de 33 recién nacidos pretérmino de edad gestacional " a 36 semanas, controlados en la Policlínica de seguimiento de nuestro Servicio durante un periodo de cuatro años. Para el análisis estadístico se ha usado el programa SPSS 15.0 para Windows, con distribución de frecuencias o porcentajes para las categóricas o cualitativas de cada categoría y de medias y DS para las cuantitativas. Previamente al análisis se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el estudio comparativo de las variables cualitativas se utilizaron como test paramétrico la prueba de Chi-cuadrado y como prueba no paramétrica el test exacto de Fisher, y para las variables cuantitativas, como test paramétrico la t de Student y como no paramétrico la U de Mann-Withney.

## RESULTADOS

La muestra de estudio la constituyen 33 prematuros, 19 varones (57,6%) y 14 mujeres (42,4%). Nacieron mediante parto vaginal (eutócico e instrumentado) 8 niños (24,2%) y 25 mediante cesárea (75,8%). En la tabla 1 se representa el estudio descriptivo de las variables cuantitativas estudiadas con media y DS (edad gestacional, peso y Apgar) y en la tabla 2 las cualitativas con distribución de frecuencias o porcentajes (factores de riesgo asociados, complicaciones postnatales, exploración neurológica al alta, neuroimagen, incidencia, tipo y gravedad de las secuelas).

Las alteraciones cerebrales detectadas por neuroimagen en estos pacientes fueron atrofia cerebral y/o cerebelosa, hidrocefalia secundaria, agenesia/hipoplasia del cuerpo calloso y entre las alteraciones genéticas un síndrome de Cornelia de Lange y de Prader-Willi (todos ellos fueron prematuros tardíos con una edad gestacional  $\geq$  34 semanas).

El porcentaje global de secuelas graves fue del 36,4%, el 18,2% no desarrollaron secuelas y en el resto eran leves o no discapacitantes. Precisaron rehabilitación 30 niños (96,3%), iniciándose en el propio Servicio en el 90,9% con una duración mínima de 12 meses. La deficiencia cognitiva leve (CI 50-70) fue del 30% y la moderada-severa (CI <50) del 70%.

TABLA 2. Variables cualitativas estudiadas.

Variable	%	Variable	%
<b>Edad gestacional:</b>		<b>Ventilación mecánica:</b>	21/33(63,6%)
Prematuridad moderada	15/33 (45,4%)	>10 días	5/21 (23,8%)
Prematuridad extrema	17/33 (51,5%)	<b>Corticoide postnatal</b>	4/33 (12,1%)
Gran inmaduro	1/33 (3%)	<b>Trasfusiones</b>	12/33 (36,3%)
<b>Risgo infeccioso:</b>	15/33 (45,4%)	<b>Surfactante:</b>	16/33 (48,5%)
BR>18 horas	5/15 (33,3%)	Una dosis	8/16 (50%)
Fiebre intraparto	3/15 (20%)	Dos dosis	8/16 (50%)
LA teñido	2/15 (13,3%)	<b>EcoTF alterada</b>	20/33 (60,6%)
Corioamnionitis	2/15 (13,3%)	<b>TAC/RM cerebral alterada</b>	15/17 (88,2%)
CVR positivo	1/15 (6%)	<b>EEG alterado</b>	13/33 (39,4%)
<b>Fetales:</b>		<b>PEAT alterados</b>	5/33 (19,9%)
Malf.cerebrales 10/33 (30,3%)		<b>Déficit visual</b>	4/33 (12,1%)
Alt.genéticas 3/33 (9%)		<b>Déficit motor:</b>	19/33 (57,5%)
<b>CIR</b>	11/33 (33,3%)	PCI leve	7/19 (36,8%)
<b>Gemelaridad</b>	8/33 (24,2%)	PCI moderada-severa	12/19 (63,2%)
<b>Maduración pulmonar</b>	15/33 (45,4%)	Tratamiento ortopédico	19/19 (100%)
<b>Lugar nacimiento:</b>		Toxina botulínica	12/19 (63,2%)
Nuestro centro	25/33 (75,7%)	<b>Déficit cognitivo:</b>	10/33 (30,3%)
Traslado extrauterino	8/33 (24,3%)	Leve	3/10 (30%)
<b>EMH:</b>	15/33 (45,4%)	Grave	7/10 (70%)
EMH grado I-II	6/15 (40%)	<b>Déficit auditivo:</b>	4/33 (12,1%)
EMH grado III-IV	9/15 (60%)	Implante coclear	1/4 (25%)
<b>Anemia del pretérmino</b>	11/33 (33,3%)	<b>Estrabismo:</b>	15/33 (45,4%)
<b>Displasia broncopulmonar</b>	3/33 (9%)	Unilateral convergente	9/15 (60%)
<b>Ictericia</b>	10/33 (30,3%)	Unilateral divergente	3/15 (20%)
<b>Retinopatía prematuro</b>	5/33 (15,1%)	Bilateral	3/15 (20%)
<b>Exploración neurológica al alta:</b>		<b>Retraso del lenguaje</b>	16/33 (48,5%)
Normal	20/33 (60,6%)	<b>Trastorno del aprendizaje</b>	12/33 (36,4%)
Hipotonía	8/33 (24,2%)	TDAH	5/12 (41,7%)
Hipertonía	3/33 (9%)	<b>Trastorno espectro autista</b>	1/33 (3%)
<b>Estancia en UCI:</b>			
No precisó:	8/33 (24,2%)		
Menos de 1 mes:	17/33 (51,5%)		
Más de un mes:	8/33 (24,2%)		

BR: bolsa rota; CVR: cultivo vagino-rectal; malf: malformaciones; alt: alteraciones; LA: líquido amniótico; EMH: enfermedad membrana bialina; ecoTF: ecografía trasfontanelar; PEAT: potenciales auditivos tronculares; PCI: parálisis cerebral infantil; TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Las principales causas de déficit visual fueron retina hipoplásica o hemorragia vítrea bilateral. Las principales secuelas fueron parálisis cerebral (57,5%), déficit cognitivo (30,3%), hipoacusia (12,1%), déficit visual (12,1%), estrabismo (45,4%), trastornos del aprendizaje (48,5%) y retraso del lenguaje (36,4%). Los tipos de parálisis cerebral fueron 4 monoplejía-diplejía, 1 hemiparesia, 9 tetraplejía y 5 hipotónicas.

En las tablas 3 y 4 se representa la distribución de las secuelas según la edad gestacional y el peso del recién nacido. El análisis estadístico mediante el test de Mann-Whitney para relacionar la aparición de secuelas, parálisis cerebral y déficit cognitivo, con la edad gestacional y el bajo peso al nacimiento, no mostró relación estadísticamente significativa.

Por último, en el estudio comparativo (Tabla 5) para ver la influencia de las variables analizadas sobre la aparición o no de secuelas, se comprobó una correlación estadísticamente significativa con la presencia de una de imagen alterada ( $p=0,042$ ), alteración de la exploración neurológica al alta ( $p=0,020$ ) y la presencia de sepsis durante su ingreso ( $p=0,028$ ).

## DISCUSIÓN

En nuestro país se ha duplicado la incidencia de los grandes prematuros y ha aumentado notablemente la supervivencia de los mismos, lo que ha convertido a la prematuridad extrema en la principal causa de secuelas neurológicas en el periodo neonatal<sup>(8)</sup>. Lettieri et al, en un estudio so-

**TABLA 3.** Distribución de secuelas según edad gestacional y estudio comparativo.

EG	Secuelas graves (p= 0,518)	PCI (p= 0,62)	DC (p= 0,343)
32-36	6/17 (35,3%)	11/17(64,7%)	7/17 (41,1%)
31-28	5/15 (33,3%)	8/15 (53,3%)	3/15 (20%)
< 28	1/1 (100%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)

*EG: edad gestacional en semanas, PCI: parálisis cerebral infantil, DC: déficit cognitivo*

**TABLA 4.** Distribución de secuelas según el peso y estudio comparativo.

PRN	Secuelas graves (p= 0,2)	PCI (p= 0,478)	DC (p= 0,658)
< 1.000	2/2 (100%)	2/2 (100%)	1/2 (50%)
1.000-1.500	5/11 (45,45%)	8/11 (72,7%)	3/11 (27,2%)
> 1.500	5/20 (25%)	10/20 (50%)	6/20 (30%)

*PRN: peso del recién nacido en gramos, PCI: parálisis cerebral infantil, DC: déficit cognitivo*

**TABLA 5.** Estudio comparativo entre aparición de secuelas con distintas variables (test exacto de Fisher)

Variable	Secuelas	P	Variable	Secuelas	P
Sexo: Varón	5/19 (26,3%)	0,273	Neuroimagen: Normal	1/10 (10%)	0,042
Mujer	7/14 (50%)		Alterada	11/23 (47,8%)	
Parto: Vaginal	5/8 (62,5%)	0,106	PCA: Sí	1/4 (25%)	1
Cesárea	7/25 (28%)		No	11/29 (37,9%)	
CIR: Sí	5/11 (45,4%)	0,471	Sepsis: No	5/22 (22,7%)	0,028
No	7/22 (31,8%)		Sí	7/11 (63,6%)	
Gemelaridad: Sí	4/8(50%)	0,420	Enterocolitis: Sí	0/1 (0%)	1
No	8/25 (32%)		No	12/32(37,5%)	
Riesgo infección: Sí	6/15 (40%)	0,731	Ventilación mecánica: Sí	8/21 (38%)	1
No	6/18 (33,3%)		No	4/12 (33,3%)	
Maduración pulmonar: Sí	6/15 (40%)	0,731	Surfactante: Sí	6/16 (37,5%)	1
No	6/18 (33,3%)		No	6/17 (35,2%)	
Malf. cerebrales: Sí	4/10 (40%)	1	Drogas vasoactivas: Sí	6/11 (54,5%)	0,149
No	8/23 (34,7%)		No	6/22 (27,2%)	
Alt. genéticas: Sí	2/3 (66,6%)	0,538	Corticoide postnatal: Sí	0/4 (0%)	0,271
No	10/30 (33,3%)		No	12/29 (41,3%)	
Procedencia: Intrahospitalaria	8/25 (32%)	0,420	EMH: Sí	5/15 (33,3%)	1
Extrahospitalaria	4/8 (50%)		No	7/18 (38,8%)	
Expl. neurológica alta: Normal	4/20 (20%)	0,027	DBp: Sí	1/6 (16,6%)	0,379
Alterada	8/13 (61,5%)		No	11/27 (40,7%)	
Convulsiones neonatales: Sí	2/3(66,6%)	0,538			
No	10/30 (33,3%)				

*Malf.: malformaciones; Alt: alteraciones; Expl.: exploración; EMH: enfermedad membrana hialina; DBp: displasia broncopulmonar.*

bre 50 partos prematuros entre 23 y 26 semanas de edad gestacional confirmaron que las anomalías placentarias (50% de casos), las infecciones intrauterinas (38%) y los factores inmunológicos (30%) tenían una relación importante con la prematuridad. Otros factores asociados eran la incompetencia cervical, patologías maternas, traumatismos, cirugía mayor y las anomalías fetales. Estas causas estaban asociadas en un 58% y aisladas en el 38% de los casos. En un 4% no se identificaba ningún factor <sup>(9)</sup>. En relación con los factores de riesgo de prematuridad hallados en nuestra revisión, 45,4% de los pacientes tenían antecedentes de posible infección perinatal, 24,2% procedían de parto múltiple, 33,3% tenían retraso del crecimiento intrauterino,

30,3% presentaban alteraciones cerebrales y solamente un 45,4% recibieron maduración pulmonar

Las lesiones cerebrales del prematuro constituyen los principales factores de riesgo neurológico debido a la alta proporción de secuelas graves que pueden determinar, a las que suelen asociarse una serie de factores y complicaciones derivadas de la inmadurez de estos niños. En un estudio sobre el seguimiento neurológico de 268 recién nacidos de muy bajo peso, el 40% presentaba algún tipo de alteración en la ecografía transfontanelar, lo que constituía un importante factor de secuelas cerebrales junto a la edad gestacional y bajo peso<sup>(10)</sup>. En un estudio de 257 prematuros de <1.200 gr, se observó un CI<70 en el 56% de los casos con

ventriculomegalia frente al 13% de los que no la tenían ( $p=0,002$ ) a los 4,5 años de edad corregida. La mayor parte de los casos con ventriculomegalia presentaron DBP (82% *vs* 49%)(<sup>11</sup>). En el estudio EPIPAGE, el 17% de niños con HIV grado III y el 35% con LPV tenía parálisis cerebral frente al 4% de los niños sin alteraciones en las ecografías, de lo que se deduce su limitación para detectar alteraciones cerebrales durante las cuatro primeras semanas de vida y escaso valor predictivo para las secuelas de aparición tardía, debiéndose completar con otras exploraciones de neuroimagen(<sup>1</sup>).

Los prematuros presentan mayor tasa de deficiencias que los recién nacidos a término, encontrándose entre un 20-30% para los menores de 33 semanas de edad gestacional. Por encima de las 32-33 semanas de edad gestacional el pronóstico es similar al de los niños a término(<sup>3</sup>). En nuestro trabajo, el grupo de prematuros de 32-36 semanas presentó mayor proporción de secuelas que el de 28-32 semanas, debido a que presentaban asociadas malformaciones o alteraciones genéticas. Pallas et al, sobre una cohorte de 137 prematuros < 1.500 gramos, comunica un 28,5% de secuelas(<sup>4</sup>). Arce et al, en otro estudio sobre 136 recién nacidos < 1.500 gramos, refiere un porcentaje de secuelas del 20,2% de los niños, de las cuales fueron graves un 9%(<sup>12</sup>). En nuestra serie, un 36,4% de pretérminos presentaron secuelas graves, 18,2% no desarrollaron secuelas y en los restantes eran leves o menores, siendo los porcentajes de los principales déficits observados, parálisis cerebral (57,5%), déficit cognitivo (30,3%), hipoacusia (12,1%), déficit visual (12,1%), estrabismo (45,4%), trastornos del aprendizaje (48,5%) y retraso del lenguaje (36,4%). Nuestro porcentaje de secuelas graves es mayor que en los trabajos referidos, lo que podría explicarse por tratarse de una población de prematuros con diversos factores de riesgo neurológico de alto significado estadístico y un mayor periodo de seguimiento.

La parálisis cerebral es la secuela más frecuente y grave de los prematuros extremos. En el estudio EPIPAGE, donde se evalúan 1.954 niños de edad gestacional entre 22 y 32 semanas en 9 regiones de Francia tras un seguimiento de dos años, el 8,2% de los recién nacidos estudiados estaban afectados. Supone un riesgo 80 veces mayor de parálisis cerebral que en los niños nacidos a término. En los distintos estudios, como EPIPAGE y EPICURO, la prevalencia de parálisis cerebral en niños con edad gestacional < 27 semanas oscila entre el 11 y el 35%. En cambio, niños de edad gestacional entre 28 y 32 semanas presentan una prevalencia menor, entre 5-8%, de severidad(<sup>2,13</sup>). En nuestro estudio, el único paciente con edad gestacional < 28 semanas presentó criterios de parálisis cerebral (100%); entre 28 a 32 semanas, la presentaron 8 de los 15 recién nacidos (53%); con edad gestacional > 32 semanas nacieron 11 de los que 7 desarrollaron esta secuela motora (67%). Un hecho suficientemente comprobado es la alta correlación entre la edad de gestación y

peso con la evolución neonatal (<sup>10</sup>), relacionándose mejor el desarrollo de secuelas con el grado de inmadurez que con el peso, no obstante, en nuestro estudio el peso fue más determinante debido quizás al escaso número de casos de la muestra, aunque no hubo relación estadísticamente significativa con ambas variables clínicas.

Por último, el estudio comparativo confirmó una relación estadísticamente significativa entre la aparición de secuelas neurológicas y la exploración neurológica alterada al alta ( $p=0,020$ ), lo que confirma el interés del examen neuromotor en todos los recién nacidos en los primeros días de vida y al alta(<sup>10</sup>), la presencia de una neuroimagen alterada, de lo que se deduce que las ecografías transfontanales normales en los prematuros predicen por lo general una buena evolución ( $p=0,042$ ), y el desarrollo de sepsis durante la estancia en UCI ( $p=0,028$ ), que viene a corroborar la importancia de su prevención. No tuvieron influencia sobre el desarrollo de secuelas diversas condiciones como: procedencia, sexo, tipo de parto, gemelaridad, crecimiento intrauterino retardado, riesgo infeccioso, alteraciones genéticas, maduración pulmonar prenatal, malformaciones cerebrales, convulsiones neonatales, ventilación mecánica, tratamiento con surfactante, enterocolitis necrotizante, drogas vasoactivas, tratamiento postnatal con corticoide, enfermedad de membrana hialina, displasia broncopulmonar.

A pesar de los adelantos en la asistencia perinatal y cuidados intensivos neonatales, no es previsible que el nacimiento de niños afectados de patología neurológica en el período neonatal disminuya drásticamente en el futuro. Uno de los retos actuales de la neonatología es mejorar la supervivencia de los grandes prematuros y prevenir las deficiencias neurológicas identificando los factores de riesgo asociados a un desarrollo adverso. La prevención del daño cerebral, así como la identificación precoz, es esencial para mejorar notablemente el pronóstico neurológico de los recién nacidos a través de una intervención temprana, y de una atención integral dentro de los programas de salud pediátricos(<sup>14-16</sup>).

## CONCLUSIONES

- Las secuelas graves o discapacitantes de nuestro estudio son de 36,4% superior a la de otros trabajos, quizás por la inclusión de prematuros de muy bajo peso, mayor seguimiento y la gravedad de los factores de riesgo asociados.
- Encontramos relación significativa entre la aparición de secuelas y la exploración neurológica al alta, anomalías ecográficas y aparición de sepsis a lo largo de la estancia en la unidad. El peso bajo al nacimiento tuvo mejor correlación que la edad gestacional con los déficits motores y cognitivos aunque sin significado estadístico.
- Los principales factores de riesgo asociados con la prematuridad fueron: 45,4% con una posible infección pe-

rinatal, 24,2% parto múltiple, 33,3% retraso del crecimiento intrauterino, 30,3% presentaron alteraciones cerebrales y solamente un 45,4% recibió maduración pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS, et al. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in child with cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 1993; 24: 263-8.
2. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, et al. Cerebral Palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: The EPIPAGE cohort study. *Pediatrics*. 2006; 117-3: 828-35.
3. Rebage Moisés V, Ruiz-Escusol S, Fernández Vallejo M, et al. El recién nacido neurológico en nuestro medio y su seguimiento. *Rev Neurol*. 2008; 47 (Supl 1): S1-13.
4. Pallas Alonso C, de la Cruz Bertolo J, Medina López MC, et al. Evolución a los 3 años de edad de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso. *An Esp Pediatr*. 1998; 48: 152-8.
5. Cloherty JP, Eichenwald E, Stark AR. Manual de cuidados neonatales, 4ª edición. Elsevier; 2005.
6. Jiménez JL, Barrios A, Cotero A, et al. Desarrollo psicomotor de los niños prematuros durante los tres primeros años de vida. *Rev Esp Pediatr*. 1997; 53 (5): 411-7.
7. Gassió R, Mansó G, Poo P, et al. Evolución neurológica a los dos años de edad en una población de recién nacidos de muy bajo peso (< 1.501 g). *Rev Neurol (Barc)*. 1995; 23 (121): 635-8.
8. Valls-Soler A, Pijoán JI, Pallás-Alonso CR, et al. Euro-Neostat. Un sistema europeo de información sobre los resultados de la asistencia a recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 1-4.
9. Ancel PY. Preterm labor: pathophysiology, risk factors and outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (París)*. 2002; 31 (7 Suppl): S510-21.
10. Rebage Moisés V, García Íñiguez JP, Fernández Vallejo MB, et al. Evolución del desarrollo neurosensorial de los recién nacidos de muy bajo peso (" 1.500 g) en nuestro medio. *Rev Esp Pediatr*. 2009; 65(2): 101-10.
11. Ment LR, Vohr B, Alan W, et al. The etiology and outcome of cerebral ventriculomegaly at term in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics*. 1999; 104(2): 243-8.
12. Arce Casas A, Iriondo Sanz M, Krauel Vidal J, et al. Seguimiento neurológico de recién nacidos menores de 1.500 gramos a los dos años de edad. *An Esp Pediatr*. 2003; 59: 454-61.
13. Rozé JC, Bureau-Rouger V, Beucher A, et al. Réseau de suivi des nouveau-nés á risqué de développer un handicap. L'expérience du réseau de suivi regional grandir ensemble en Pays de la Loire. *Arch Pediatr*. 2007; 14: S65-70.
14. Póo P, Campistol J, Iriondo M. Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000. Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos. *Rev Neurol*. 2000; 31: 645-52.
15. Campistol J. Avances en neurología neonatal. *Rev Neurol*. 2000; 31: 601-4.
16. Bugié C. Centros de desarrollo infantil y atención temprana. *Rev Neurol*. 2002; 34(Supl1): S143.



# Hemorragias vaginales prepuberales. Un dilema diagnóstico de etiología múltiple y pronóstico variable

F. Martín Sánchez<sup>1</sup>, G. Nóvoa Gómez<sup>1</sup>, S. González González<sup>1</sup>, M. Michelena del Riego<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatras. Departamento de Pediatría. Complejo Hospitalario de Ourense.

<sup>2</sup>Ginecólogo, exdirector Sanatorio Ginecológico Santa Cristina. Ourense.

## RESUMEN

**Introducción y justificación.** La hemorragia genital en la niña sin signos de desarrollo puberal, es motivo de alarma y consulta urgente, que plantea un dilema diagnóstico, dada la diversidad etiológica. Una casuística amplia, que incluye observaciones de menarquia prematura, seguida a largo plazo, nos permitirá valorar su frecuencia e importancia, los procedimientos diagnósticos, el tratamiento y el pronóstico final.

**Material y métodos.** Abarca 143 observaciones de hemorragia vaginal en niñas sin otros signos de desarrollo sexual, de las cuales ocho presentaron menarquia prematura y hemorragia vaginal recidivante. En todas se realizó anamnesis, examen físico, que incluyó exploración ginecológica y vaginoscopia, estudio bacteriológico y citológico y ecografía abdominopelviana. En ausencia de etiología independiente de alteraciones hormonales, se practicaron, entre otras, determinaciones hormonales basales, test de LH-RH, secreción nocturna de gonadotropinas y RMN del área hipotálamo-hipofisaria.

**Resultados y conclusiones** La hemorragia vaginal en niñas sin signos de madurez tiene una diversidad etiológica, cuya causa más frecuente son las infecciones vulvovaginales, seguidas, en un número más limitado de traumatismos, cuerpos extraños y otros desórdenes. La menarquia precoz, seguida de hemorragia vaginal recurrente, es un proceso autolimitado posiblemente ocasionado por una activación transitoria e incompleta del eje hipotálamo-hipofisario.

**Palabras clave:** Hemorragia genital; Menarquia prematura; Edad pediátrica.

*Correspondencia:* Dr. Federico Martín Sánchez. Departamento de Pediatría. Complejo Hospitalario de Ourense.

C/ Ramón Puga, 52-54. 32005 Ourense.

E-mail: fedemarsan@gmail.com

Recibido: Enero 2011

REV ESP PEDIATR 2011; 67(2): 88-98

## ABSTRACT

**Introduction and justification.** Genital bleeding in girls without signs of pubertal development is cause of alarm and prompt consultation, causing a diagnostic dilemma given its high etiological diversity. A high casuistry, including the observation and long-term follow up of cases of premature menarche, will allow us to assess the frequency, relevance, diagnostic procedures, treatment and prognosis of this entity.

**Material and methods.** It covers the observation of 143 cases of genital bleeding in girls without other signs of pubertal development, eight of which presented premature menarche and recurring vaginal bleeding. In all the cases we performed anamnesis and physical exam, including gynecological exploration and vaginoscopy, cytology, bacteriological study and pelvic and abdominal ultrasound. When non-hormonal disorders were discarded, we also performed basal hormone measurement levels, LHRH test, evaluation of gonadotropin secretion during sleep and NMR of the hypothalamus-hypophyseal area.

**Results and conclusions.** Genital bleeding in girls without signs of pubertal development has a high etiological diversity. The most frequent causes are vulvovaginal infections, followed in a lower number of cases by traumatismos, foreign objects and other disorders. Premature menarche, followed by recurring vaginal bleeding, is a self-limited process possibly originated in the transitory and incomplete activation of the hypothalamus-hypophysis axis.

**Key words:** Genital bleeding; Premature menarche; Pediatric age.

## INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La hemorragia genital en la niña en la que no han aparecido signos de desarrollo puberal que indiquen pubertad precoz, es motivo de alarma, consulta urgente y plantea un

dilema diagnóstico y pronóstico, dada la diversidad etiológica. Entre las causas más frecuentes están las vulvovaginitis<sup>(1,2)</sup> y, en menor frecuencia, lesiones locales que pueden ser expresión de abuso sexual, cuerpos extraños que pueden pasar desapercibidos, tumores cuyo diagnóstico precoz es de suma importancia y otros desórdenes no menos trascendentes o de carácter insólito<sup>(3-6)</sup>, que por sí mismos y aisladamente, dada su excepcionalidad, justificarían su publicación.

También se han referido menarquias precoces, seguidas de hemorragias vaginales recurrentes, en niñas sin signos de desarrollo sexual, ni evidencia de enfermedad genital subyacente, bajo la denominación de menarquia prematura<sup>(7)</sup>, si bien se reducen a casos aislados o series muy cortas<sup>(7-16)</sup>.

En los sangrados vaginales prepuberales, el hecho de que la etiología sea múltiple o, lo que es peor, que no se establezca, al menos inicialmente, una causa clara y concreta, condiciona un diagnóstico diferencial complejo e impone la realización de pruebas complementarias que eliminen cada una de las posibles etiologías<sup>(17)</sup>. Además, sin que queramos generalizar, tanto los pediatras como los ginecólogos, tienen sus limitaciones para realizar las exploraciones ginecológicas de la niñas impúberes, por falta de experiencia y/o de instrumental adecuado a estas edades<sup>(18)</sup>, a lo que hay que añadir que la hemorragia prepuberal no es frecuente y, como consecuencia, las series referidas son reducidas<sup>(4,6,19-21)</sup>.

Por todo ello, el disponer de una casuística amplia, lo que fue factible, por haber sido recogida durante un largo período, parte de la cual fue objeto de aportaciones parciales a la literatura médica<sup>(2,12,18,22-28)</sup> y con la particularidad excepcional<sup>(12,16,28)</sup> de que incluye ocho observaciones de menarquia prematura seguidas hasta la edad adulta, nos ha llevado a realizar este estudio retrospectivo para valorar la frecuencia e importancia de la presencia de hemorragia vaginal prepuberal, plantear hipótesis etiopatogénicas de alguno de los procesos y contribuir a la evaluación de los procedimientos diagnósticos a realizar y plan terapéutico a seguir. Asimismo, la observación cuidadosa de un número significativo de casos a largo plazo nos ayudará a establecer el pronóstico final de cada una de las entidades causantes, particularmente en la menarquia prematura, en lo que se refiere a su crecimiento y desarrollo, así como a su ulterior fertilidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se extiende a 143 niñas, recogidas a lo largo de veinticinco años y provenientes de la actividad en la medicina pública y privada de los autores, que presentaron hemorragia vaginal, como manifestación inicial o principal, y cuyos genitales externos eran de aspecto infantil, sin vello pubiano ni otros signos de desarrollo puberal, ni maduración de mamas. De la totalidad, ocho manifestaron menarquia prematura y hemorragia vaginal recidivante, sin que

se pudiese demostrar ningún hallazgo patológico responsable. Se diseñó una base de datos donde se recogieron las variables del estudio. El análisis se realizó con el programa SPSS 14.0. La recogida de datos comprendió:

1. Historial clínico, con especial atención a datos relacionados con el motivo de consulta.
2. Inspección y examen físico, que incluyó la exploración ginecológica infantil y vaginoscopia. La exploración clínica y la vaginoscopia se practicaron en posición supina de rana o litotomía –sobre la camilla de exploración o sobre el regazo de la madre–, con las rodillas separadas y sin estribos<sup>(20,29)</sup> sin anestesia ni sedación. Solamente se dejó de realizar la vaginoscopia directa, de forma puntual, en aquellas niñas mayores de dos años en las que se recurrió a la posición genupectoral, que permitió visualizar la vagina y el cuello uterino, sin recurrir a instrumentación vaginal, pero sí ayudándose del otoscopio ordinario, sin espéculo, que ofrece la ampliación y luz necesarias, siguiendo el procedimiento de Emans<sup>(30)</sup>. Se utilizaron como vaginoscopios: en las niñas más pequeñas, el otoscopio de veterinaria en sus modalidades abierto y cerrado (para poder insuflar la cavidad vaginal virtual)<sup>(31)</sup> y en las de más edad vaginoscopios virginales de diseño y tamaño adecuado a la edad y orificio himeneal. Se consideró condición inexcusable la visualización del cérvix. En la introducción del vaginoscopio se siguió el procedimiento progresivo de Carraro<sup>(32)</sup>. Solamente se realizó bajo sedación y/o anestesia en casos excepcionales, sobre todo en niñas que sufrieron traumatismos genitales accidentales o por abuso sexual o cuando se impuso la cura quirúrgica.
3. Evaluación auxológica, clasificación de la madurez puberal según los estadios de Tanner<sup>(33)</sup> y madurez ósea (Greulich&Pyle)<sup>(34)</sup>. Las edades cronológicas fueron formuladas como edades decimales. Las medidas de velocidad de crecimiento fueron expresadas como rango de desviación estándar (SDS)<sup>(35)</sup>.
4. Frotis bacteriológico y toma de secreciones para cultivo; frotis citológico y frotis especial del introito vaginal y cérvix, cuando la anamnesis y los hallazgos exploratorios lo indicaron. La toma de muestras se practicó a través del vaginoscopio para localizar la zona más adecuada y no contaminar el espécimen. Serologías de enfermedades de transmisión sexual en caso de sospecha de delito sexual.
5. Ecografía abdominopelviana.
6. En ausencia de etiología independiente de alteraciones hormonales, se determinaron: a) Valores de SHBG, IGF I, IGFB3, T3, T4, TSH, y prolactina; b) Test de LH-RH (con la administración 100 µg/m<sup>2</sup> de LHRH –Luforan– i.v. en bolo, y extracciones de muestras de sangre a los 0, 15, 30, 60 y 90 minutos para FSH y LH y a los 0, 120 minutos y 24 horas para estradiol); c) Secreción noctur-

**TABLA 1.** Causas de hemorragia vaginal en 143 niñas sin signos de madurez puberal.

Causa	Número	Frecuencia (%)
Vulvovaginitis	83	59
Traumatismos	14	9,8
- Abusos sexuales	5	
- Accidentales	9	
Cuerpos extraños vaginales	8	5,6
Administración exógena de estrógenos	7	4,9
- Anticonceptivos	4	
- Cremas estrógenos	3	
Condilomas acuminados	2	1,4
Liquen escleroatrófico	2	1,4
McCune-Albright	2	1,4
Rabdomiosarcoma	1	0,7
Hipotiroidismo	1	0,7
Hemorragias extragenitales	6	4,2
- Fisuras rectales	4	
- Polipouretral	1	
- Hemangioma perineal	1	
Única no identificada	9	6,3
Menarquias precoces	8	5,6

na de gonadotropinas (con tomas de muestras de sangre cada 20 minutos durante 12 horas entre las 22.00 y las 10.00 h). Se definió como pulso significativo el incremento de la concentración de LH de nadir a pico en 40 min, excediendo cuatro veces el coeficiente de variación intraensayo<sup>(36-38)</sup>, si bien aumentando el número de valores de coeficientes de variación para definir un pico de 2 CVs a 4 CVs<sup>(39)</sup>, para así reducir la posible presencia de picos positivos “falsos”<sup>(40)</sup>. Los ritmos de LH y FSH relacionados con el sueño se consideraron presentes si los valores de LH aumentaban más de un 70%<sup>(41)</sup> y de FSH más de 40%<sup>(42)</sup>; y d) Reevaluación de las pruebas comprendidas en los apartados a b y c, entre seis meses y un año después de cesar las menstruaciones.

- Examen radiológico de serie ósea y RMN del área hipotálamo-hipofisaria, cuando los datos anamnésticos y clínicos y/u otras pruebas lo indicaban.
- Seguimiento prolongado, pero variable según los diagnósticos alcanzados y la fidelización de los pacientes, durante un intervalo que fluctuó entre los 2 meses y los dieciséis años.

## RESULTADOS

Entre las 143 niñas estudiadas con hemorragia genital sin signos de madurez, las causas son recopiladas en la tabla 1 y han podido establecerse razonablemente en el 93,7%

**TABLA 2.** Aislamientos en los cultivos vaginales de 83 pacientes con hemorragia vaginal prepuberal y signos inflamatorios vulvovaginales.

Microorganismos	Número	Frecuencia (%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14	15,40
<i>Shigella</i>	10	12,30
<i>Escherichiae coli</i>	10	12,30
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	9,2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3	3,1
<i>Trichomonas</i>	3	3,1
<i>Candida albicans</i>	3	3,1
<i>Haemophilus vaginalis</i>	2	1,5
<i>Total aislamientos de patógenos 52/83 (62,6%)</i>		

de las observaciones, lo que ratifica la validez del protocolo seguido. De la totalidad, en 83 (59%) existían alteraciones inflamatorias en vulva y vagina. Además del sangrado vaginal, presentaban otras manifestaciones clínicas: dolor, enrojecimiento, descargas vaginales y disuria. Los cultivos vaginales fueron positivos en 52 (62,6%) (Tabla 2) y los gérmenes más frecuentes fueron los de la flora intestinal. Se aislaron gonococos en tres observaciones y tricomonas en otras tres; pero solamente en tres de estas se demostró transmisión sexual. En las niñas en las que se habían prolongado más los síntomas y fueron previamente interpretados como fracaso terapéutico o recidiva, la toma de cultivo se había practicado directamente, a través del introito, y no existió correspondencia con el aislamiento de la toma realizada a través del vaginoscopio. De las 31 observaciones en que el cultivo fue negativo, en 11 se evidenció falta de higiene y/o irritantes no específicos usados para la limpieza de la piel o de la ropa en contacto con los genitales externos y en cinco se demostró oxiuriasis, lo que establece una etiología no infecciosa en 16/83, es decir, un porcentaje del 19,3%, que sumado al 62,6% de cultivos positivos, supone que se alcanzó un diagnóstico razonable en el 81,9% de los casos. Excluidos factores condicionantes o desencadenantes, con el tratamiento antimicrobiano final, siguiendo la guía del antibiograma, o bien con las medidas meticolosas de higiene, cuando el cultivo fue negativo o crecieron gérmenes no patógenos, se consiguió la desaparición de las hemorragias vaginales.

Las lesiones traumáticas, accidentales o intencionadas, como hematomas, contusiones, abrasiones, laceraciones, desgarros o perforaciones, fueron responsables de 14 procesos (9,8%), de los que nueve tuvieron carácter accidental y cuatro constituyeron abusos sexuales (Fig. 1), en dos de las cuales el índice clínico de sospecha fue muy bajo. En 6 niñas (5,3%) con descargas vaginales prolongadas, intensas, de olor fétido y hemorrágicas, se demostraron cuerpos extraños vaginales de formas, tamaños y materiales di-



FIGURA 1. Hemorragia vaginal prepuberal por abuso sexual.

versos. En ninguna se había practicado vaginoscopia, lo que supuso un retraso diagnóstico entre 4 meses y 2 años, y desencadenó tratamientos antibióticos múltiples sin resultado o con aparente recaída. La localización y extracción del cuerpo extraño supuso la curación final.

Se presentó hemorragia vaginal por estrógenos exógenos en siete niñas (4,9%), en cuatro por ingestión accidental de anticonceptivos orales y en tres por cremas de estrógenos, que habían sido recomendadas para el tratamiento de sinequias labiales vulvares y fueron usadas prolongadamente, bajo prescripción médica, al no existir respuesta favorable o recidivar. En dos niñas se diagnosticaron condilomas acuminados, una de las cuales presentaba signos antiguos de abuso sexual y otra acumulaba factores familiares predisponentes y posible contacto íntimo sin fines sexuales. Dos pacientes presentaron liquen escleroatrófico, que en la primera consulta tenía aspecto contusiforme y sangrado abundante, lo que llevó inicialmente en una de ellas a suscitar la posibilidad de abuso sexual; no obstante, la falta de lesiones propias de este tipo de agresión y el hecho de que bajo tratamiento con láser de color modulable y/o por la misma evolución, determinasen el cese del sangrado y el aspecto característico de las lesiones, excluyó esta posibilidad y permitió establecer el diagnóstico definitivo, que además confirmó el estudio histopatológico. Estas lesiones regresaron, respectivamente, 2,5 y 6,4 años después. Otras dos niñas resultaron padecer un síndrome de McCune Albright, en las que la menarquia precoz fue la primera manifestación, que se presentó en una a los 2 años y en otra a los 4,5 años. En ninguna de las dos había inicialmente pig-

mentaciones anormales de la piel ni evidencia radiológica de alteración fibrosa, manifestaciones que no se desarrollaron, respectivamente, hasta las edades de 6,5 y 8 años de edad. Una niña cuyo diagnóstico final fue rhabdomyosarcoma tuvo sangrado vaginal como primera manifestación, retrasándose el diagnóstico, al no realizar exploración adecuada, hasta 18 meses después. Una paciente padecía hipotiroidismo primario, sin clínica característica y en la que la hemorragia vaginal llevó al establecimiento causal. Bajo tratamiento sustitutivo con l-tiroxina cesó el sangrado.

Consultaron por aparente hemorragia vaginal, seis hemorragias extragenitales (6,2%): cuatro fisuras rectales, un pólipo uretral y un hemangioma perineal, que regresó espontáneamente hasta su total desaparición en dos años. En nueve pacientes (6,3%) con hemorragia vaginal única, no se identificó ninguna causa.

Ocho de las niñas presentaron menarquias prematuras seguidas de hemorragias vaginales recurrentes, cuya duración osciló entre 3 meses y 5 años (Tabla 3). Todas las niñas, en su primera evaluación, estaban en estadio prepuberal, no había hipercrecimiento longitudinal y la maduración ósea estaba dentro de rangos normales. En el test de LH-RH, la respuesta fue siempre positiva con perfil prepuberal, con mayores elevaciones de FSH que LH y cociente LH/FSH inferior a 1. Los valores del pico de LH fueron normales prepuberales o ligeramente elevados y valores del pico de FSH normales prepuberales en alguna de las observaciones y elevados en otras. Los niveles sanguíneos de estradiol fueron normales prepuberales o elevados por encima del rango prepuberal. En ningún caso el estradiol plasmático a las 24 horas superó los 40,8 pg/ml. La secreción nocturna de gonadotropinas (Fig. 2) mostró aumento de secreción, siendo mayor la de FSH que la de LH, y patrón pulsátil de LH las siete primeras horas de estudio, con dos o tres pulsos de baja amplitud, cada 2-3 horas.

En la ecografía pelviana, útero y ovario eran de características prepuberales, es decir, una longitud uterina inferior a 35 mm, una relación de cuerpo/cuello uterino inferior a 1 y un volumen ovárico inferior a 2 ml. Ocasionalmente aparecieron quistes foliculares en el ovario que regresaron espontáneamente.

La reevaluación de las pruebas hormonales, practicadas entre 6 y 12 meses después de cesar las menstruaciones, mostró respuestas prepuberales de FSH y LH al test de LH-RH, secreción nocturna de gonadotropinas con patrón de LH apulsátil prepuberal y retorno de los niveles de estradiol a los rangos normales para su edad cronológica y estadio puberal (Tabla 4).

El seguimiento prolongado de las pacientes, entre 10 y 16 años, permitió comprobar que: en todas las niñas cesaron espontáneamente las menstruaciones entre 3 meses y 5 años; tuvieron un crecimiento y desarrollo normales, no se desencadenó aceleración patológica de la edad ósea y no

**TABLA 3.** Datos auxológicos y endocrinológicos en la primera evaluación de las ocho pacientes con menarquia prematura.

Número paciente	Edad (años)	Edad ósea (años)	Velocidad de crecimiento (SDS)	Estadio puberal	Test LH-RH		Estradiol (pg/ml)
					LH (mU/ml) Basal y pico	FSH (mU/ml) Basal y pico	
1	2,4	2,4	+0,22	S1 P1	2,2 7,3	3,7 19,8	12,3
2	2,9	3,0	+0,14	S1 P1	2,0 9,2	3,2 23,1	10,0
3	5,1	5,8	-0,22	S1 P1	1,8 11,3	3,5 20,4	29,0
4	5,6	5,0	-0,60	S1 P1	2,0 9,3	2,1 10,2	08,0
5	5,8	5,6	+0,16	S1 P1	1,7 8,9	2,9 21,2	27,2
6	6,9	8,0	+0,48	S1 P1	2,8 12,8	3,0 22,2	31,0
7	6,9	7,4	+0,26	S1 P1	1,9 10,0	3,8 18,2	26,8
8	7,0	7,6	+0,14	S1 P1	2,6 7,5	3,0 28,9	10,0

**TABLA 4.** Datos auxológicos y endocrinológicos en la evaluación después del cese de la menstruación de las ocho pacientes con menarquia prematura.

Número paciente	Edad inicial (años)	Edad al cese (años)	Período (meses)	Edad ósea (años)	Velocidad de crecimiento (SDS)	Estadio puberal	Test LH-RH		Estradiol (pg/ml)
							LH (mU/ml) Basal y pico	FSH (mU/ml) Basal y pico	
1	2,4	3,0	6	3,1	+0,15	S1 P1	2,6 7,2	3,8 20,2	12,3
2	2,9	3,3	4	3,6	+0,16	S1 P1	1,9 1,2	2,2 22,3	12,0
3	5,1	9,1	48	10,2	+0,22	S2 P2	1,9 10,3	3,2 21,4	25,0
4	5,6	8,6	36	8,8	-0,30	S1 P1	2,0 9,6	3,1 13,0	7,0
5	5,8	10,8	60	12,0	+0,48	S3 P2	1,8 9,9	2,0 22,3	40,2
6	6,9	7,2	3	8,2	+0,32	S1 P1	3,8 13,9	3,4 23,2	7,0
7	6,9	8,9	24	8,5	+0,30	S1 P2	2,1 11,0	3,6 16,2	10,8
8	7,0	8,5	18	8,9	+0,14	S2 P3	2,3 9,5	2,0 23,7	29,1

se produjeron signos de pubertad precoz; la pubertad fisiológica se presentó a una edad cronológica entre los 9,4 y los 13,8 años, reiniciándose ciclos menstruales regulares normales; no se alteró, aparentemente, el pronóstico de talla adulta final, dado que está finalizó con una variación entre

154,5 cm y 174 cm (SDS > -1,7; P 10-95); y siete de ellas desarrollaron un total de 10 gestaciones –cinco un embarazo, una dos gestaciones y una tres embarazos–, sin dificultades, ni complicaciones, ni patología demostrable, de las que nacieron 10 niños normales sin ningún tipo de mal-



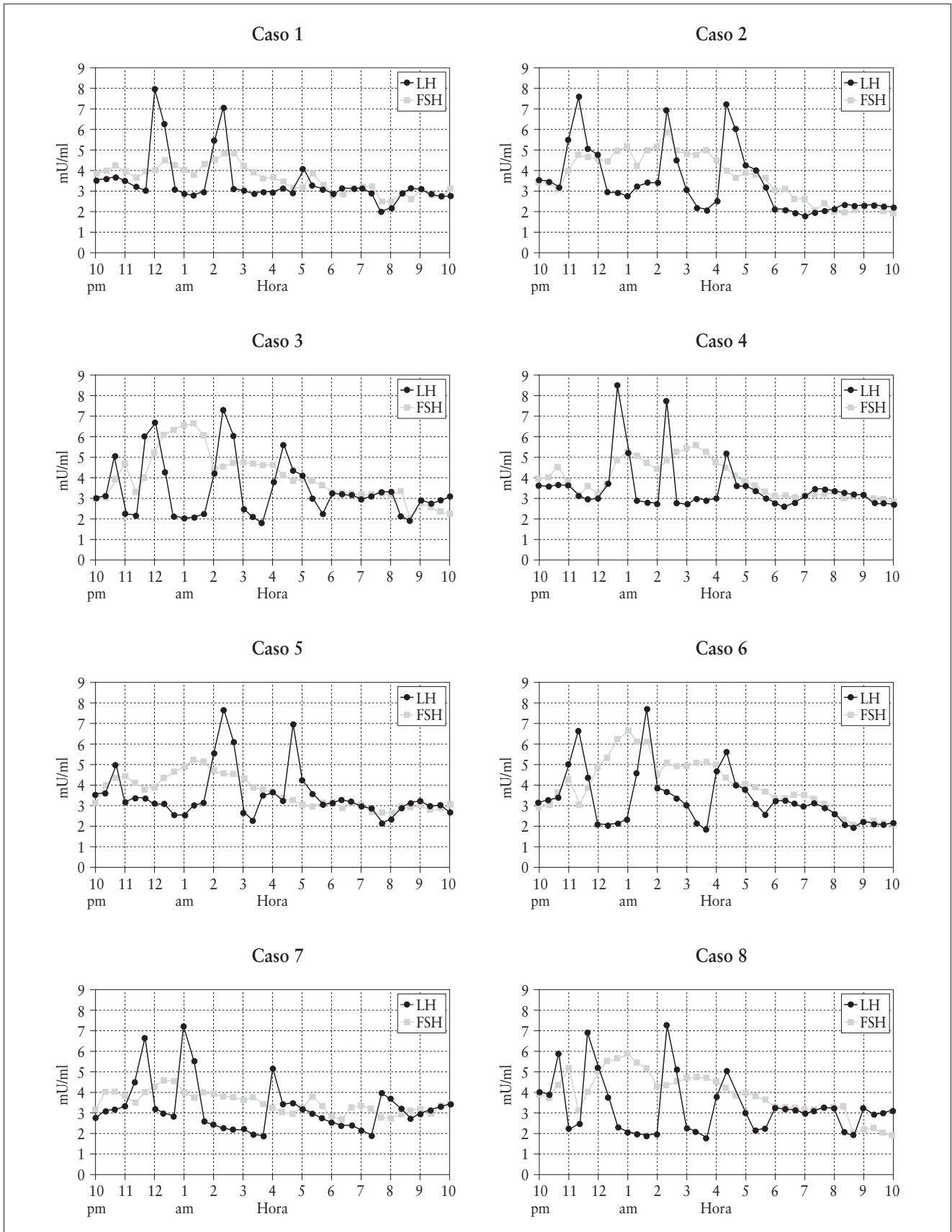


FIGURA 2. Secreción nocturna de gonadotropinas en ocho observaciones de menarquia precoz.

formaciones, ni alteraciones endocrinológicas reconocibles, ni otro tipo de trastornos significativos relacionados.

## DISCUSIÓN

La etiología múltiple de los sangrados vaginales prepuberales se refleja en la serie por nosotros estudiada, al igual que en las publicadas<sup>(1,2,4,6,21,43,44)</sup>. En la mayoría hemos podido establecer las causas, lo que viene a avalar las pautas de exploración y las pruebas realizadas. En más de la mitad de nuestros casos de hemorragia vaginal prepuberil, como síntoma inicial o dominante, fue una vulvovaginitis, tal se había establecido<sup>(1)</sup> y era de esperar, si se considera que la vulvovaginitis es uno de los problemas ginecológicos más comunes en las niñas prepuberales<sup>(45-49)</sup>. Otras manifestaciones clínicas fueron las habituales<sup>(47,49-51)</sup>. Los gérmenes responsables más frecuentes son los de la flora intestinal, como ya se había publicado<sup>(12)</sup>, sin excluir los que tienen su origen en la transmisión sexual, cuya identificación ha de ser seguida de la exclusión de abuso sexual<sup>(2,52-54)</sup>, demostrado o no, pero cifrado entre el 15% y el 30% de las observaciones<sup>(53,55)</sup>. En las pacientes en las que no se aislaron agentes infecciosos, la falta de higiene y los factores irritantes estaban presentes como en otras series<sup>(21,54,56-58)</sup>, a lo que se sumaban las oxiuriasis, que se han de tener en cuenta para buscar los huevos del parásito mediante cinta adhesiva en la región perianal<sup>(2,4)</sup>. En segundo lugar, al igual que otras casuísticas<sup>(59-64)</sup>, fueron lesiones traumáticas, accidentales o intencionadas; aunque pueden ser secundarias a fracturas de pelvis<sup>(65)</sup>. Entre estas se evidenciaron abusos sexuales en un porcentaje similar a los ya referidos<sup>(66)</sup>, confirmándose que pueden no ser sospechosos de agresión sexual<sup>(62)</sup>. De todos modos, en cualquier lesión traumática genital, el examen ha de ser muy cuidadoso, realizado por facultativos con experiencia<sup>(64,65)</sup>, sin olvidar que puede existir desproporción entre las lesiones externas y las internas<sup>(61,65)</sup> y se han de descartar lesiones anorrectales, anogenitales, uretrales y vesicales<sup>(20)</sup>. De suponer o constar penetración o empalamiento, se impone sondaje uretral y valorar la necesidad de pruebas de imagen<sup>(61,64)</sup> o incluso laparoscopia o laparatomía, para determinar si existen otras lesiones. Le siguieron en frecuencia los cuerpos extraños, cuya incidencia es mayor de lo sospechado, ya que son el 4% de todos los problemas ginecológicos de las niñas<sup>(66)</sup>. El sangrado vaginal, como síntoma dominante o acompañante, aparece casi siempre<sup>(17,66-68)</sup>. A continuación, la mayor incidencia fue la debida a la administración exógena de estrógenos, bien por ingestión accidental de anticonceptivos o por aplicación tópica para tratamiento de sinequias labiales vulvares, usadas de modo prolongado por prescripción médica. Después figuraron los condilomas acuminados, como se ha señalado<sup>(24)</sup> y en igual número el liquen escleroatrófico y el síndrome de McCune-Albright, ya reportado<sup>(69)</sup>, al igual que el hipotiroidismo, aislado<sup>(70,71)</sup> o unido a otros

procesos<sup>(72)</sup>. Después figuró el rhabdomyosarcoma, ya citado<sup>(5,73)</sup> y que es el tumor vaginal más frecuente en niñas<sup>(74)</sup>.

De los dos condilomas acuminados, en uno había signos de abuso sexual, que siempre ha de ser excluido<sup>(75)</sup> y en el otro los factores familiares descritos<sup>(76)</sup>. Dos sangrados vaginales fueron por liquen escleroso y atrófico, infrecuente y de curso impredecible<sup>(23,77)</sup>, en las dos confirmamos la posibilidad de confusión con abuso sexual<sup>(78)</sup>, si bien faltan las lesiones reveladoras<sup>(23)</sup>; también se ha de considerar la posibilidad de regresión espontánea entre el 25 y el 75%<sup>(79,80)</sup>. El cese del sangrado mediante láser de color modulable puede deberse al tratamiento o a la evolución espontánea<sup>(81)</sup>. En el síndrome de de McCune-Albright, una menarquia precoz puede ser la primera manifestación, precediendo a cualquier otro signo o lesión característica, como sucedió en nuestras observaciones y se había referido<sup>(66,82)</sup>. También hay observaciones por aparente hemorragia genital debidas a causas extragenitales, como fisuras anorrectales, pólipos uretrales o hemangiomas, como se publicó con una frecuencia del 10%<sup>(21,70,83)</sup>. El hemangioma que nosotros recogemos regresó espontáneamente, como es habitual<sup>(84)</sup>. Se ha de considerar su asociación a malformaciones vasculares o de otro tipo<sup>(85,86)</sup>, síndromes dismorfogénicos o tumores vasculares<sup>(85-87)</sup>. Finalmente, en un número reducido de observaciones, al igual que en otras casuísticas<sup>(6)</sup>, no se identificó la etiología. Otras entidades causantes de hemorragia genital premenárquica, no presentes en nuestra serie, han sido aportadas, tales como trastornos endocrinos, prolapso uretral<sup>(23,88-90)</sup> u otras lesiones urológicas, como quistes uretrales o parauretrales y el ureterocele ectópico con apariencia de masa vulvar<sup>(88)</sup>, o lesiones muy raras como el pólipo endometrial<sup>(91,92)</sup>. También han sido reportados otro tipo de tumores<sup>(93)</sup> como el sarcoma y el tumor del seno endodérmico<sup>(94,95)</sup>. Finalmente, pueden desencadenar sangrado genital otras lesiones dermatológicas como la dermatitis seborreica, la dermatitis atópica y la psoriasis<sup>(4,20)</sup>.

La variedad etiológica de las hemorragias vaginales en niñas prepuberales y el carácter idiopático de la menarquia prematura imponen un protocolo diagnóstico completo<sup>(21)</sup>, tal como confirman nuestros propios hallazgos. De este modo, la evaluación diagnóstica de la hemorragia genital sin signos de madurez puberal debe comprender todos los aspectos recogidos en la metodología. Al realizar la anamnesis ha de establecerse la potencial relación entre un primer sangrado y posibles lesiones traumáticas, sin olvidarse de la posibilidad de abuso sexual y en ese caso realizar frotis especial del introito vaginal y cervix y serologías de enfermedades de transmisión sexual. Siempre se ha de preguntar por la existencia de flujo, prurito o escozor vulvar, así como valorar la vinculación con infecciones generales o enfermedades extragenitales, como puede ser la oxiuriasis, que desencadenan rascado y hemorragia. Tampoco se olvi-

dará la posibilidad de una alteración de la coagulación<sup>(6)</sup>, cuya primera manifestación puede ser sangrado vaginal<sup>(25)</sup>.

El examen físico detallado debe incluir la exploración ginecológica<sup>(6,30,96)</sup>. La inspección puede ser necesaria aumentado las imágenes con el colposcopio, sobre todo en caso de posibles abusos sexuales, por lo que resulta imprescindible la colaboración ginecológica. En todas las pacientes se realizará una vaginoscopia que, con sensibilidad, habilidad y experiencia es sencilla y puede ejecutarse sin anestesia con métodos de instrumentación progresiva como el de Capraro<sup>(32)</sup>, seguido por nosotros mismos, sin dificultades ni complicaciones. La vaginoscopia permite observar las distintas lesiones, al tiempo que realizar las tomas bacteriológica y citológica, sin contaminarlas en el introito vaginal y en el lugar anatómico adecuado, así como buscar y extraer cuerpos extraños. No obstante, ocasionalmente se produce la observación directa de los cuerpos extraños al examinar los genitales externos o su palpación por tacto rectal<sup>(67,97)</sup>. Asimismo, pueden observarse en las radiografías cuando son radiopacos o mediante ecografía u otras exploraciones de imagen<sup>(97-99)</sup>, como la RMN, imprescindible cuando el cuerpo extraño es englobado por tejido de granulación y no se visualiza por vaginoscopia directa<sup>(100)</sup>. La ecografía abdominal y pélvica determinará la medición de los genitales internos, así como la ausencia de malformaciones y enfermedades.

El diagnóstico de menarquia prematura es por exclusión. Se deben investigar las distintas causas hormonales o no que pueden provocar una hemorragia genital en la niña sin signos de desarrollo puberal, cuyo número es amplio<sup>(6,7,9,12,43)</sup>. Excluidas todas las causas potenciales, se ha afirmado<sup>(90)</sup> que solamente la evolución y la observación continuada y prolongada ratificarán el diagnóstico definitivo. En las observaciones de menarquia prematura nuestros hallazgos previos<sup>(12,28)</sup>, los adelantados por otros<sup>(7,12,14,16)</sup> y refrendados en este estudio, han sido: respuesta positiva a la LH-RH, con picos de gonadotropinas levemente elevados pero de perfil prepuberal, niveles moderadamente elevados de estradiol de carácter transitorio, secreción nocturna de gonadotropinas aumentada, mayor de FSH que de LH, y algún pulso de LH de baja amplitud, durante las siete primeras horas. Este patrón de LH es similar a la frecuencia de pulsos al comienzo de la pubertad<sup>(34)</sup> y en la pubertad precoz central, sobre todo si regresa espontáneamente<sup>(101)</sup> y en las telarquias prematuras<sup>(36)</sup>. En la menarquia prematura, ya se reseñaron niveles elevados de estradiol plasmático<sup>(9)</sup> o urinario precediendo a picos de LH urinarios en el test de LH-RH. La secreción pulsátil nocturna de LH fue interpretada como un primer indicador de la pubertad<sup>(42,102,103)</sup>; no obstante, la observación de pulsos inconsistentes de gonadotropinas en niños prepuberales suscita que es su incremento quien la determina<sup>(9,104)</sup>. Estos hallazgos plantean que el eje hipofiso-gonadal puede ser inestable y

que existe cierto grado de activación transitoria e incompleta del eje relacionado con el sueño<sup>(16)</sup>. Asimismo, se ha invocado una sensibilidad aumentada del endometrio a los estrógenos, cuyos niveles demasiado bajos no pueden producir el desarrollo mamario<sup>(7)</sup> ni incrementar el tamaño uterino<sup>(16)</sup>.

En la ecografía pelviana, el tamaño y las proporciones de útero y ovario eran prepuberales en todas nuestras observaciones, lo que puede resultar contradictorio con las determinaciones hormonales; no obstante, confirma aportaciones previas<sup>(9,16)</sup> y una mayor sensibilidad del ovario a gonadotropinas explicaría la secreción de estradiol<sup>(16)</sup>. En cuanto a los ocasionales quistes ováricos foliculares que regresaron espontáneamente, corrobora lo publicado<sup>(16)</sup>, si bien la presencia de estos quistes puede darse aisladamente<sup>(44)</sup>. La exploración radiológica de imagen del área hipotálamo-hipofisaria resulta imprescindible para excluir una lesión intracraneal; no obstante, en la niña prepuberal el sangrado vaginal aislado es una forma inusual de presentación de este tipo de lesiones malignas o benignas<sup>(11)</sup>.

La reevaluación después de que la menstruación cesase, demostró respuestas al LH-RH de perfil prepuberal y patrón de secreción nocturna de gonadotropinas apulsátil, así como retorno del estradiol a niveles prepuberales, datos que unidos a los resultados iniciales, nos permiten forjar la hipótesis fundada de que las menarquias prematuras son producidas por una activación parcial y transitoria del eje hipotálamo-hipofisario y que se trata de un estado disfuncional hormonal temporal, en concordancia con lo sugerido anteriormente<sup>(16)</sup>.

El seguimiento de las pacientes, con cese espontáneo de las menstruaciones, sin que produzca aceleración de la edad ósea, ni signos de pubertad precoz, ni afectación de la talla adulta, con aparición de la pubertad normal a la edad adecuada y fertilidad posterior normal, confirma y fortalece lo ya parcialmente adelantado<sup>(11,53,96)</sup>, por lo que el pronóstico va a ser siempre favorable; no obstante, el diagnóstico definitivo no ha de establecerse hasta que las niñas lleguen a una edad cronológica propia de la pubertad fisiológica, dado que el sangrado vaginal, en una proporción de casos, concretamente 5 de 54, puede ser la primera manifestación de pubertad precoz, para más adelante evidenciarse el desarrollo sexual secundario<sup>(105)</sup>. Además, en la mayoría de las otras posibles causas falta el sangrado cíclico, lo que no excluye las exploraciones iniciales, dado que en el primer episodio de sangrado no se puede establecer si va a ser o no recurrente y se ha de tener en cuenta que existen posibilidades de enfermedades graves que deben ser descartadas precozmente.

En resumen, de lo publicado<sup>(7,9,11,16,96)</sup> y de nuestro trabajo se deduce que la menarquia prematura es un desorden benigno, transitorio y autolimitado, si bien el sangrado puede durar varios años. Asimismo, confirma que no afecta

al desarrollo puberal normal, reiniciándose la menstruación a la edad adecuada, y que no altera el pronóstico de talla adulta ni la fertilidad de la paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jasper JM. Vulvovaginitis in the prepuberal child. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2009; 10: 10-3.
2. Martínón F, Mazaira JA, Rodríguez J, et al. Vulvovaginitis en la infancia y la adolescencia. *Rev Esp Pediatr.* 1987; 43: 123-31.
3. Al Herbish A. S. Persistent neonatal vaginal bleeding in an infant- A case report with a review of the literature. *Med Sci Res.* 1993; 14: 549-50.
4. Guthrie B. Vaginal bleeding in the prepubescent child. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2009; 10: 14-9.
5. Imai A, Horibe S, Tamaya T. Genital bleeding in premenarcheal children. *Int J Gynecol Obstet.* 1995; 49: 41-5.
6. Wolf AS, Mittag JE. Ginecología pediátrica y juvenil. Barcelona: Ed Médicos; 2000. p. 90-7.
7. Heller ME, Dewhurst J, Grant DB. Premature menarche without other evidence of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 1979; 54: 472-5.
8. Bahillo MP, Hermoso F, Alonso R, et al. Hemorragia vaginal aislada en tres niñas prepuberales. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69: 91-2.
9. Blanco-García M, Evain-Brion D, Roger M, et al. Isolated menses in prepubertal girls. *Pediatrics.* 1985; 76: 43-7.
10. Williams TS, Callen JP, Owen LG. Vulvar disorders in the prepuberal female. *Pediatr Ann.* 1986; 15: 588-605.
11. Murray D, Dewhurst J, Grant DB. Premature menarche: A follow-up study. *Arch Dis Child.* 1983; 58: 142-56.
12. Nóvoa G, Martínón F. Hemorragia vaginal sin signos de madurez puberal. *An Esp Pediatr.* 2002; 56: 129.
13. Phupong V, Aribarg A. Vaginal bleeding in a young girl due to primary hypothyroidism. *Arch Gynecol Obstet.* 2003; 268: 217-8.
14. Pinto SM, Garden AS. Prepubertal menarche: a defined clinical entity. *AM J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 327-9.
15. Quint EH, Perlman SE. Premenarchal vaginal bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2001; 14: 135-6.
16. Saggese G, Ghirri P, Del Vecchio A, et al. Gonadotropin pulsatile secretion in girls with premature menarche. *Horm Res.* 1990; 33: 5-10.
17. Hill NC, Oppenheimer LW, Morton KE. The aetiology of vaginal bleeding in children. A 20-year review. *Br J Obstet Gynecol.* 1989; 96: 467-70.
18. Martínón F. La Ginecología desde la perspectiva pediátrica. *Bol Ped.* 1990; 9: 17-27.
19. Buzi E, Pilotta A, Dordoni D, et al. Pelvic ultrasonography in normal girls and girls with pubertal precocity. *Acta Pediatr.* 1998; 87: 1138-45.
20. Merritt DF. Evaluation of vaginal bleeding in the preadolescent child. *Semin Pediatr Surg.* 1998; 7: 35-42.
21. Sugar NF, Graham EA. Common gynaecologic problems in prepubertal girls. *Pediatr Rev.* 2006; 27: 213-23.
22. Martínón F, Do Forno AR, Michelena M, et al. Quistes paraurtrales congénitos. *Rev Esp Pediatr.* 1987; 43: 256-8.
23. Martínón F, Martínón ML, Fariña P, et al. Condiloma acuminado en niños. *An Esp Pediatr.* 1988; 28: 15-8.
24. Martínón F, Michelena M. Hemorragias premenstruales. Libro Actas V Simposio Minhoto-Galaico de Pediatría. Ofir (Portugal), 1984; p. 44-8.
25. Martínón F, Michelena M. Trastornos menstruales disfuncionales en la adolescencia. *Pediatrka.* 1985; 3: 106-16.
26. Martínón F, Novoa G. Menarquia prematura. En: Gracia R. *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente.* Madrid: SEEP; 2005. p. 721-727.
27. Martínón F. Alteraciones menstruales en la adolescencia. *An Pediatr (Barc).* 1996; 83: 352-5.
28. Nóvoa G, Martínón F, Rodríguez CM, et al. Menarquia prematura sin otras evidencias de pubertad precoz. *Bol Pediatr.* 2003; 184: 241-2.
29. Pelletier R, Foidart JM, Nisolle M. Comment j'explore... Les pertes de sang d'origine vaginale dans l'enfance. *Rev Med Liege.* 2009; 64: 219-22.
30. Emans SJ, Goldstein DP. The gynecologic examination of the prepubertal child with vulvovaginitis: use of the Knee-chest position. *Pediatrics.* 1980; 65: 758.
31. Billmire ME, Farrell MK, Dine MS. A simplified procedure for pediatric vaginal examination: use of veterinary otoscope specula. *Pediatrics.* 1980; 65: 823-4.
32. Capraro V. Gynecologic examination in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1972; 19: 511.
33. Marshall WA, Tannaer JM. Variation in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44: 291-9.
34. Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2<sup>a</sup>ed. California: Stanford University Press; 1959.
35. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standard from birth to maturity for height, height-velocity and weight-velocity: British children. *Arch Dis Child.* 1964; 41: 613-35.
36. Beck W, Stubbe P. Pulsatile secretion of luteinizing hormone and sleep-related gonadotropin rhythms in girls with premature thelarche. *Eur J Pediatr.* 1984; 141: 1687-0.
37. Corley KP, Valk TW, Kelch RP, et al. Estimation of GNRH pulse amplitude during pubertal development. *Pediatr Res.* 1981; 15: 157.
38. Yakacki RJ, Kelch RP, Sauder SE, et al. Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55: 543-58.
39. Saggese G, Federico G, Cesareti G, et al. Studio dell'incremento notturno di ormone gonadotropo mediante analisi automatica computerizzata del sonno. *Riv Ital Ped.* 1984; 10: 670.
40. Ross JL, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Developmental changes in neuroendocrine regulations of gonadotropin secretion in gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 288-93.
41. Kulin HM, Moore RG Sr, Santner SJ. Circadian Rhythms in gonadotropin excretion in prepubertal and pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 44: 770-5.
42. Boyar RM, Finklestein JW, David R, et al. Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle stimulating hormone in sexual precocity. *N Engl J Med.* 1973; 289: 282-6.



43. Kaplowitz P. Extensive personal experience: Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3644-50.
44. Quint EH. Ovarian Cysts in premenarchal children. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 200; 13: 81-2.
45. Arsenaault PS, Gerbie AB. Vulvovaginitis in the preadolescent girl. *Pediatr Ann.* 1986; 15: 577-9, 583-5.
46. Cuadros J, Mazón A, Martínez R, et al. Spanish Study Group for Primary Care Infection. The aetiology of paediatric inflammatory vulvovaginitis. *Eur J Pediatr.* 2004; 163: 105-7.
47. Jaquiere A, Stylianopoulos A, How G, et al. Vulvovaginitis: clinical features, aetiology and microbiology of the genital tract. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 64-7.
48. Merkle K. Vulvovaginitis and vaginal discharge in the pediatric patient. *J Emerg Nurs.* 2005; 31: 400-2.
49. Striker T, Navratil F, Sennauser FH. Vulvovaginitis in prepubertal girls. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 324-6.
50. Joishy M, Asthekar CS, Jain A, et al. Do we need to treat vulvovaginitis in prepubertal girls? *BMJ.* 2005; 330: 186-8.
51. Muller WJ, Schmitt BD. Group A beta-hemolytic streptococcal vulvovaginitis: diagnosis by rapid antigen testing. *Clin Pediatr.* 2004; 43: 179-83.
52. Cox RA, Slack MP. Clinical and microbiological features of *Haemophilus influenzae* vulvovaginitis in young girls. *J Clin Pathol.* 2002; 55: 961-4.
53. Shapiro RA, Schubert CJ, Siegel RM. Neisseria gonorrhoea infections in girls younger than 12 years of age evaluated for vaginitis. *Pediatrics.* 1999; 104: e72.
54. Vanveden AM, Emans SJ. Vulvovaginitis in the child and adolescent. *Pediatr Rev.* 1993; 14: 141-7.
55. Paradise JE, Campos JM, Friedman HM, et al. Vulvovaginitis in premenarcheal girls: clinical features and diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 1982; 70: 193-8.
56. Jones R. Childhood vulvovaginitis and vaginal discharge in general practice. *Fam Prac.* 1996; 13: 369-72.
57. Kokotos F. Vulvovaginitis. *Pediatr Rev.* 2006; 27: 116-7.
58. Pierce AM, Hart CA. Vulvovaginitis: causes and management. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 509-12.
59. Bond R, Dowd D, Landsman I, et al. Unintentional perineal injury in prepubescent girls: a multicenter, prospective report of 56 girls. *Pediatrics.* 1995; 95: 628-31.
60. Dudgeon D, Grisoni E. Trauma to the female perineum. En: Carpenter S, Rock J, ed. *Pediatric and adolescent gynecology* (2<sup>a</sup> ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 115-21.
61. Grindlinger G, Vester S. Transvaginal injury to the duodenum, diaphragm and lung. *J Trauma.* 1987; 27: 575-6.
62. Kunkel NC. Vaginal injury from a water slide in a premenarcheal patient. *Pediatr Emerg Care.* 1998; 14: 210-1.
63. Lacy J, Brennand E, Ornstein M, et al. Vaginal laceration from a high-pressure water jet in a prepubescent girl. *Pediatr Emerg Care.* 2007; 23: 112-4.
64. Merritt D. Genital trauma in children and adolescents. *Clin Obstetr Gynec.* 2008; 51: 237-48.
65. Dowd D, Fitzmaurice L, Knapp J, et al. The interpretation of urogenital findings in children with straddle injuries. *J Pediatr Surg.* 1994; 29: 7-10.
66. Paradise JE, Willis ED. Probability of vaginal foreign body in girls with genital complaints. *Am J Dis Child.* 1985; 139: 472-6.
67. Smith YR, Berman DR, Quint EH. Premenarchal vaginal discharge: findings of procedures to rule out foreign bodies. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2002; 13: 277-30.
68. Stricker T, Navratil F, Sennauser FH. Vaginal foreign bodies. *J Paediatr Child Health.* 2004; 40: 205-7.
69. Traggiani C, Stanhope R. Disorders of pubertal development. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003; 17: 41-6.
70. Lang ME, Darwish A, Long AM. Vaginal bleeding in the prepubertal child. *Can Med Assoc J.* 2005; 172: 1289-90.
71. Takeuchi K, Deguchi M, Takeshima Y, et al. A case of multiple ovarian cysts in a prepubertal girl with severe hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Int J Gynaecol Cancer.* 2004; 543-545.
72. Campaner AB, Scapinelli A, Machado RO, et al. Primary hypothyroidism presenting as ovarian tumor and precocious puberty in a prepubertal girl. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22: 395-8.
73. Vasquez R, Collini P, Meazza C, et al. Late relapse of embryonal rhabdomyosarcoma, botryoid variant, of the vagina. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 51: 140-1.
74. Lowry D, Guido R. The vulvar mass in the prepubescent child. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2000; 13: 75-8.
75. White ST, Loda FA, Ingram DL. Sexually transmitted diseases in sexually abused children. *Pediatrics.* 1983; 72: 16-21.
76. Hausen HJ, DeVilliers EM, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol.* 1981; 12: 124-8.
77. Eichenfield LF, Honing PJ. Blistering disorders in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1991; 38: 959-76.
78. Jenny C, Kirby P, Fuquay D. Genital lichen sclerosus mistaken for child sexual abuse. *Pediatrics.* 1981; 83: 597-9.
79. Shirer JA jr, Ray MC. Familial occurrence of lichen sclerosus et atrophicus. Case reports of a mother and daughter. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 485-8.
80. Török E, Örely J, Goráczy J, et al. Lichen sclerosus et atrophicus in children. *Mod Probl Pediatr.* 1975; 17: 262-71.
81. Sahn EE, Bluestein EL, Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus childhood. *Pediatr Dermatol.* 1994; 11: 160-3.
82. Chanson P, Salevane S, Young J. Ovarian dysfunction by activating mutation of GS alfa McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 1508-15.
83. Ben-Meir D, Yin M, Chow CW, et al. Urethral Polyps in prepubertal girls. *J Urol.* 2005; 174: 1443-4.
84. Vogel A, Alesbury J, Burrows P, et al. Vascular anomalies of the female external genitalia. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 993-9.
85. Stockman A, Boralevi F, Taieb A y et al. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologi anomalies, associated with angioma of lumbosacral localization. *Dermatology.* 2007; 214: 40-5.
86. Girard C, Bigorre M, Guillot B, et al. Pelvis syndrome. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 884-8.
87. Mulliken J, Fishman S, Burrows P. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg.* 2000; 37: 517-84.



88. Ilica AT, Kocaoglu M, Bulakbaffi N, et al. Prolapsing ectopic ureterocele presenting as a vulval mass in a newborn girl. *Diagn Interv Radiol.* 2008; 14: 33-4.
89. Rudin J, Vadim G, Alecseev E. Prolapse of urethral mucosa in white female children: experience with 58 cases. *J Pediatr Surg.* 1997; 32: 423-5.
90. Owens SB, Morse WH. Prolapse of the female urethra in children. *J Urol.* 1968; 100: 171-4.
91. Davis VJ, Dizon CD, Minuk CF. Rare cause of vaginal bleeding in early puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2005; 18: 113-5.
92. Gleason PE, Kramer SA. Genitourinary polyps in children. *Urology.* 1994; 44: 106.
93. Chan LF, Storr HL, Scheimberg I, et al. Pseudo-precocious puberty caused by a juvenile granulosa cell tumour secreting androstenedione, inhibin and insulin-like growth factor-I. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17: 679-84.
94. Hausen HJ, DeVilliers EM, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer. *Gynecol Oncol.* 1981; 12: 124-8.
95. Hwang E, Han S, Lee M, et al. Clinical experience with conservative surgery for vaginal endodermal sinus tumor. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 219-22.
96. Huffman JW. *The gynecology of childhood and adolescence.* Philadelphia: WB Saunders; 1968. p. 352.
97. Someshwar J, Lutfi R, Nield LS. The missing "Bratz" doll. A case of vaginal foreign body. *Pediatr Emerg Care.* 2007; 23: 897-8.
98. Caspi B, Zalel Y, Elchalal U, et al. Sonographic detection of vaginal foreign bodies. *J Ultrasound Med.* 1994; 13: 236-7.
99. Caspi B, Zalel Y, Katz Z, et al. Sonographic detection of vaginal foreign bodies in young girls: the bladder indentation sign. *Pediatr Radiol.* 1995; 25(supl.): S60-1.
100. Brauner R, Thibaud E, Rappaport R. Spontaneously regressive central precocious puberty. Incidence on therapeutic indications in precocious puberty. *Ann Pédiatr (Paris).* 1987; 34: 70-4.
101. Kihara M, Sato N, Kimura H, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of vaginal foreign bodies in a young girl. *Arch Gynecol Obstet.* 2001; 265: 221-2.
102. Boyar RM, Finkelstein R, Roffwarg H, et al. Synchronization of augmented secretion luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N Engl J Med.* 1972; 287: 582-6.
103. Saggese G, Biagioni M, Calisti L, et al. Twenty-four hour patterns of LH and FSH and the LHRH test in the differential diagnosis of constitutional delay of growth and puberty and hypogonadotropic hypogonadism. En: Cacciari E, Prader A (eds). *Pathophysiology of Puberty.* London: Academic Press; 1980.
104. Zarzycki J, Pawlikowska-Haddal A, Hilczer M, et al. Premature menarche a legend or a defined clinical syndrome. *Abstract Endokrynol Pol.* 1992; 43: 475-9.
105. Sigurjonsdottir TJ, Hyles AB. Precocious puberty. A report of 96 cases. *Am J Dis Child.* 1968; 115: 309-21.

# Comparación entre la inmunofluorescencia directa y cultivo *shell vial* en el diagnóstico de las infecciones cutáneas causadas por los herpesvirus 1 y 2 y el virus varicela-zoster en la población pediátrica

J. Reina, C. Marinescu, C. Deniz

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

## RESUMEN

**Introducción.** Los herpesvirus son una causa frecuente y tratable de infecciones mucocutáneas en la población pediátrica; su rápido diagnóstico puede ser importante para el manejo de cierto tipo de pacientes.

**Objetivos.** Evaluar de forma prospectiva la eficacia de la inmunofluorescencia directa (IFD) frente al cultivo celular *shell vial* en la detección de los herpesvirus tipo 1 y 2 y el virus varicela-zoster en lesiones mucocutáneas pediátricas.

**Material y métodos.** Las diferentes muestras fueron remitidas al laboratorio en un medio de transporte líquido para virus. Para la IFD se tomaron 200 µl de la muestra y fueron citocentrifugados en 3 portas a 700 rpm durante 10 min. Después de su secado fueron fijados con acetona a -20°C durante 10 min y luego teñidos con anticuerpos monoclonales específicos frente al VHS-1, VHS-2 y VVZ, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Las muestras fueron consideradas adecuadas para la IFD si presentaban un mínimo de 20 células por porta. Las muestras fueron además inoculadas en *shell vials* de las líneas celulares Vero y MRC-5 para el aislamiento viral. Los viales fueron incubados a 36°C y luego teñidos con los mismos anticuerpos monoclonales utilizados en la IFD.

**Resultados.** A lo largo del estudio se analizaron 234 muestras cutáneas; 186 (79,4%) fueron consideradas como adecuadas. De ellas la IFD fue positiva en 69 (37,1%) muestras y el cultivo *shell vial* en 57 (30,6%) muestras. La IFD detectó el VHS-1 en 41 muestras (59,4%) y el VVZ en 28 muestras (40,6%). El cultivo *shell vial* fue positivo para el

VHS-1 en 38 muestras (66,6%), para el VHS-2 en 1 muestra (1,7%) y para el VVZ en 18 muestras (31,5%). Utilizando la IFD como método de referencia el cultivo *shell vial* presentó una sensibilidad global del 92,6% para el VHS-1 y del 64,2% para el VVZ. El tiempo de respuesta medio para el aislamiento del VHS-1 fue de 1,7 días y de 4.5 días para el VVZ. El tiempo de respuesta de la IFD para ambos virus fue de 2,7 horas.

**Conclusiones.** La IFD es una técnica sensible, rápida y sencilla que ha mostrado ser una buena alternativa al cultivo *shell vial* en la detección de las infecciones mucocutáneas causadas por los herpesvirus en la población pediátrica.

**Palabras clave:** Herpes simple virus; Virus varicela-zoster; Infecciones cutáneas; Inmunofluorescencia directa; Cultivo *shell vial*.

## ABSTRACT

**Introduction.** The herpetic infections are common and treatable causes of mucocutaneous infections in children and the rapid diagnosis is important for patient management.

**Objectives.** To prospectively evaluate the efficacy of a direct immunofluorescence assay (DFA) versus the shell-vial culture in the detection of herpesvirus 1 and 2 (HSV-1 and HSV-2) and varicellazoster virus (VZV) in pediatric skin infections.

**Material and Methods.** The different skin samples were sent to the virology laboratory in a virus liquid transport medium. For performance of the DFA, 200 µl per slide, were cytocentrifuged on 3 slides at 700 rpm for 10 min. After air drying the slides were fixed with acetone at -20°C for 10 min, and then stained with fluorescein-labeled mouse monoclonal antibodies to HSV-1 and HSV-2 and to VZV following manufacturer's instructions. The sample was considered adequate for the DFA if the total number of epithe-

*Correspondencia:* Dr. J. Reina. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Espases. Ctra. de Valldemossa, 79 - 07010 Palma de Mallorca

*E-mail:* jorge.reina@ssib.es

*Recibido:* Enero 2011

REV ESP PEDIATR 2011; 67(2): 99-102

lial cells present was >25 per slide. The samples were inoculated into shell-vials of the Vero and MRC-5 cell lines. The vials were incubated at 36°C and stained with the same monoclonal antibodies used in the DFA.

**Results.** In the study period we analyzed 234 skin samples. 186 (79.4%) were considered adequate. Of them the DFA was positive in 69 (37.1%) samples and the shell-vial culture in 57 (30.6%) samples. The DFA detected the HSV-1 in 41 (59.4%) samples, and the VZV in 28 (40.6%). The shell-vial culture was positive for HSV-1 in 38 (66.6%) samples, for HSV-2 in 1 (1.7%), and for VZV in 18 (31.5%). Using the DFA as a reference method, the shell-vial culture has an overall sensitivity of 92.6% for the HSV-1 and 64.2% for VZV. The turnaround time for the herpesvirus isolation in the shell-vial culture was 1.7 days for HSV-1, and 4.5 days for VZV. The turnaround time for the DFA was 2.7 hours.

**Conclusion.** The DFA is a sensitive, rapid and easy alternative to the shell-vial culture in the detection of herpesvirus in pediatric skin samples.

*Key words:* Herpes simplex viruses; Varicella-zoster virus; Cutaneous infections; Direct immunofluorescence; Shell-vial culture.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por el virus herpes simple tipo 1 (VHS-1), herpes simple tipo 2 (VHS-2) y varicela-zoster (VVZ) afectan preferentemente al territorio cutáneo-mucoso. Estas infecciones son especialmente graves en su forma diseminada que afecta preferentemente a los pacientes inmunodeprimidos y a los niños menores de 2 años. Las primoinfecciones se producen durante la primera infancia y también se caracterizan por su principal predilección por los territorios cutáneos<sup>(1,2)</sup>.

El diagnóstico etiológico definitivo de las infecciones herpéticas se realiza fundamentalmente mediante el aislamiento de estos virus, ya sea por el método de cultivo celular clásico o el de tipo *shell vial*, o por métodos moleculares de amplificación genómica (PCR)<sup>(3)</sup>. Sin embargo, la utilización de técnicas rápidas que permiten la detección de sus componentes antigénicos reduce enormemente el tiempo necesario para el establecimiento de su diagnóstico e inicio de una terapia antiviral específica, si se precisa<sup>(4,5)</sup>.

En términos generales, la técnica rápida más frecuentemente utilizada en la detección antigénica frente a los herpesvirus es la inmunofluorescencia directa (IFD). Esta técnica permite la detección de los antígenos específicos de estos virus en la superficie de las células infectadas, permitiendo la diferenciación entre ellos. Sin embargo, uno de los inconvenientes de esta técnica es su sensibilidad variable, que depende básicamente del tipo de muestra analizada y de la calidad de los reactivos utilizados<sup>(4,6)</sup>.

La utilización del proceso de citocentrifugación de las muestras ha determinado un incremento significativo de la sensibilidad y su aplicación rutinaria al estudio de las infecciones herpéticas mucocutáneas<sup>(7,8)</sup>.

El objetivo del presente estudio es evaluar prospectivamente la eficacia de la IFD frente al cultivo celular tipo *shell vial* (CSV) en la detección de los herpesvirus en las infecciones mucocutáneas pediátricas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Las muestras cutáneas procedentes de pacientes con sospecha de infección herpética fueron recogidas con un esbobillón estéril y remitidas al laboratorio en un medio líquido de transporte para virus (MTV, Vircell, Granada). Previo a los procedimientos diagnósticos, las muestras fueron agitadas en un vórtex hasta su homogeneización.

Para la prueba de la IFD se tomaron 200 µl de la muestra y se citocentrifugaron (Cytospin 3, Shandon Scientific, England) en tres portas a 700 rpm durante 10 minutos. Tras su secado al aire, los portas se fijaron con acetona a -20°C durante 10 minutos. Posteriormente, cada porta fue teñido con anticuerpos monoclonales específicos frente al VHS-1 y VHS-2 (Syva MicroTrack HSV1/HSV2, Syva, USA) y VVZ (Varicella-Zoster Monoclonal, Biosoft, France) mediante una inmunofluorescencia indirecta. Se consideró que una muestra era adecuada si en la IFD el número total de células epiteliales era >25 por porta. Se consideró que la muestra era positiva si se observaba fluorescencia específica en como mínimo 2 células epiteliales.

Las muestras, a su vez, fueron inoculadas en viales de la línea celular Vero (Vircell, Granada) para el aislamiento del VHS-1 y VHS-2 y de la línea MRC-5 (Vircell, Granada) para el aislamiento del VVZ, siguiendo la técnica de cultivo post-centrifugación o *shell vial*. Los viales fueron incubados a 36°C durante 2-5 días y posteriormente teñidos con los mismos anticuerpos monoclonales y técnica utilizados en la IFD.

El tiempo de respuesta se estableció como el tiempo transcurrido desde la recepción de la muestra en el laboratorio hasta el momento del diagnóstico etiológico definitivo.

## RESULTADOS

A lo largo del estudio se han analizado 234 muestras cutáneas, de las cuales 186 (79,4%) fueron consideradas como adecuadas en la prueba de la IFD. De ellas, la IFD fue positiva en 69 muestras (37,1%) y el cultivo *shell vial* en 57 (30,6%). En las 48 muestras (20,6%) consideradas como no adecuadas para la IFD se aislaron en el cultivo celular 11 (22,9%) herpesvirus; 7 HSV-1 (63%) y 4 VVZ (37%).

Globalmente se diagnosticaron 83 (35,4%) casos de infección herpética: 49 de infección por el VHS-1 (20,9%), 1 caso por el VHS-2 (0,4%) y 33 casos por el VVZ (14,1%). De los casos positivos el VHS-1 representó el 59%, el VVZ el 39,7% y el VHS-2 el 1,2%.

**TABLA 1.** Resultados obtenidos en las muestras positivas frente al VHS-1.

IFD	CSV	Total
+	+	37
+	-	4
-	+	1
41	38	42

*IFD: inmunofluorescencia directa; CSV: cultivo shell vial.*

La IFD detectó el VHS-1 en 41 muestras (59,4%) y el VVZ en 28 (40,6%). El cultivo *shell vial* fue positivo para el VHS-1 en 38 muestras (66,6%), el VHS-2 en 1 muestra (1,7%) y el VVZ en 18 (31,5%).

En las infecciones por el VHS-1 la IFD detectó 41 casos (97,6%) y el cultivo *shell vial* 38 (90,4%) (Tabla 1). En las causadas por el VVZ, la IFD detectó 28 (96,5%) y el cultivo *shell vial* 18 (62,1%) (Tabla 2).

Utilizando a la IFD como método de referencia, el cultivo *shell vial* presentó una sensibilidad global del 92,65% para el VHS-1 y del 64,2% para el VVZ.

El tiempo de respuesta para los cultivos *shell vial* fue de 1,7 días para el VHS 1 y 2 y de 4,5 días para el VVZ. El tiempo de respuesta para la IFD frente a los tres herpesvirus fue de 2,7 horas.

## DISCUSIÓN

Las infecciones herpéticas mucocutáneas son generalmente benignas y se presentan como primoinfecciones o reactivaciones. Sin embargo, en pacientes prematuros o inmunodeprimidos pueden representar una patología grave. En estos casos la posibilidad de un diagnóstico rápido y específico permite iniciar, si es adecuado, un tratamiento antiviral o postergar algunas actitudes terapéuticas (tratamientos citostáticos)<sup>(1,2)</sup>.

Aunque las técnicas de referencia en el diagnóstico de las infecciones herpéticas son el cultivo celular y la amplificación genómica, estas requieren un tiempo de respuesta prolongado. Como consecuencia de ello, es recomendable disponer de alguna técnica de diagnóstico rápido y específico frente a estos virus<sup>(3-5)</sup>.

En este estudio se ha comparado la eficacia de la IFD con el cultivo celular tipo *shell vial*. En primer lugar, se ha confirmado que no todas las muestras remitidas para la prueba de la IFD eran consideradas como válidas, es decir, presentaban el contenido celular adecuado (>25/porta). La calidad de la muestra es uno de los principales problemas en la técnica de la IFD<sup>(6,8)</sup>. Es recomendable que la toma la realice personal con experiencia y se intente arrastrar de las lesiones elementos celulares<sup>(7,9)</sup>. El porcentaje de calidad detectado en este estudio ha sido, sin embargo, bastante ele-

**TABLA 2.** Resultados obtenidos en las muestras positivas frente al VVZ.

IFD	CSV	Total
+	+	17
+	-	11
-	+	1
28	18	29

*IFD: inmunofluorescencia directa; CSV: cultivo shell vial.*

vado, del 79,4%, valor cercano a los comunicados por otros estudios y que oscilan entre el 75-80%<sup>(6-9)</sup> y muy superior al 9,5% descrito por Landry et al.<sup>(8)</sup> en los primeros estudios comparativos en los que no se utilizaba la citocentrifugación de las muestras.

La calidad de la muestra depende además del origen de la infección herpética, de modo que las lesiones mucocutáneas y genitales son las que presentan una mayor abundancia celular (del 83-100%)<sup>(4)</sup>. También varía según el tipo de infección (primaria o reactivación), de modo que en las lesiones vesiculares se obtiene un mayor rendimiento que en las lesiones más evolucionadas<sup>(1,2,10)</sup>. Cuando las muestras proceden de lesiones ulcerativas o necróticas, la rentabilidad de la IFD decrece muy significativamente<sup>(4,11)</sup>.

La rentabilidad de las muestras consideradas como adecuadas para la IFD fue superior a las no adecuadas (37,1% frente a 22,9%). Este dato probablemente refleje la diferente carga viral, células infectadas presentes en la muestra, de los dos tipos de muestras y confirma la necesidad de una adecuada toma de muestras<sup>(7,8)</sup>.

Tanto en las infecciones por el VHS-1 como por el VVZ la técnica de IFD detectó un mayor porcentaje de muestras positivas que el cultivo celular. Estos datos ya han sido comunicados previamente y confirman la utilidad de esta técnica rápida<sup>(3,7,8)</sup>. Aunque no son coincidentes con los comunicados por Caviness et al.<sup>(4)</sup>, en los cuales la técnica de IFD muestra una menor sensibilidad que el cultivo celular, aunque estos autores no utilizan el cultivo *shell vial* ni la línea celular Vero en su estudio.

Cabe destacar la menor rentabilidad del cultivo celular *shell vial* en las infecciones por el VVZ (62,1%). Algunos trabajos apuntan la posibilidad de que la labilidad del propio virus y especialmente su largo ciclo replicativo dificulten su aislamiento en los cultivos celulares<sup>(5,9)</sup>. La recomendación general es incubar las muestras durante al menos 5 días antes de dar un cultivo negativo frente al VVZ<sup>(2)</sup>. Como consecuencia de ello, el tiempo de respuesta y demora en el diagnóstico de estas infecciones, si se realiza solo por cultivo, es demasiado prolongado y poco válido en la rutina clínica.

Dadas las características técnicas de la IFD, método de diagnóstico rápido, el tiempo de respuesta es el mínimo po-

sible en la virología clínica. La utilización de anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína, IFD directa, acortaría algo más el tiempo; sin embargo, en el caso del VVZ la IFD indirecta aporta una mayor sensibilidad global<sup>(6-8)</sup>. Al comparar este tiempo con el cultivo celular, se comprueba que lo mínimo que tarda el cultivo son 24 horas para el VHS-1, pero este tiempo se prolonga durante días no laborables.

En definitiva, la IFD es una técnica rápida, sencilla y específica que supera en tiempo de respuesta y rendimiento diagnóstico al cultivo celular *shell vial* en el caso de las infecciones mucocutáneas causadas por el VHS-1 y VVZ. Por lo tanto, esta técnica debería incorporarse al catálogo de determinaciones urgentes de los laboratorios de virología.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex viruses. En: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds). *Clinical Virology* (2<sup>nd</sup> ed). Washington DC: American Society for Microbiology; 2002. p. 375-401.
2. Cohen JL, Strauss SE, Arvin AM. Varicella-zoster virus. En: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology* (5<sup>th</sup> ed). Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2007. p. 2773-818.
3. Slomka MJ, Emery L, Munday PE, et al. A comparison of PCR with virus isolation and direct antigen detection for diagnosis and typing of genital herpes. *J Med Virol*. 1998; 55: 177-83.
4. Caviness AC, Oelze LL, Saz AL, et al. Direct immunofluorescence assay compared to cell culture for the diagnosis of mucocutaneous herpes simplex virus infections in children. *J Clin Virol*. 2010; 49: 58-60.
5. Drew WL, Mintz L. Rapid diagnosis of varicella-zoster virus infection by direct immunofluorescence. *Am Soc Clin Pathol*. 1980; 73: 699-701.
6. Meqdam MM, Todd D, Al-Abosi M. Detection of herpes simplex and varicella zoster viruses in clinical specimens using direct immunofluorescence and cell culture assays. *Microbios*. 2001; 105: 111-8.
7. Reina J, Saurina J, Fernandez-Baca V, et al. Evaluation of a direct immunofluorescence cytospin assay for the detection of herpes simplex virus in clinical samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16: 851-4.
8. Landry ML, Ferguson D, Wlochowski J. Detection of herpes simplex virus in clinical specimens by cytospin-enhanced direct immunofluorescence. *J Clin Microbiol*. 1997; 35: 302-4.
9. Perez JL, Garcia A, Niubo J, et al. Comparison of techniques and evaluation of three commercial monoclonal antibodies for laboratory diagnosis of varicella-zoster virus in mucocutaneous specimens. *J Clin Microbiol*. 1994; 32: 1610-3.
10. Fung JC, Shanley J, Tilton RC. Comparison of the detection of herpes simplex virus in direct clinical specimens with herpes simplex virus-specific DNA probes and monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol*. 1985; 22: 748-53.
11. Gleaves CA, Lee CF, Bustamante CI, et al. Use of murine monoclonal antibodies for laboratory diagnosis of varicella-zoster virus infection. *J Clin Microbiol*. 1988; 26: 1623-5.



# Microadenomas hipofisarios: distintas formas de presentación

M. Alija Merillas, M.P. Sevilla Ramos, N. López Andrés, E. Cid Paris, J.M. Jiménez Bustos

*Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares.*

## RESUMEN

Los adenomas hipofisarios son tumores dependientes de la glándula pineal, que pueden ser hallazgos casuales o presentarse con clínica. Describimos tres casos de microadenomas hipofisarios con diferente forma de debut y evolución.

*Palabras clave:* Tumor hipofisario.

## ABSTRACT

Pituitary adenomas are tumors dependent on the pineal gland, which may be causal findings or occur with symptoms. We present three cases of pituitary microadenomas with different presentation forms and evolution.

*Key words:* Pituitary tumor.

## INTRODUCCIÓN

A partir de la tercera década de la vida, la causa más frecuente de tumores selares son los adenomas hipofisarios, y constituyen el 10% de las neoplasias intracraneales<sup>(1)</sup>.

Se clasifican en función de su tamaño y de su componente celular.

Si miden menos de 1 cm, se consideran microadenomas, y macroadenomas cuando sobrepasan esta medida<sup>(2)</sup>.

Pueden desarrollarse a partir de cualquiera de las estirpes celulares que forman la hipófisis anterior, por lo que hablaremos de:

- Adenomas gonadotropos, productores de FSH y LH. Suelen ser los de mayor tamaño. En su mayoría cursan con síntomas secundarios a su efecto masa y no producen hipersecreción hormonal<sup>(3)</sup>.
  - Tirotropos o productores de la subunidad  $\beta$  de la TSH, manifestándose como un hipertiroidismo. Constituyen menos de un 2% de todos los tumores.
  - Corticotropos, que son causantes de la enfermedad de Cushing.
  - Lactotropos, que secundariamente a la hiperprolactinemia producen hipogonadismo en ambos sexos.
- Por otra parte, las células de esta glándula presentan una distribución muy ordenada; lo que explica la localización, preferentemente, inferolateral de los microprolactinomas, y central de los tumores productores de TSH y FSH.
- Clínicamente se pueden manifestar de tres formas:<sup>(4,5)</sup>
- Sintomatología neurológica: cefaleas, alteraciones del campo visual.
  - Alteraciones hormonales: tanto hiperproducción por parte de la célula implicada, como déficit hormonal secundario al efecto compresivo del mismo.
  - O bien tratarse de un hallazgo casual en una resonancia nuclear magnética (RMN) solicitada por otro motivo.

El estudio diagnóstico debe incluir: neuroimagen y estudio de la función hormonal. La resonancia nuclear magnética (RMN) se realizará con/sin contraste con gadolinio en el que se aprecia una zona de la hipófisis con menor captación de contraste que el resto de la glándula<sup>(6,7)</sup>.

En una primera aproximación, el estudio hormonal incluiría: hormonas tiroideas, IGF-1, prolactina, ACTH, cortisol libre en orina de 24 horas, FSH y LH. En este caso valoraríamos tanto las hiper como las hiposecreciones, secundarias a compresión. Ante un hallazgo casual y en microadenomas menores de 10 mm, sin clínica de disfunción hipotalámica, la determinación aislada de prolactina

*Correspondencia:* Dra. M. Alija Merillas. Hospital Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de sangre, s/n. 19002 Guadalajara  
*E-mail:* mjalijam@sescam.jccm.es.  
*Recibido:* Julio 2010

tiene un mayor coste-efectividad que cualquier otra determinación.

### CASOS CLÍNICOS

El caso nº 1 se trata de un niño de 8 años con disminución de la velocidad de crecimiento en los tres años anteriores, ganancia de peso y polifagia en el último año, y desde hace 6 meses cansancio, labilidad emocional, pubarquia, y facies cushingoide. En estudio hormonal: ACTH elevada, confirmándose su origen hipofisario tras test de supresión con dosis alta de dexametasona. En la RMN se aprecia adenoma en región lateral derecha de la hipófisis de 2 mm. Se realiza resección con cirugía transesfenoidal, posterior radioterapia y terapia hormonal por déficit posquirúrgico de hGH y hormona tiroidea. A los 16 años no presenta recidiva de su patología, en el último estudio hormonal se objetiva un hipogonadismo parcial, déficit de GH e hipotiroidismo.

Los otros dos casos corresponden a hallazgos casuales en el contexto de bajas tallas en estudio. El primer caso en un varón de 5 años con microadenoma de 5 mm en región posterior de la hipófisis, y el segundo en un varón de 9 años con microadenoma de 1 mm. En ambos casos el estudio hormonal tan solo puso de manifiesto un hiposecreción de hormona de crecimiento (GH). Ambos en tratamiento con rGH recombinante con buenos resultados.

### DISCUSIÓN

En el caso de adenomas corticotropos, la tasa de recurrencias a largo plazo se sitúa en torno a un 25%, lo que obliga a seguimiento clínico y bioquímico de estos pacientes, siendo necesaria la reevaluación periódica del eje corticosuprarrenal. El tratamiento implica cirugía: adenectomía transesfenoidal, se intenta conservar tejido hipofisario sano para preservar la función, y radioterapia: 45 Gy en 25 fracciones a lo largo de 35 días. Como lesión residual del tratamiento empleado y especialmente de la radioterapia, se suelen asociar déficits hormonales, siendo el más frecuente el déficit de GH seguido de hipotiroidismo, mientras que la secreción de gonadotropinas suele estar conservada.

En los dos últimos casos, es más probable que se trate de adenomas gonadotropos, tanto por su localización, como por los datos clínicos, hiposecreción hormonal, como analíticos, en el que se demuestra una glándula por lo demás normofuncionante.

### CONCLUSIONES

El hallazgo casual de un adenoma hipofisario es indicación de estudio de la función de dicha glándula.

En los microadenomas hipofisarios menores de 10 mm, no acompañados de síntomas clínicos de disfunción hormonal, ni secundarios a compresión del tumor, el tratamiento es meramente expectante, siendo la determinación aislada de prolactina la prueba con mayor coste beneficio<sup>(8)</sup> versus estudio de la función hormonal hipofisaria y RMN cada 6 o 12 meses

En los casos con clínica de hipercortisolismo, ha de comprobarse la procedencia hipofisaria de la ACTH como causante de esa patología. El tratamiento conlleva cirugía transesfenoidal y/o radioterapia, lo que obliga a un seguimiento más estricto de estos pacientes por dos causas: 1) el tratamiento con radioterapia implica una situación residual de hipopituitarismo, que en la mayoría de los casos obliga a tratamiento con rGH<sup>(9)</sup> y con levotiroxina; 2) la alta tasa de recidiva de los tumores corticotropos hace mantener un alto índice de sospecha ante la aparición de síntomas sugestivos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North A.* 1999; 28: 81.
2. Snyder PJ. Causes, presentation, and evaluation of sellar masses. Up to date 2008.
3. Yamada S, Sano T, Stefanescu L, et al. Endocrine and morphological study of a clinically silent somatotroph adenoma of the human pituitary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 352.
4. Shalet SM. Pituitary adenomas in childhood. *Acta endocrinol.* 1986; 279(suppl): 434-9.
5. Snyder PJ. Clinical manifestations and diagnosis of gonadotroph and other clinically non-functioning adenomas. Up to date 2010-07-19.
6. Rovira A, Sentis M, Bertomeu M. Diagnóstico por imagen en endocrinología pediátrica, En: Pombo M, et al. *Tratado de endocrinología pediátrica*, 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
7. Gracia Bouthelie R, Barreda Bonis AC. Patología del tallo hipofisario. Tumores adenohipofisarios. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010; 1 (Suppl): 56-66.
8. King JT, Justice AC, Aron DC. Management incidental pituitary microadenomas: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 3625-32.
9. Magiakou MA, Mastorakos G, Chrousos GP. Final stature in patients with endogenous. Cushing s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(4): 1082-5.

# Secuelas endocrinológicas tras radioterapia craneal por enfermedad de Cushing

M. Alija Merillas, G. Arriola Pereda, E. Cid Paris, M.E. Rubio Jiménez, A. Gil, J.M. Jiménez Bustos

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá.*

## RESUMEN

El tratamiento de los tumores del sistema nervioso central consta de cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, lo que ha aumentado significativamente los índices de supervivencia, pero asociando, a cambio, múltiples complicaciones. De ellas, una proporción importante son de tipo endocrinológico. Presentamos un caso de microadenoma hipofisario productor de ACTH (enfermedad de Cushing) y su evolución tras 7 años de control post radioterapia craneal.

*Palabras clave:* Microadenoma hipofisario; Secuelas postradioterapia; Cushing.

## ABSTRACT

The treatment of the tumors of central nervous system consists of surgery, radiation or chemotherapy, which has significantly increased survival rates, but associating in exchange, multiple complications. Of them, a significant proportion is endocrinological. We present a case of microadenoma hipofisario producing ACTH (Cushing's disease) and its evolution after 7 years of control post cranial radiation.

*Key words:* Pituitary microadenoma, Post-chemotherapy and radiotherapy sequelae; Cushing.

---

*Correspondencia:* Dra. M. Alija Merillas. Hospital Universitario de Guadalajara. C/ Donante de sangre, s/n. 19002 Guadalajara  
*E-mail:* mjelijam@sescam.jccm.es.  
*Recibido:* Septiembre 2010

REV ESP PEDIATR 2011; 67(2): 105-107

## INTRODUCCIÓN

La primera causa de irradiación del SNC en la infancia son los tumores cerebrales, lo que conlleva secuelas a medio y largo plazo, dosis-dependientes y que hacen necesario el seguimiento posterior de estos pacientes. Por todo ello, se intenta utilizar la mínima dosis efectiva, aplicarla en el menor campo posible y fraccionar la dosis total.

Un lugar frecuente de afectación de los tumores del SNC es el área hipotálamo-hipofisaria, ya sea por efecto directo del tumor, secundario a la cirugía o a la radioterapia craneal<sup>(1)</sup>. Siendo más sensible a la irradiación el hipotálamo que la hipófisis y en el caso de la radioterapia está estrechamente relacionado con la dosis utilizada.

Por orden de frecuencia se afectan los siguientes ejes hormonales: el crecimiento, el gonadal, el tiroideo y con menor frecuencia se produce diabetes insípida y déficit de ACTH.

- El déficit de GH se presenta en el 100% de los pacientes a los 5 años de la radioterapia, por lo que se tiende a obviar este tratamiento en los niños menores de tres años, y es secundario a la afectación de los mecanismos de contrarregulación (GHRH y somatostatina).
- En el caso de eje gonadal se producen alteraciones de la pubertad en ambos sentidos.
  1. Con dosis mayor de 18 Gy e irradiación directa del SNC se produce un hipogonadismo hipogonadotropo. Si la irradiación es a nivel gónadal cursará como un hipogonadismo hipergonadotropo. En ambos casos la clínica es similar: retraso en el inicio de la pubertad o enlentecimiento de su progresión.
  2. En caso de irradiaciones craneales con dosis > 25 Gy se puede observar inicio precoz de la pubertad, correlacionada con la edad de tratamiento y casi siempre asociada a un déficit de GH.
- La hiperprolactinemia suele cursar de forma asintomática, y de forma ocasional se asocia al déficit de gonadotropinas por RT craneal<sup>(8)</sup>.

- El hipotiroidismo suele ser subclínico, niveles bajos de T4 libre con TSH normal o disminuida.

### CASO CLÍNICO

Varón de 16 años sin antecedentes personales de interés. A los 7,5 años comienza con: disminución de la velocidad de crecimiento, retraso de la edad ósea y ganancia de peso, sin estrías, ni “cuello de búfalo”, ni “cara de luna llena”, siendo diagnosticado de microadenoma secretor de ACTH un año más tarde y cuyo tratamiento consistió en:

- Ketoconazol, los 3 meses previos a la cirugía con el fin de normalizar los niveles de cortisol.
- Adenectomía por vía transesfenoidal.
- Radioterapia craneal (RT craneal) con 45 Gy repartida en 25 sesiones durante 35 días.

A los 4 meses de finalizar la RT craneal se reevalúa la función hipófiso-hipotalámica, apreciándose:

1. Un déficit de GH, ante valores basales y tras test de estímulo disminuidos.
2. Un hipotiroidismo clínico que analíticamente cursa con hormonas tiroideas en el límite de la normalidad.
3. Una normalización del eje corticosuprarrenal, tras infusión de ACTH intravenosa (250 mg).

Se realizan controles anuales de neuroimagen y función hipotálamo hipofisaria, y tras 7 años de evolución, se objetiva:

1. Una talla final de 151 cm. Muy por debajo de su talla genética, 172,5 cm.
2. Valores de hormonas tiroideas mantenidos en el límite inferior del rango de normalidad que solo periódicamente se ha manifestado clínicamente, precisando tratamiento con levotiroxina a dosis de 1,5-2 µg/kg/día.
3. Hipogonadismo parcial con desarrollo puberal que se inicia a los 13 años, progresando hasta un estadio de Tanner IV y un volumen testicular máximo de 10 cc. Por lo que está pendiente de realizarse estudio de fertilidad.
4. Hasta el momento no se ha objetivado clínica ni radiológicamente, afectación de ningún otro eje hipotálamo-hipofisario, ni recidiva de su microadenoma.
5. Un trastorno adaptativo con rasgos depresivos.

### DISCUSIÓN

El déficit de GH es la alteración hormonal más frecuente tras la RT craneal. Y aunque en la mayoría de los casos existe recuperación del crecimiento, está descrita la repercusión en la talla final de estos pacientes. En nuestro caso así fue, a pesar del tratamiento con hormona de crecimiento (dosis de 0,04 mg/kg/día) con inicio del mismo a los 4 meses post RT craneal.

Si la RT craneal secundaria a cualquier microadenoma obliga a un seguimiento periódico de estos pacientes, en el

caso del Sd. de Cushing se une una tasa de recidiva de hasta un 25% según las series. Como factores de riesgo estarían contemplados: el sexo masculino, el tamaño del tumor, macro *versus* microadenomas, la localización en la zona superior de la hipófisis y la resección parcial del tumor original<sup>(3)</sup>. Los 5 años siguientes a la cirugía inicial se consideran los de mayor riesgo de recidiva.

Aunque en muchos casos la obesidad persiste incluso años después de la cirugía, en nuestro caso no ha sido así, pero tampoco presentaba las características típicas al debut. Lo que va a favor de la gran versatilidad clínica en estos pacientes<sup>(4,5)</sup>.

Hoy en día, el test de screening con mayor sensibilidad y especificidad para demostrar la existencia de un hipercortisolismo, es la determinación de los niveles de cortisol en plasma a media noche durante 3 días, siendo el punto de corte un valor mayor de 4,4 mg/dl<sup>(6)</sup>.

El punto más importante en esta patología es determinar si se trata de una hipersecreción de ACTH de origen hipofisario o ectópico. Para ello se usa el test de supresión con dosis altas de dexametasona (200 mg/kg/6 h durante 48 horas, dosis máxima de 2 mg/6 h). Si el descenso en la cortisolemia es mayor del 20% entre en valor de las 8 a.m. antes de iniciar la prueba y la extracción a la misma hora del día posterior a finalizar la prueba, se considera Cushing hipofisario<sup>(7)</sup>.

En un 80% de los casos se trata de microadenomas, de los que solo un 60% serían detectados por la RMN, resultando indispensable su realización de cara a la cirugía<sup>(8-10)</sup>.

### CONCLUSIONES

1. La radioterapia ha supuesto un gran avance en el tratamiento de los niños con patología tumoral, pero implica un seguimiento estrecho de estos pacientes por las diferentes complicaciones endocrinológicas que pueden presentarse a largo y corto plazo.
2. Tras la radioterapia craneal y por orden de frecuencia, han de sospecharse los siguientes déficits: eje de crecimiento, tiroideo y gonadal.
3. Según la estirpe celular, algunos de los microadenomas hipofisarios cuentan con un alto índice de recidiva a pesar del tratamiento, como es el caso del productor de ACTH.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Batista D, Riar J, Keil M, Stratakis C. Diagnostic test for children of Cushing syndrome. *Pediatrics*. 2007; 120; e575-86.
2. Secuelas endocrinas de la quimioterapia y radioterapia. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Capítulo 27. [www.seep.es/privado/prpubli.htm](http://www.seep.es/privado/prpubli.htm)
3. Das NK, Lyngdoh BT, Bhakri BK, et al. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Cushing pediátrica. *Surg Neurol*. 2007; 67: 251-7.

4. Gracia Bouthelier R, Barreda Bonis AC. Patología del tallo. Tumores hipofisarios. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2010; 1 (suppl): 56-66.
5. Greening JE, Storr HL, McKenzie SA, et al. Linear growth and body mass index in pediatric patients with Cushing's disease or simple obesity. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29: 885-7.
6. Gómez-Pan A, Roldán B, Rodríguez A, et al. Hiperfunción suprarrenal: Síndrome de Cushing. Hiperaldosteronismo primario. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2009.
7. Pinilla L, Dieguez C, Aguilar E. Integración neuroendocrina y regulación de la secreción hormonal hipofisaria. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 4ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2009.
8. Kane LA, Leinung MC, Scheithauer BW, et al. Los adenomas hipofisarios en la infancia y la adolescencia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1135-40.
9. Hirsch W, Zumkeller W, Teichler H, et al. Microadenomas de la glándula pituitaria en niños con y sin disfunción hipofisaria en la resonancia magnética. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15: 157-62.
10. Delman BN, Fatterpekar GM, Ley M, et al. Neuroimagen para el pediatra endocrinólogo. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 5(Suppl 2): 708-19.



# Lactante con edema pulmonar postobstructivo tras retirada de cuerpo extraño en la vía aérea

M. Ballesteros García, M.R. Rodríguez Díaz, L. Domingo Comeches, A. Mohedas Tamayo, I. Jiménez López, M.T. Penela Vélez de Guevara

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid*

## RESUMEN

Los niños con obstrucción aguda o crónica de la vía aérea tienen riesgo de desarrollar edema agudo de pulmón postobstructivo (EPP) tras la desobstrucción de la vía aérea. Es importante conocer esta patología, habitualmente confundida con patologías más frecuentes como neumonía o broncoespasmo, para realizar un diagnóstico y tratamiento precoces. Presentamos a continuación el caso de un lactante de 7 meses que presentó EPP tras la desobstrucción de la vía aérea provocada por un tapón de plástico.

*Palabras clave:* Cuerpo extraño; Edema pulmonar; Edema pulmonar postobstructivo; Edema pulmonar de baja presión.

## ABSTRACT

Children with either acute or chronic upper airway obstruction are at risk of developing post obstructive pulmonary oedema (POPE). It's important to know about this pathology, often misdiagnosed as bronchoespiasm or pneumonia, in order to make a correct diagnoses and treatment. We describe a case of a 7-month infant who developed POPE after the relief of an upper airway obstruction caused by a plastic bottle cap.

*Key words:* Foreign body; Pulmonary oedema; Post obstructive pulmonary oedema.

## INTRODUCCIÓN

Los pediatras debemos ser capaces de reconocer y tratar precozmente las diferentes patologías, por infrecuentes que sean, que pueden ser potencialmente letales. El edema pulmonar de baja presión, también llamado edema pulmonar postobstructivo (EPP), constituye una de esas patologías. Este cuadro es generalmente conocido por intensivistas y anestesiistas, pero es difícilmente reconocible fuera de estos ámbitos. Con este caso clínico queremos recalcar la importancia del reconocimiento precoz de esta patología fuera del quirófano o de las unidades de cuidados intensivos.

El edema pulmonar postobstructivo (EPP) es una complicación poco frecuente tras la desobstrucción de la vía aérea. En los niños se ha descrito secundario a múltiples patologías, siendo las causas más frecuente la extubación y la amigdalectomía, habiéndose descrito excepcionalmente tras la impactación de un cuerpo extraño en la vía aérea.

## HISTORIA CLÍNICA

Lactante de 7 meses, con antecedentes de broncoespasmos previos sin necesidad de ingreso, que acude a box vital por presencia de tapón de botella impactado en la vía aérea superior. Refieren los padres que, estando el lactante en el suelo, han presenciado de manera brusca respiración dificultosa y tos. Los padres, suponiendo que había ingerido algún objeto que hubiera en el suelo, han intentado desobstrucción manual en domicilio, sin éxito, produciéndose tras el intento, sangrado en cavidad oral. A su llegada a urgencias, la exploración física presenta abundante sangre en boca y se palpa tapón en cavum; se intenta extracción manual sin éxito, consiguiéndose extracción posterior con pinzas de Magill. Exploración física tras la desimpactación: FC 150 Sat 100%, no dificultad respiratoria con ventilación pulmonar adecuada. Se realiza: gasometría capilar: pH 7,24 PCO<sub>2</sub> 37 PO<sub>2</sub> 61 Bic 15 EB -10 y radiografía de tórax (Fig. 1), que no muestra infiltrados ni aire ecotópico. Se deja al paciente en área de observación.

*Correspondencia:* Dr. M. Ballesteros García. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Camino molino, 2. 28942 Fuenlabrada (Madrid)  
E-mail: mballesterosgarcia@gmail.com  
Recibido: Noviembre 2010

REV ESP PEDIATR 2011; 67(2): 108-110

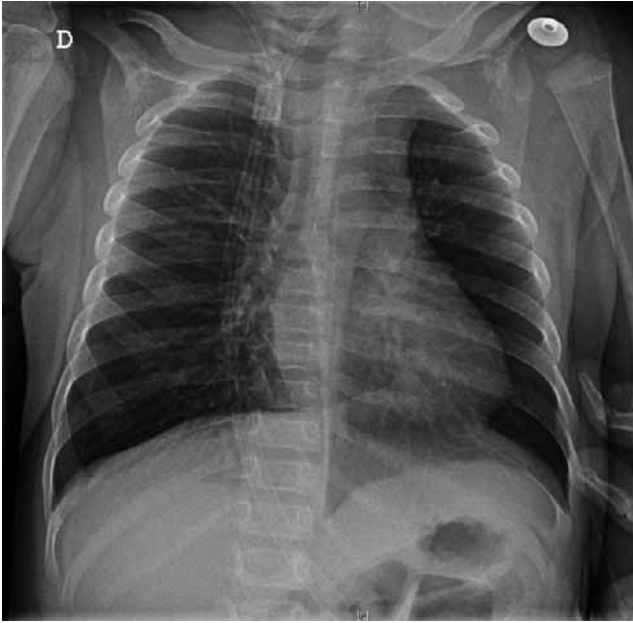


FIGURA 1. Radiografía de tórax tras la desobstrucción.

Poco después de la desimpactación, comienza con estridor inspiratorio, que se relaciona con manipulación y trauma de la vía aérea superior, por lo que se pauta dexametasona iv. A las 6 horas de la desimpactación comienza con aumento de las secreciones respiratorias de vías altas y tiraje subcostal, por lo que se pauta analgesia iv y se añaden al tratamiento aerosoles de adrenalina y budesonida nebulizadas. Se realiza interconsulta al servicio de ORL, que realiza nasofibroscofia, donde se observa faringe muy edematosa sin lesiones glóticas que expliquen la dificultad respiratoria.

Progresivamente desaparece el estridor inspiratorio, pero aparecen datos de dificultad respiratoria de vías bajas (tiraje subcostal e intercostal) con necesidad de oxígeno. A la auscultación aparecen sibilancias espiratorias y roncus dispersos. En este momento, se añade al tratamiento salbutamol (se interpreta inicialmente como broncoespasmo en niño con broncoespasmos previos) con mejoría parcial de los síntomas. Progresivo empeoramiento de la dificultad respiratoria con tiraje subcostal, intercostal y supraclavicular, por lo que se solicita radiografía de tórax donde se aprecian infiltrados alveolares bilaterales asimétricos sugestivos de edema de pulmón o neumonía aspirativa (Fig. 2) y hemograma (no leucocitosis ni neutrofilia). A pesar de la ausencia de fiebre, se inicia cobertura con amoxicilina-clavulánico por la sospecha de neumonía aspirativa.

No se observa mejoría de la clínica respiratoria, con necesidades crecientes de oxigenoterapia. En control radiológico (Fig. 3), se observa neumotórax basal derecho. En este momento, por aumento de la dificultad respiratoria y sos-

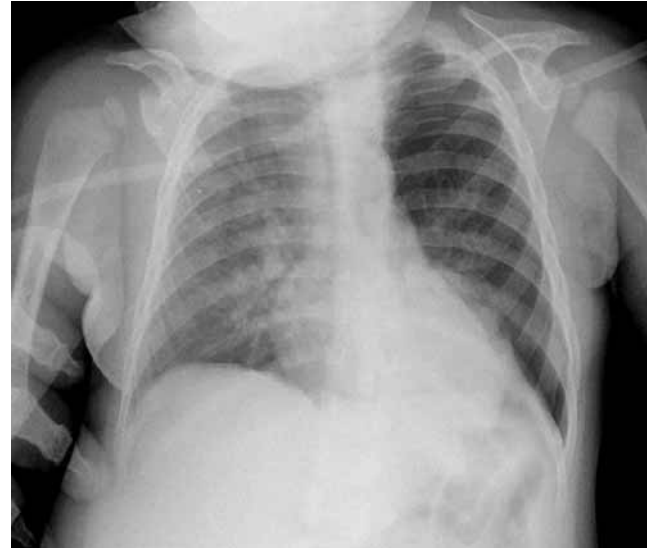


FIGURA 2. Infiltrados alveolares bilaterales sugestivos de EPP.

pecha de edema pulmonar y neumotórax basal se traslada a UCIP para la valoración de apoyo ventilatorio.

## COMENTARIOS

Los niños con obstrucción aguda o crónica de la vía aérea tienen riesgo de desarrollar edema pulmonar postobstrutivo, también llamado edema pulmonar de baja presión. Este cuadro fue descrito en niños por primera vez en 1966<sup>(1)</sup>, en pacientes amigdalectomizados. EL EPP ha sido clasificado en dos tipos en función de su etiología<sup>(1-3)</sup>: el EPP tipo I, si ocurre tras una obstrucción aguda de la vía aérea, y el tipo II si se produce tras la desobstrucción de una obstrucción crónica. Entre las causas de EPP tipo I se han descrito las infecciones de la vía aérea superior (epiglotitis, laringitis aguda), posectubación, ahorcamiento o estrangulación frustradas y, como en nuestro caso, secundario a la impacción de un cuerpo extraño. El EPP tipo II suele ocurrir tras la desobstrucción quirúrgica de obstrucción crónica de la vía aérea, provocada por hipertrofia amigdalar o tumoración laríngea. Las causas más frecuentes en niños son la amigdalectomía<sup>(4,5)</sup> y la extubación, por lo que esta patología es conocida por anestesistas e intensivistas, lo que facilita su diagnóstico y tratamiento precoces. El desconocimiento de esta patología dificulta su diagnóstico fuera de estos ámbitos.

El EPP puede presentarse de modo asintomático (siendo un diagnóstico radiográfico), con clínica respiratoria autolimitada o como en nuestro paciente, como dificultad respiratoria progresiva. Los síntomas pueden aparecer de modo inmediato, como suele ocurrir tras la extubación, o diferida, como ocurrió en nuestro paciente. Pueden aparecer signos de dificultad respiratoria inferior (tiraje subcostal, intercostal o supraclavicular) acompañado frecuen-



FIGURA 3. Infiltrados algodonosos bilaterales y neumotórax basal derecho.

temente de hipoxemia. A la auscultación del edema pulmonar pueden auscultarse crepitantes, roncus o sibilancias (por lo que es frecuentemente diagnosticado de broncoespasmo). Se ha descrito la aparición de secreciones rosadas espumosas en la vía aérea o incluso sangrado local tras la desobstrucción, ambos hallazgos más frecuentemente en pacientes intubados.

La patogénesis del EPP es multifactorial<sup>(1-3)</sup>; parece que el factor crítico es la presión negativa generada en la inspiración forzada contra una vía aérea de calibre disminuido (maniobra de Müller), que produce un aumento de la presión intrapleurar (que puede llegar hasta -100 cm de H<sub>2</sub>O) y transpulmonar, que favorece el trasudado de líquido desde los capilares pulmonares a los alvéolos. El aumento de la presión negativa intrapleurar provoca un aumento en el retorno venoso al ventrículo derecho, que puede provocar un desplazamiento del septo interventricular, con la disminución de la complianza del ventrículo izquierdo. Otro factor también implicado es la liberación de catecolaminas producida por la hipoxia, que produce vasoconstricción periférica y pulmonar, que favorece el edema pulmonar. A pesar de la alta probabilidad de laringoespasmo en la edad pediátrica, este cuadro es poco frecuente por la gran complianza de la pared torácica de los niños, que puede hacer disminuir, en vez de aumentar la presión pleural negativa asociada con este cuadro.

El diagnóstico es basado en hallazgos clínicos y radiológicos. A veces resulta difícil ya que puede simular otras patologías respiratorias (frecuentemente aparecen sibilancias o roncus que simulan broncoespasmo o neumonía aspirativa). Aunque la radiografía característica muestra infiltrados algodonosos bilaterales de distribución simétrica

y perihiliar, estos infiltrados pueden ser, como en nuestro paciente, asimétricos lo que dificulta aún más su diagnóstico. La ausencia de cardiomegalia es un dato constante en el edema pulmonar de baja presión, lo que lo diferencia del edema cardiogénico o de alta presión. En una serie de 21 pacientes<sup>(4)</sup> que desarrollaron EPP, aunque el 95 % de los pacientes tenían infiltrados algodonosos bilaterales, solo el 28% de los mismos tenían la típica distribución perihiliar.

El tratamiento requiere un reconocimiento precoz de esta patología, con administración de oxígeno y presión positiva, mediante CPAP o incluso a veces con ventilación mecánica con PEEP alta. El manejo de este cuadro también incluye la administración de diuréticos IV que pueden producir una rápida mejoría de los síntomas sin necesitar apoyo ventilatorio<sup>(4)</sup>. Se ha descrito el uso de la CPAP de modo profiláctico para evitar el desarrollo de EPP tras la desobstrucción.

Aunque esta patología puede producir un potencial riesgo vital, el pronóstico suele ser bueno, con resolución de la sintomatología en menos de 24 horas, una vez que se inicia el tratamiento. Los cambios radiográficos suelen producirse también rápidamente, con resolución en la mayoría de los casos en 48 horas.

En nuestro paciente no se sospechó inicialmente este diagnóstico, por lo que no se administró furosemida, solo se planteó esta posibilidad diagnóstica cuando la dificultad respiratoria aumentó progresivamente y en la radiografía aparecieron datos de edema de pulmón.

## CONCLUSIONES

- Sospechar edema pulmonar postobstructivo si aparece dificultad respiratoria progresiva tras la desobstrucción de la vía aérea.
- Conviene mantener en vigilancia a estos pacientes durante 8-12 horas tras la desobstrucción de la vía aérea, ya que a veces la sintomatología no se produce de forma inmediata sino diferida, como ocurrió en nuestro caso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ringold S, Klein P, Del Beccaro M. Postobstructive Pulmonary edema in children. *Pediatric Emerg Care*. 2004; 20: 391-5.
2. Da Silva L, Monteiro Neto H, Takeuchi MM, et al. Negative-pressure Pulmonary edema. A rare complication of upper airway obstruction in children. *Ped Emerg Care*. 2005; 21: 751-4.
3. McConkey PP. Postobstructive pulmonary oedema –a case series and review. *Anaesth Intensive Care*. 2000; 28: 72-6.
4. Isaacson G. Avoiding airway obstruction after pediatric adenotonsillectomy. *Intern Journal Ped Otorrh*. 2009; 73: 803-6.
5. Jonhson LB, Elluru RG, Myer CM. Complications of adenotonsillectomy. *Laryngoscope*. 2002; 112 (8pt2): 235-7.

# Glucogenosis tipo Ib

M.T. González López<sup>1</sup>, S. Fernández Cebrián<sup>1</sup>, M.J. Corral Caramés<sup>2</sup>, S. González González<sup>1</sup>, F. Martín Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. C.H. de Ourense. <sup>2</sup>Centro de Salud A Ponte. Ourense.

## RESUMEN

Las glucogenosis tipo Ib son enfermedades infrecuentes; representan solo el 10-20% de las glucogenosis I, cuya incidencia en Europa es de 1 caso por 100.000 recién nacidos.

Presentamos el caso de un lactante afecto de glucogenosis Ib que debutó con cuadro séptico. Sometido a tratamiento diario con factor estimulante de las colonias de granulocitos y a tratamiento dietético, evoluciona con infecciones respiratorias de repetición, aceptable control metabólico y crecimiento y desarrollo psicomotor adecuados.

*Palabras clave:* Glucogenosis Ib; Hipoglucemia; Neutropenia; Enfermedades por depósito de glucógeno.

## ABSTRACT

The glycogen storage diseases type Ib are uncommon diseases; representing only 10-20% of glycogenosis I, whose incidence in Europe is 1 case per 100,000 newborns.

We report the case of an infant with glycogenosis Ib who presented with a sepsis. Subjected to daily treatment with granulocyte colony-stimulating factor and dietary treatment evolves with recurrent respiratory infections, acceptable metabolic control and appropriate growth and psychomotor development.

*Key words:* Glycogenosis Ib; Hypoglycaemia; Neutropenia; Glycogen storage disease.

*Correspondencia:* Dra. M.T. González López. Departamento de Pediatría. C.H. de Ourense. Rúa Ramón Puga 52-54. 32005 Ourense. E-mail: maria.teresa.gonzalez.lopez@sergas.es

*Trabajo presentado en el 59º Congreso de la Asociación Española de Pediatría (P1130).*

*Recibido:* Octubre 2010

REV ESP PEDIATR 2011; 67(1): 111-114

## INTRODUCCIÓN

La deficiencia de actividad de la glucosa-6-fosfatasa causa las glucogenosis tipo I de las que hay 4 subtipos dependiendo de la anomalía en el sistema de glucosa-6-fosfatasa. El tipo Ia se produce por deficiencia de glucosa-6-fosfato hidrolasa (G6PC) y constituye el 80% de las enfermedades por depósito de glucógeno (GSD) tipo I y el tipo Ib se produce por la deficiencia de glucosa-6-fosfato traslocasa (G6PT) y constituye el 20%. Los tipos Ic y Id han sido descritos pero en la práctica clínica son irrelevantes. Los genes que codifican ambas enzimas (G6PC y SLC37A4) han sido clonados y asignados a los cromosomas 17q21 y 11q23 y sus mutaciones pueden ser estudiadas<sup>(1,2)</sup>.

Como en la GSD Ib existe un defecto en la traslocasa mitocondrial, la actividad del sistema glucosa-6-fosfatasa es muy baja y se bloquea la etapa final de la glucogenólisis y neoglucogénesis. Al estar comprometida la producción de glucosa endógena se produce hipoglucemia tras ayuno corto. La glucosa-6-fosfato se acumula y por la ruta glucolítica produce aumento de lactato y acidosis. Por el bloqueo de la ruta neoglucogénica la galactosa, lactosa, fructosa, sacarosa y glicerol no contribuyen a la producción de glucosa sino de lactato<sup>(1,2)</sup>.

Hay 2 G6P hidrolasas enzimáticamente activas en la membrana del RE: glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa) alfa (G6PC) restringida a hígado, riñón e intestino y G6Pasa beta (G6PC3) ubicua. La deficiencia de G6Pasa alfa causa GSDIa; en contraste, la deficiencia de G6Pasa beta causa un síndrome de neutropenia congénita severa pero no glucogenosis. G6Pasa alfa y G6PT deben estar funcionalmente acopladas para transportar e hidrolizar G6P a glucosa.

Sorprendentemente los pacientes con GSDIa no presentan disfunción inmune como ocurre en los pacientes con GSDIb, lo que sugiere que las alteraciones inmunes en los pacientes con GSDIb reflejan el papel de la G6PT en las células que expresan G6Pasa beta. Los neutrófilos expresan el complejo G6PT/G6Pasa-beta y recientemente se demos-





FIGURA 1.

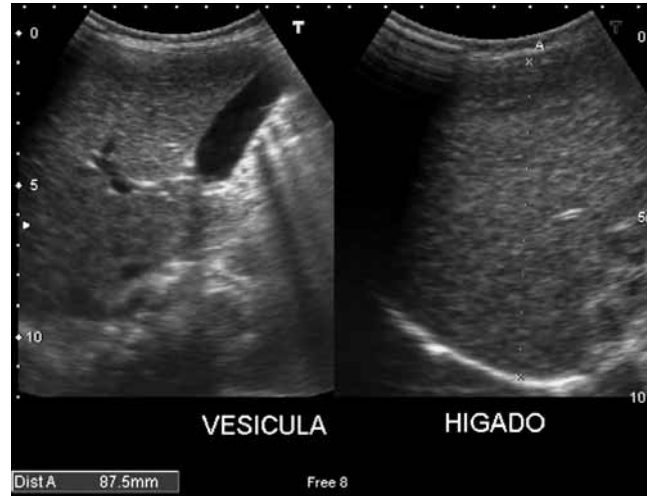


FIGURA 2.

tró que la G6Pasa beta puede unirse con la G6PT para hidrolizar la G6P a glucosa. Los neutrófilos deficientes en G6PT son incapaces de producir glucosa endógena, experimentan aumento del estrés del retículo endoplásmico, estrés oxidativo y apoptosis responsables de la neutropenia y disfunción de los neutrófilos en la GSDIb. Por lo tanto, la función de los neutrófilos está íntimamente ligada a la regulación de la glucosa y de su metabolismo por el complejo G6PT/G6Pasa beta<sup>(3,4)</sup>.

### CASO CLÍNICO

Lactante de mes y medio de edad que ingresa por cuadro de fiebre, vómitos y rechazo de la alimentación; está sudoroso y presenta afectación del estado general, palidez de piel y mucosas y hepatomegalia de 6 cm. Los datos analíticos iniciales significativos fueron: neutrófilos 600, PCT 26,4 ng/ml. Glucemia 10 mg/ml, Lactato 6 mmol/l. GOT: 246 UI/L, GPT: 138 UI/L, GGT 125 UI/L. En sus antecedentes se registraba hipoglucemia neonatal y acidosis metabólica, distrés respiratorio transitorio, neumomediastino. Con el diagnóstico de sepsis se inició tratamiento con cefotaxima y aunque evolucionó favorablemente se constataron hipoglucemias tras breves periodos de ayuno, que junto con la neutropenia, la hepatomegalia y la hiperlactacidemia condujeron a la sospecha diagnóstica de glucogenosis 1b. La ecografía abdominal muestra hepatomegalia y aumento difuso de la ecogenicidad del parénquima hepático. La médula ósea era hiper celular con hiperplasia especialmente de la línea mieloide (en probable relación con administración de factor estimulante de las colonias de granulocitos -G-CSF-). Se estudió el gen SLC37A4, identificándose las mutaciones: Alelo 1: c.82C>T/p.R28C, Alelo 2: c.82C>T/p.R28C. Se instauró tratamiento con alimentación frecuente diurna y alimentación enteral continua nocturna, manteniendo aceptable control metabólico pre-

sentando una única convulsión hipoglucémica. La neutropenia persistente y severa con cifras de neutrófilos 100 c/ml requirió administración diaria de G-CSF a dosis de 5 µg/kg, a pesar de lo cual presentó un nuevo episodio de sepsis e infecciones respiratorias e intestinales repetidas que se acompañaron de vómitos y descompensación metabólica. El crecimiento y el desarrollo psicomotor son normales hasta el momento actual.

### DISCUSIÓN

Las glucogenosis tipo 1 ocurren en 1 de cada 100.000 RN, sin embargo los síntomas que presentan son frecuentes en la infancia, lo que nos obliga a considerarla habitualmente en el diagnóstico de lactantes que presentan hipoglucemia, especialmente con cortos periodos de ayuno, hepatomegalia asociada a hipoglucemia y alteraciones metabólicas que cursan con acidosis e hiperlactacidemia.

En la GSDIb, la neutropenia constante o cíclica unida a alteración de la función de los neutrófilos ocasiona infecciones bacterianas recurrentes y úlceras orales e intestinales cuyo comienzo suele asociarse al inicio de la neutropenia. Se encontró en casi todos los pacientes europeos; en el 64% de ellos se documentó antes del año de edad y fue intermitente en la mayoría<sup>(3,5)</sup>. La función de los neutrófilos se investigó en 18 pacientes de este estudio y fue anormal en todos. Por lo tanto, la neutropenia intermitente severa se encuentra frecuentemente en pacientes con GSDIb. En nuestro paciente, la neutropenia se presentó muy tempranamente, al 1 1/2 mes de edad, fue severa con recuentos mantenidos de neutrófilos de 100 c/ml y persistente, lo que unido a la presencia de infecciones bacterianas condujo a iniciar tratamiento con GCSF a los 2 meses de edad.

Síntomas intestinales se presentan en la mayoría de los pacientes con glucogenosis 1b, estos síntomas mejora-



ron o se resolvieron en respuesta al tratamiento con GCSF y la expresión de la enfermedad de Crohn también pudo ser prevenida o retrasada. Estos hallazgos fundamentan la hipótesis de que la enfermedad inflamatoria intestinal y la neutropenia están causalmente relacionadas en la GSDIb<sup>(6)</sup>. Hasta el momento nuestro paciente no presentó sintomatología intestinal, lo que podría deberse al corto periodo de evolución del paciente y al inicio precoz del tratamiento con GCSF.

Los niveles de vitamina D fueron estudiados en niños con GDSI y la mayoría presentaron niveles subóptimos (< 30 ng/ml). La dieta, las alteraciones metabólicas y la malabsorción intestinal, son posibles razones de la hipovitaminosis D y la determinación de vitamina D debe considerarse en la evaluación de estos pacientes<sup>(7)</sup>. Nuestro paciente tiene unos niveles de vitamina D de 27,8 ng/ml y recibe 600 ui/día de vitamina D<sub>3</sub> oral, con una ingesta de lácteos de 700 ml en el momento actual.

La estrategia de tratamiento de los pacientes con GSD Ib se concreta en: tratamiento dietético, tratamiento de la neutropenia y de las infecciones asociadas y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los objetivos del tratamiento dietético son mantener los niveles de glucosa, prevenir la hipoglucemia y conseguir una nutrición óptima. Para mantener la glucemia necesitan realizar comidas frecuentes y ricas en carbohidratos complejos ajustadas según los niveles de glucosa; por la noche precisan alimentación enteral continua y a partir de 1 año de edad y según tolerancia, se inicia la administración de almidón de maíz crudo. Deben evitarse la sacarosa, fructosa y sorbitol, y restringir la galactosa y lactosa. La reciente disponibilidad de productos de almidón modificado que incrementan la duración de los niveles normales de glucemia en sangre durante el ayuno y disminuyen el lactato más rápidamente que el almidón de maíz estándar, puede mejorar el control metabólico<sup>(8)</sup>. Un pequeño estudio piloto con triglicéridos de cadena media demuestra mejoría en los niveles de triglicéridos y lactato en los niños tratados<sup>(9)</sup>.

Los pacientes con GSD Ib y neutropenia han sido tratados con GCSF desde 1989. El uso de GCSF se asoció con significativo incremento del número de neutrófilos y con mejoría de su función *in vitro*, además de un significativo incremento de la celularidad de la médula ósea y de la relación mielóide/eritroide, que indica estimulación de la granulopoyesis. No se observaron efectos adversos en la función de la médula ósea, en especial mielodisplasia, ni datos de agotamiento. En todos los pacientes disminuyó el número y la severidad de las infecciones y mejoró la enfermedad inflamatoria intestinal. La complicación más seria registrada fue la esplenomegalia marcada<sup>(5)</sup>. Nuestro paciente precisó tratamiento diario con GCSF a una dosis de 5 µg/kg para mantener cifras de neutrófilos próximas a 1.000 c/ml.

Una complicación mayor de los pacientes con neutropenia crónica severa que reciben tratamiento con G-CSF es la mielodisplasia/leucemia mielóide aguda. El registro francés de neutropenia crónica severa recogió datos de 15 pacientes con GSDIb en tratamiento con G-CSF y no encontró ningún caso de LMA. Sin embargo se comunicó el desarrollo de LMA en tres pacientes con GSDIb y dos habían recibido tratamiento por periodos de 6 y 14 años<sup>(10)</sup>. Esto sugiere que los pacientes con GSDIb que reciben tratamiento con G-CSF deben someterse a exámenes regulares de MO.

En un reciente estudio se administró vitamina E a 7 pacientes con GSD Ib; el recuento de neutrófilos fue significativamente mayor y disminuyeron las infecciones bacterianas; sin embargo, no se encontraron cambios en la función de los neutrófilos<sup>(11)</sup>.

Nuevos tratamientos se están desarrollando; en dos pacientes con GSDIb, en los que se realizó trasplante hepático, se produjo corrección de las anomalías bioquímicas y reducción del número de infecciones pero persistió la neutropenia y disfunción de neutrófilos. El trasplante de médula ósea realizado a un joven con GSDIb y graves infecciones recurrentes condujo a la resolución de la neutropenia y a una clara mejoría en el control metabólico. Se ha comunicado un caso de prolongada eficacia de trasplante de hepatocitos en un paciente con GSDIb. Por último, la terapia génica ensayada en ratones *knockout* ha resultado exitosa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno Villares JM, Oliveros Leal L. Enfermedades por almacenamiento de glucógeno y trastornos relacionados. En: Sanjurjo Crespo P, Baldellou Vázquez A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 3ª edición. Madrid: Ergon; 2010. p. 377-98.
2. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur J Pediatr. 2002; 161: S20-34.
3. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Neutropenia in type Ib glycogen storage disease. Curr Opin Hematol. 2010; 17: 36-42.
4. Kim SY, Nguyen AD, Gao JL, et al. Bone Marrow-derived Cells Require a Functional Glucose-6-Phosphate Transporter for Normal Myeloid Functions. J Biol Chem. 2006; 281: 28794-801.
5. Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr. 2002; 161: S83-7.
6. Visser G, Rake JP, Fernandez J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I. J Pediatr. 2000; 137: 187-91.
7. Banugaria SG, Austin SL, Boney A, et al. Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. Mol Genet Metab. 2010; 99: 434-7.

8. Bhattacharya K, Orton RC, Qi X, et al. A novel starch for the treatment of glycogen storage diseases. *J Inher Metab Dis.* 2007; 30: 350-7.
9. Nasaka H, Hirano K, Ohtake A, et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlactemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 1009-16.
10. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, et al. Neutropenia Study Group: Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica.* 2005; 90: 45-53.
11. Melis D, Della Casa R, Parini R, et al. Vitamin E supplementation improves neutropenia and reduces the frequency of infections in patients with glycogen storage disease type 1b. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 1069-74.

# Hidatidosis con afectación multiorgánica

M.E. Rubio Jiménez, G. Galicia Poblet, M.J. García Mazarío, B. Blázquez Arrabal, I. Adrados Razola, J.M. Jiménez Bustos

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares.*

## RESUMEN

La hidatidosis es una de las más importantes parasitosis zoonóticas de los países mediterráneos y de Sudamérica, en los que constituye un importante problema de salud. El contagio humano ocurre fundamentalmente en la infancia, por mecanismo de transmisión fecal-oral, al ingerir los huevos del parásito. En general, los pacientes permanecen asintomáticos durante mucho tiempo, debido al crecimiento lento de los quistes que pueden afectar a cualquier órgano de la anatomía, aunque se localizan en la mayoría de los casos en hígado y pulmón. Su diagnóstico se realiza fundamentalmente por técnicas de imagen y su tratamiento sigue siendo eminentemente quirúrgico.

**Palabras clave:** Hidatidosis pulmonar; Hidatidosis hepática; Quistes hiatídicos; *Echinococcus*; Niños.

## ABSTRACT

Hydatidosis is one of the most important zoonotic parasitic diseases of Mediterranean and South American countries where they constitute a significant health problem. The human contagion happens fundamentally in the infancy, by faecal-oral transmission, because of parasite's eggs ingestion. In general the patients remain asymptomatic for a long time, due to the sluggish growth of the cysts that can concern any organ of the anatomy, though they are located in the majority of the cases in liver and lung. Its diagnosis is realized essentially by image techniques and its treatment continues being eminently surgical.

*Correspondencia:* Dra. M<sup>a</sup> Eliana Rubio Jiménez. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Guadalajara. C/ Donantes de Sangre s/n. 19002 Guadalajara.  
E-mail: ely306@hotmail.com  
Recibido: Noviembre 2010

REV ESP PEDIATR 2011; 67(2): 115-117

**Key words:** Pulmonary hydatidosis; Hepatic hydatidosis. Hydatid cyst; *Taenia echinococcus*; Children.

## INTRODUCCIÓN

La hidatidosis o enfermedad hidatídica es una zoonosis de distribución universal causada por céstodos del género *Echinococcus*<sup>(1-3)</sup>. Las especies patógenas para el hombre son *E. granulosus*, *E. multilocularis* (que ocasiona principalmente cuadros de hidatidosis multilocular o alveolar<sup>(4)</sup>), *E. oligarthrus* y *E. vogeli*<sup>(2,5)</sup>, predominando la primera en la mayoría de regiones del mundo, particularmente en Sudamérica, Oceanía, África, Medio Oriente y en el Mediterráneo, donde se considera endémica<sup>(2)</sup>. El huésped definitivo habitual es el perro, en cuyo intestino se desarrolla la larva adulta, tras ingerir vísceras de animales bovinos, ovinos y porcinos (huéspedes intermediarios, al igual que el hombre), infestadas con quistes<sup>(2,6)</sup>. Estos huéspedes intermediarios, a su vez, adquieren la enfermedad al consumir alimentos contaminados con huevos eliminados en las deposiciones del perro<sup>(6)</sup>. Si bien se ha demostrado que las medidas preventivas frente al ciclo doméstico del *E. granulosus* pueden conseguir el descenso de la incidencia y prevalencia de la enfermedad<sup>(1)</sup>, las cifras de hidatidosis animal y humana no parecen haber disminuido y la infección humana en algunas zonas está reemergiendo<sup>(7)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 7 años, de origen marroquí, residente en nuestro país desde los 4 años de vida, que acude a urgencias por presentar un cuadro de 48 horas de evolución consistente en dolor abdominal en hemiabdomen derecho, fiebre y emisión de orina "oscura". Refiere tos de un mes de evolución, en aumento progresivo y productivo en las dos últimas semanas. Antecedentes personales: embarazo controlado y parto sin incidencias. Calendario vacunal actualizado. Sin enfermedades de interés salvo parasitaciones



FIGURA 1. Radiografía torácica con imagen quística a nivel pulmonar derecho.

intestinales frecuentes (oxiuros). Padres y hermano de 4 años sanos; un tío paterno en estudio por hemoptisis. Toda la familia realiza viajes frecuentes a su país de origen.

En la exploración física, presenta taquipnea leve, sin afectación del estado general y temperatura axilar de 37°C. A la auscultación pulmonar, destaca una hipoventilación generalizada en hemitórax derecho (murmullo vesicular conservado en ápex). El abdomen está distendido, con dolor generalizado a la palpación profunda, hepatomegalia de 4 cm, polo de bazo palpable sin signos de irritación peritoneal. Resto de exploración por aparatos dentro de la normalidad. Se realiza hemograma y bioquímica, que presenta leucocitosis con desviación izquierda y 7% de eosinófilos, PCR 123 mg/L, estando el resto de los valores analíticos dentro de la normalidad. En el sistemático y el sedimento de orina no se confirma la hematuria. Se solicita radiografía de tórax, donde se observa una gran imagen quística pulmonar derecha (Fig. 1). Posteriormente, se realiza ecografía abdominal en la que se objetivan múltiples imágenes quísticas que se confirman mediante tomografía axial computarizada (TAC). Las imágenes muestran un gran quiste pulmonar, que ocupa la práctica totalidad del hemitórax derecho, comprimiendo y desplazando estructuras mediastínicas, con pared gruesa no calcificada (Fig. 2), diversas imágenes quísticas en parénquima hepático de diferente tamaño, localizadas en segmentos I, III, IV, V y VI, y otras imágenes quísticas múltiples localizadas en pared peritoneal de distribu-

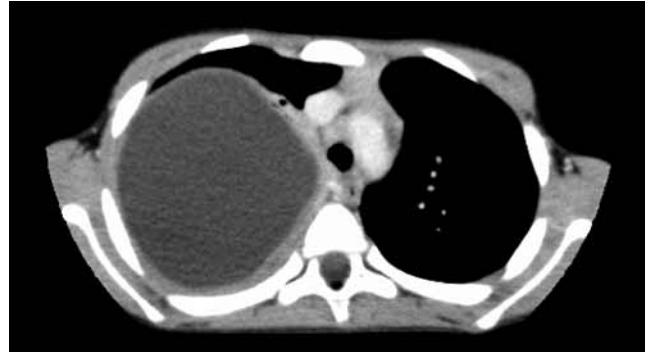


FIGURA 2. TAC torácica con gran quiste pulmonar, que ocupa la práctica totalidad del hemitórax derecho con pared gruesa no calcificada.

ción generalizada. En fondo de saco de Douglas, se observa quiste multitableado y con presencia de calcio lineal en su pared.

Con los diagnósticos de quiste hidatídico pulmonar derecho gigante e hidatidosis abdominal múltiple, se inicia tratamiento con cefotaxima intravenosa (200 mg/kg/día) y albendazol oral (15 mg/kg/día) y se contacta con un hospital con Servicio de Cirugía Infantil para tratamiento quirúrgico, siendo intervenido a las 3 semanas del quiste pulmonar con reexpansión casi completa pulmonar, y reinterviniéndose en dos tiempos (a los 3 meses y 6 meses) de quistes de hemiabdomen inferior con extirpación inicial de 14 elementos (Fig. 3), y otras 5-6 formaciones quísticas (incluido quiste en parénquima hepático) posteriormente. Mantiene tratamiento con albendazol durante ese periodo.

## DISCUSIÓN

Se denomina echinococosis a la infección por la tenia adulta, e hidatidosis a la infestación por el estado larval<sup>(6)</sup>. Tiene un período de incubación variable, de meses a varios años, dependiendo del número y la localización de los quistes y de la rapidez con que se desarrollan<sup>(5)</sup>. El contagio humano ocurre con frecuencia en la niñez, por mecanismo fecal-oral<sup>(2,5)</sup>, con una edad típica de presentación entre los cuatro y los diez años<sup>(4,8)</sup> y una mayor prevalencia de sexo masculino.

Cuando el huevo llega al estómago, la capa de quitina se destruye, liberándose los embriones hexacantos que atraviesan la mucosa gástrica e intestinal y que son transportados por la circulación portal, alcanzando el hígado<sup>(5)</sup>. Algunos embriones evolucionan el estado de larva y se enquistan en el hígado y otros en pequeña cantidad embolizan en capilares pulmonares donde pueden enquistarse o pasar a la circulación sistémica y diseminarse por el resto del organismo<sup>(5)</sup>. Mientras que en adultos la localización más frecuente es a nivel hepático (lóbulo derecho), en los niños se encuentran preferentemente formas pulmonares<sup>(4)</sup>, cons-



FIGURA 3. Lesiones quísticas extirpadas en hemiabdomen inferior.

tituyendo la localización hepática la segunda en frecuencia, y sumando entre ambas aproximadamente el 80% de los casos registrados<sup>(6)</sup>. El quiste crece lentamente, alrededor de 1 cm por año y puede alcanzar un diámetro de hasta 20 cm<sup>(5)</sup>, habitualmente sin presentar síntomas, diagnosticándose con frecuencia como hallazgo radiológico casual. En su desarrollo puede sufrir procesos degenerativos o involutivos como la calcificación<sup>(3)</sup>, comprimir estructuras adyacentes, sufrir fisuras, infectarse y más raramente romperse. La agresividad clínica está vinculada a su tamaño y a su localización en relación, en el caso de los quistes pulmonares, con el árbol bronquial, que lo expone a la infección y/o rotura<sup>(4)</sup>. La ruptura del quiste puede dar lugar a episodios alérgicos, aunque la anafilaxia fatal es muy rara<sup>(2)</sup>. La rotura de los quistes pulmonares también puede producir dolor torácico, hemoptisis y tos crónica<sup>(9)</sup>, así como *vómica*, eliminación del contenido quístico por las vías respiratorias adyacentes hacia el exterior<sup>(2)</sup>. La complicación más frecuente después de la ruptura es la infección bacteriana de la cavidad quística<sup>(2)</sup>.

El diagnóstico de la hidatidosis se fundamenta en datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y de laboratorio<sup>(1)</sup>. El diagnóstico de laboratorio se establece por la visualiza-

ción directa del parásito y/o la determinación de anticuerpos contra *Echinococcus* en suero (positiva en el 85% de los casos con quistes hepáticos)<sup>(5)</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que presentan problemas de especificidad debido a reacciones cruzadas con otros parásitos y otras entidades, como la cirrosis hepática y las enfermedades del colágeno<sup>(1)</sup>.

El tratamiento en el caso de quistes únicos es fundamentalmente quirúrgico, con un porcentaje de curación del 80%<sup>(1)</sup>; en quistes de gran tamaño, calcificados e infectados, puede recurrirse a las técnicas quirúrgicas de marsupialización<sup>(5)</sup> con la finalidad de conseguir un buen drenaje.

En los pacientes en que no está indicada la cirugía, se emplea el albendazol a dosis de 10-15 mg/kg/día en 3 o más ciclos de 4 semanas, con períodos de descanso de 2 semanas<sup>(5)</sup>. Las pruebas serológicas suelen negativizarse en un plazo medio de 2 años después de la extirpación quirúrgica del quiste<sup>(3,5,10)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno J, Téllez CJ, Pardo FJ. Casos de hidatidosis en el Departamento de Salud 2 de la Comunidad Valenciana. *Rev Esp Quimioter.* 2009; 22: 62-7.
2. Lozano Moreno D, López Loli M, Caballero Mercado T. Hallazgos radiológicos en veinte casos de hidatidosis pulmonar en el Instituto Especializado de Salud del Niño, 2000-2002. *Paediatrica.* 2004; 6: 81-6.
3. Noemi HI, Viovy AA, Zamorano PR, et al. Hidatidosis en la infancia: Albendazol en su tratamiento médico y quirúrgico. *Rev Chil Infect.* 2003; 20: 229-34.
4. González M, Oliva C, Callejón A, et al. Hidatidosis pulmonar y hepática. *BSCP Can Ped.* 2005; 29: 53-6.
5. González Núñez I, Díaz Jidy M, Núñez FA, et al. Infección por *Echinococcus granulosus* (quiste hidatídico). Reporte de un caso. *Rev Cubana Med Trop.* 2001; 53: 217-21.
6. Castillo RG, Zubieta RA, Ramírez R, et al. Hidatidosis renal en pediatría. *Rev Cir Infant.* 1992; 6: 91-4.
7. Eckert J, Conraths FJ, Tackmann K. Echinococcosis: an emerging or re-emerging zoonosis? *Int J Parasitol.* 2000; 30: 1283-94.
8. Anadol D, Göçmen A, Kiper N, et al. Hydatid disease in childhood: a retrospective analysis of 376 cases. *Pediatr Pulmonol.* 1998; 26: 190-6.
9. Ahmed ME, Aradaib IE. Surgical management of a case of multiple hydatidosis. *Surg J.* 2006; 1: 17-9.
10. Freilij H. Tratamiento de la hidatidosis. *Arch Argent Pediatr.* 2002; 100(6): 436-7.



**MI NIÑO ¿ES OBESO? CONSEJOS A PADRES Y MADRES  
PARA PREVENIR LA OBESIDAD DE SU HIJO**

**Antonio Sarriá Chueca y Luis Moreno Aznar**

*Zaragoza: Mira editores; 2010*

Los profesores Sarriá y Moreno Aznar han dedicado la presente monografía a abordar el problema de la obesidad infantil desde la perspectiva de padres y abuelos. Tras una introducción en la que sitúan al lector ante el grave problema de la obesidad infantil en nuestro medio, los autores desarrollan una minuciosa exposición de todos los aspectos

relacionados con la alimentación infantil así como con la etiopatogenia y la fisiopatología de los trastornos alimentarios. En capítulos de gran valor didáctico proporcionan la metodología para una adecuada alimentación y consejos prácticos para su desarrollo.

La obra se completa con unos cuidados apéndices (tablas de alimentos, menús, estándares de crecimiento OMS, índices de masa corporal y percentiles, etc.). Libro muy recomendable.

*A. Muñoz Villa*

## MARZO/ABRIL 2011

**Del 2 al 5 de marzo de 2011**

2011 Canadian Society of Transplantation (CST) Annual Scientific Conference  
*Mont Tremblant, Quebec, Canadá*

**Del 2 al 5 de marzo de 2011**

XVII Curso de Cardiología Pediátrica del Hospital Universitario Gregorio Marañón  
*Madrid, España*

**Del 3 al 5 de marzo de 2011**

III Congreso del Grupo de RCP Pediátrica  
*Armillá (Granada), España*

**Del 3 al 5 de marzo de 2011**

I Congreso Peruano de Endocirugía Pediátrica  
*Lima, Perú*

**Del 11 al 12 de marzo de 2011**

Curso EACTS&AEPC: Manejo integrado del tracto de salida del ventrículo derecho del neonato al adulto  
*Palma de Mallorca, España*

**11 de marzo de 2011**

I Congreso Síndromes Hipotónicos. Síndrome de Rett  
*Villaviciosa de Odón, España*

**Del 13 al 17 de marzo de 2011**

6<sup>th</sup> World Congress on Pediatric Critical Care  
*Sydney, Australia*

**Del 31 de marzo al 03 de abril de 2011**

II Curso Intensivo en Ecografía Pediátrica Abdominal de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica  
*Figueres, España*

**Del 7 al 9 de abril de 2011**

XVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP)  
*Gijón, España*

**Del 7 al 9 de abril de 2011**

VI Congreso Español de Lactancia Materna  
*Avila, España*

**Del 7 al 9 de abril de 2011**

VI Simposio Latinoamericano y Colombiano Enfermedades Digestivas en niños.  
*Santa Marta, Colombia*

**Del 7 al 10 de abril de 2011**

ALAPE 2011 – I Conferencia de Actualización en Pediatría  
*Panamá, Panamá*

**Del 8 al 9 de abril de 2011**

Jornadas “Modelos de abordaje de la Conflictiva Adolescente. Trabajo Clínico con Otto Kernberg y Anna María Nicolò”  
*Madrid, España*

**Del 16 al 18 de abril de 2011**

Update in Paediatric Emergencies  
*Noosa Heads, Australia*

**Del 27 al 30 de abril de 2011**

European Society for Paediatric Urology: 22<sup>nd</sup> Annual Congress of the ESPU  
*Copenhagen, Dinamarca*

**Del 28 al 30 de abril de 2011**

Congreso Sudamericano de Alergia y Asma 2011  
*Córdoba, Argentina*

# Boletín de suscripción

---

Dirección de envío Nombre y Apellidos

Dirección

Teléfono      Población

C.P.    Provincia      NIF

---

Suscríbame a:	Profesionales	Instituciones	MIR y estudiantes	Canarias Profesionales	Extranjero
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 2011

Responsable de suscripciones

MADRID, ..... de ..... de 2011